



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical

**Estudo Soroepidemiológico das Hepatites B e Delta na
População de Doze Municípios do Estado do Acre,
Brasil**

SEBASTIÃO VIANA

Tese de Doutorado

Brasília, 2003

V614 Viana, Sebastião.

Estudo soroepidemiológico das hepatites B e Delta na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil / Sebastião Viana. -- 2003. xiv, 154 p. : il.

Tese (doutorado) -- Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, 2003.

Orientação: Profa. Dra. Vanize de Oliveira Macêdo.

Título em inglês: Sero-epidemiological study of the hepatitis B and Delta in twelve counties of Acre State, Eastern Brazilian Amazonia.

1. Vírus da Hepatite Delta (VHD), Amazônia. 2. Vírus da Hepatite B (VHB), Amazônia. I. Título.

CDD 616.3623

544309

SEBASTIÃO VIANA

**Estudo Soroepidemiológico das Hepatites B e Delta na
População de Doze Municípios do Estado do Acre,
Brasil**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em
Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade de Brasília, para obtenção do título de
Doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Professor-orientador: Profa. Dra. Vanize Macêdo

Brasília, 2003

TERMO DE APROVAÇÃO

SEBASTIÃO VIANA

Estudo Soroepidemiológico das Hepatites B e Delta na População de
Doze Municípios do Estado do Acre, Brasil

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade de Brasília, pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dra. Vanize de Oliveira Macêdo
 Núcleo de Medicina Tropical, UnB

Prof. Dr. Aluizio Rosa Prata
Núcleo de Medicina Tropical, UnB

Prof. Dr. João Barberino Santos
Núcleo de Medicina Tropical, UnB

Prof. Dr. Raymundo Paraná
Faculdade de Medicina, UFBA

Prof. Dra. Regina Célia Moreira
Instituto Adolfo Lutz, São Paulo

Aos meus pais, Wildy e Sílvia, em cujos braços aprendi as primeiras lições; em cujas mãos amigas apoiei-me para andar; em cujos ensinamentos e coragem busquei estímulo para seguir e, seguindo, encontrei tantos caminhos;

A Wildy Filho, cuja generosidade se fez sentir em meus estudos e de quem me recordarei sempre;

A Marlúcia, Marihá, Catarina e Virgílio, porque eles são minha motivação para ir sempre além;

À Professora Vanize, eterna mestra, exemplo de dedicação à ciência e de respeito à coletividade científica brasileira, a quem desejo externar meu carinho e sincero reconhecimento;

Dedico este trabalho, parte de mim.

Agradecimentos

Ao longo da fantástica aventura humana que é a construção de uma tese de Doutorado, muitas foram as mãos amigas encontradas no caminho. De modo muito especial, sou grato à professora Vanize Macêdo, que, por sua pessoa e por sua personalidade científica, foi determinante para que eu pudesse sentir-me à altura de fazer essa travessia profissional. Ao partilhar sua grande experiência comigo, deixou-me tranquilo para enfrentar e superar, com objetividade e rigor, a complexidade das operações logísticas na Amazônia, particularmente no campo da pesquisa médica. Basta lembrar que o campo de estudo apontava um concreto obstáculo de acesso, pois se tratava de alcançar doze populações que podem ser consideradas “isoladas”, em função das peculiaridades geográficas da Amazônia Ocidental.

Agradeço à professora Regina Célia Moreira, virologista do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Ela contribuiu efetivamente para a execução dos testes sorológicos que determinaram os marcadores virais propostos, tendo sido capaz de superar todas as barreiras técnicas intercorrentes. Também quero agradecer aos técnicos daquela honrosa unidade de virologia: Adriana Parise Compri, Alessandra Stilhano Nascimento, Ângela Maria Miranda Spina, Cláudia Patara Sacaraceni, Isabel Takano Oba e Marcílio Figueiredo Lemos.

