



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**SOROEPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES VIRAIS B E C NAS  
COMUNIDADES RIBEIRINHAS RESIDENTES NA REGIÃO DO LAGO DA USINA  
HIDRELÉTRICA DE TUCURUÍ, ESTADO DO PARÁ.**

**MARCELLA KELLY COSTA DE ALMEIDA**

**BELÉM**

**2012**

**MARCELLA KELLY COSTA DE ALMEIDA**

**SOROEPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES VIRAIS B E C NAS  
COMUNIDADES RIBEIRINHAS RESIDENTES NA REGIÃO DO LAGO DA USINA  
HIDRELÉTRICA DE TUCURUÍ, ESTADO DO PARÁ.**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Patologia das Doenças Tropicais, sob orientação da professora Dr<sup>a</sup> Luisa Caricio Martins.

**BELÉM**

**2012**

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –  
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

---

Almeida, Marcella Kelly Costa de.

Soroepidemiologia das hepatites virais B e C nas comunidades ribeirinhas residentes na região do lago da usina hidrelétrica de Tucuruí, Estado do Pará / Marcella Kelly Costa de Almeida; orientadora, Luisa Carício Martins. – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Hepatite por vírus. 2. Hepatite B. 3. Hepatite C. 4. Tucuruí (PA). I. Martins, Luisa Carício, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616. 3623098115

**MARCELLA KELLY COSTA DE ALMEIDA**

SOROEPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES VIRAIS B E C NAS COMUNIDADES RIBEIRINHAS RESIDENTES NA REGIÃO DO LAGO DA USINA HIDRELÉTRICA DE TUCURUÍ, ESTADO DO PARÁ.

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais sob a orientação da professora Dr<sup>a</sup> Luísa Carício Martins.

Data da defesa: 06/02/2012

Conceito: \_\_\_\_\_

Banca examinadora

---

Dr<sup>a</sup> Luisa Carício Martins  
Prof<sup>a</sup> Orientadora – Doutora em Genética e Biologia Molecular – UFPA  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/Universidade Federal do Pará

---

Dr<sup>a</sup> Hellen Thais Fuzii  
Membro avaliador – Doutora em Pediatria e Ciências - UNIFESP  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/Universidade Federal do Pará

---

Dr<sup>a</sup> Fabiola Elizabeth Villanova  
Membro avaliador – Doutora em Ciências – Universidade de São Paulo  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/Universidade Federal do Pará

---

Dr<sup>o</sup> Juarez Antonio Simões Quaresma  
Membro avaliador – Doutor em Patologia – Universidade de São Paulo  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/Universidade Federal do Pará

“O acaso favorece apenas as mentes preparadas.”

Louis Pasteur

“Que o teu trabalho seja perfeito para que mesmo depois da tua morte, ele  
permaneça.”

Leonardo da Vinci

Dedico este trabalho aos meus pais Odorico e Maria  
e ao meu marido Kemper por caminharem comigo sempre  
de mãos dadas. Mais uma etapa concluída!!!!

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre colocar as oportunidades na minha frente e pela sabedoria que me deu para saber aproveitá-las.

Aos meus familiares, em especial á minha mãe Maria que sempre se sacrificou pela nossa educação, esse é o meu retorno pra você MÃE! Ao meu pai Odorico pela dedicação incondicional e ao meu marido Kemper que sempre esteve ao meu lado desde quanto tudo isso era apenas sonho. Amo muito vocês.

A Dr<sup>a</sup> Luisa Caricio Martins, pela acolhida desde o tempo da graduação, pelas valiosas orientações que sempre me dá em tudo que fazemos juntas. Obrigada por permitir que eu faça parte deste grupo de pesquisa maravilhoso. E a caminhada continua!

Aos ribeirinhos das comunidades estudadas, sem eles nada disso seria possível. Que este trabalho possa de alguma forma contribuir para a melhoria de vida destas pessoas que tanto precisam.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais, Adenilson, Fátima, Socorro, Andrea, Renata e em especial à Amanda pela sua amizade e companheirismo de sempre.

Aos professores e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical.

Aos meus amigos Andreza, Paulo (Neruda), Helline, Siddartha, Elaine, Liliane Cruz, Oskar e Renata, Márcio e Liliane Costa, Luis e Alice, pela companhia nos momentos de folga e força nos momentos difíceis, em especial ao Rafael que foi o primeiro a me incentivar aos estudos (e veja aonde eu cheguei, mas a caminhada continua).

## RESUMO

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos que têm em comum o hepatotropismo. Epidemiologicamente, a relevância dessas doenças se deve à larga distribuição geográfica e o enorme número de indivíduos infectados, em praticamente todos os países do mundo. Para este estudo foram selecionados aleatoriamente 668 moradores das ilhas do lago da hidrelétrica de Tucuruí. Foi coletado amostras sanguíneas para pesquisa dos marcadores sorológicos HBsAg, Anti-HBc total, Anti-HBs e Anti-HCV, utilizando método imunoenzimático. Os pacientes com sorologia reativa para o HCV foram testados por biologia molecular (RT-PCR e RFLP) para a detecção dos genótipos virais. Dos 668 ribeirinhos estudados, 1,95% foram reagentes para o HBsAg, 28% para o Anti-HBc Total e 41,91% para o Anti-HBs. A presença do marcador anti-HBs isoladamente (resposta vacinal) foi observada em 25,75% dos voluntários. O marcador sorológico para o HCV foi observado em 2,24%, sendo que destes 70% apresentavam o genótipo 1. Os resultados indicam nível intermediário de endemidade nessa região para HBV e HCV. Adicionalmente a cobertura vacinal contra o HBV é baixa.

Palavras-Chaves: HBV, HCV, Ribeirinhos, Biologia Molecular.

## ABSTRACT

Viral hepatitis is a disease caused by different etiologic agents that have in common hepatotropism. Epidemiologically, the relevance of these diseases is due to the wide geographic distribution and the huge number of infected individuals in virtually every country in the world. For this study were 668 randomly selected residents of the islands of Tucuruí dam lake. We collected blood samples for research of serological markers HBsAg, anti-HBc, Anti-HBs and anti-HCV using enzyme immunoassay. Patients with reactive serology for HCV were tested by molecular biology (RT-PCR and RFLP) for detection of viral genotypes. Of the 668 coastal studied, 1.95% were positive for HBsAg, 28% for Anti-HBc Total and 41.91% for anti-HBs. The presence of the marker anti-HBs alone (vaccine response) was observed in 25.75% of the volunteers. The serological marker for hepatitis C was observed in 2.24%, and of these 70% had genotype 1. The results indicate an intermediate level of endemicity in this region for HBV and HCV. In addition to HBV vaccination coverage is low.

Key Words: HBV, HCV, Riparian, Molecular Biology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Baruch Blumberg, descobridor do HBV em 1963.....	18
Figura 2	A: Partícula infecciosa do HBV e suas estruturas. B: Partículas virais presentes nos infectados.....	20
Figura 3	Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite B.....	21
Figura 4	Pesquisadores que descobriram o vírus da hepatite C em 1989. A: Michael Houghton. B: Quin-Lim Chao. C: George Kuo. D: Daniel Bradley.....	27
Figura 5	Vírus da hepatite C e suas estruturas.....	28
Figura 6	Modelo esquemático do genoma do HCV, apresentando as regiões não codificadoras 5'NC e 3'NC; estruturais, Core (C) e do envelope E1 e E2 e não estruturais NS2, NS3, NS4, NS5a e NS5b.....	29
Figura 7	Árvore filogenética representando os tipos de 1 a 6 do HCV e seus subgenótipos.....	29
Figura 8	Estudos sobre a prevalência das hepatites B e D entre populações da América do Sul.....	34
Figura 9	A: Imagem por satélite da área do lago da UHT. B: Localização do município de Tucuruí. C: Imagem de satélite da barragem do lago da UHT.....	39
Figura 10	Mapa de localização das RDS estudada. 1: RDS Alcobaça. 2: RDS Pucuruí-Ararão.....	40
Gráfico 1	Frequência da população em estudo segundo o estado civil.....	49
Gráfico 2	A: Frequência do tipo de abastecimento de água; B: Frequência do tipo de fossa utilizada pela população em estudo.....	51
Gráfico 3	RT-PCR com os genótipos encontrados.....	55
Fluxograma 1	Evolução da infecção pelo vírus da hepatite B.....	24
Fluxograma 2	Investigação laboratorial da hepatite B.....	25
Fluxograma 3	Investigação laboratorial da hepatite C.....	32

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência da população estudada segundo faixa etária e gênero.....	49
Tabela 2	Frequência da população em estudo segundo a ocupação.....	50
Tabela 3	Frequência da população estudada segundo nível de escolaridade.....	50
Tabela 4	Frequência da população de acordo com a renda familiar mensal.....	51
Tabela 5	Prevalência dos marcadores sorológicos associados a interpretação diagnóstica do HBV.....	52
Tabela 6	Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de HBsAg.....	53
Tabela 7	Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HBc Total.....	53
Tabela 8	Distribuição quanto a faixa etária dos indivíduos susceptíveis na população estudada.....	54
Tabela 9	Distribuição quanto à idade e condição diagnóstica dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HBs.....	54
Tabela 10	Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HCV.....	55
Tabela 11	Frequência dos fatores de risco na população ribeirinha estudada.....	56
Tabela 12	Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e em fase de doença aguda, crônica ou incubação (HBsAg reagente).....	57
Tabela 13	Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e em final de fase aguda ou janela imunológica (Anti-HBc total reagente).....	58
Tabela 14	Associação dos fatores de risco entre indivíduos reagente e os não reagentes para a pesquisa de anticorpos para a hepatite C.	59

## LISTA DE ABREVIATURAS

µL: microlitro

A: âmper

AgAu: Antígeno Austrália

ALT: Alanina aminotransferase

Anti-HBc: Anticorpos contra o antígeno 'c' do vírus da hepatite B

Anti-HBe: anticorpo contra o antígeno 'e' de vírus da hepatite B

Anti-HBs: Anticorpos contra o antígeno s do vírus da hepatite B

Anti-HCV: anticorpos contra o vírus da hepatite C

AST: Aspartato aminotransferase

cDNA: DNA complementar

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DNA-HBV: DNA do vírus da hepatite B

dNTP: Desorribonucleotideo trifosfatato

DST: Doença sexualmente transmissível

Eletronorte: Centrais Elétricas do Norte do Brasil.

ELISA: *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*

HAV : Vírus da hepatite A

HBcAg: Antígeno 'c' do vírus da hepatite B

HBeAg: Antígeno 'e' do vírus da hepatite B

HBsAg: Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV : Vírus da hepatite B

HBxAg: Antígeno 'x' do vírus da hepatite B

HCV : Vírus da hepatite C

HDV : Vírus da hepatite D

HEV : Vírus da hepatite E

HGV : Vírus da hepatite G

HIV : Vírus da imunodeficiência humana

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

Kb: Kilobases

MgCl<sub>2</sub>: Cloreto de magnésio

mL: mililitros

mRNA: RNA mensageiro

nM: nanômetros

OMS : Organização das nações unidas

ORF: *Open Reading Frame*

PCR: Reação em cadeia da polimerase

RDS: Reserva de desenvolvimento sustentável

RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RNA: Ácido Ribonucleico

RT-PCR: *Reverse transcription Polymerase Chain Reaction*

TBE: Tris/Borate/EDTA

TTV : Vírus de Torque Teno

UHT: Usina hidrelétrica de Tucuruí

V: volts

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>18</b>
3.1	VÍRUS DA HEPATITE B.....	18
3.1.1	Histórico.....	18
3.1.2	Classificação, morfologia e organização genômica.....	19
3.1.3	Epidemiologia.....	22
3.1.4	Transmissão e fatores de risco.....	23
3.1.5	História natural.....	23
3.1.6	Diagnóstico.....	25
3.2	VÍRUS DA HEPATITE C.....	27
3.2.1	Histórico.....	27
3.2.2	Classificação, morfologia e organização genômica.....	28
3.2.3	Epidemiologia.....	30
3.2.4	Transmissão e Fatores de Risco.....	30
3.2.5	História Natural.....	31
3.2.6	Diagnóstico.....	32
3.3	HEPATITES VIRAIS EM COMUNIDADES ESPECIAIS.....	33
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
5.1	CASUÍSTICA.....	37
5.1.1	Desenho do estudo.....	37
5.1.2	Caracterização da amostra.....	37
5.1.3	Crterios de Inclusão e Exclusão.....	38
5.1.4	Local do estudo.....	38
5.1.5	Aspectos Éticos.....	41
5.2	MÉTODOS LABORATORIAIS.....	41
5.2.1	Coleta de material biológico.....	41
5.2.2	Diagnóstico sorológico das hepatites virais.....	41
5.2.2.1	Procedimentos para a determinação do antígeno de superfície HBsAg.	42
5.2.2.2	Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBc total.....	43

5.2.2.3	Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBs.....	43
5.2.2.4	Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HCV.....	44
<b>5.2.3</b>	<b>Diagnóstico molecular.....</b>	<b>45</b>
5.2.3.1	Extração e isolamento do material genético do HCV.....	45
5.2.3.2	Reação em cadeia da polimerase – PCR.....	45
5.2.3.3	Determinação do genótipo viral.....	46
5.3	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	47
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
6.1	Análise sócio-epidemiológica da população.....	48
6.2	Prevalência dos marcadores sorológicos para as hepatites B e C.....	52
6.3	Fatores de risco associados as condições diagnósticas.....	55
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>65</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos que têm em comum o hepatotropismo. Tem distribuição universal e são consideradas um grave problema de saúde pública. No Brasil há grande variação regional na prevalência da cada hepatite viral. O número de pessoas infectadas é incerto, relacionado geralmente a alguns estados e municípios brasileiros. A identificação dos agentes causadores das hepatites, cuja detecção requer técnicas laboratoriais complexas e de elevado custo como a biologia molecular, é realizada de maneira insuficiente (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; MELLO et al, 2007; MORAES et al, 2010).

Existem cinco tipos de hepatites virais de importância médica: vírus da hepatite A (HAV), hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), hepatite D (HDV) e hepatite E (HEV), além de outros agentes cujos potenciais patogênicos não estão ainda bem definidos e são diagnosticados como hepatite não A-E. Recentemente, com a busca de agentes causadores de tais casos, foram identificados o vírus da hepatite G (HGV) e o vírus de Torque Teno (TTV). Porém, uma relação causal entre infecção por esses vírus e hepatopatias ainda não está bem estabelecida (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; OLIVEIRA et al, 2005; ABREU, 2007). As hepatites virais apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; BRASIL, 2008).

A grande importância das hepatites não se limita ao enorme número de pessoas infectadas; estende-se também às complicações das formas agudas e crônicas, complicações essas que determinam uma ampla variedade de apresentações clínicas, sendo de portador assintomático, hepatite aguda ou crônica, até cirrose e carcinoma hepatocelular (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; FERREIRA e SILVEIRA, 2006).

Contudo, das hepatites virais conhecidas, as mais importantes para a saúde pública são, inquestionavelmente, as causadas pelo HBV e HCV. Isto se deve à combinação de dois fatores, um de natureza epidemiológica e outro de natureza clínica. Epidemiologicamente, a relevância dessas doenças deve-se à larga distribuição geográfica e o enorme número de indivíduos infectados, em praticamente todos os países do mundo. Do ponto de vista clínico, ambas apresentam um

potencial para cronificação, estando intimamente associadas ao aparecimento de graves afecções hepáticas, destacando-se a cirrose e o carcinoma (OLIVEIRA et al, 2005; SUNBUL e LEBLEBICIOGLU, 2005; XIA et al, 2008).

O Ministério da saúde criou, em 5 de fevereiro de 2002, o programa Nacional para prevenção e o controle das hepatites virais, com o intuito de contribuir para o aprimoramento de ações de saúde relacionadas às hepatites virais (FERREIRA e SILVEIRA, 2004).

Além disso, notável atenção se tem dado aos portadores das hepatites virais co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), em virtude destes vírus hepáticos apresentarem similaridades em suas rotas de transmissão, principalmente no que se refere à via parenteral e sexual. Nos co-infectados, a progressão da doença ocasionada principalmente por HBV e HCV é mais agressiva com alto nível de viremia, como também, há um risco maior de associação desses agentes hepáticos com a cirrose e/ou hepatocarcinoma (CAVALHEIRO et al, 2009).

## 2 JUSTIFICATIVA

As infecções sub-clínicas por HBV podem evoluir à cronicidade, principalmente ao ocorrerem em idade precoce, sendo que em poucas ocasiões esta etiologia é suspeitada. A existência de 350 milhões de portadores crônicos do HBV no mundo – permanentes reservatórios de transmissão da infecção – justifica o investimento em pesquisas que possam contribuir para o melhor entendimento da distribuição contemporânea desta pandemia (LIOU et al, 2008; PATIENT et al, 2007). Aliados à sua gravidade e magnitude, encontram-se o custo ainda elevado e a limitada eficácia da terapêutica de portadores crônicos. Agravando ainda mais este quadro epidemiológico, associa-se ao HBV o vírus defectivo delta que eleva a letalidade por formas fulminantes da hepatite B, além de acelerar o curso, aumentar a frequência das formas crônicas e reduzir a resposta ao tratamento (ALBERTI et al, 2002; NUNES et al, 2007).

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) consideram a existência de 180 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C no mundo, sendo que 80 a 85% dos casos podem evoluir à cronicidade, ocupando atualmente o primeiro lugar entre as causas de transplante hepático (GOLÇALVES et al, 2008; MARQUESINI et al, 2008).

A UHT entrou em operação em 10 de novembro de 1984 e trouxe uma série de transformações para a região com influência direta e indireta ao empreendimento. A etapa posterior à construção foi marcada pelo enchimento do reservatório hidráulico, ação exercida de forma gradual e dolorosa para a comunidade local que foi deslocada. Desde 06 de setembro de 1984, o lago começou a ser formado e em 266 dias (30 de maio de 1985) já havia atingido a cota de 72 metros, prevista para a primeira etapa. O reservatório tinha uma previsão de inundação de uma área máxima de 1630 km<sup>2</sup>, mas a superfície final inundada acabou sendo bem maior: 2850 km<sup>2</sup> (ampliada para 3007 km<sup>2</sup> na segunda etapa). Com cerca de 2875 km<sup>2</sup> de extensão, o lago artificial UHE Tucuruí é um dos maiores do mundo e em decorrência de sua formação, inúmeras ilhas surgiram, que começou a ser ocupada efetivamente a partir de 1986 (dois anos após a inauguração da usina hidrelétrica). Algumas famílias já habitavam as margens do Rio Tocantins e seus afluentes desde 1982. Quando houve a inundação, transferiram-se para os locais não inundados, alguns transformados em

ilhas. Entre 1988 e 1992 chegaram às ilhas 60% dos seus ocupantes, sendo comum a relação de parentesco entre eles. A RDS Alcobaça apresentava uma população em torno de 2.677 moradores, enquanto que a RDS Pucurui-Ararão apresentava uma população de 1.389 moradores (ARAÚJO, 2008; JATOBÁ, 2006).

Com a diminuição do pescado na região a jusante da barragem devido a água desta área conter baixa quantidade de oxigênio, alguns pescadores foram atraídos para a região das ilhas devido o aumento da piscosidade no reservatório e assim começaram a adentrar, construindo abrigos temporários nos períodos de pesca. Com isso alguns vieram a se instalar de forma definitiva e passaram a desenvolver atividades como lavoura, criação de animais, extrativismo vegetal e a caça. Esses fatores contribuíram para que uma população em busca de meios de sobrevivência afluísse para as ilhas, mesmo não havendo ali um suporte mínimo de infra-estrutura para ocupação humana (JATOBÁ, 2006).