No campo estatístico, contei com a orientação imprescindível do professor David Duarte Lima e da professora Ana Maria Nogales Vasconcelos, cujas experiências profissionais muito engrandeceram a metodologia e os resultados. A participação do Presidente da Fundação Nacional de Saúde, Dr. Mauro Ricardo Costa, fez-se sentir, sobretudo, pela pronta sensibilidade institucional, derivando no apoio logístico determinante e indispensável à execução laboratorial dos testes.

Meus sinceros agradecimentos, também, aos professores Cleudson Néri Castro, Pedro Luis Tauil, João Barberino Santos e Gustavo Adolfo Sierra Romero, do Curso de Doutorado em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, que enriqueceram meus horizontes com os seus ensinamentos.

Registro, com orgulho, a eficiência e o empenho dos funcionários do meu gabinete parlamentar, Adalberto Carneiro, Ana Gondim, Carlos Rebello, Elias Soares, Flávia Alves, Ivanice Nunes, Marta Marcelino e Valéria Motta; dos servidores do Prodasen, Patrícia Cunha e Silvério Rosenthal; e da equipe da Secretaria Especial de Editoração e Publicações. O apoio e o estímulo que deles recebi demonstram a plena compreensão do que vem a ser o meu mandato.

No trabalho de campo realizado no Estado do Acre, encontrei decisivo estímulo e apoio nos professores José Tavares-Neto e Raymundo Paraná, ambos da Universidade Federal da Bahia. À frente das ações de pós-graduação no Acre, eles nunca se furtaram a conceder-me material bibliográfico e alertar-me sobre as barreiras naturais que eu encontraria nas atividades de campo. Com reiterada disposição de colaborar com o sucesso desta tese, inseriram, como atividade integrada, uma estagiária de pós-graduação, a médica Núria Series, que contribuiu de maneira eficaz na fase piloto da coleta de dados. Foi fundamental, ainda, o auxílio que obtive da biomédica Maria José, do Laboratório Central de Saúde Pública do Acre (LACEN), da Secretaria Estadual de Saúde, na coleta e no armazenamento de dados. Não menos importante foi o seu apoio, nas atividades de campo, assim como a ajuda permanente das enfermeiras Celene Maria Prado Maia e Lorena Elizabete Rojas Seguel e dos auxiliares de enfermagem Vandenir Alves Lopes, Ducivan Rego, Areski Peniche e Cleucimar Nascimento de Souza, todos funcionários da Secretaria Estadual de Saúde. Tampouco poderia deixar de citar a colaboração do Dr. Félix Javier León Molinet e da Dra. Rossana Lourdes de Macedo, dois excelentes médicos da Secretaria Estadual de Saúde. Da mesma forma, registro a colaboração da Dra. Leuda Maria da Silva Nascimento, das biomédicas Maria do Socorro Gomes Esteves e Larissa Vitoriano Queiroz Sales e da assistente social Maria Lúcia de Souza Lima. Meus sinceros agradecimentos ao acadêmico de medicina Diego Neves Paiva Viana, ao acadêmico de direito José Carlos Reis da Silva, aos acadêmicos de administração Ocírodo Oliveira Júnior e Laércio Souza Júnior e à servidora Ana Costa Brilhante, que, sensibilizados com o interesse social do trabalho, prestaram relevante colaboração logística. Enfim, manifesto a minha gratidão a todos os técnicos e funcionários do Lacen do Estado do Acre, aos servidores da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), aos técnicos do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Acre (HEMOACRE), aos técnicos do setor de virologia do Instituto Adolfo Lutz da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, à Fundação Hospitalar do Acre (FUNDHACRE) e ao Hospital Geral das Clínicas de Rio Branco, que não mediram esforços para apoiar-me, licenciando seus profissionais voluntários, os quais nunca titubearam diante da necessidade reiterada de acordar às quatro horas da manhã ou de enfrentar longas caminhadas sob sol escaldante, chuvas torrenciais e outras adversidades, sempre dispostos à plena execução das tarefas, todas imprescindíveis ao bom andamento dos trabalhos. Com eles, divido minhas lembranças das formidáveis ladeiras do vale do Juruá, da completa escuridão na qual tivemos que mergulhar para coleta das amostras, noite adentro, no Município de Marechal Thaumaturgo. Foram horas de alegria e de muitas esperanças.