Apesar do crescente reconhecimento da importância da Amazônia como fonte de recursos naturais renováveis e de biodiversidade, o caboclo continua sendo esquecido e poucas pesquisas acadêmicas, principalmente no Brasil, focam o assunto. A saúde é a maior reivindicação e a questão mais urgente das comunidades amazônicas. O sistema público de saúde local é mal aparelhado e funciona com capacidade esgotada, com pouco alcance na área rural em função de grandes distâncias, dificuldades de comunicação e transporte.

Com cerca de 1660 ilhas e com cerca de 6500 habitantes no grande lago da UHT fica claro a necessidade de estudos nessa região que avaliem as condições de vida desses ribeirinhos, a realidade quanto às hepatites virais nessas comunidades, obtenção de informações epidemiológicas que demonstrem os principais problemas enfrentados nesta região e assim auxiliar no melhoramento do acesso a atenção primária de saúde.

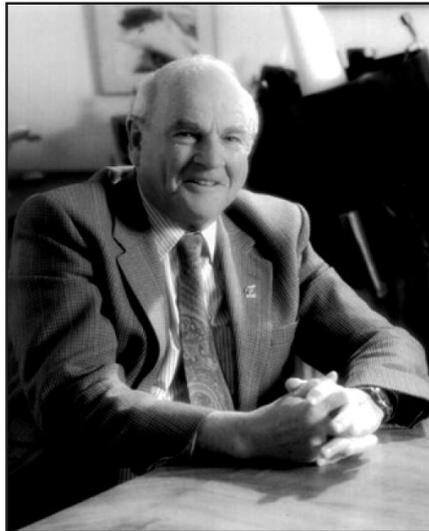
A relevância de pesquisas sobre estes agravos pode ser justificada ainda pela necessidade de subsidiar estratégias de prevenção e controle, como a vacinação contra a hepatite B, a redução de danos entre usuários de drogas e de embasar decisões sobre a aquisição e uso de esquemas terapêuticos mais eficazes, seguros e eficientes.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 VÍRUS DA HEPATITE B.

##### 3.1.1 Histórico

Em 1963, o geneticista americano Baruch Blumberg (figura 1) identificou no soro de um paciente transfundido, o antígeno Austrália (AgAu), que posteriormente, em 1971, seria renomeado com o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (ALTER, 2003; BLUMBERG, 2003).



**Figura1:** Baruch Blumberg, descobridor do HBV em 1965.  
Fonte: FONSECA, 2010.

O vírus da hepatite B foi o primeiro vírus humano patogênico a ser seqüenciado, e em 1972 foi descrito um novo antígeno distinto de HBsAg, sendo denominado de antígeno “e” do vírus da hepatite B (HBeAg) e presenciou-se também o seu anticorpo correspondente (Anti-HBe) (MAGNIUS , ESPMARK, 1972; HADZIYANNIS et al, 1983; BLUMBERG, 2003).

A primeira publicação sobre a presença do HBsAg no Brasil deu-se em 1970 por Salzano e Blumberg. Em 1973, estudos realizados na região Amazônica Brasileira revelaram pela primeira vez a presença do antígeno entre população na

zona rural do estado do Amazonas (SALZANO , BLUMBERG, 1970; BENSABATH e BOSHELL, 1973).

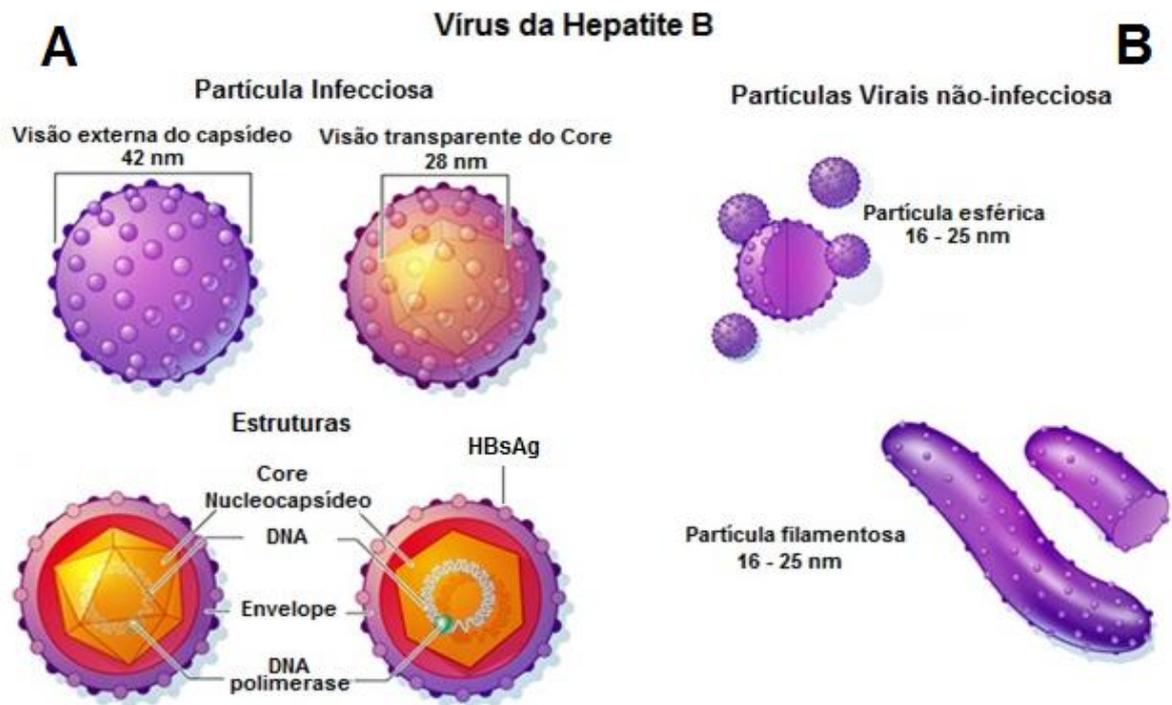
Com a confirmação da descoberta do HBV, pesquisadores como Samuel Krugman, iniciaram estudos relacionados a uma possível vacina capaz de prevenir a doença (KRUGMAN, 1971). Em 1981 foi registrada a primeira vacina contra o HBV, que em 1986 foi substituída por uma vacina produzida por engenharia genética, até hoje utilizada. Entre 1990 a 1992, nos diversos estados da região Amazônica, a vacina contra o HBV foi integrada no programa nacional de imunização (BLUMBERG, 2006; FONSECA, 2007; 2010).

Pela descoberta do HBV em 1965, Blumberg recebeu em 1978, o prêmio Nobel de Medicina por ser considerado como um dos fatos mais importantes da medicina do último século. Porém, a história da hepatite B está longe do fim, pois o número de portadores crônicos ainda continua em ascensão mesmo com a existência de uma vacina há mais de 20 anos (FONSECA 2010).

### **3.1.2 Classificação, Morfologia e Organização Genômica**

O HBV é um vírus pertencente ao gênero *Orthohepnavirus* e a família *hepadnaviridae*, tendo com hospedeiro natural o homem, porém vírus similares constituídos de DNA foram isolados em primatas e aves. O vírus circula primeiramente no sangue e replica-se nos hepatócitos em torno de  $10^{11}$  (100.000.000.000 cópias m/l) vezes por dia. Apesar dos *hepadnaviridae* ter preferências por células hepáticas, partículas do DNA viral foram observadas nos rins, pâncreas e células mononucleares. (KARAYIANNIS, 2003; FONSECA, 2007).

Três tipos de partículas relacionadas ao HBV podem estar presentes nos indivíduos infectados: partículas filamentosas, partículas esféricas e partículas completas (vírion) também chamadas de partículas de Dane (figura 2).



**Figura 2:** **A:** Partícula infecciosa do HBV e suas estruturas. **B:** Partículas virais presentes nos infectados. Fonte: <http://www.uwcreative.com/portfolio.html> (modificado).

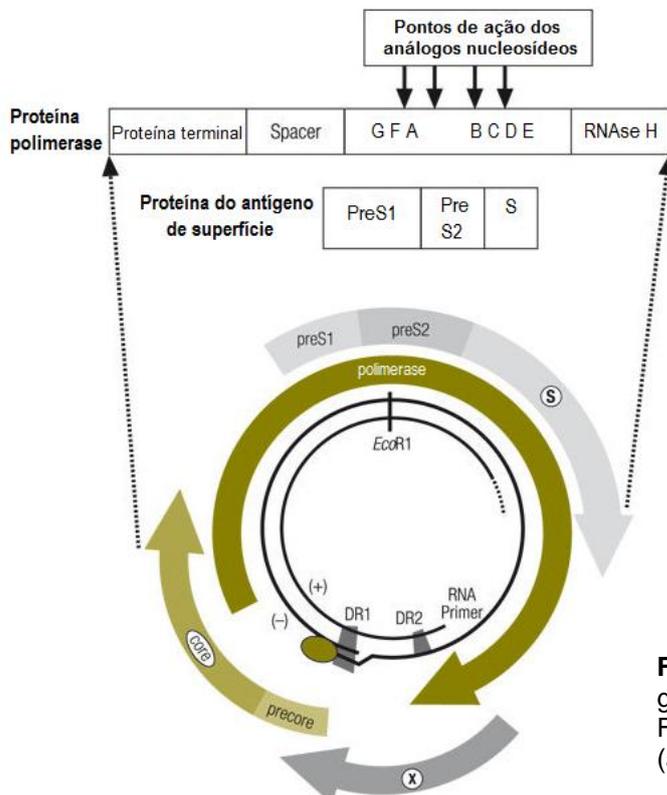
As partículas filamentosas e as esféricas medem entre 16 nM a 25nM de diâmetro, são formadas por envelope lipoprotéico, e pelo antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), não são infecciosas e estão presentes em grande quantidade no soro. Já as partículas de Dane medem entre 42nM e 45nM, representam toda a estrutura viral do HBV e são infectantes (EL KHOURI e SANTOS, 2004; NUNES et al, 2007 LIOU et al, 2008). É composta por um envelope exterior que consiste no antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em uma bicamada lipídica, que envolve o nucleocapsídeo (core) na qual se situa o genoma viral. (KARAYIANNIS, 2003; FONSECA, 2010).

O HBsAg por ser um antígeno de superfície é o primeiro marcador sorológico detectável, sendo este de extrema importância no diagnóstico da hepatite B. O HBcAg é o antígeno do core ou nucleocapsídeo. O core apresenta simetria icosaédrica, mede aproximadamente 25nM a 28nM e contém o ácido nucléico, a DNA polimerase e outra partícula antigênica, o HBeAg (figura 2). Já o HBeAg é utilizado como um marcador da replicação ativa e infecciosidade do HBV. A função biológica do HBeAg no ciclo de vida do HBV é controversa, todavia, a presença sérica deste

antígeno entre portadores do HBV (HBsAg<sup>+</sup>) teria uma importância fundamental na história natural da hepatite crônica B (COLSON et al, 2007; FONSECA, 2007; PATIENT et al, 2007).

Todo o genoma do HBV é codificante, possuindo quatro seqüências de leitura aberta (ORFs) conhecidas como pré-S/S, pré-C/C, P e X. A ORF pré-S/S inclui as regiões pré-S1, pré-S2 e S, sendo responsável pela síntese de proteínas que formam o HBsAg. A ORF pré-C/C é responsável pela síntese de HBcAg e HBeAg. A seqüência X é responsável pela síntese de HBxAg, e, por fim, o gene P que codifica uma enzima com atividade de DNA-polimerase, transcriptase reversa e de RNase (figura 3) (KARAYIANNIS, 2003; FONSECA, 2007; PATIENT et al, 2007; YAN et al, 2008).

O HBV apresenta replicação diferencial, penetrando no núcleo das células hepáticas e multiplicando-se em grande número utilizando a maquinaria celular do hospedeiro para formar seu próprio mRNA, utilizado na síntese das proteínas virais. Posteriormente, com o auxílio da enzima transcriptase reversa, este vírus produz o seu próprio DNA, utilizando o RNA sintetizado anteriormente (HATZAKIS et al, 2006; FONSECA, 2007; MELLO et al, 2007; SUNG et al, 2008).



**Figura 3:** Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite B.  
Fonte: [www.who.int/bulletin/volumes/88](http://www.who.int/bulletin/volumes/88)  
(adaptado)

Apresentando uma diversidade viral complexa, o HBV apresenta diferentes genótipos e subgenótipos. Atualmente, o HBV é dividido em oito genótipos (A, B, C, D, E, F, G, H) que estão associados com diferentes mutações nas regiões dos genes pré-core e promotor core basal (KIDD et al, 2002; SUNG et al, 2008; YAN et al, 2008). Além disso, os genótipos são subdivididos em subgenótipos, cuja nomenclatura utiliza números - 1, 2, 3, etc. Estudos recentes sugerem que os genótipos possam influir na gravidade da doença e na resposta ao tratamento (LOK, McMAHON, 2007; McMAHON, 2009).

### 3.1.3 Epidemiologia

As infecções sub-clínicas pelo vírus da hepatite B (HBV) podem evoluir à cronicidade, principalmente ao ocorrerem em idade precoce. O HBV é uma das infecções mais comuns, pois estima-se a existência de 350 a 400 milhões de portadores crônicos no mundo, tendo estes, o risco de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. Contudo as taxas de incidência das complicações desta infecção variam muito ao redor do mundo, pois vários fatores podem influenciar essas taxas. Diante deste quadro epidemiológico, é justificado o investimento em pesquisas que possam contribuir para o melhor entendimento da distribuição contemporânea desta pandemia (MELLO et al, 2007; AQUINO et al, 2008; HADDAD et al, 2010).

A prevalência da infecção tem grandes variações geográficas, sendo de 3% na América do sul, e no Brasil, a distribuição é heterogênea sendo considerada na região amazônica, uma alta prevalência (FIGUEIREDO et.al, 2008; DÉNY e ZOULIM, 2010). Os estudos epidemiológicos relacionados com a distribuição do HBV em populações são, geralmente, relacionados a grupos específicos como doadores de sangue e gestantes (MIRANDA et.al, 2004). Um milhão de pessoas morrem anualmente em consequência da hepatite B crônica (FONSECA, 2007).

Aliados à sua gravidade e magnitude, encontram-se o custo ainda elevado e a limitada eficácia da terapêutica de pacientes crônicos (ALBERTI et al, 2002). Agravando ainda mais este quadro epidemiológico, associa-se ao HBV o vírus defectivo delta, que eleva a letalidade por formas fulminantes da hepatite B, além de acelerar o curso, aumentar a frequência das formas crônicas e reduzir a resposta ao

tratamento (FONSECA, 2007). Estima-se a ocorrência anual de 600 mil mortes relacionadas à hepatite B (MORAES et al, 2010).

#### **3.1.4 Transmissão e Fatores de risco.**

A transmissão do HBV pode se dá horizontalmente através de contato com fluidos orgânicos contendo vírus, de modo especial com sangue, sêmem e saliva. A transmissão vertical ocorre através da passagem do vírus da mãe diretamente para o recém nascido no parto (FERREIRA, 2000; AQUINO et al, 2008).

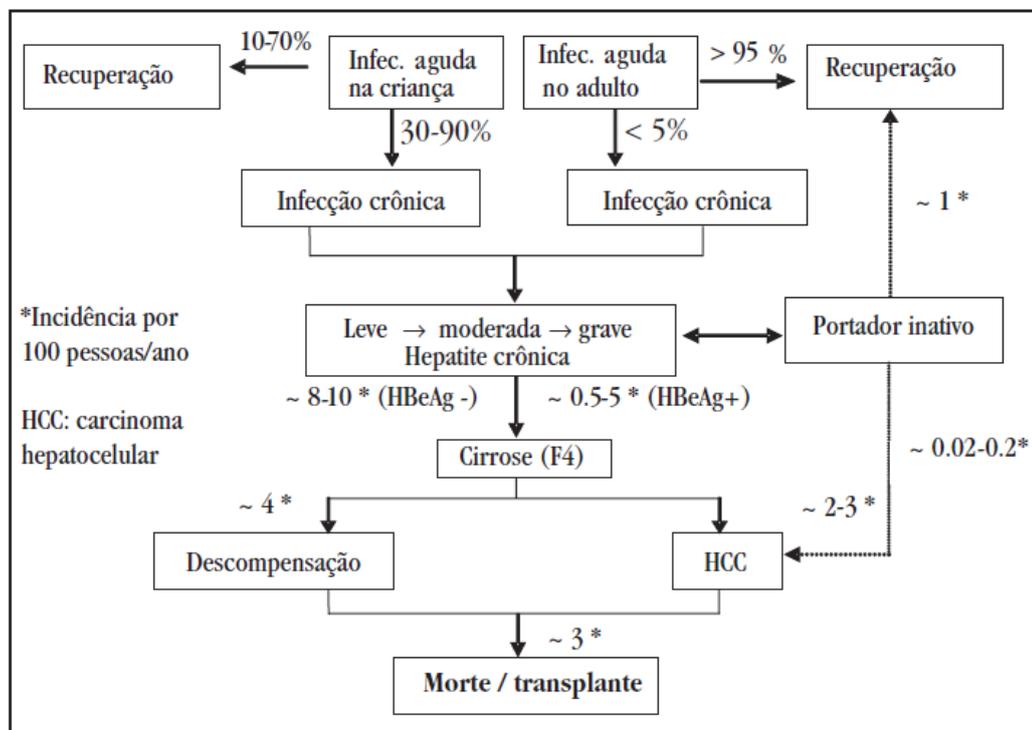
Certos grupos populacionais são considerados de alto risco para aquisição da hepatite pelo vírus B, entre eles incluem profissionais de saúde das áreas médico-odontológicas, hemodialisados, prostitutas, homossexuais masculinos, hemofílicos, toxicômanos. Agulhas contaminadas utilizadas em procedimentos como acupuntura, tatuagens ou aplicação de *piercing* também são fontes de contaminação (FERREIRA, 2000; FIGUEIREDO et al, 2008).

#### **3.1.5 História Natural**

O HBV pode causar doença hepática aguda ou crônica. Tem um período de incubação de 45 a 180 dias e alguns indivíduos desenvolvem quadro de hepatite aguda na maioria das vezes subclínica e anictérica. Admite-se que a infecção aguda pelo HBV evolui para a cura em 90% a 95% dos casos. Os outros 5% a 10% restante tornam-se portadores crônicos (FERREIRA, 2000; BRASIL, 2008; SHELDON , SORIANO, 2008; DÉNY , ZOULIM, 2010)

A história natural da hepatite B crônica é dinâmica e compreende três fases distintas. A fase de tolerância imunológica, sendo caracterizada pela positividade do HBsAg e do HBeAg, de altos níveis de carga viral (DNA-HBV), aminotransferases normais (ALT, AST) e atividade necroinflamatória discreta com fibrose ausente ou mínima à biópsia hepática. Na segunda fase ocorre a reação imunológica, sendo caracterizada por níveis séricos de DNA-HBV menos elevados, aumento das aminotransferases e na biópsia, a atividade necroinflamatório se apresenta de moderada a grave com rápida progressão para fibrose. A terceira fase é conhecida

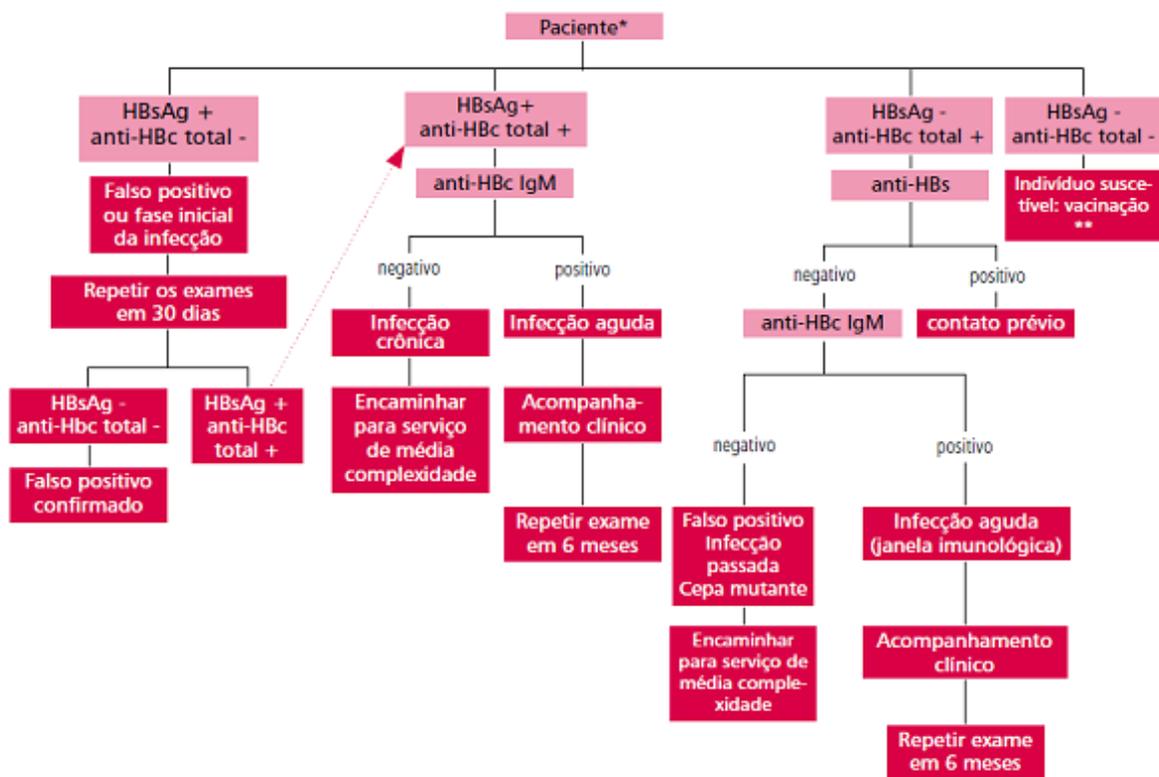
como não replicativa (portador inativo do HBV) sendo caracterizada pela presença no soro do HBsAg e anti-HBe, títulos baixos ou indetectáveis do DNA-HBV, aminotransferases normais, mínima ou nenhuma atividade necroinflamatória na biópsia e boa evolução a longo prazo com, baixo risco de desenvolvimento da cirrose e hepatocarcinoma. Alguns pacientes podem, depois de períodos variáveis, soroconverterem para anti-HBs, resolvendo a infecção de forma definitiva (Fluxograma 1) (FERREIRA , BORGES, 2007; FONSECA, 2007, VERDUGO et al, 2008; DÉNY e ZOULIM, 2010). A reativação do HBV é considerada por alguns autores com a quarta fase de infecção, também denominada de fase de reativação. Todavia, considera-se a reativação do HBV como um fenômeno biológico característico dos *hepadnavirus*. A reativação do vírus B caracteriza-se pelo reaparecimento da atividade necroinflamatória do fígado em pessoas que sejam portadoras inativas do HBV ou que tenham recebido diagnóstico de hepatite B resolvida (infecção prévia pelo HBV, sem sinais virológicos, bioquímicos ou evidência histológica de doença ativa viral) (FERREIRA , BORGES, 2007; FONSECA, 2007).



**Fluxograma 1:** Evolução da infecção pelo vírus da hepatite B. Fonte: FERREIRA , BORGES, 2007.

### 3.1.6 Diagnóstico

Os exames específicos para o diagnóstico das hepatites virais são os sorológicos e os de biologia molecular (Fluxograma 2) (BRASIL, 2008). Na infecção primária pelo HBV, detecta-se o HBsAg como o primeiro marcador sorológico após um período de 4 a 12 semanas e concomitantemente o HBeAg que torna-se indetectável após 15 dias, seguidos pelo anticorpo contra o antígeno central (Anti-HBc IgG e IgM) (FONSECA, 2007).



**Fluxograma 2:** Investigação laboratorial da hepatite B. Fonte: BRASIL, 2008.

Com a resolução da infecção pelo HBV, os antígenos virais HBsAg e HBeAg desaparecem da circulação e o anti-HBs começa a ser detectado no soro. Após a resolução, alguns pacientes, mesmo sendo anti-HBs positivos tem títulos positivos para o DNA viral por um longo período ou por toda vida (FONSECA, 2007).

A persistência do antígeno viral HBsAg no soro por mais de 6 meses indica infecção crônica (FONSECA, 2007). Abaixo estão descritas as interpretações dos marcadores sorológicos para hepatite B aguda e crônica (quadro 1).

Os testes de biologia molecular são utilizados para detectar a presença do DNA viral. Os testes podem ser qualitativos, indicando a presença ou ausência do vírus na amostra, quantitativo quando indicam a carga viral que o paciente apresenta ou de genotipagem indicando qual o genótipo do vírus. Na prática os exames de biologia molecular são utilizados para suspeita de cepas mutantes (mutação pré-core e YMDD) e no monitoramento terapêutico. Para a realização dos testes de biologia molecular existem várias técnicas. A definição vai depender da informação clínica que se quer obter (BRASIL, 2008).

**Quadro1:** Interpretação dos marcadores sorológicos para hepatite B aguda e crônica. Fonte: Adaptado de BRASIL, 2008.

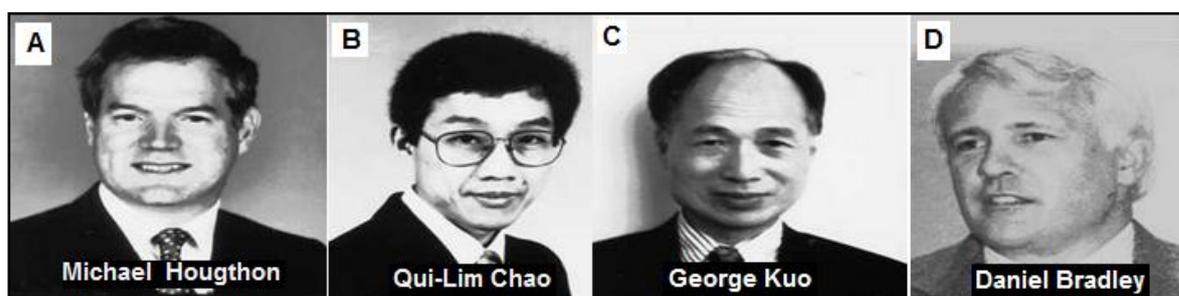
MARCADOR	SIGNIFICADO
HBsAg	Primeiro marcador que aparece na hepatite aguda. Declina à níveis indetectáveis em até 24 semanas. A presença depois deste período é indicativo de hepatite crônica.
Anti-HBc IgM	Marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após infecção.
Anti-HBc Total	Representa contato prévio com o vírus. Marcador presente nas infecções aguda pela presença do IgM e na crônica pela presença do IgG.
HBeAg	Marcador de replicação viral. Na hepatite crônica está presente enquanto ocorrer alta replicação. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg e sua presença indica redução ou ausência de replicação, exceto nas cepas com mutação pré-core.
Anti-HBs	Anticorpo que confere imunidade. Presente após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas.

## 3.2 VÍRUS DA HEPATITE C

### 3.2.1 Histórico

Nos primeiros anos da década de 80, Daniel Bradley e colaboradores, identificaram a partir de um estudo experimental em primatas a presença de um agente infectivo com 60nm de diâmetro, revestido de um invólucro lipoproteico e com genoma constituído de RNA. Inicialmente classificaram como sendo da família *Togaviridae* e era transmitido por sangue e hemoderivados (BRADLEY et al, 1985).

Após 6 anos de investigações (1982-1988), Quin-Lim-Chao, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghthon (figura 4), em 1989 identificaram o genoma do agente viral responsável por 80% a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B, sendo tal agente denominado vírus da hepatite C. Neste mesmo ano foi desenvolvido por George Kuo e colaboradores um teste sorológico para detecção dos anticorpos contra a infecção pelo HCV. A partir da descoberta, vários artigos foram publicados em vários lugares, revelando a presença do Anti-HCV em pacientes com hepatite pós-transfusional aguda e com hepatite crônica, assim como em pacientes pertencentes a grupos de risco (HOUGHTON, 2009; CHOO et al, 1989; KUO et al, 1989; ALTER et al, 1989).

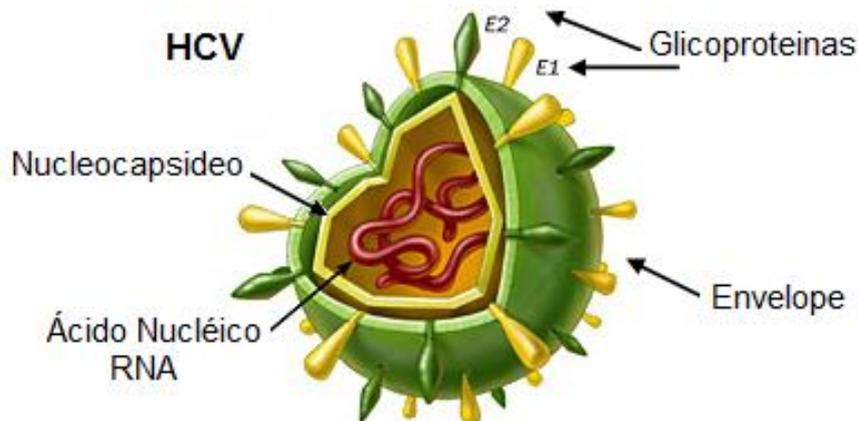


**Figura 4:** Pesquisadores que descobriram o vírus da hepatite C em 1989. A: Michael Houghthon. B: Quin-Lim Chao. C: George Kuo. D: Daniel Bradley. Fonte: FONSECA, 2010.

O grupo descobridor do vírus da hepatite C publicou recentemente trabalhos descrevendo o emprego experimental de uma vacina contra HCV em chimpanzés, sendo os resultados considerados bastante promissores pelos autores (FONSECA, 2010).

### 3.2.2 Classificação, Morfologia e Organização Genômica

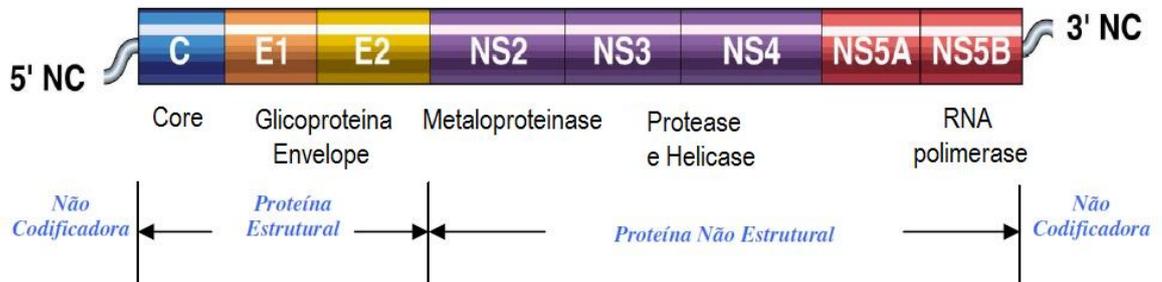
Pertencente a família *Flaviridae* e ao gênero *Hepacivirus*, o HCV é constituído por uma cadeia simples de RNA, de sentido positivo, a qual contém um único e extenso marco de leitura ORF (*open reading frame*) flanqueado por regiões terminais não codificantes (figura 5). Este ORF codifica uma única poliproteína precursora com porção N-terminal composta por proteínas estruturais (capsídeo, envelope) e porção C-terminal, composta por diversas proteínas não estruturais (NS) (BALSANO , ALISI, 2007; CHEVALIEZ , PAWLITSKY, 2007; PERONI, 2007).



**Figura 5:** Vírus da hepatite C e suas estruturas.  
Fonte: <http://www.hopkins-gi.org> (adaptado)

O genoma do vírus da hepatite C apresenta tamanho aproximado de 9,5kb, sendo que a poliproteína codificada pelo ORF acima citado varia de 3010 a 3033 aminoácidos. Esta proteína precursora é clivada por proteases específicas do próprio vírus assim como também do hospedeiro, em pelo menos dez proteínas estruturais e não-estruturais. As proteínas estruturais, localizadas no extremo N-terminal, são a proteína do capsídeo viral e as proteínas E1 e E2. A proteína do capsídeo compõe o nucleocapsídeo viral, enquanto que as proteínas E1 e E2 são glicoproteínas transmembranas e constituem o envelope viral. O restante da poliproteína é formado por diversas proteínas virais NS (não-estruturais), denominadas p7 (NS1), NS2, NS3,

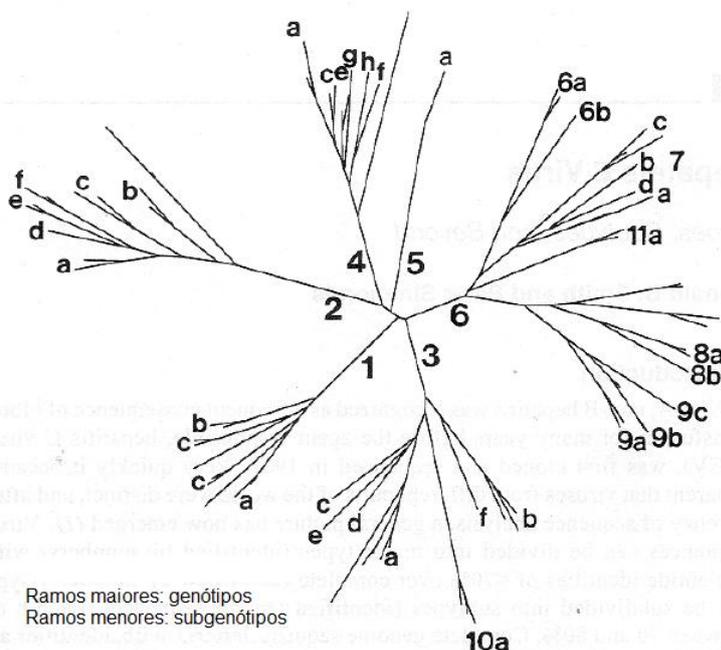
NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B, que apresentam diferentes funções no ciclo de replicação viral (figura 6) (PERONI, 2007).



**Figura 6:** Modelo esquemático do genoma do HCV, apresentando as regiões não codificadoras 5'NC e 3'NC; estruturais, Core (C) e do envelope E1 e E2 e não estruturais NS2, NS3, NS4, NS5a e NS5b. Fonte: CAVALHEIRO, 2004 (adaptado).

O genoma do HCV apresenta padrões distintos de variabilidade e heterogeneidade ditados pelas funções do próprio vírus e pela pressão imunológica do hospedeiro e as regiões mais conservadas são as NS4 e Core e a que apresenta o maior grau de variação é E2, sendo esta utilizada para estudos de quisespecies (CAVALHEIRO, 2004).

A partir de estudos de variabilidade genética, classificou-se o HCV em 6 principais genótipos e vários subgenótipo (SILVA et al, 2006; LOPES et al, 2009). Entre aqueles considerados de um mesmo subgenótipo, o grau de similaridade varia entre 75% a 86%. Os genótipos são identificados por numerais arábicos e os subgenótipos por letras (figura 7) (CAVALHEIRO, 2004; LAMPE et al, 2010).



**Figura 7:** Árvore filogenética representando os tipos de 1 a 6 do HCV e seus subgenótipos. Fonte: CAVALHEIRO, 2004.

### 3.2.3 Epidemiologia

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) consideram a existência de 170 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) no mundo, sendo que 80% a 85% dos casos podem evoluir à cronicidade (BARTH et al, 2006; GALPERIM et al, 2006; CIORLIA , ZANETTA, 2007).

A infecção pelo HCV tem distribuição universal e suas altas taxas de prevalência estão relacionadas com os chamados grupos de risco (CIORLIA , ZANETTA, 2007). Não se conhece com precisão, a prevalência no Brasil, porém relatos em diversas áreas sugerem que ela esteja entre 1% a 2% da população geral (FERREIRA , SILVEIRA, 2004).

Estudo analisando as regiões brasileira demonstram uma prevalência de 0,9% a 2,4% para região norte, 1,7% a 3,4% para região nordeste, 1,0% a 1,4% para a região centro-oeste, 0,8% a 2,8% para a região sudeste e 1,1% a 2,1% para a região sul (CAMPIOTTO et al, 2005).

Estudos epidemiológicos moleculares descrevem que os diferentes genótipos do HCV são encontrados com distinta distribuição geográfica. Os genótipos 1, 2, e 3 além de predominarem no Brasil, estão presentes também em países como China, Estados Unidos, Europa, Japão, Taiwan e Tailândia, o genótipo 4 predomina na África Central e Egito, já os genótipos 5 e 6 são mais frequentes na África do Sul e sudeste asiático. No Brasil, são encontrados raramente os genótipos 4 e 5. (DORE et al, 2003; SIMMONDS, 2004; SHUSTOV et al, 2005; BEZERRA et al, 2007; PARANÁ et al, 2007; ESTEBAN et al, 2008).

### 3.2.4 Transmissão e Fatores de Risco

A transmissão do vírus se dá principalmente de forma parenteral, compondo assim o grupo de risco pessoas usuárias de drogas intravenosas e inaladas, hemodialisados, hemofílicos, presidiários, profissionais de saúde e transfundidos antes de 1992. Outras formas de contaminação são procedimentos cirúrgicos e odontológicos, acunpuntura, tatuagens e *piercing*. A transmissão sexual é pouco eficiente, porém é indicado o uso de preservativos principalmente para indivíduos com múltiplos parceiros. Os índices de contaminação do parceiro sexual variam em

torno de 6% a 10% (STRAUSS, 2001; FAGUNDES et al, 2008; AQUINO et al, 2008; BRASIL, 2008).

A transmissão intra-familiar é muitas vezes considerada e mencionada como um fator de confusão quando ela está relacionada com a transmissão entre os casais, pois se deve considerar que higiene pessoal, tais como compartilhamento de lâminas de barbear descartáveis, escova de dente, alicates de unha são importantes fatores de risco para transmissão do HCV entre os familiares (FAGUNDES et al, 2008).

Evidências convincentes sobre a transmissão sexual requerem uma história de convivência com atividade sexual, ausência de outras oportunidades para infecção e evidências genéticas do vírus, mostrando que ambos parceiros estão infectados por vírus de sequências genômicas muito próximas (CAVALHEIRO, 2004).

### **3.2.5 História Natural**

A história natural exata da hepatite C permanece desconhecida, em decorrência da dificuldade de definir dados prospectivos, início de infecção e doença e a multiplicidade de co-fatores capazes de influenciar a progressão da doença (STRAUSS, 2001; VASCONCELOS et al, 2006).

Seu período de incubação é de 5 a 10 semanas, o que torna difícil o diagnóstico precoce da doença, principalmente por testes sorológicos e clinicamente a fase aguda da infecção é assintomática (DE-PARIS et al, 2000; PERONE, 2007).