Quero, aqui, fazer o meu reconhecimento definitivo pelo apoio recebido da Secretaria Estadual de Saúde do Acre, que hoje passa, com enorme esforço, por mudanças estruturais para colocar-se à altura do seu tempo e dos desafios éticos de fazer saúde, tendo por pilares fundamentais a equidade e a universalidade no atendimento, além da dignidade dos usuários.

Não faças de ti
Um sonho a realizar.
Vai.
Sem caminho marcado.
Tu és o de todos os caminhos.
Sê apenas uma presença.
Invisível presença silenciosa.
Todas as coisas esperam a luz,
Sem dizerem que a esperam.
Sem saberem que existe.
Todas as coisas esperarão por ti,
Sem te falarem.
Sem lhes falares.

Cecília Meirelles (Cântico XXIII), *In Poesia Completa*

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	xii
PESQUISADORES PARTICIPANTES	xiii
INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES.....	xiv
RESUMO.....	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico da Hepatite Viral	2
1.2 Histórico do Estado do Acre	4
1.2.1 Aspectos Históricos Referentes às Mobilizações dos Povos Indígenas	5
1.2.2 Considerações sobre a Formação Histórica do Acre	7
1.2.3 A Conquista Acreana	7
1.2.4 Das Mobilizações Sociais à Ocupação do Acre.....	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
2.1 O Vírus da Hepatite B (VHB): aspectos gerais	22
2.2 Subtipos e Genótipos do VHB.....	25
2.3 Aspectos Atuais do Tratamento da Hepatite B	27
2.3.1 Alfa-interferon	27
2.3.2 Lamivudina	29
2.3.3 Cepas Mutantes do VHB	33
2.3.3.1 Mutante Pré-core	34
2.3.3.2 Mutantes S	35
2.4 O Vírus da Hepatite Delta (VHD).....	38
2.5 O Tratamento da Hepatite Delta	43
2.6 O Vírus da Hepatite C (VHC).....	45
2.6.1 Aspectos Gerais da Infecção pelo VHC	45
2.6.2 Aspectos Terapêuticos do VHC.....	47
2.7 Hepatites de Transmissão Entérica	49
2.7.1 O Vírus da Hepatite E (VHE).....	49
2.7.1.1 Aspectos Clínicos	50
2.7.1.2 Diagnóstico Sorológico	50
2.7.1.3 Aspectos Viroológicos.....	51
2.7.1.4 Aspectos Histopatológicos.....	51
2.7.2 O Vírus da Hepatite A (VHA)	51
2.7.2.1 Aspectos Históricos	51
2.7.2.2 Dados Epidemiológicos	52
2.7.2.3 Aspectos Clínicos	52
2.7.2.4 Diagnóstico	53
2.7.2.5 Medidas de Profilaxia	53
3 JUSTIFICATIVA.....	54
4 OBJETIVOS	56