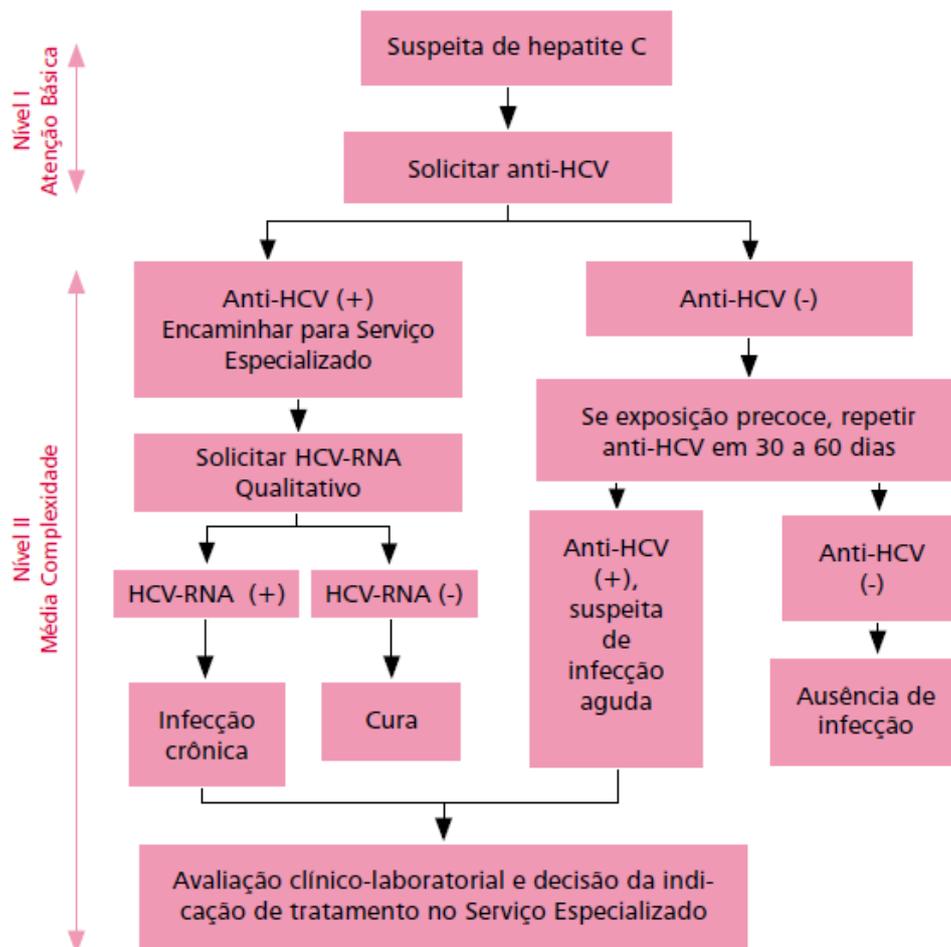
O HCV tem como característica a habilidade de evadir do sistema imunológico do hospedeiro infectado e, a viremia, persiste em 85% a 90% dos infectados, sendo que 70% deste desenvolvem em um período de 20 a 30 anos algum grau de lesão hepática crônica e potencial para progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (VASCONCELOS et al, 2006; BRASIL, 2008).

A longa evolução da doença, a carga viral elevada, a ausência de alterações enzimáticas e alterações histológicas mínimas ou ausentes constituem dados clínicos. Fatores relacionados ao vírus, como carga viral e genótipos podem influenciar na evolução da hepatite crônica pelo HCV (STRAUSS, 2001).

### 3.2.6 Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite é primeiramente baseado em testes sorológicos com detecção de anticorpos contra o vírus por método imunoenzimático (figura 10). A confirmação do diagnóstico é realizada por meio de testes de detecção de ácido nucléico do HCV. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é considerada padrão ouro para diagnóstico desta infecção (DE-PARIS et al, 2000; SILVA et al, 2006; GARCIA et al, 2008).

A caracterização molecular a partir dos genótipos e sub-genótipos do HCV, são importantes na orientação da resposta ao tratamento e prognóstico da doença (DE-PARIS et al, 2000; CODES et al, 2003).



**Fluxograma 3:** Investigação laboratorial da hepatite C.  
Fonte: BRASIL, 2008.

### 3.3 HEPATITES VIRAIS EM COMUNIDADES ESPECIAIS.

Os indígenas, ribeirinhos e quilombolas são considerados como populações especiais. Nestas comunidades existem poucos estudos soroepidemiológicos sobre prevalência de hepatites virais. Entretanto, segundo autores, existe uma prevalência variável de ambos os vírus nessas comunidades que pode estar vinculada, principalmente, a fatores ambientais, geográficos e epidemiológicos, em especial o contato com populações circunvizinhas (FERREIRA , SILVEIRA, 2006; CIORLIA , ZANETTA, 2007; AQUINO et al, 2008).

Desde 1950, a maioria dos estudos realizados entre populações da América do Sul, principalmente em algumas áreas da Amazônia brasileira, venezuelana, colombiana, peruana e equatoriana, tem relatado alta prevalência de infecção e doença ocasionada pelo HBV (NUNES et al, 2007; PAULA et al 2001). Na década de 50, formas incomuns e graves de hepatite foram observadas nestas comunidades. Nos estudos desenvolvidos por Bensabath e Dias (1983), Bensabath e Soares (1986), Bensabath e colaboradores (1987) e Fonseca e colaboradores (1988), mostram que a doença atingia criança e adultos jovens, do sexo masculino predominantemente e pertencentes a grupos familiares. Tinha curso rápido progredindo de uma hepatite aguda típica para encefalopatia e óbito em duas semanas (NUNES, 2005).

Entre 1979 e 1982, ocorreu na Amazônia venezuelana uma epidemia de hepatite com elevada mortalidade, que acometeu 149 indígenas na sua maioria crianças e adultos jovens do sexo masculino, onde ocorreu a evolução em 22 casos para hepatite crônica. O estudo soroepidemiológico realizado por Hadler e colaboradores (1984) nesta população demonstrou que 65% eram HBsAg positivos (NUNES, 2005).

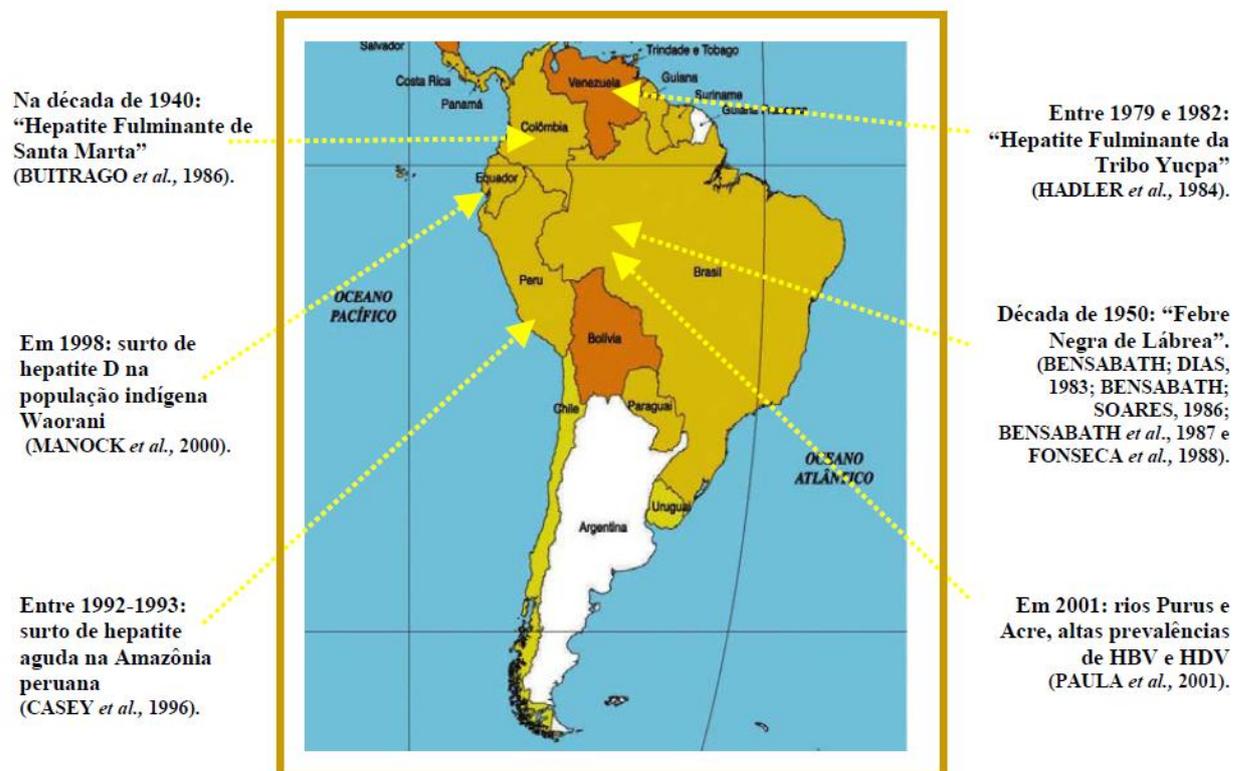
Em uma revisão histopatológica realizada por Buitrago e colaboradores (1986) na Amazônia colombiana, demonstrou quadro compatível com o vírus delta e 69% de positividade para o antígeno Delta, caso semelhante ocorre na bacia amazônica brasileira e com indígenas venezuelanos, sugerindo que esses casos poderiam ser causados por super infecção pelo HDV em portadores do HBV (NUNES, 2005).

Casey e colaboradores (1996) demonstraram 95% de infecção aguda pelo HBV em militares lotados na região da bacia amazônica peruana (NUNES, 2005).

Manock e colaboradores (2000) investigando surto de hepatite D entre a população indígena Waorani, na bacia amazônica do Equador, verificou que em 58 índios com icterícia, 54% eram HbsAg positivos e entre os assintomáticos 95% eram Anti-HBc positivo confirmando a elevada prevalência nesta população (NUNES, 2005).

Paula e colaboradores (2001) investigaram a prevalência das hepatites virais em comunidades ribeirinhas dos rios Purus e Acre, nos estados do Acre e Amazonas, encontrou uma prevalência de 66,1% para o HBV. O estudo demonstrou que o vírus é amplamente disseminado na população e que a transmissão está associada principalmente com a atividade sexual. Os estudos descritos acima estão resumidos na figura 8.

Pesquisas entre populações indígenas e comunidades ribeirinhas brasileiras têm demonstrado alta e intermediária endemicidade da infecção pelo HBV na região Norte (incluindo o estado do Pará), com variações quanto à prevalência, idade e modo de aquisição dos vírus (MIRANDA et al, 2004; COLSON et al, 2007; NUNES et al, 2007).



**Figura 8:** Estudos sobre a prevalência das hepatites B e D entre populações da América do Sul. Fonte: NUNES, 2005

No estado do Pará (municípios de Altamira e São Félix do Xingu), Nunes e colaboradores (2007) realizaram estudo epidemiológico sobre hepatites virais B e D (n = 258) em que mostrou prevalência de 3,9%.

Em relação ao HCV, podem ser citados os trabalhos de Tavares-Neto e colaboradores (2004) com prevalência de HCV entre 1,1 e 2,4% para a população geral na região amazônica; Paula e colaboradores (2001) encontraram taxas de 1,7% em comunidades ribeirinhas ao longo da Bacia Amazônica; 1,4% em tribos indígenas (FERREIRA e SILVEIRA, 2004); Um estudo em Monte Negro (Rondônia) com prevalência de 0,38% (El KHOURI e SANTOS, 2004); e no Acre com prevalência de 4,8% (PARANÁ et al, 2007). No estudo de Oliveira (2010) realizado em comunidades ribeirinhas no município de Cametá, no estado do Pará, foi encontrada uma prevalência de 8,8%.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever o perfil soropidemiológico das hepatites virais B e C em comunidades ribeirinhas que residem no lago da usina hidrelétrica, na cidade de Tucuruí, estado do Pará, Brasil.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar a prevalência de marcadores sorológicos para os vírus da hepatite B (HBsAg, Anti-HBc total e Anti-HBs) e hepatite C (Anti-HCV) nas comunidades ribeirinhas estudadas.

Identificar os genótipos do HCV prevalente nessa população.

Traçar o perfil epidemiológico dessas comunidades, destacando os principais fatores de risco para aquisição das hepatites virais a que essas comunidades estão expostas.

Correlacionar a prevalência da infecção pelo HBV, HCV e dos marcadores sorológicos com os dados epidemiológicos, ressaltando os fatores de risco para transmissão destes vírus.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 CASUÍSTICA**

#### **5.1.1 Desenho do Estudo**

Estudo do tipo transversal analítico, onde foi descrito o perfil soropidemiológico das hepatites virais B e C nas comunidades ribeirinhas residentes no lago da usina hidrelétrica de Tucuruí, estado do Pará, estimando a soroprevalência dos marcadores das hepatites B e C, assim como os fatores de risco associados à infecção. O estudo foi desenvolvido no período de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2011.

#### **5.1.2 Caracterização da amostra**

Trata-se de uma amostra de 668 indivíduos adultos, de ambos os sexos, moradores das ilhas situadas à margem esquerda e direita no lago da Usina Hidrelétrica, no município de Tucuruí, estado do Pará, Brasil, que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa. A seleção foi realizada de maneira aleatória através de sorteio de 10% da população. Para obtenção deste número amostral foi utilizado o programa Bio Estat 5.0 (AYRES, et al, 2008) sendo, utilizado testes estatísticos para cálculo de tamanho da amostra.

A identificação dos dados sócio-epidemiológico e dos fatores de risco foi realizada através da aplicação do formulário epidemiológico (Anexo A) onde foram obtidas informações como idade, sexo, uso de drogas, condições econômicas e de saneamento básico. Destes voluntários também foi coletado amostra sanguínea para determinar a prevalência da infecção pelo HBV e HCV nessas comunidades.

### 5.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

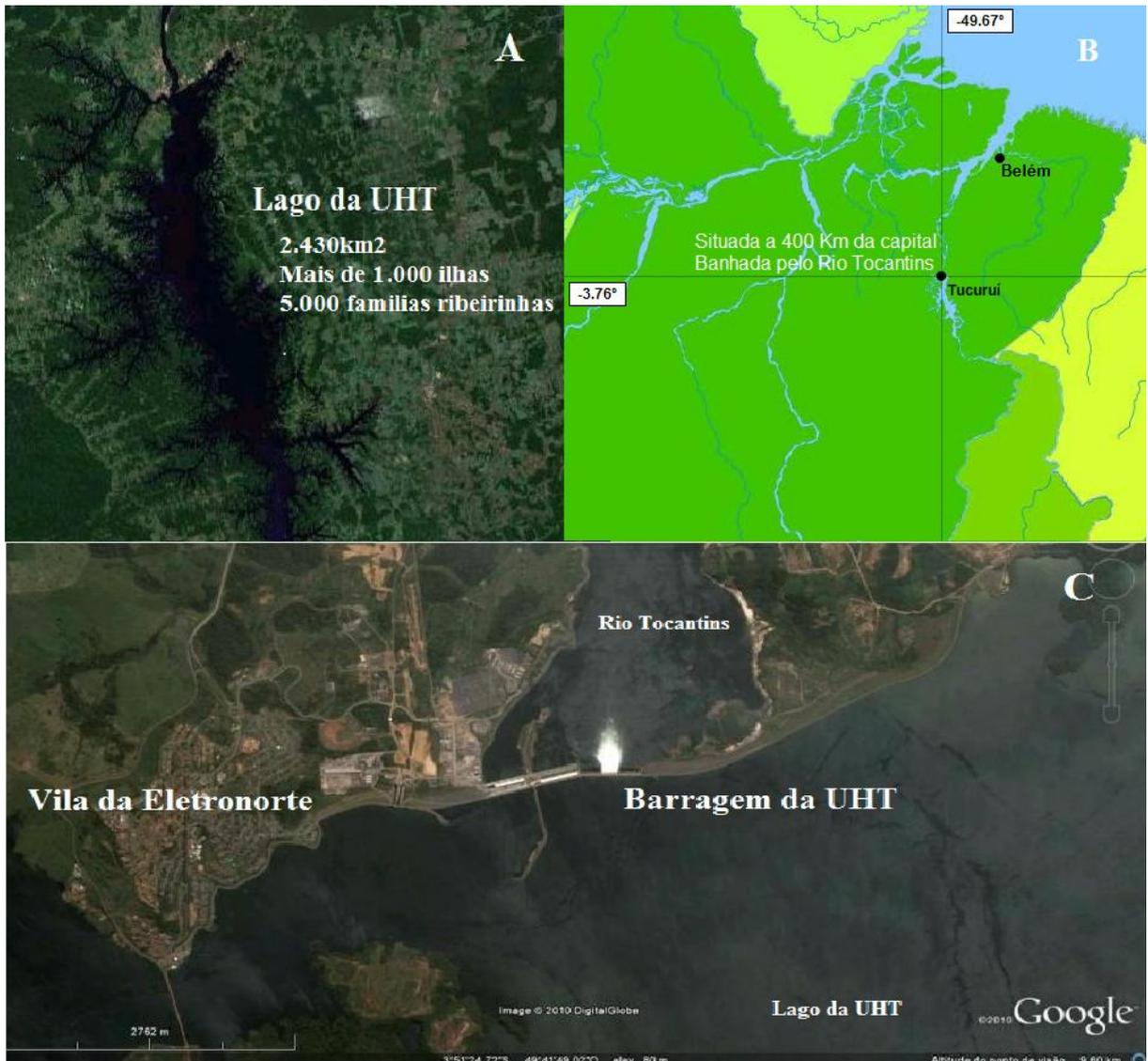
**Critério de inclusão:** é necessário ter maioridade (a partir de 18 anos), residir nas comunidades abordadas e concordar de livre escolha em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

**Critério de exclusão:** Fica vetada a participação de pessoas que não se enquadrem nos perfil de inclusão e portadoras de deficiência mental.

### 5.1.4 Local do estudo

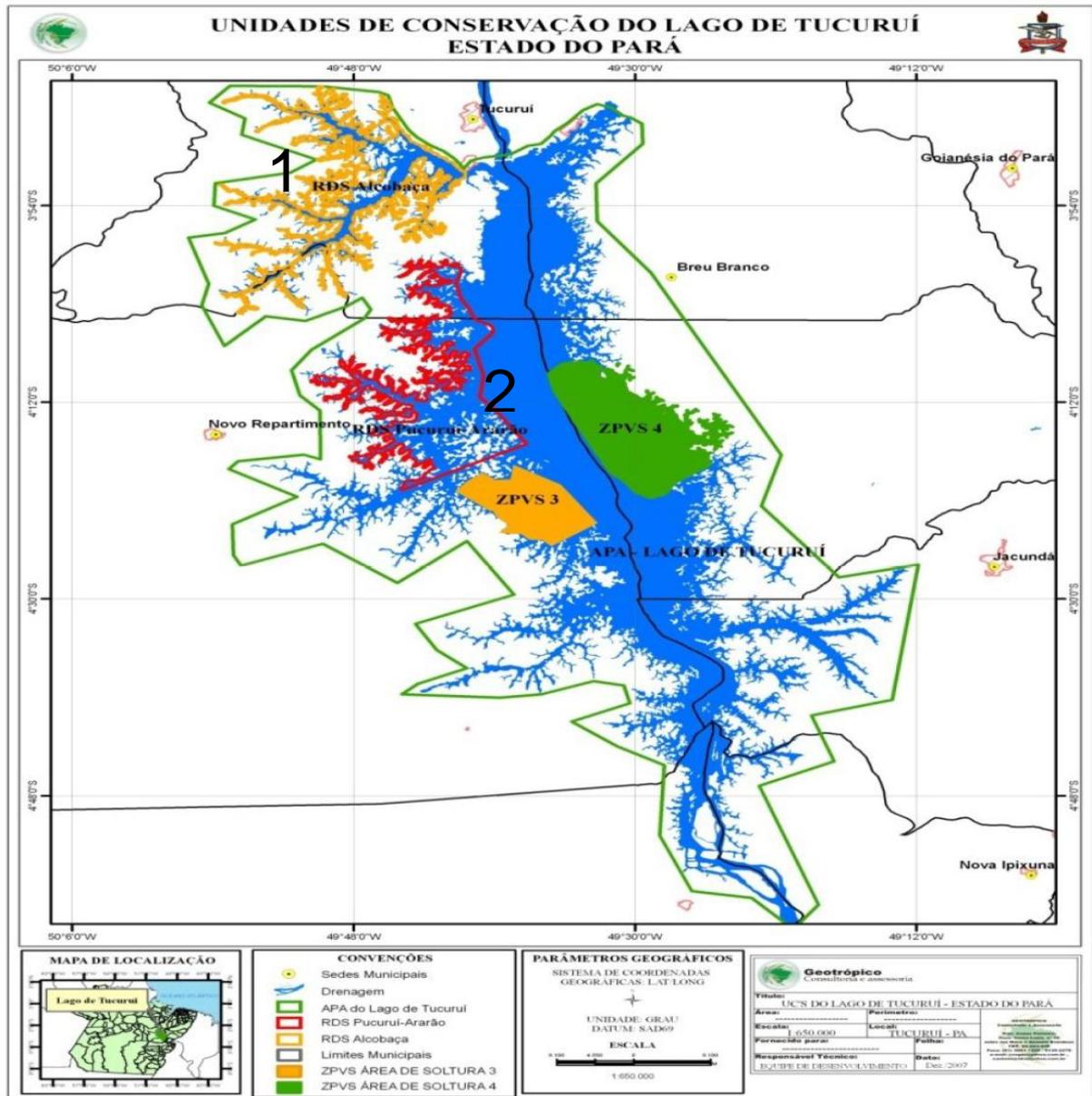
O município de Tucuruí fica localizado no sudeste do Pará, a cerca de 400km da capital do estado. Na região do baixo Tocantins a cerca de 13km da cidade de Tucuruí, banhado pelo Rio Tocantins está situada a UHT - Usina Hidrelétrica de Tucuruí. (Figura 9). Com a implantação da barragem, formou-se um imenso lago artificial de 200km de extensão e uma área aproximada 2875km<sup>2</sup> composto de cerca de 1.660 ilhas pertencentes a Eletronorte, onde cerca de 6500 famílias residem tanto nas margens quanto na porção insular. Os moradores das ilhas denominados de ribeirinhos possuem base econômica na extração e comercialização de frutos regionais e pesca artesanal.