5	METODOLOGIA	57
5.1	Área do Estudo.....	57
5.2	População do Estudo.....	59
5.3	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão.....	60
5.4	Ficha Epidemiológica	61
5.5	Desenho do Estudo.....	62
5.6	Pesquisa de Marcadores Sorológicos.....	63
5.7	Análise Estatística	65
5.8	Descrição dos Métodos Laboratoriais Utilizados	65
5.8.1	Ensaio Imunoenzimático (ELISA)	65
5.8.2	Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) para as Regiões S e Core do Vírus da Hepatite B	66
5.8.3	Preparação de Desoxinucleotídeos (dNTPs)	67
5.8.3.1	Primeira PCR.....	67
5.8.3.2	Segunda PCR (<i>Nested</i>)	68
5.8.4	Identificação do Material Amplificado.....	68
5.8.5	Reação de Seqüenciamento	68
5.8.6	Pré-purificação e Quantificação do DNA para a Reação de Seqüenciamento	68
5.8.7	Reação de Seqüenciamento (<i>Cycle Sequencing</i>).....	69
5.8.8	Precipitação das Amostras após <i>Cycle Sequencing</i> , Desnaturação e Aplicação no Gel.....	69
5.8.9	Análise das Seqüências.....	70
5.9	Considerações Éticas	70
6	RESULTADOS.....	73
6.1	Análise da Associação entre a Soropositividade para a Hepatite Delta e Certas Características da População Estudada.....	94
6.1.1	Características Sociodemográficas	94
6.1.2	Características da Moradia	96
6.1.3	Aspectos de Saúde	98
6.1.4	Outros Antecedentes	102
7	DISCUSSÃO	103
8	CONCLUSÕES	110
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
	ANEXOS	133
Anexo I	População Indígena Aldeada do Estado do Acre (2001).....	134
Anexo II	Ficha Epidemiológica	137
Anexo III	Amostragem Síntese das Fichas Epidemiológicas Preenchidas com Resultado Laboratorial.....	140
Anexo IV	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	156

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	O vírus Delta.....	42
Figura 2	Mapa do Estado do Acre e das sedes municipais	58
Figura 3	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Assis Brasil, Acre, Brasil, 2003.....	76
Figura 4	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Santa Rosa do Purus, Acre, Brasil, 2003	77
Figura 5	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Manoel Urbano, Acre, Brasil, 2003.....	78
Figura 6	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Sena Madureira, Acre, Brasil, 2003.....	79
Figura 7	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Feijó, Acre, Brasil, 2003.....	80
Figura 8	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Tarauacá, Acre, Brasil, 2003	81
Figura 9	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Jordão, Acre, Brasil, 2003	82
Figura 10	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2003.....	83
Figura 11	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Porto Walter, Acre, Brasil, 2003.....	84
Figura 12	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Marechal Thaumaturgo, Acre, Brasil, 2003	85
Figura 13	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Rodrigues Alves, Acre, Brasil, 2003	86
Figura 14	Prevalência do anti-HBC total e do anti-VHD total no Município de Mâncio Lima, Acre, Brasil, 2003	87
Figura 15	Prevalência de reagentes anti-VHD total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	89
Figura 16	Prevalência de reagentes anti-HBC total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	90
Figura 17	Marcadores sorológicos anti-HBC total, AgHBs, anti-VHD total e anti-HBs na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	92
Figura 18	Resultado do marcador AgHBs entre os anti-VHD total reagentes na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003.....	93
Figura 19	Índice de qualidade da moradia da população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	97
Figura 20	Índice de qualidade da moradia segundo o tipo de reação ao anti-VHD total.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição geográfica dos genótipos do VHB e subtipos de AgHBs	26
Tabela 2	Municípios pesquisados no Estado do Acre e suas respectivas populações.....	60
Tabela 3	Diagnóstico sorológico da infecção pelo vírus das hepatites B (VHB) e Delta (VHD), na população do Estado do Acre, Brasil, 2002	64
Tabela 4	Resultado geral do estudo anti-HBc em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	73
Tabela 5	Resultado do anti-HBc total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003.....	74
Tabela 6	Resultado de positividade anti-VHD total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	75
Tabela 7	Resultados de genotipagem obtidos após a amplificação e o seqüenciamento da região pré-S do VHB.....	88
Tabela 8	Resultado do estudo do AgHBs na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	91
Tabela 9	Concordância entre os marcadores anti-HBc total e AgHBs.....	92
Tabela 10	Concordância entre os marcadores AgHBs total e anti-VHD	93
Tabela 11	Análise da soropositividade para a hepatite Delta e características sociodemográficas na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	95
Tabela 12	Medidas descritivas da variável “Índice de qualidade da moradia”	97
Tabela 13	Correlação entre a qualidade da moradia e a sorologia para o anti-VHD total	98
Tabela 14	Associação entre história de hepatite e de vacinação e sorologia anti-VHD na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	99
Tabela 15	Idade da primeira dose da vacina e sorologia para o anti-VHD total na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	100
Tabela 16	Possíveis fatores de risco para a sorologia reagente ao VHD em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003	101
Tabela 17	Correlação entre a sorologia para o anti-VHD, o hábito de caçar e o conhecimento de mosquitos relatados pela população estudada	102