As comunidades ribeirinhas que foram estudadas são: Reserva de desenvolvimento sustentável Alcobaça, que compreende as comunidades de Rio Jordão, Água Fria, Mocaba, Ouro verde, Acapu I e II, Mururé, Cajazeirinha, Cajazeira Grande, Piquiá, Piquiazinho, Pedra Branca, e a RDS Pucuruí-Ararão (figura10). Estas comunidades estão situadas no lago da usina hidrelétrica de Tucuruí e foram escolhidas por ser uma localidade da região amazônica de difícil acesso, algumas são praticamente isoladas, onde os seus moradores vivem em condições precárias, sem atenção básica de saúde e na qual ainda não tinha sido realizado nenhum levantamento sobre a prevalência das hepatites virais até o momento da presente pesquisa.



**Figura 9:** **A:** Imagem por satélite da área do lago da UHT. **B:** Localização do município de Tucuruí. **C:** Imagem por satélite da barragem do lago da UHT.

Fonte: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br); Google Earth, acessado em Dezembro de 2010 (modificado)



**Figura 10:** Mapa de localização das RDS estuda. 1: RDS Alcobaça. 2: RDS Pucuruí-Ararão. Fonte: ARAUJO, 2008.

### **5.1.5 Aspectos Éticos**

Esse estudo é parte de um projeto de pesquisa maior intitulado “Avaliação da influência dos níveis da usina hidrelétrica de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: uma análise multidisciplinar”, que visa investigar a influência dos níveis do lago da UHT na ocorrência das doenças infecciosas na população, sendo financiado pela Eletronorte. Esse projeto já possui parecer do comitê de ética em pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA (Nº 056/2008 CEP-NMT/UFPA) (Anexo).

Devido ter adicionado outros testes laboratoriais relevantes para o diagnóstico e tratamento das hepatites, como a caracterização dos genótipos do HCV, este subprojeto também foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA para a devida avaliação teve como parecer Aprovado (Nº 025/2009 CEP-NMT/UFPA) (Anexo).

## **5.2 MÉTODOS LABORATORIAIS**

### **5.2.1 Coleta do Material Biológico**

Foi coletado de cada participante aproximadamente 20 mL de sangue periférico através de punção venosa. Todo o procedimento foi realizado por um profissional habilitado, sendo empregados recursos necessários para a biossegurança como o uso de luvas e materiais estéril descartáveis para a coleta, assim como, álcool 70% para a assepsia do local da punção. O material descartado resultante deste procedimento foi recolhido pelo responsável desta pesquisa e encaminhado para o descarte final recomendado para lixo biológico.

As amostras foram centrifugadas a 3.000rpm para obtenção do soro, onde foi determinado a detecção dos marcadores sorológicos da hepatite B e C (HBsAg, anti-HBC total, anti-HBs e anti-HCV) assim como para a realização da técnica molecular.

## 5.2.2 Diagnóstico sorológico das hepatites virais

Em todas as amostras foram realizados testes imunoenzimáticos, sendo testados marcadores HBV específicos (HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs), anticorpos sistêmicos tipo IgG para a detecção do HCV, utilizando *kit* imunoenzimático comercial.

Para pesquisa dos marcadores sorológicos do HBV serão utilizados os *kits*: para a determinação dos antígenos HBsAg o *kit* ETI-MAK-4 (Diasorin, Itália), dos anticorpos anti-HBs, o *kit* ETI-AB-AUK-3 (Diasorin, Itália) e o Anti-HBc total o *kit* ETI-AB-COREK-PLUS (Diasorin, Itália). Os anticorpos anti-HCV serão investigados utilizando-se o *kit* ETI-AB-HCVK-4 (Diasorin, Itália).

Esses testes possuem caráter qualitativo classificando os indivíduos como reativos ou não reativos, e foram realizados de acordo com as instruções de uso recomendadas pelo fabricante do *kit* a ser utilizado.

Os procedimentos básicos para a realização dos ensaios enzimáticos para a detecção dos marcadores sorológicos a partir do soro dos indivíduos estão descritos abaixo.

Para todos os *kits* utilizados, os poços necessários para as reações foram retirados da geladeira com antecedência de uma hora e deixados à temperatura ambiente, e os reagentes homogeneizados rapidamente no vórtex. A identificação da placa foi feita em uma folha de dados para teste de ELISA. A absorbância foi medida por espectrofotometria (Leitora para microplaca TP Reader ThermoPlate) a 450/630nm.

### 5.2.2.1 Procedimentos para a determinação do antígeno de superfície HBsAg – Kit ETI-MAK-4 (Diasorin, Itália)

Na placa, foi realizada a distribuição das amostras, controles e calibradores em seus respectivos poços, e, em seguida, a placa foi incubada em estufa a 37°C durante 1 hora. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de antígenos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático e a placa passou por mais uma incubação na estufa por 1 hora a 37°C. Decorrido o

tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorvância. O cálculo do *cut-off* foi determinado pela adição de 0,030 à absorvância média do controle negativo. As amostras com valores de absorvância acima do valor do *cut-off* são consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do *cut-off* como não reagentes.

#### 5.2.2.2 Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBc total – Kit ETI-AB-COREK PLUS (Diasorin, Itália)

Primeiramente foi feita a distribuição do tampão de incubação em todos os poços exceto no branco e em seguida a colocação das amostras, controles e calibradores em seus respectivos poços, seguido da distribuição da solução de neutralização nos poços exceto no branco. A incubação da placa foi em câmara úmida a 37°C durante 2 horas. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passou por mais uma incubação (câmara úmida) por 1 hora a 37°C. Decorrido o tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorvância. Cálculo do valor do *cut-off* foi determinado pela multiplicação da absorvância média dos calibradores por 0,300. As amostras com valores de absorvância acima do valor do *cut-off* são consideradas não reagentes e as com valores abaixo do valor do *cut-off* como reagentes.

#### 5.2.2.3 Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBs – Kit ETI-AUK-3 (Diasorin, Itália)

Foi feita a distribuição do tampão de incubação em todos os poços exceto no branco e em seguida a colocação das amostras, controles e calibradores em seus

respectivos poços. A incubação da placa foi em estufa a 37°C durante 2 horas. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passou por mais uma incubação por 1 hora a 37°C na estufa. Decorrido o tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorbância. O valor do *cut-off* foi determinado pela média das absorbâncias do calibrador 1. As amostras com valores de absorbância acima do valor do *cut-off* são consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do *cut-off* como não reagentes.

#### 5.2.2.4 Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HCV – Kit ETI-AB-HCVK-4 (Diasorin, Itália)

Na placa, foi realizada a distribuição do diluente de amostra seguido da colocação das amostras e controles em seus respectivos poços, e, em seguida, a placa foi incubada em estufa a 37°C durante 1 hora. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passou por mais uma incubação na estufa por 1 hora a 37°C. Decorrido o tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorbância. O valor do *cut-off* é determinado pela adição de 0,500 à média das absorbâncias do controle negativo. As amostras com valores de absorbância acima do valor do *cut-off* serão consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do *cut-off* como não reagentes.

### 5.2.3 Diagnóstico Molecular

Para pacientes reagentes na pesquisa sorológica do HCV foram realizados testes de biologia molecular para detecção do RNA viral e caracterização do genótipo viral.

#### 5.2.3.1 Extração e isolamento do material genético do vírus da hepatite C

Para a extração do RNA viral foram usado *kits* comerciais (QIAmp viral RNA, Quiagen, Alemanha) sendo utilizado como material biológico o soro dos pacientes. Os procedimentos para as extrações foram realizados de acordo com as normas do fabricante.

#### 5.2.3.2 Reação em cadeia da polimerase – PCR

Inicialmente para determinar a presença do RNA do HCV foi necessário transformar o RNA em DNA pelo método da RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*).

O DNA complementar (cDNA) foi sintetizado de acordo com a técnica de RT-PCR qualitativa, com adaptações feitas no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais, da seguinte maneira para a solução de trabalho para uma amostra: Tampão: 12µL; iniciador k10: 1µL; iniciador k11: 1µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 5µL; Enzima *Taq-polymerase One-Step* (Invitrogen): 1µL. O iniciador k10 constitui-se da seqüência 5'-GGC GAC ACT CCA CCA TRR-3' e o iniciador k11 da seqüência 5'-GGT GCA CGG TCT ACG AGA CC-3'.

O volume da solução de trabalho por amostra foi de 20µL e o volume da amostra (produto da extração) de 5µL, perfazendo um volume total por tubo de 25µL. As amostras foram colocadas em termociclador e a reação foi realizada a 42°C por 45 minutos, temperatura inicial de desnaturação a 94°C por 2 minutos, seguida de 35 ciclos, com temperatura de desnaturação a 94°C por 30 segundos, de anelamento a 54°C por 30 segundos, de extensão a 72°C por 45 segundos e temperatura de extensão final de 72°C por 7 minutos, e um *hold* de 4°C.

Para visualização do produto desta 1ª PCR (RT-PCR), foi feito um gel de agarose a 1% (1g de agarose para 100mL de tampão TBE 1X e 3µL de brometo de

etídio), que migrou na cuba de eletroforese com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados através de um transiluminador. Os pacientes positivos, que apresentaram “banda”, foram encaminhados para a identificação do genótipo viral e os negativos, que não apresentarem “bandas” foram liberados como indetectáveis por este método.

A 2ª PCR foi realizada pelo método de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), responsável por fazer a amplificação do cDNA, produto da 1ª PCR. Para esta etapa, também com adaptações feitas no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais, foram necessários para a solução de trabalho para uma amostra: Tampão 10X: 2,5µL; dNTP: 4µL; MgCl<sub>2</sub>: 1,5µL; iniciador k15: 1µL; iniciador k16: 1µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 12,5µL; Enzima *Taq-platinum* (Invitrogen): 0,5µL. O iniciador k15 constitui-se da sequência 5'- ACC ATR RAT CAC TCC CCT GT-3' e o iniciador k16 da sequência 5'-CAA GCA CCC TAT CAG GCA GT-3'.

O volume da solução de trabalho por amostra foi de 23µL e o volume da amostra (produto da 1ª PCR) de 2µL, perfazendo um volume total por tubo de 25µL. As amostras foram colocadas em termociclador e a reação foi realizada a temperatura inicial de desnaturação a 94°C por 4 minutos, seguida de 35 ciclos, com temperatura de desnaturação a 94°C por 30 segundos, de anelamento a 55°C por 45 segundos, de extensão a 72°C por 1 minuto e temperatura de extensão final de 72°C por 7 minutos, e um *hold* de 4°C.

O produto da 2ª PCR foi observado através de um gel de agarose a 1% (1g de agarose para 100 mL de tampão TBE 1X e 3µL de brometo de etídio), que migrou na cuba de eletroforese com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados através de transiluminador. Os pacientes positivos, que apresentaram “banda” (fragmento amplificado), foram encaminhados para os demais procedimentos e os negativos, que não apresentaram “bandas” foram novamente analisados somente para o procedimento da 2ª PCR.

### **5.2.3.3 Determinação do genótipo viral**

Os pacientes positivos para a 2ª PCR foram submetidos à genotipagem do vírus através do método de RFLP, utilizando um par de enzimas de restrição, AVA II

e RSA I. Essa técnica também foi adaptada no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais.

Na determinação do genótipo, cada amostra foi utilizada duas vezes, sendo uma reação para AVA II e uma para RSA I, portanto cada amostra teve dois tubos correspondentes.

Na preparação da solução de trabalho para a enzima de restrição AVA II (Promega) para uma amostra foi utilizado: Buffer C X30: 2µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 12,5µL; AVA II: 0,5µL. Na preparação da solução de trabalho para a enzima de restrição RSA I (Invitrogen) para uma amostra, foi necessário: *React 1* 10X: 2µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 11µL; RSA I: 2µL.

O volume da solução de trabalho por amostra foi de 15µL e o volume da amostra (produto da 2ª PCR) de 5µL, perfazendo um volume total por tubo de 20µL para cada frasco correspondente a sua enzima de restrição. As amostras formaram “pares” de tubos AVA II e RSA I e foram colocadas em banho-maria a 37°C por uma noite para digerir (cortar) os fragmentos.

Para visualização do produto da digestão (RFLP) e verificação dos genótipos, foi preparado um gel de agarose a 2% (2g de agarose para 100mL de tampão TBE 1X e 3µL de brometo de etídio), que migrou em cuba de eletroforese com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados em transiluminador. Os pacientes positivos apresentaram “bandas” (fragmentos) de tamanhos diferentes. O número de bandas e sua disposição no gel formam padrões de combinação correspondentes a cada genótipo viral.

### 5.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foram empregados testes estatísticos adequados para detectar ou não a diferença entre as proporções de amostra entre os grupos objeto. Os dados obtidos através dos questionários foram inseridos em planilha no Excel 2007 e posteriormente transportados para o Programa BioEstat 5.0 (AYRES, et al, 2008), sendo realizada uma avaliação descritiva e analítica utilizado os testes *Odds Ratio* e risco relativo. A significância estatística será aceita ao nível de 95%.

## 6 RESULTADOS

O estudo incluiu 668 indivíduos de ambos os sexos, maiores de idade, residentes comunidades Rio Jordão, Água Fria, Mocaba, Ouro Verde, Acapu I e II, Mururé, Cajazeirinha, Cajazeira grande, Piquiá, Piquiazinho e Pedra Branca que são pertencentes a Reserva de Desenvolvimento Sustentável Pucuruí-Ararão e também os moradores da Reserva de Desenvolvimento Sustentável Alcobaça. Todas as comunidades estão localizadas no lago formado pela barragem da usina hidrelétrica no Rio Tocantins e são pertencentes ao município de Tucuruí estado do Pará, Brasil.

Os resultados foram organizados de forma a serem iniciados com a apresentação das características sócio-epidemiológicas da população em estudo tais como faixa etária, sexo, ocupação, grau de instrução, renda familiar e saneamento. Em seguida serão apresentados os resultados quanto a prevalência dos principais marcadores sorológicos associados aos fatores de risco.

### 6.1 ANÁLISE SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO

Foi observada uma maior frequência de indivíduos do sexo feminino 61,38% em relação ao masculino (38,62%). A média de idade foi de 38,78 anos (18 a 83 anos). A faixa etária predominante foi a que envolveu indivíduos com idade entre 18 a 44 anos, que corresponde á idade fértil e produtiva, como pode ser observado na tabela 1.

Com relação ao estado civil da população em estudo, foi possível observar uma maior frequência de indivíduos casados e em união estável, que juntos representam 76,50% (511/668), conforme a gráfico 1.

Tabela 1: Frequência da população estudada segundo faixa etária e gênero.

FAIXA DE IDADE	GÊNERO					
	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	Freqüência	%	Freqüência	%	Freqüência	%
18-24	96	14,37	34	5,08	130	19,45
25-34	124	18,56	56	8,40	180	26,96
35-44	80	12,0	53	7,93	133	19,93
45-54	66	9,88	41	6,13	107	16,01
55-64	36	5,38	42	6,28	78	11,66
≥ 65	08	1,19	32	4,80	40	5,99
<b>TOTAL</b>	<b>410</b>	<b>61,38</b>	<b>258</b>	<b>38,62</b>	<b>668</b>	<b>100</b>

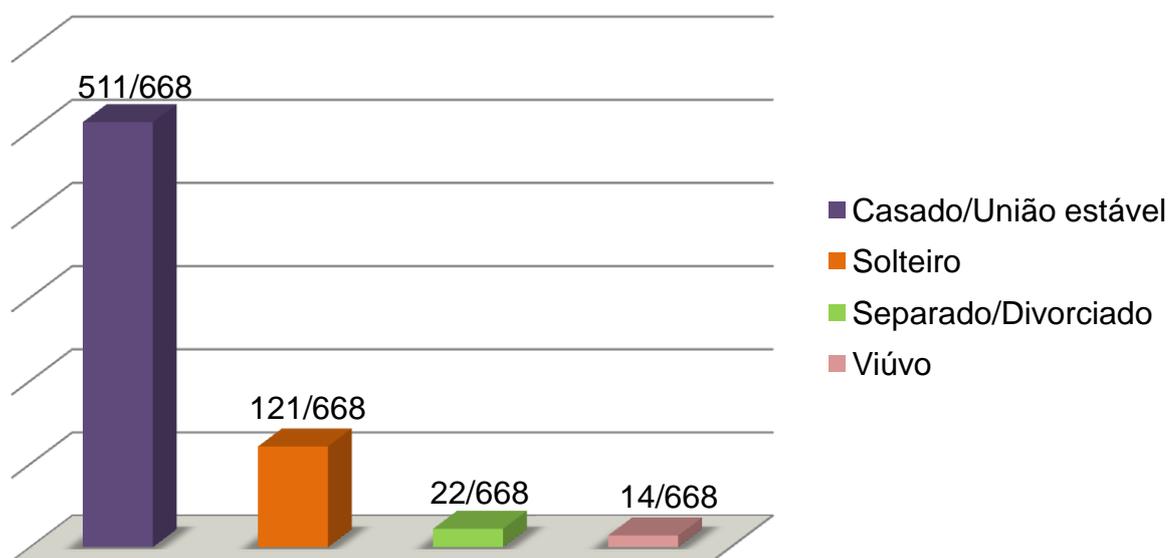


Gráfico 1: Frequência da população em estudo segundo o estado civil.

Analisados os dados referentes a ocupação desta população, foi observado que a maioria são pescadores (55,10%) e domésticas (21,40). As demais ocupações encontradas estão listadas na tabela 2.

Tabela 2: Frequência da população em estudo segundo a ocupação.