LISTA DE SIGLAS

AgHBs	Antígeno da Hepatite B
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Aminotransferase
Bnda	Ácido Desoxirribonucleico do vírus B
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FUNDHACRE	Fundação Hospitalar do Acre
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HEMOACRE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Acre
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LACEN	Laboratório de Saúde Pública do Acre
PCR	Reação da Polimerase em Cadeia
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RNA	Ácido Ribonucleico
SC	Setores Censitários
SESSACRE	Secretaria de Saúde do Estado do Acre
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UnB	Universidade de Brasília
VHA	Vírus da Hepatite A
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VHD	Vírus da Hepatite Delta
VHE	Vírus da Hepatite E

PESQUISADORES PARTICIPANTES

- Sebastião Viana, doutorando do Curso de Doutorado da Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB)
- Vanize Macêdo, Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UnB)
 - Núcleo de Medicina Tropical

- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
 - Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI)
 - Laboratório de Hepatites

- SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE E SANEAMENTO DO ACRE
 - Laboratório de Saúde Pública
 - Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Acre

- INSTITUTO ADOLFO LUTZ, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
 - Laboratório de Virologia

RESUMO

O estudo de soroprevalência das hepatites B e Delta foi realizado no Estado do Acre, Amazônia Ocidental brasileira, onde o VHD está associado a formas severas de hepatite fulminante de transmissão intrafamiliar em áreas de florestas ribeirinhas. A ocorrência desses casos está restrita a algumas áreas do Estado do Acre, onde também se encontram, com frequência, casos de cirrose e carcinoma hepatocelular associado ao VHB e VHD.

Objetivos: investigar a infecção pelo VHB e VHD em amostra representativa da população do Estado, incluindo residentes da área rural.

Metodologia: com base nessas observações, realizou-se estudo seccional, com a coleta de amostras de soro após o preenchimento de questionário epidemiológico. Os marcadores sorológicos foram realizados pela técnica ELISA, e a genotipagem do VHB foi realizada pelo seqüenciamento da região S.

Resultados: das 2.695 pessoas estudadas, 89 (3,3%) foram positivas para o AgHBs, enquanto 1.628 (60,4%) foram positivas para o anti-HBc. Em 61 pacientes, os resultados sorológicos não foram conclusivos. Do total da amostra, 47 (1,7%) foram positivas para o anti-VHD total. A presença do anti-VHD esteve associada a: 1) maior faixa etária; 2) sexo masculino; 3) menor grau de escolaridade; 4) passado de malária; 5) história pregressa de hepatite aguda; 6) tatuagem; 7) etnia ameríndia. Os genótipos do VHB mais encontrados foram o A e o F com os subtipos adw2 e adw4.

Conclusão: o estudo demonstra que há elevada prevalência da infecção pelo VHB e VHD na Amazônia Ocidental, onde predominam os genótipos A e F do VHB. Estudos futuros devem ser dirigidos para melhor identificar os aspectos epidemiológicos e virológicos e propor estratégias de prevenção para o VHB e o VHD na área hiperendêmica, principalmente no tocante à população ameríndia.