<b>OCUPAÇÃO</b>	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>%</b>
Agente Comunitário de Saúde	13	1,95
Aposentados	11	1,64
Domésticas	143	21,40
Estudantes	11	1,64
Lavradores	77	11,53
Pescadores	368	55,10
Professores	22	3,30
Demais	23	3,44
<b>TOTAL</b>	<b>668</b>	<b>100</b>

Em relação a escolaridade foi observado maior freqüência de indivíduos com ensino fundamental incompleto 68,71% do total, representando um número de 459 indivíduos do total de 668. Pessoas com ensino superior representam baixa frequência dentre a população em estudo, como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3: Frequência da população estudada segundo nível de escolaridade.

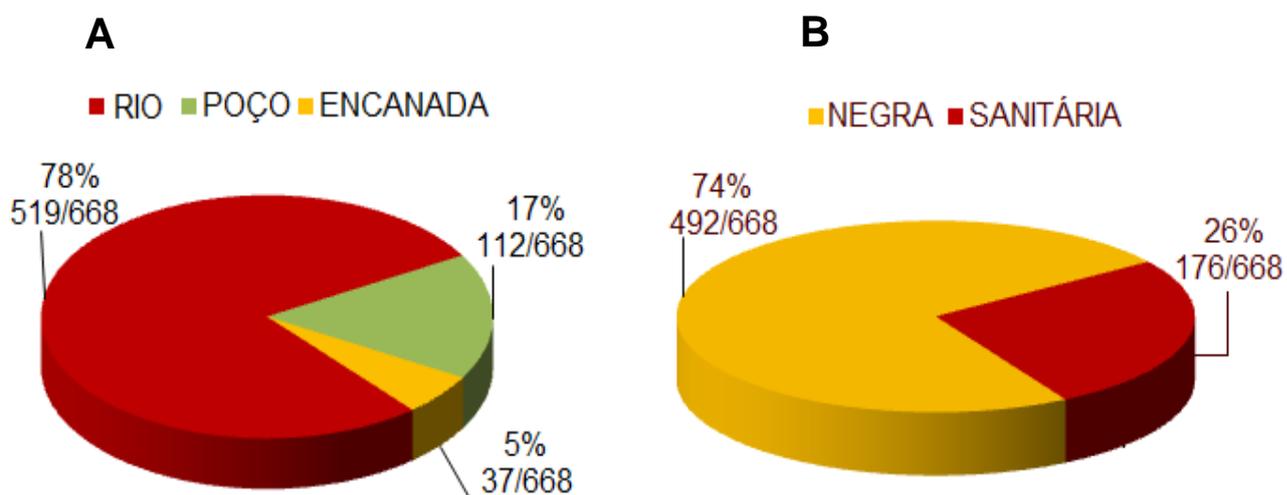
<b>ESCOLARIDADE</b>	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>%</b>
Analfabeto/ Semi-analfabeto	114	17,06
Ensino fundamental completo	46	6,90
Ensino fundamental incompleto	459	68,71
Médio completo	27	4,04
Médio incompleto	8	1,20
Superior completo	9	1,34
Superior incompleto	5	0,75
<b>TOTAL</b>	<b>668</b>	<b>100</b>

Na tabela 4 pode ser observada a freqüência da renda familiar da população estudada, onde se observa, a maior freqüência de indivíduos que tem como renda mensal até 1 salário mínimo.

Tabela 4: Freqüência da população de acordo com a renda familiar mensal.

RENDA FAMILIAR	FREQÜÊNCIA	%
< 1 salário	0	0
1 salário	377	56,44
2 salários	242	36,23
Entre 3 e 5 salários	49	7,33
<b>TOTAL</b>	<b>668</b>	<b>100</b>

Quando analisado dados referentes ao tipo de abastecimento de água e o tipo de fossa, foi observado que a maioria da população utiliza água do rio (78%) e possuem fossa negra (74%), conforme ilustrado nas Gráfico 2 A e B.



**Gráfico 2:** A: Freqüência do tipo de abastecimento de água; B: Freqüência do tipo de fossa utilizada pela população em estudo.

## 6.2 PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS PARA AS HEPATITES B e C.

Baseado na expressão dos diferentes marcadores analisados os indivíduos foram organizados em grupos, conforme de mostrado na tabela 5, onde foi observada uma alta frequência, 44,46% (297/668), de indivíduos susceptíveis para aquisição do HBV. Também foi observado um percentual representativo de pessoas com resposta imunológica do tipo vacinal, 25,75% (172/668).

Tabela 5: Prevalência dos marcadores sorológicos associados a interpretação diagnóstica do HBV.

<b>CONDIÇÃO DIAGNÓSTICA</b>	<b>HBsAg</b>	<b>Anti-HBc total</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>♀</b>	<b>%</b>	<b>♂</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
Susceptível	-	-	-	174	26,05	123	18,41	297	44,46
Vacinação	-	-	+	122	18,26	50	7,49	172	25,75
Infecção aguda ou crônica	+	+	-	0	0	1	0,15	1	0,15
Final da fase aguda ou janela imunológica	-	+	-	44	6,59	34	5,09	78	11,68
Curada	-	+	+	64	9,58	44	6,58	108	16,16
Incubação	+	-	-	6	0,90	6	0,90	12	1,80
<b>TOTAL</b>				<b>410</b>	<b>61,38</b>	<b>258</b>	<b>38,62</b>	<b>668</b>	<b>100</b>

Legenda: (+) reagente (-) não reagente.

Quando aos marcadores sorológicos foi observado que dos indivíduos 1,95% (13/668) foram reagentes para o HBsAg, que indica a presença viral circulando na população. Observou-se que a faixa etária predominante foi de 25 a 44 anos, correspondendo a 69,22% (9/13) tendo uma frequência semelhante entre homens e mulheres conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6: Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de HBsAg.

FAIXA DE IDADE	HBsAg Reagente					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	1	7,69	1	7,69	2	15,38
25-34	2	15,58	2	15,38	4	30,76
35-44	2	15,38	3	23,08	5	38,46
45-54	0	0	0	0	0	0
55-64	1	7,70	0	0	1	7,70
≥ 65	1	7,70	0	0	1	7,70
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>53,85</b>	<b>6</b>	<b>46,15</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Na análise do marcador de resposta imunológica anti-HBc total foi observado que 28% (187/668) dos indivíduos foram reagentes, com predominância da faixa etária 25 a 54 anos 73,80% (138/187) sendo a maioria 45,98% (86/187) do sexo feminino, conforme a tabela 7.

Tabela 7: Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HBc Total.

FAIXA DE IDADE	Anti-HBc Total Reagente					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	2	1,07	12	6,42	14	7,49
25-34	12	6,42	41	21,92	53	28,34
35-44	22	11,77	26	13,90	48	25,67
45-54	18	9,63	19	10,16	37	19,79
55-64	16	8,55	10	5,35	26	13,90
≥ 65	9	4,81	0	0	9	4,81
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>42,25</b>	<b>108</b>	<b>57,75</b>	<b>187</b>	<b>100</b>

Na tabela 8 estão descritos a freqüência dos indivíduos susceptíveis, ou seja, os que não apresentaram reação para os marcadores sorológicos. 44,46% (297/668) são susceptíveis, tendo como faixa etária predominante 18 a 34 anos 48,83% (145/297). Observa-se também que na faixa etária entre 45 a 54 anos a frequência é maior (17,84%) do que na faixa dos 35 a 44 anos (14,48).

Tabela 8: Distribuição quanto a faixa etária dos indivíduos susceptíveis na população estudada

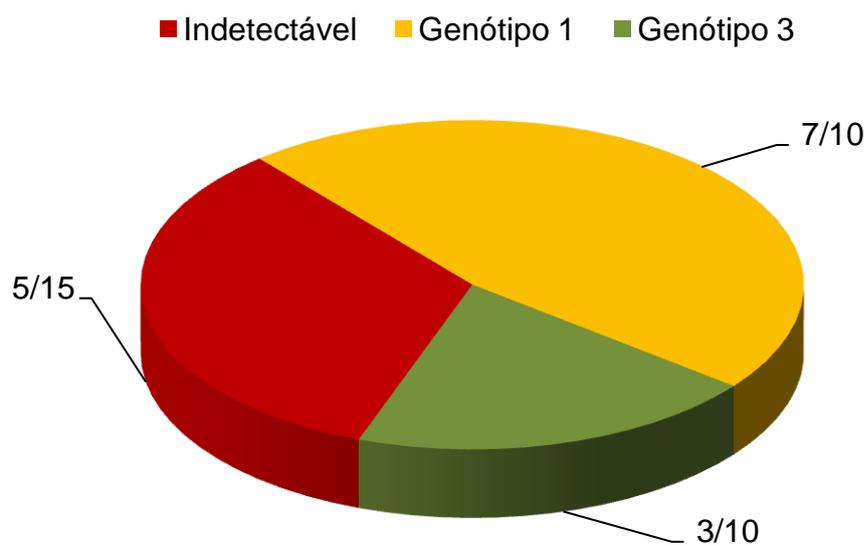
<b>FAIXA DE IDADE</b>	<b>SUSCEPTÍVEIS</b>	<b>%</b>
18-24	68	22,90
25-34	77	25,93
35-44	43	14,48
45-54	53	17,84
55-64	35	11,78
≥ 65	21	7,07
<b>TOTAL</b>	<b>297</b>	<b>100</b>

Já na análise do marcador sorológico Anti-HBs foi observado que 41,91% (280/668) foram reagentes, sendo predominante a faixa etária 18 a 44 anos 70,35% (197/280), 61,43% (172/280) receberam imunização (tabela 9).

Tabela 9: Distribuição quanto à idade e condição diagnóstica dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HBs.

<b>FAIXA DE IDADE</b>	<b>CONDIÇÃO DIAGNÓSTICA</b>					
	<b>Curada</b>	<b>%</b>	<b>Vacinação</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
18-24	6	2,14	46	16,43	52	18,57
25-34	31	11,07	46	16,43	77	27,50
35-44	31	11,07	37	13,21	68	24,28
45-54	19	6,79	17	6,07	36	12,86
55-64	17	6,07	16	5,72	33	11,79
≥ 65	4	1,43	10	3,57	14	5
<b>TOTAL</b>	<b>108</b>	<b>38,57</b>	<b>172</b>	<b>61,43</b>	<b>280</b>	<b>100</b>

Quando ao marcador sorológico para hepatite C (anti-HCV), foi observado que 2,24% (15/668) foram reagentes para este marcador e que 66,67% eram do sexo feminino com idade entre 35 a 44 anos conforme mostrado na tabela 10. As amostras com sorologia reagente foram testadas pelo método molecular de RT-PCR para detecção do RNA viral, onde 67% (10/15) apresentaram positividade e destes 70% (7/10) pertenciam ao genótipo 1. (Gráfico 3)



**Gráfico 3:** RT-PCR com os genótipos encontrados.

Tabela 10: Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos Anti-HCV.

FAIXA DE IDADE	Anti-HCV Reagente					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	1	6,67	1	6,67	2	13,34
25-34	1	6,67	1	6,67	2	13,34
35-44	1	6,66	4	26,67	5	33,33
45-54	2	13,33	3	20,0	5	33,33
55-64	0	0	1	6,66	1	6,66
≥ 65	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>33,33</b>	<b>10</b>	<b>66,67</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

### 6.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS CONDIÇÕES DIAGNÓSTICAS

Pode-se dizer que o HBV tem uma transmissão semelhante ao HCV, logo os fatores de risco relacionados são semelhantes à aquisição destes vírus. Desta forma a distribuição geral dos fatores de risco estudados nesta população ribeirinha encontra-se disposto na tabela 11.

Tabela 11: Freqüência dos fatores de risco na população ribeirinha estudada.

<b>FATORES DE RISCO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Álcool</b>		
Sim	231	34,58
Não	437	65,42
<b>Fumo</b>		
Sim	235	35,18
Não	433	64,82
<b>Drogas</b>		
Sim	22	3,30
Não	646	96,70
<b>Transfusão sanguínea</b>		
Sim	61	9,13
Não	607	90,87
<b>Cirurgias</b>		
Sim	250	37,42
Não	418	62,58
<b>Internação</b>		
Sim	470	70,36
Não	198	29,64
<b>Hepatite na família</b>		
Sim	43	6,44
Não	625	93,56
<b>Doenças sexualmente transmissíveis</b>		
Sim	50	7,49
Não	618	92,51

Na associação dos fatores de risco entre o grupo considerado susceptível (não reagente para nenhum dos marcadores pesquisados) com os indivíduos reagente para o HBsAg (fase aguda ou crônica e fase de incubação), observou-se que entre os pacientes com HBV foi significativa o relato de outros casos de hepatite na família e de DST anteriores. Adicionalmente, o risco de aquisição do HBV foi duplicado nos pacientes que realizaram cirurgias e internações hospitalares anteriormente. (Tabela 12)

Tabela 12: Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e em fase de doença aguda, crônica ou incubação (HBsAg reagente)

FATORES DE RISCO	SUSCEPTÍVEL		FA/FC/FI		OR (IC 95%)	P
	N =297	%	N =13	%		
<b>Idade</b>						
≤30	122	41,08	4	30,77	0,63	0,65
>30	175	58,92	9	69,23	(0,19-2,11)	
<b>Sexo</b>						
Masculino	123	41,41	7	53,85	1,65	0,54
Feminino	174	58,59	6	46,15	(0,54-5,03)	
<b>Ingestão de álcool</b>						
Sim	107	36,03	7	53,85	2,07	0,31
Não	190	63,97	6	46,15	(0,67-6,32)	
<b>Uso de tabaco</b>						
Sim	111	37,38	6	46,15	1,43	0,73
Não	186	62,62	7	53,85	(0,47-4,38)	
<b>Uso de drogas</b>						
Sim	16	5,39	1	7,69	1,46	0,79
Não	281	94,61	12	92,31	(0,17-11,96)	
<b>Transfusão sanguínea</b>						
Sim	30	10,10	1	7,70	0,74	0,85
Não	267	89,90	12	92,30	(0,09-5,90)	
<b>Cirurgias</b>						
Sim	115	38,72	8	61,54	<b>2,53</b>	0,17
Não	182	61,28	5	38,46	(0,80-7,92)	
<b>Internações</b>						
Sim	209	70,37	11	84,62	<b>2,31</b>	0,42
Não	88	29,63	2	15,38	(0,50-10,66)	
<b>Hepatite na família</b>						
Sim	18	6,06	3	23,08	<b>4,65</b>	0,06
Não	279	93,94	10	76,92	(1,17-18,39)	
<b>DST's</b>						
Sim	20	6,73	3	23,08	<b>4,15</b>	0,09
Não	277	93,27	10	76,92	(1,05-16,31)	

Legenda: FA: Fase aguda / FC: Fase crônica / FI: Fase de incubação; OR: *odds ratios*; IC: Intervalo de confiança

Quando correlacionado os fatores de risco entre grupo considerado susceptível com indivíduos que foram reagentes apenas para o marcador Anti-HBs total (final da fase aguda ou janela imunológica), foi observado significância nos

pacientes que relataram ter idade maior que 30 anos e que passaram por alguma cirurgia (Tabela 13).

Tabela 13: Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e em final de fase aguda ou janela imunológica (Anti-HBc total reagente)

FATORES DE RISCO	SUSCEPTÍVEIS		FFA OU JI		OR (IC 95%)	P
	N = 297	%	N = 78	%		
<b>Idade</b>						
≤30	122	41,08	21	26,92	0,52	<b>0,03</b>
>30	175	58,92	57	73,08	(0,30-0,91)	
<b>Sexo</b>						
Masculino	123	41,41	34	43,59	1,09	0,82
Feminino	174	58,59	44	56,41	(0,66-1,80)	
<b>Ingestão de álcool</b>						
Sim	107	36,03	29	37,18	1,05	0,95
Não	190	63,97	49	62,82	(0,62-1,76)	
<b>Uso de tabaco</b>						
Sim	111	37,38	28	35,89	0,93	0,91
Não	186	62,62	50	64,11	(0,55-1,57)	
<b>Uso de drogas</b>						
Sim	16	5,39	1	1,28	0,22	0,21
Não	281	94,61	77	98,72	(0,02-1,74)	
<b>Transfusão sanguínea</b>						
Sim	30	10,10	5	93,59	0,60	0,43
Não	267	89,90	73	6,41	(0,22-1,62)	
<b>Cirurgias</b>						
Sim	115	38,72	20	25,64	0,54	<b>0,04</b>
Não	182	61,28	58	74,36	(0,3-0,95)	
<b>Internações</b>						
Sim	209	70,37	55	70,51	1,00	0,90
Não	88	29,63	23	29,49	(0,58-1,73)	
<b>Hepatite na família</b>						
Sim	18	6,06	4	5,13	0,87	0,96
Não	279	93,94	74	94,87	(0,27-2,55)	
<b>DST's</b>						
Sim	20	6,73	4	5,13	0,74	0,79
Não	277	93,27	74	94,87	(0,24-2,25)	

Legenda: FFA: Final da Fase Aguda / JI: Janela Imunológica; OR: *odds ratios*; IC: Intervalo de confiança

A tabela 14 mostra associação dos fatores de risco entre os indivíduos reagente para o marcador Anti-HCV com os não reagentes para o mesmo marcador. Observou-se que, os indivíduos que relataram o uso de drogas, que receberam transfusão ou que estiveram internados apresentam o risco duplicado para aquisição do HCV.

Tabela 14: Associação dos fatores de risco entre indivíduos reagente e os não reagentes para a pesquisa de anticorpos para a hepatite C.

FATORES DE RISCO	NÃO REAGENTE		REAGENTE		OR (IC 95%)	P
	N=653	%	N=15	%		
<b>Idade</b>						
≤30 anos	238	36,45	2	13,33	0,26	0,11
>30 anos	415	63,55	13	86,67	(0,06-1,19)	
<b>Sexo</b>						
Masculino	253	38,74	5	33,33	0,79	0,87
Feminino	400	61,26	10	66,67	(0,26-2,33)	
<b>Ingestão de álcool</b>						
Sim	224	34,30	7	46,67	1,65	0,48
Não	429	65,70	8	53,33	(0,54-4,61)	
<b>Uso de tabaco</b>						
Sim	230	35,22	5	33,33	0,91	0,90
Não	423	64,78	10	66,67	(0,31-2,72)	
<b>Uso de drogas</b>						
Sim	22	3,37	1	6,67	<b>2,04</b>	0,98
Não	631	96,63	14	93,33	(0,25-16,28)	
<b>Transfusão de Sangue</b>						
Sim	58	8,88	3	20	<b>2,56</b>	0,30
Não	595	91,12	12	80	(0,70-9,35)	
<b>Cirurgias</b>						
Sim	245	37,52	5	33,33	0,83	0,95
Não	408	62,48	10	66,67	(0,28-2,46)	
<b>Internações</b>						
Sim	457	69,99	13	86,67	<b>2,78</b>	0,26
Não	196	30,01	2	13,33	(0,62-12,47)	
<b>Hepatite na família</b>						
Sim	42	6,43	1	6,67	1,03	0,62
Não	611	93,57	14	93,33	(0,13-8,09)	
<b>DST's</b>						
Sim	49	7,50	1	6,67	0,88	0,70
Não	604	92,50	14	93,33	(0,11-6,83)	

OR: odds ratios; IC: Intervalo de confiança.

## 7 DISCUSSÃO

No Brasil, estudos de prevalência em comunidades ribeirinhas ainda são escassos, principalmente no que diz respeito às hepatites B e C, pois a identificação dos agentes causadores das hepatites, cuja detecção requer técnicas laboratoriais complexas e de elevado custo, é realizada de maneira insuficiente (OLIVEIRA et al, 2005; SUNBUL e LEBLEBICIOGLU, 2005; XIA et al, 2008; FERREIRA, SILVEIRA, 2004; MELLO et al, 2007; MORAES et al, 2010).

Apesar do crescente reconhecimento da importância da Amazônia como fonte de recursos naturais renováveis e de biodiversidade, o caboclo continua sendo esquecido e poucas pesquisas acadêmicas focam o assunto. A saúde é a maior reivindicação e a questão mais urgente das comunidades amazônicas. O sistema público de saúde local é mal aparelhado e funcionam com sua capacidade esgotada, com pouco alcance na área rural em função de grandes distâncias, dificuldades de comunicação e transporte. O lago formado pela barragem da usina hidrelétrica de Tucuruí possui 200km de extensão em uma área aproximada de 2.875 km<sup>2</sup> e cerca de 1.660 ilhas, sendo estimado que cerca de 5.000 famílias ribeirinhas residentes. (MÉRONA et al, 2010 )

Neste estudo foram avaliados 668 ribeirinhos residentes nas comunidades situadas no lago da UHT. Esta análise revelou uma população com idade média de 38,78 anos, com predominância do sexo feminino, poucos idosos, a grande maioria casados ou em união estável. A população tem baixo grau de instrução e renda família, já que a maioria tem como ocupação a pesca. A região possui saneamento básico precário, onde se observa que 78% utilizam água do rio e 74% fazem uso de fossa negra. Além disso, os ribeirinhos não possuem fácil acesso aos serviços básicos de saúde. Condições semelhantes foram encontradas por Oliveira e colaboradores (2011) em comunidade ribeirinha na cidade de Cametá no Pará.

A doença ativa do HBV é representada pela presença de HBsAg circulante na corrente sanguínea, os resultados deste estudo revelaram que 1,95% desta população foram reagentes para o marcador HBsAg. Aquino e colaboradores (2008) encontraram em indivíduos do estado do Pará uma taxa de 3,6%. Nunes e colaboradores (2007) encontraram uma taxa de 3,9 de positividade para o mesmo marcador nas cidades de São Felix do Xingú e Altamira. Paula e colaboradores (2001) encontraram em comunidades ribeirinhas do Acre e Amazonas uma

positividade de 5,2% nesta população, assim como Duarte e colaboradores (2010) identificaram uma taxa de 5,1% em comunidades indígenas na Venezuela. El Khouri e colaboradores (2010) analisando uma comunidade maranhense detectaram uma taxa de 2,8%.

A faixa etária que apresentou maior prevalência para o HBsAg foi de 25 a 44 anos correspondendo a 69,22% da população. Aquino e colaboradores (2008) encontraram uma faixa de 20 a 29 anos em seu estudo. Panduro e colaboradores (2011) em estudo realizados no México também detectou a faixa etária de 25 a 44 anos.

A endemicidade da infecção pelo HBV pode ser avaliada pela prevalência de portadores do HBsAg ou com a evidência sorológica de infecção prévia (Anti-HBc), sendo classificada em três padrões: Baixa onde a prevalência do HBsAg é menor que 2%, intermediária, locais onde a prevalência situa-se para o HBsAg entre 2 e 7% e para o Anti-HBc entre 20% a 60% e alta onde o HBsAg for superior a 7% ou com infecção prévia em uma taxa maior que 60%. A soropositividade para o HBsAg e Anti-HBc variam de região para região e em grupos populacionais específicos (FERREIRA, SILVEIRA, 2004; AQUINO et al, 2008). Neste estudo a presença do marcador Anti-HBc total foi detectado em 28% da população estudada, concordando com estudos anteriores que identificaram a região amazônica como sendo de intermediária a elevada endemicidade. Aquino e colaboradores (2008) detectaram uma taxa para o Anti-HBc de 37,7% no estado do Pará. El Khouri e colaboradores (2010) encontraram nos moradores de Buriticupu no Maranhão 40,74% de Anti-HBc positivos e Paula e colaboradores (2001) estudando as populações ribeirinhas na Amazônia (Acre e Amazonas) detectou uma taxa de positividade para Anti-HBc em 66,2% da população.

Foi encontrada neste estudo, uma prevalência 11,68% de ribeirinhos reagentes para o marcador Anti-HBc total isoladamente. A presença deste marcador em pacientes HBsAg negativo pode representar estado de portador do HBV, ou seja, esse indivíduo é propenso a desenvolver doença hepática e também pode transmitir o vírus para outros indivíduos (GONÇALES, GONÇALES JÚNIOR, 2006; BARROS JÚNIOR et al, 2008). Outro ponto mostrado nas literaturas fala sobre a mutação que o HBsAg sofre fazendo com que passe a ser indetectável pelos testes de ELISA comumente utilizados, fato este conhecido como hepatite oculta. Para a detecção destes casos se faz necessário teste de biologia molecular para a

identificação do genótipo viral. Caso não haja confirmação pela referida técnica, os casos são classificados a níveis de interpretação no período de janela imunológica ou final da fase aguda (BARROS JÚNIOR et al, 2008; BERTOLINE et al, 2010).

Foi encontrada uma taxa de 16,16% de positividade para os marcadores anti-HBc total e anti-HBs o que representa imunidade pós-hepatite B. Já a presença isolada do marcador Anti-HBs, que representa uma resposta vacinal, foi observada em 25,75%. Para os marcadores anti-HBc total e anti-HBs, El Khouri e colaboradores (2010) encontraram uma taxa de 32,10% e para Anti-HBs isolado a taxa foi de 46,09% entre os moradores de Buriticupu no estado do Maranhão. A taxa encontrada por Tavares-Neto e colaboradores (2004) em um estudo com os ribeirinho na região de Rio Branco, Acre foi de 34,3% para anti-HBc IgG e anti-HBs e de 14,1% para o marcador de resposta vacinal.

Em relação aos indivíduos susceptíveis este estudo detectou uma taxa de 44,46%, que quando comparado com a taxa de indivíduos vacinados (25,75%) evidencia que são necessários maiores esforços por parte dos órgãos de saúde em atender as populações mais isoladas ou distantes dos centros para dessa forma atingir um percentual maior de indivíduos imunizados e sem contato prévio com o HBV. A taxa encontrada por este estudo e semelhante a encontrada por Tavares-Neto e colaboradores (2004) que identificou 39% da sua população ribeirinha em Rio Branco-Acre estudada como susceptíveis para o HBV.

Atualmente a prevalência estimada da infecção pelo HCV no mundo é de 2,2% e no Brasil a soroprevalência varia de acordo com as regiões sendo que a maior taxa está na região Norte (2,2%) e geralmente é estudada em doadores de sangue (OLIVEIRA-FILHO et al, 2010). A taxa para o anti-HCV encontrado neste estudo foi de 2,24% abrangendo a faixa etária de 35 a 54 anos. Estudos epidemiológicos realizados nas populações indígenas, ribeirinhas e imigrantes do norte do Brasil mostraram que a taxa varia entre 0,38 a 2,4% (PAULA et al. 2001, TAVARES-NETO et al. 2004, EL KHOURI et al. 2005). As amostras testadas na RT-PCR para a detecção do RNA viral, mostrou a prevalência de 67% de positividade sendo que 70% pertencem ao genótipo 1 do HCV. Segundo Campiotto e colaboradores (2005) em seus estudo verificou que a frequência dos genótipos do HCV são estatisticamente diferentes entre as regiões brasileiras, porém em todas as regiões o genótipo 1 é o mais frequente (51,7% a 74,1%) sendo os valores mais altos encontrados na região norte. Estudando uma comunidade ribeirinha no Pará,

Oliveira (2010) encontrou uma soroprevalência de 8,8% e destes 62,5% apresentaram o RNA viral. Vieira e colaboradores (2011) identificou em Rondônia uma prevalência de 50% do subgenótipo 1b seguido de 27,3% do subgenótipo 1a. Detectou também o subgenótipo 3a em uma prevalência de 9%. Estudos no Amazonas e Acre também demonstram uma elevada prevalência do genótipo 1 (78% e 64,3 respectivamente) seguido do genótipo 3 (OLIVEIRA et al, 1999; FOCACCIA et al, 2004). Matos e colaboradores (2009) também detectou o genótipo 1 em uma população afro-brasileira no estado de Goiás e Oliveira-Filho e colaboradores (2010) identificou nos doadores de sangue em Belém do Pará alta prevalência do genótipo 1 (93,1%) seguido do genótipo 3 (6,9%).

Tratando-se dos fatores de risco para aquisição do HBV entre os ribeirinhos, os mais prevalentes foram o histórico de DST's, familiar com hepatite e a realização de alguma cirurgia. O risco foi duplicado nos indivíduos que relataram ter realizado cirurgias ou estiveram internados e foi quadruplicado para aqueles que relataram outros casos de hepatites na família ou histórico de alguma DST. Para aquisição do HCV foi identificado neste estudo que os ribeirinhos que relataram o uso de drogas, transfusão sanguínea e estiveram internados tem um risco duas vezes maior para a aquisição do HCV. Oliveira e colaboradores (2011) em seu estudo nos ribeirinhos no Pará, detectou também como fatores de risco presente na população o histórico de DST's assim como a presença de familiares com hepatite. A transmissão do HBV pode ser tanto por via parenteral quando por via sexual, já o HCV é quase exclusivamente por via parenteral (FERREIRA, 2000; AQUINO et al, 2008; FAGUNDES et al, 2008; BRASIL, 2008). Desta forma em comunidades indígenas e ribeirinhas onde fatores de risco como sexo sem proteção e a entrada das drogas ilícitas nestas comunidades, favorecem que o HBV e o HVC sejam disseminados, e a situação se torna mais complicada devido a grande dificuldade no acesso para o tratamento (PARANÁ et al, 2008).

A maioria dos estudos sobre as hepatites virais B e C estão relacionadas com grupos de risco específicos (usuários de drogas, população carcerária, profissionais da saúde, homossexuais, pessoas com múltiplos parceiros) tendo um maior facilidade de identificar a cadeia de transmissão e a importância de cada variável envolvida (LIVRAMENTO et al, 2009). Já nas populações ribeirinhas, indígenas ou quilombolas, onde se torna difícil identificar grupos de risco para a infecção, o estudo dos mecanismos de contágio torna-se um desafio. As várias formas de

exposição, o período de incubação, a existência de portadores crônicos potencialmente infectantes e a ausência de sintomas na maioria dos pacientes, torna complicado a identificação dos fatores de risco envolvidos no mecanismo de infecção (PARANÁ et al, 2008; REIS et al, 2008).

Estudos na região amazônica sobre mecanismos de transmissão têm sido realizado, porém ainda existem fatores de transmissão não determinados (BRASIL et al, 2003; CAVALHIERO et al, 2009). Segundo a casuística deste estudo, foram identificados possíveis fatores de transmissão, porém não se evidenciou qual o verdadeiro mecanismo de transmissão dos vírus estudados nestes ribeirinhos.

## 8 CONCLUSÕES

Dos 668 indivíduos analisados das comunidades existente no lago da UHT na cidade de Tucuruí, estado do Pará verificou-se que:

- A população é relativamente jovem com média de idade de 38,78 anos, com baixa escolaridade e renda familiar, sem saneamento básico e com dificuldades de acesso aos serviços de saúde.
- Parte da população está susceptível à aquisição do HBV (44,46%) e com pouca cobertura vacinal (25,75%).
- Foi observado que o vírus do HBV circula na população na faixa etária reprodutiva (25 a 44 anos) e que 28% já estiveram em contato com o vírus desenvolvendo uma resposta imunológica (Anti-HBC total positivos).
- Prevalência do HCV nesta comunidade (2,24%) foi semelhante a da população paraense, e a prevalência dos genótipos encontrados (genótipo 1 = 70% e genótipo 3 = 30%) estão de acordo com demais estudos.
- Entre os fatores de risco para a aquisição do HBV, o risco foi mais elevado entre aqueles que relataram casos de hepatites na família, DST's, cirurgias e internações. Para o HCV o risco foi maior entre aqueles que utilizam drogas ou realizaram transfusão sanguínea. Sendo assim os fatores correspondem como possíveis fontes de transmissão.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, C. Hepatites viricas em viajantes. **Acta Médica Portuguesa**, v.20, n.6, p.557-66, nov-dez. 2007.
- ALBERTI, A; BRUNETTO, M.R; COLOMBO, M; CRAXI, A. Recent progress and new trends in the treatment of hepatitis B. **Journal Medical Virology**. v.67, n.3, p.458-462, jul. 2002.
- ALTER H.J. The unexpected outcomes of medical research: serendipity and the Australia antigen. **Journal of Hepatology**, v.39, n.2, p. 149- 152, ago. 2003.
- ALTER H.J; PURCELL R.H; SHIH J.W; MELPOLDER, J.C; HOUGHTON M; CHOO, Q.L; KUO, G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v.321, n.22, 1494-1500, nov. 1989.
- AQUINO, J.A; PEGADO, K.A; BARROS, L.P; MACHADO, L.F.A. Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n.4, p.334-357, jul-ago. 2008.
- ARAUJO, A.R. de O. **Os territórios protegidos e a Eletronorte na área de influência da UHE Tucuruí/PA**. Dissertação (Mestrado em Geografia). Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal do Pará. Belém. Pará.
- AYRES, M; AYRES JUNIOR, M. Bio Estat 5.0: aplicações estatísticas das ciências biológicas e médicas, Belém: Sociedade Civil Mamirauá. MCT-CNPq, 2008.
- BALSANO, C; ALISI, A. Hepatitis C virus (HCV): an RNA virus with a pro-oncogenic potential. **Digestive and Liver Diseases**, v.39, suppl.1, p.S46-S51, set. 2007.
- BARROS JUNIOR, G.M; BRAGA, W.S.M; OLIVEIRA, C.M.C de; CASTILHO, M. da C; ARAÚJO, J de R. Hepatite crônica B oculta: prevalência e aspectos clínicos em população de elevada endemicidade de infecção pelo vírus da hepatite B na Amazônia ocidental brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n.6, p.596-601, nov-dez. 2008.
- BARTH, H; LIANG, T. J; BAUMERT, T.F. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications. **Hepatology**, v.44, n.3, p.527-535, set. 2006.
- BENSABATH G; BOSHELL J. Presence of Australian (Au) antigen in population groups of the interior of the State of Amazonas, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.15, p. 284-288. 1973.
- BERTOLINI, D.A; RIBEIRO, P.C; LEMOS, M.F; SARACENI, C.P; PINHO, J.R.R. Characterization Of A Hepatitis B Virus Strain In Southwestern Paraná, Brazil, Presenting Mutations Previously Associated With Anti-Hbs Resistance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.52, n.1, p.25-29, Jan-Feb. 2010.

BEZERRA, C.S; LIMA, J.M.C; VILAR, J.L; MOREIRA, J.L.B; FROTA, C.C. Viral hepatitis C in a leading brazilian hospital: epidemiological factors and genotyping. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.38, n.4, p.656-61, out-dez. 2007.

BLUMBERG B.S. Hepatitis B: The hunt for a killer virus. Princeton University Press, New Jersey, 2003.

BLUMBERG B.S. The Curiosities of Hepatitis B Virus, Prevention, Sex Ratio, and Demography. **The Proceedings of the American Thoracic Society**, v.3, n.1, p.14-20, mar. 2006.

BRADLEY D.W; MCCAUSTLAND, K.A; COOK, E.H; SCHABLE, C.A; EBERT, J.W; MAYNARD, J.E. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. **Gastroenterology**, v.88, n3, p.773-779, mar. 1985.

BRASIL, L.M, FONSECA, J.C.F; SOUZA, R.B; BRAGA, W.S.M; TOLEDO, L.M. Prevalência de marcadores para vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, n.5, p.565-570, set-out. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: O Brasil está atento**. Brasília, MS, 2008.

CAMPIOTTO, S; PINHO, J.R; CARRILHO, F.J; DA SILVA, L.C; SPINELLI, V; PEREIRA, L.M; COELHO, H.S; SILVA, A.O; FONSECA, J.C; ROSA, M; LANCET, C.M; BERNARDINI, A.P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.1, p.41-49, jan. 2005.

CAVALHEIRO, N. de P; LA ROSA, A.D; ELAGIN, S; TENGAN, F.M; ARAÚJO, E.S.A. de; BARONE, A.A. Hepatitis C: sexual or intrafamiliar transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C vírus in 24 infected couples. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.3, p.239-44, mai-jun. 2009.

CAVALHEIRO, N.P. **Hepatite C: transmissão entre casais**. 2004. 121f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo. São Paulo.

CHEVALIEZ, S; PAWLOTSKY, J.M. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.17, p.2461-2466, may. 2007.

CHOO, Q.L; KUO, G; WEINER, A; WANG, K.S; OVERBY, L; BRADLEY, D; et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, n. 4902, p.359-362, Apr. 1989.

- CIORLIA, L.A. de S; ZANETTA, D.M.T. Hepatite C em profissionais da saúde: prevalência e associação com fatores de risco. **Revista de Saúde Pública São Paulo**, v.41, n.2, p.229-235, abr. 2007.
- CODES, L; FREITAS, L.A.R DE; SANTOS-JESUS, R; VITVITSKI, L; SILVA, L.K; TREPO, C; REIS, M.G; PARANÁ, R. Comparative study of hepatitis C vírus genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.7, n.6, p.409-417, dec. 2003.
- COLSON, P; BORETAIN, P; MOTTE, A; HENRY, M; MOAL, V; BOTTA-FRIDLUND, D; TAMALET, C; GÉROLAMI, R. Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carries. **Virology**, v.367, n.1, p.30-40, out. 2007.
- DENY, P; ZOULIM, F. Hepatitis B vírus: From diagnostic to treatment. **Pathologie Biologie**, v.58, n.4, p.245-253, aug. 2010.
- DE-PARIS, F; PEREIRA, F; AZZULIN, E. Importância dos testes moleculares para acompanhamento da hepatite C e prevalência dos diferentes genótipos do vírus da hepatite C em uma população do Rio Grande do Sul. **Caderno de Farmácia**, v.16, n.1, P.7-11, 2000.
- DORE, G.J; MACDONALD, M; LAW, M.G; KALDOR, J.M. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. **Australian Family Physician**, v.32, n.10, p.796-798, oct. 2003.
- DUARTE, M.C; CARDONA, N; POBLETE, F; GONZÁLEZ, K; GARCÍA, M; PACHECO, M; BOTTO, C; PUJOL, F.H; WILLIAMS, J.R. A comparative epidemiological study of hepatitis B and hepatitis D virus infections in Yanomami and Piaroa Amerindians of Amazonas State, Venezuela. **Tropical Medicine and International Health**, v.15, n.8, p.924-933, aug. 2010.
- EL KHOURI, M; CORDEIRO, Q; LUZ, D.A.B.P da; DUARTE, L.S; GAMA, M.E.A; CORBETT, C.E.P. Endemic hepatitis B and C virus infection in a brazilian eastern Amazon region. **Archives of gastroenterology**, v.47, n.1, p. 35-41, jan-mar. 2010.
- EL KHOURI, M; DUARTE, L.S; RIBEIRO, R.B; DA SILVA, L.F; CAMARGO, L.M; DOS SANTOS, V.A; BURATTINI, M.N; CORBETT, C.E. Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon Region. **Clinics**, v.60, n.1, p.29-36, jan-fev. 2005.
- EI KHOURI, M; SANTOS, V.A. dos. Hepatitis B: epidemiological, immunological and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**, v.59, n.4, p.216-24. 2004.
- ESTEBAN, J.I; SAULEDA, S; QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **Journal of Hepatology**, v.48,n.1, p.148-162, jan. 2008.

FAGUNDES, G.D; BONAZA, V; CERETTA, L.B; BACK, A.J; BETTIOL, J. Detection of the hepatitis C virus in population of adults. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v.16, n.3, p.369-400, mai-jun. 2008.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Viral hepatitis prevention by immunization. **Journal of Pediatrics**, v.82, n.3, 55-66, 2006.

FERREIRA, C.T; SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.7, n.4, 473-487, dez. 2004.

FERREIRA, M.S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, n.4, p.389-400, jul-ago. 2000.