Palavras-chave: 1. vírus da hepatite Delta (VHD); 2. vírus da hepatite B (VHB); 3. Acre; 4. Amazônia; 5. estudo soroepidemiológico.

ABSTRACT

The seroprevalence study of Hepatitis B and Delta Virus (HDV) infection was performed in the State of Acre, Western Amazon, where HDV is implicated in severe hepatitis cases involving family clusters residents in forest areas that surround the rivers. However, the occurrences of these cases are circumscribed to some areas of the Acre State where HDV related cirrhosis and hepatocellular carcinoma are also described.

Objective: to investigate the prevalence of HDV antibodies (IgG and IgM) and HBV markers (AgHBs, anti-HBs and anti-HBc) in representative samples of the population of the State, including residents of rural areas.

Methods: Based on these findings, a sectional study was performed in which sera samples were collected after filling an epidemiological questionnaire. Serological markers were performed by ELISA Tests (Abbott/Organon). The HBV genotyping was determined by sequencing S region.

Results: out of 2,695 samples, 89 (3.3%) were HBsAg positive and 1,628 (61.5%) were positive for the anti-HBc IgG. HDV markers were found in 47 cases (1.7%). The presence of anti-HDV was also associated with: 1) Amerindian ethnic groups; 2) lower educational level; 3) past history of acute viral hepatitis, 4) past history of malaria; 5) gender (male); 6) past history of tattooing; 7) older age. The most frequent HBV genotypes found in the studied areas were A and F with the subtypes adw2 and adw4.

Conclusions: the study demonstrated the high prevalence of the HBV/HDV in Western Amazonia as well as the predominant HBV genotypes A and F. Future studies must be directed to define strategies of treatment and prevention of HBV and HDV in this hyperendemic area, mainly in relation to the Amerindian populations which seem to be highly exposed to those virusis.

Key-words: 1. hepatitis B virus; 2. hepatitis D virus; 3. Acre; 4. Amazonia; 5. sero-epidemiological study.

1 INTRODUÇÃO

As hepatites de etiologia viral constituem um complexo problema de saúde pública em todo o planeta. No século XX, durante a Segunda Guerra Mundial, dois tipos de hepatite foram observados: “a hepatite infecciosa” e a “hepatite por soro-homólogo”. À época, a imunoprofilaxia com gamaglobulina com soro-homólogo mostrou-se, inicialmente, efetiva para a hepatite infecciosa. Contudo, não havia marcadores sorológicos específicos para a hepatite viral antes da descrição do “Antígeno Austrália” em soro de paciente com leucemia (Blumberg, 1964), mais tarde reconhecido como o envelope do vírus B da hepatite, o AgHBs.

Essa descoberta fixou definitivamente o primeiro momento dos marcadores sorológicos para uma das hepatites virais. Diferenciações sorológicas e epidemiológicas puderam, então, ser consumadas, o que deu margem a novas identificações de hepatites virais. Os vírus das hepatites A, D, C e E passaram a ser identificados sorologicamente, e desenvolveram-se vacinas para as hepatites A e B, assim como tratamento específico para as formas crônicas B, D e C.

Vírus de distintas famílias são agentes etiológicos de hepatite no homem (Melnick, 1991; Karayiannis & McGarvey, 1995; Chisari & Ferrari, 1997), tais como: *Picornaviridae* (vírus da hepatite A, descoberto por Feinstone et al., 1973); *Hepadnaviridae* (vírus da hepatite B, descoberto por Allison & Blumberg, 1961); *Flaviviridae* (vírus da hepatite C, cuja seqüência foi clonada por Choo et al., 1989); vírus do dengue e da febre amarela (arbovírus); vírus da hepatite D, viróide de planta ou RNA satélite, o qual se utiliza do envelope do vírus B, descoberto por Rizzetto et al., 1977; *Caliciviridae*, vírus da hepatite E, observado à microscopia eletrônica por Bradley (1990) e baseado nas descrições de epidemias pioneiramente empreendidas por Viswanathan (1957); *Herpesviridae* (vírus Herpes, vírus de Epstein-Barr e Citomegalovírus); *Arenaviridae* (Lassa, Junin, Flexal, Ampari, Machupo, Maiara, Oropouche, entre outros); *Filoviridae* (Marburg e Ebola).