FERREIRA, M.S; BORGES, A.S. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.4, p.451- 462, jul-ago. 2007.

FIGUEIREDO, N.C; SHAFER-PAGER, K; PEREIRA, F.E.L; MIRANDA, A.E. Marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em mulheres jovens atendidas pelo programa de saúde da família em Vitória, estado do Espírito Santo, 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n.6, p.590-595, nov-dez. 2008.

FOCACCIA, R; BARALDO, D.C; FERRAZ, M.L; MARTINELLI, A.L; CARRILHO, F.J; GONCALES, F.L. Jr; PEDROSO, M.L; COELHO, H.S; LACERDA, M.A; BRANDAO, C.E; MATOS, A.A; LIRA, L.G.C; ZAMIN JR, I; PINHEIRO, J.O.P; TOVO, C.V; BOTH, C.T; SOARES, J.A.S; DITTRICH, S. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.5, p.348-355, out. 2004.

FONSECA, J.C.F. da. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.3, p.322-330, mai-jun. 2010.

FONSECA, J.C.F. Eradication of Hepatitis B vírus infection in the State of Amazonas. **Newsletter of World Gastroenterology Organization**, p.1-2, may. 2007.

FONSECA, J.C.F. Natural history of chronic hepatitis B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.6, p.672-677, nov-dez. 2007.

GALPERIM, B; CHEINQUER, H; STEIN, A; FONSECA, A; LUNGE, V; IKUTA, N. Prevalence of hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. **Arquivos de gastroenterologia**, v.43, n.2, 81-84, abr-jun. 2006.

GARCIA, F.B; GOMIDE, G.P.M; PEREIRA, G.A; SOUZA, H.M. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatório na detecção de doadores de sangue infectadas pelo vírus da hepatite C. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v.30, n.3, P.218-222, 2008.

GONÇALES, N.S.L; GONÇALES JUNIOR, F.L. Perfis Sorológicos Anômalos, Genótipos e Mutantes do VHB. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.10, supl.1, aug. 2006.

GONÇALVES, S; DAMINELLI, E.N; SPADA, C; HAAS, P. Panorama da hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.40, n.1, p.57-60, jan-mar. 2008.

HADDAD, R; MARTINELLI, A. de L.C; UYEMURA, S.A; YOKOSAWA, J. Hepatitis B vírus genotyping among chronic hepatitis B patients with resistance to treatment with lamivudine in the city of Ribeirão Preto, state of São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.3, p.224-228, mai-jun. 2010.

HADZIYANNIS, S.J; LIEBERMAN, H.M; KARVOUNTZIS, G.G; SHAFRITZ, D.A. Analysis of liver, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg versus anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. **Hepatology**, v.3, n.5, p.656-662, sep. 1983.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **Journal of Hepatology**, v.44, supl.1, p.S71-S76, nov. 2006.

HOUGHTON, M. Discovery of the hepatitis C. **Liver International**, v29, supl 1, p.82-88, jan. 2009.

JATOBÁ, S. U. S. **Gestão do Território e a produção da socionatureza nas Ilhas do Lago de Tucuruí na Amazônia Brasileira**. 2006. Tese apresentada ao Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília,.

KARAYIANNIS, P. Hepatitis B vírus: old, new and future approaches to antiviral treatment. **Journal of antimicrobial Chemotherapy**, v.51, n.4, p.761-785, abr. 2003.

KIDD, L.; MIYAKAWA, Y.; KIDD, A.H. Genetic variability in hepatitis B viruses. **Journal of General Virology**, v.83, n.6, p.1267-1280, jun. 2002.

KRUGMAN, S. Experiments at the Willowbrook State School. **The Lancet**, v. 1, n.7706, p.966-967, may. 1971.

KUO, G; CHOO, Q.L; ALTER, H.J; GITNICK, G.L; REDEKER, A.G; PURCELL, R.H; et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, n.244, n.4902, p. 362-364, apr. 1989.

LAMPE, E; ESPIRITO-SANTO, M.P; MARTINS, R.M.B; BELLO, G. Epidemic history of Hepatitis C virus in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v.10, n.7, p.886-895, oct. 2010.

LIU, W.; SUNG, Y.J.; TAO, M.H.; LO, S.J. Morphogenesis of the hepatitis B virion and subviral particles in the liver of transgenic mice. **Journal of Biomedical Science**, v.15, n.3, p.311-316, mai. 2008.

LIVRAMENTO, A. do. **Prevalência dos marcadores das hepatites b e c em adolescentes de Blumenau**. 2009. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

LOK, A.S.F.; McMAHON, B.J. Chronic hepatitis B. **Hepatology**, v.45, n.2, p.507-539, fev. 2007.

LOPES, C.L.R; TELES, S.A; ESPIRITO-SANTO, M.P; LAMPE, E; RODRIGUES, F.P; MOTTA-CASTRO, A.R.C; MARINHO, T.A; REIS, N.R; SILVA, A.M.C; MARTINS, R.M.B. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de droga. **Revista de Saúde Pública**, v.43, supl.1, p.43-50, ago. 2009.

MAGNIUS, L.O; ESPMARK, J.A. A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica**, v.80B, n.2, p.335-337, set. 1972.

MARQUESINI, G; GONÇALES, N.S.L; GONÇALES JÚNIOR, F.L. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) em hemodialisados. **Revista Panamericana de Infectologia**, v.10, n.2, p.23-27, abr. 2008.

MATOS, M.A.D; REIS, N.R.S; KOZLOWSKI, A.G; TELES, S.A; MOTTA-CASTRO, A.R.C; MELLO, F.C.A; GOMES, S.A; MARTINS, R.M.B. Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest afro-brasilian isolated community. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.103, n.9, p.899-905, set. 2009.

McMAHON, B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. **Hepatology International**, v.3, n.2, p.334-342, jun. 2009.

MELLO, F.C.A; SOUTO, F.J.D; NABUCO, L.C; NOGUEIRA, C.A.V; COELHO, H.S.M; FRANZ, H.C.F; SARAIVA, J.C.P; VIRGOLINO, H.A; CASTRO, A.R.C.M; MELO, M.M.M; MARTINS, R.M.B; GOMES, S.A. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. **BMC Microbiology**. v.7, p.103. nov. 2007.

MÉRONA, B. de; JURAS, A. A; SANTOS, G. M. dos; CINTRA, I. H.A. Os peixes e a pesca no baixo Rio Tocantins: Vinte anos depois da UHE Tucuruí. Eletrobras/Eletronorte, 2010. 208p il.

MIRANDA, E.C.B.M.; MOIA, L.J.P.; AMARAL, I.S.A.; BARBOSA, M.S.B.; CONDE, S.R.; ARAÚJO, M.T.F.; CRUZ, E.R.M.; DEMACHKI, S.; BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P. Infecções pelos vírus das hepatites B e C e o carcinoma hepatocelular na Amazônia Oriental. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, n.2. 2004.

MORAES, J.C.; LUNA, E.J.A.; GRIMALDI, R.A. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. **Revista de Saúde Pública**, v.44, n.2, p.353-359, abr. 2010.

NUNES, H.M. **Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil**. 2005. 112f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais). Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Belém. Pará.

NUNES, H.M.; MONTEIRO, M.R. de C.C; SOARES, M. do C.P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v.27, n.11, p.2756-66, nov. 2007.

OLIVEIRA, C.S.F de. **Soroprevalência e fatores de risco para as hepatites virais B e C na comunidade ribeirinha de Pacuí-Cametá/PA**. 2010. 88f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais). Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Belém. Pará.

OLIVEIRA, M.L; BASTOS, F.I; SABINO, R.R; PAETZOLD, U; SCHREIER, E; PAULI, G; YOSHIDA, C.F. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.32, n.3, p. 279-282, mar. 1999.

OLIVEIRA, S.A.N.; HACKER, M.A.; OLIVEIRA, M.L.A.; YOSHIDA, C.F.T.; TELLES, P.R.; BASTOS, F.I. A window of opportunity: declining rates of hepatitis B virus infection among injection drug users in Rio de Janeiro, and prospects for targeted hepatitis B vaccination. **Revista Panamericana de Salud Pública/ Pan American Journal of Public Health**, v.18, n.4, p.271-277, 2005.

OLIVEIRA,C.S.F de; SILVA, A.V. e; SANTOS, K.N dos; FECURY, A.A; ALMEIDA, M.K.C. de; FERNADES, A.P; COSTA, C.A da; FREITAS, A.S, CORVELO, T.C. de O.; MARTINS, L.C. Hepatitis B and C vírus infection among brazilian amazon riparians. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.5, p.546-550, set-out. 2011.

OLIVEIRA-FILHO, A.B; PIMENTA, A.S.C, ROJA, M.F.M; CHAGAS, M.C.M; CRESCENTE, J.A.B; CRESPO, D.M; LEMOS, J.A.R. Prevalence and genotyping of hepatitis C virus in blood donors in the state of Pará, Northern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n.1, p.103-106, Feb. 2010.

PANDURO, A; ESCOBEDO-MELÉNDEZ, G; FIERRO, N.A; RUIZ-MADRIGAL, B; ZEPEDA-CARRILLO, E.A; ROMÁN, S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. **Salud pública de México**, v. 53, supl. 1, s.37-45. 2011.

PARANÁ, R; PAIVA, T; LEITE, M.R; OLIVEIRA, F.N; KALI, N; LOBATO, C; DANTAS, T; TAVARES NETO, J. Infection with hepatitis C virus among health workers in the brazilian western Amazon Region (Rio Branco, State of Acre). **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.76, n.1, p.165-169, jan. 2007.

PARANÁ, R; VITVITSKI, L; PEREIRA, J.E. Hepatotropic Viruses in the Brazilian Amazon: A Health Threat. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.12, n.3, p.253-256, jun. 2008.

PATIENT, R.; HOURIOUX, C.; SIZARET, P.Y.; TRASSAD, S.; SUREAU, C.; ROINGEARD, P. Hepatitis B virus subviral envelope particles morphogenesis and intracellular trafficking. **Journal of Virology**. v.81, n.8, p.3842-51, abr. 2007.

PAULA, V.S; ARRUDA, M.E; VITRAL, C.L; GASPAR, A.M.C. Soroprevalence of Viral Hepatitis in Riverine Communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v.96, n.8, p.1123-1128, nov. 2001.

PERONE, C. **Perfil genotípico do HCV em portadores de hepatite C em Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil**. 2007. 80f. Dissertação (Mestrado em Patologia). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. Minas Gerais.

REIS, N.R.S; MOTTA-CASTRO, A.R.C; SILVA, A.M.C; TELES, S.A; YOSHIDA, C.F.T; MARTINS, R.M.B. Prevalence of Hepatitis C virus infection in quilombo remnant communities in Central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.50, n.6, p.359-360, nov-dec. 2008.

SALZANO, F.M; BLUMBERG, B.S. The Australia antigen in Brazilian healthy persons an in leprosy and leukemia patients. **Journal of Clinical Pathology**, v.23, n.1, p.39-42, feb. 1970.

SHELDON, J; SORIANO, V. Hepatitis B vírus escape mutants induced by antiviral therapy. **Journal of antimicrobial Chemotherapy**, v.61, n.4, p.766-768, abr. 2008.

SHUSTOV, A.V; KOCHNEVA, G.V; SIVOLOBOVA, G.F; GRAZHDANTSEVA, A.A; GAVRILOVA, I.V; AKINFEEVA, L.A; RAKOVA, I.G; ALESHINA, M.V. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia. **Journal of Medical Virology**, v.77, n.3, p.382-389, nov. 2005.

SILVA, L.K.; SILVA, M.B.S.; RODART, I.F.; LOPES, G.B.; COSTA, F.Q.; MELO, M.E.; GUSMÃO, E.; REIS, M.G. Prevalence of hepatitis C vírus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, n.5, p.595-602, mai. 2006.

SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus: 15 years. **Journal of General Virology**, v.85, n.11, p.3173-3188, nov. 2004.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, n.1, p.69-82, jan-fev. 2001.

SUNBUL, M.; LEBLEBICIOGLU, H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. **World Journal of Gastroenterology**. v. 11, n. 13, p.1976-80, abr. 2005.

SUNG, J.J.Y.; TSUI, S.K.W.; TSE, C.H.; EDDIE, Y.T.N.; LEUNG, K.S.; LEE, K.H.; MOK, T.S.K.; BARTHOLOMEUSZ, A.; AU, T.C.C.; TSOI, K.K.F.; LOCARNINI, S.;

CHAN, H.L.Y. Genotype-Specific genomic markers associated with based on complete genomic sequencing of hepatitis B virus. **Journal of Virology**. v.82, n.7, p.3604-3611, abr. 2008.

TAVARES-NETO, J; ALMEIDA, D; SOARES, M.C; UCHOA, R; VIANA, S; DARUB, R; FARIAS, E; ROCHA, G; VITVITSKI, L; PARANÁ, R. Seroprevalence of Hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon Region (Rio Branco, Acre): A Pilot Study Carried Out During a Hepatitis B Vaccination Program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.2, p.133-139 abr. 2004.

VASCONCELOS, R. R; TENGAN, F. M; CAVALHEIRO, N. P; IBRAHIM, K; PEREIRA, H; BARONE, A. A. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n.5, p.433-438, set-out. 2006.

VERDUGO, R.M; BERENQUER, A.M; NAVARRO, M.V.G; GARCIA, E.S. Tratamiento farmacológico de la hepatitis B. **Farmacia Hospitalaria**, v.32, n.4, p.234-248, aug. 2008.

VIEIRA, D.S; ALVARADO-MORA, M.V; BOTELHO, L; CARRILHO, F.J; PINHO, J.R.R; SALCEDO, J.M. Distribution of hepatitis c vírus (HCV) genotypes in patients with chronic infection from Rondônia, Brazil. **Virology Journal**, v.8,n.165, p.2-5, abr. 2011.

XIA, X.; LUO, J.; BAI, J.; YU, R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: Systematic review and meta-analysis. **Public Health**, v.122, n.10, p.1-14, out. 2008.

YAN, H.; YEH, S.H.; CHEN, P.J.; ILOEJE, U.H.; JEN, C.L.; SU, J.; WANG, L.Y.; LU, S.N.; YOU, S.L.; CHEN, D.S.; LIAW, Y.F.; CHEN, C.J. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**. v.100, n.16, p.1134-1143, ago. 2008.

# ANEXOS

**ANEXO A:** Formulário epidemiológico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ - NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**PROJETO:** Avaliação da influência dos níveis da UHT de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: Uma análise multidisciplinar.

**I - IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masc. ( ) Fem.          Peso \_\_\_\_\_          Altura \_\_\_\_\_

Cor: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_          Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Separado ( ) Viúvo

Residência

Atual \_\_\_\_\_

Tempo de residência na área: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

**II – CONDIÇÕES HABITACIONAIS**

Saneamento: ( ) Bom ( ) Razoável ( ) Ruim

Abastecimento de água: ( ) Encanada ( ) Poço ( ) Rios e lagos

Fossa: ( ) Sanitária ( ) Fossa Negra ( ) Esgoto

Nº de pessoas na casa: \_\_\_\_\_ Adultos          \_\_\_\_\_ Crianças

Nº de cômodos na casa: \_\_\_\_\_

**III – CONDIÇÕES ECONÔMICAS**

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Renda familiar (salário mínimo): ( ) <1 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 a 5 ( ) 5 a 10 ( ) >10

**IV- ESTILO DE VIDA:**

Uso de anticoncepcional: ( ) Sim ( ) Não          Ainda menstrua? ( ) Sim ( ) Não

Uso de álcool: ( ) Frequentemente ( ) Eventualmente ( ) Nunca

Fumo: ( ) Frequentemente ( ) Eventualmente ( ) Nunca

Uso de drogas: ( ) Sim ( ) Não

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

Uso de mosquiteiro: ( ) Sim ( ) Não Fica a noite perto do rio? ( ) Sim ( ) Não

### V – ANTECEDENTES MÓRBIDOS

Transfusão sanguínea: ( ) Sim ( ) Não Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Internação hospitalar: ( ) Sim ( ) Não Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Submetido à cirurgia: ( ) Sim ( ) Não Quantas vezes? \_\_\_\_\_

DOENÇAS ANTERIORES							
Diabetes		AVC		Tuberculose		Hepatite	
Hipertensão		Câncer		Hanseníase		Dengue	
Cardiopatas		Epilepsia		Malária		Sífilis	
Doença renal		Asma brônquica		Leishmaniose		Gonorréia	

Outras

doenças: \_\_\_\_\_

Toma medicamento controlado: ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_

Já teve malária? Quantas? 1 a 2x( ) 3 a 4x( ) +5x( ) +10x( ) +20x( )

### VI – SINAIS E SINTOMAS

Febre		Dor abdominal		Edema		Dormência	
Cefaléia		Tosse		Lombalgia		Câimbras	
Calafrios		Dispneia		Mialgia		Fraqueza	
Náuseas		Urina escura		Convulsão		Dor no MIs	
Diarreia		Disúria		Tonturas		Outros	

### VII – EXAME DA PELE

Presença de manchas: ( ) Sim ( ) Não

Quanto tempo? \_\_\_\_\_

Alteração na sensibilidade: ( ) Sim ( ) Não

Presença de úlceras: ( ) Sim ( ) Não Nódulos: ( ) Sim ( ) Não

Número de lesões \_\_\_\_\_

Contato com hanseníase: ( ) Sim ( ) Não

### VIII - ALIMENTAÇÃO

Alimentos	Frequência				
	Diária	6x a 9x	3x a 6x	1x a 2x	Rara
Farinha					
Feijão					
Arroz					
Ovos					
Peixe					
Carne de gado					
Frango					
Café					
Leite					
Frutas					
Legumes / Verduras					

Que peixe(s) consome atualmente? \_\_\_\_\_

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

**ANEXO B:** Termo de consentimento livre e esclarecido.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ - NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO**

**PROJETO:** Avaliação da influência dos níveis da UHT de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: Uma análise multidisciplinar.

Este projeto irá investigar a influência dos níveis do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí (períodos de cheia e vazante) na ocorrência de doenças infecciosas na população deste lago. Para isso, será realizado exame físico, preenchimento de um questionário e serão coletadas amostras de sangue e fezes para a realização dos exames, tanto para verificar a condição de saúde como para o diagnóstico das doenças. Caso ocorra suspeita de tuberculose, será colhida amostra de escarro. Em relação à leishmaniose será coletado raspado da ferida. Em caso de hanseníase, será coletada uma pequena quantidade de líquido (linfa) da orelha. Os exames serão feitos em Belém, no Núcleo de Medicina Tropical – UFPA. Os exames serão para as seguintes doenças: hepatites virais, arboviroses (como dengue e febre amarela), leishmaniose tegumentar e visceral, malária e as parasitoses intestinais, hanseníase, tuberculose, HTLV, HIV e sífilis. Além disso, serão realizados exames de rotina como hemograma, colesterol total, HDL, LDL, Bilirrubinas, triglicerídeos, glicemia, TGO e TGP. As amostras serão guardadas em freezer e se necessário elas serão utilizadas para a realização de outro teste para melhor o diagnóstico e investigação dessas doenças.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou risco, você pode entrar em contato com o Dr<sup>o</sup> Juarez Antonio Simões Quaresma ou Dr<sup>a</sup> Hellen Fuzii pelo telefone (91) 32410032. Se tiver qualquer dúvida sobre os seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA – Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém–PA; Telefone 32410032.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo e trabalhos que estejam vinculados a este.

**Consentimento:** Acredito ter sido suficientemente informado a respeito que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da influência dos níveis da UHT de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: Uma análise multidisciplinar”.

Eu discuti com o Drº Juarez Antonio Simões Quaresma, sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficou claro para mim, quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perdas de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

\_\_\_\_\_ Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_  
Participante

\_\_\_\_\_ Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_  
Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste participante para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_  
Pesquisador responsável