O vírus da hepatite Delta — identificado por Mário Rizzetto em 1977 e correlacionado historicamente aos casos de infecção mais severa como o provável agente etiológico da chamada “Febre Negra de Lábrea” ou mesmo de formas atípicas de hepatite ocorridas em áreas da América do Sul e da África — oferece razões científicas para o presente estudo

epidemiológico, uma vez que esse agente infeccioso está associado à suposta prevalência de dezoito milhões de casos no planeta.

1.1 Histórico da Hepatite Viral

Relatos compatíveis com a hepatite aguda viral são conhecidos desde a época de Hipócrates. Denominações como icterícia catarral, febre biliar e icterícia infecciosa foram utilizadas para designar a doença no passado (Zuckerman, 1976).

No início do século XX, McDonalds (1918) sugeriu a possibilidade de etiologia viral para a icterícia epidêmica. A partir da década de 40, percebeu-se a existência de duas formas de contágio da doença: uma de transmissão fecal-oral, chamada hepatite infecciosa, e outra que se transmitia por meio do contato com o sangue e derivados, chamada hepatite soro-homóloga (Havens, 1946; Neeff et al., 1946). McCallum (1947) propôs que elas fossem então denominadas hepatites A e B, por estar convencido de que eram agentes etiológicos diferentes.

No princípio da década de 60, estudos descreveram o AgHBs, então chamado antígeno Austrália (Allison & Blumberg, 1961; Blumberg, 1964). Esse antígeno correspondia ao envelope do vírus da hepatite B, sendo o primeiro passo para o isolamento do vírus, responsável — nos estudos posteriores — pelas chamadas hepatites soro-homólogas (Prince, 1970). A descoberta de Blumberg, considerada um grande avanço da Medicina, rendeu-lhe o prêmio Nobel e inaugurou uma era de experimentos clínicos, virológicos e biomoleculares no campo das hepatites virais.

Na década de 70, Feinstone et al. (1973) aceitaram a definição de hepatite infecciosa, de transmissão feco-oral, como consequência da infecção pelo chamado vírus da hepatite A. Distinguiam-se, então, dois vírus: o vírus da hepatite A e o vírus da hepatite B, com formas de transmissão diferentes.

No final da década de 70, Rizzetto et al. (1977) descreveram um vírus hepatotrópico defectivo, próximo aos viróides de plantas, capaz de utilizar-se do envelope do VHB. Esse vírus, chamado inicialmente de Agente Delta, age como um “parasita” do VHB, modificando a história natural da hepatite B aguda e crônica (Rizzetto et al., 1983).

Dentro da proposta de denominar os vírus hepatotrópicos pelas letras do alfabeto, o Agente Delta passou a ser chamado de vírus da hepatite D (VHD) (Hoofnagle & Di Bisceglie, 1991).

Apesar do conhecimento adquirido com essas viroses, observou-se que algumas hepatites agudas virais não tinham marcadores para vírus B e A, configurando forma etiologicamente indeterminada, chamada hepatite não-A, não-B (Trepo & Lindenberg, 1982).

Estudos com pacientes submetidos a transfusões sanguíneas que desenvolveram hepatite pós-transfusional e com pacientes hemofílicos, submetidos à transfusão de hemoderivados, permitiram admitir a existência de dois vírus de transmissão parenteral nos grupos das viroses não-A, não-B. Um desses vírus teria período de incubação curto e o outro, um período de incubação mais longo (Trepo & Lindenberg, 1982).

Com inoculações experimentais em chimpanzés, foi possível estudar as características biofísicas e biomoleculares dessas supostas viroses, sendo uma delas considerada clorofórmio sensível e a outra clorofórmio resistente, com base no fato de o inóculo tratado com clorofórmio ser capaz de reproduzir a doença no modelo experimental (Seeff, 1988; Torres et al., 1991).

Houve várias tentativas de isolamento dos agentes causadores da hepatite não-A, não-B, até que Choo et al. (1989), trabalhando com chimpanzés inoculados com soros de pacientes portadores de hepatite crônica pós-transfusional, conseguiram clonar um peptídeo viral, alvo da resposta imunológica do hospedeiro. Dessa maneira, identificaram o quarto vírus hepatotrópico, chamado vírus da hepatite C. Rapidamente, desenvolveu-se um teste sorológico imunoenzimático chamado anti-VHC de primeira geração (Kuo et al., 1989).

Seguiram-se os testes de segunda e de terceira geração para a detecção de anticorpos anti-VHC, os quais somaram ganho na sensibilidade e especificidade (Schiff et al., 1998). Adquiriu-se também experiência com a biologia molecular, aplicada ao diagnóstico da hepatite C, no contexto do qual a reação da polimerase em cadeia (PCR) trouxe benefícios no sentido de aferir a atividade replicativa do vírus no soro (McGuinness et al., 1993).

Apesar do conhecimento adquirido sobre a infecção pelo vírus C, aproximadamente cinco por cento das hepatites pós-transfusionais e até trinta por cento das hepatites esporádicas não-A, não-B não tinham etiologia pelo vírus C (Alter, 1995).

Descrevia-se, ainda, uma forma epidêmica de hepatite não-A, não-B prevalente na Ásia e Norte da África, cuja principal característica era a transmissão fecal-oral e a alta morbidade em mulheres grávidas. Tais epidemias foram observadas sobretudo na Índia e na Argélia (Chuttani et al., 1966). Balayam et al. (1983) comprovaram a transmissão fecal-oral dessa doença por meio de um estudo de autoinoculação. Mais recentemente, foi possível clonar

o agente etiológico dessa forma epidêmica de hepatite, que passou a ser denominada de vírus da hepatite E, dando seqüência às letras do alfabeto (Krawczynsky, 1989).

Ainda na década de 60, entretanto, Deinhardt et al. (1967) realizaram inoculações de soro de pacientes portadores de hepatite crônica não-A, não-B em modelos experimentais (chimpanzés e sagüins), reproduzindo uma nova hepatite, supostamente viral. Há pouco tempo, a retomada desses experimentos demonstrou a existência de novo grupo de vírus chamado GB, subdividido em: GBA, GBB e GBC. Esse grupo viral pertence à família *Flaviviridae*, e seus elementos estão filogeneticamente relacionados ao vírus da hepatite C, sendo o GBC o representante humano. Trata-se do chamado vírus da hepatite G (Zuckerman, 1995), cuja patogenicidade hepática não foi comprovada até o momento.

Novos agentes estão sendo investigados, com destaque para o TTV e o SEM-V, porém os resultados iniciais são controversos (Paraná et al., 1999).

De todo modo, o ABCD das hepatites vai se completando com a descoberta de novos vírus possibilitada pelos avanços da biologia molecular na área médica.

Quanto ao vírus da hepatite Delta, observa-se que sua transmissão ocorre principalmente através da via parenteral, com mecanismos semelhantes ao VHB. Todavia, sabe-se que, em determinadas áreas da América do Sul, a exemplo da Amazônia brasileira, a transmissão ocorre por exposição a soluções de continuidade inaparentes na pele, sobretudo após picadas de insetos, ou pelas mucosas (Fonseca, 1993).

O achado epidemiológico da presença do vírus da hepatite Delta em populações isoladas, de modo distinto entre povos indígenas (Hadler et al, 1983), exige uma atenção especial quanto à forte e considerável ocupação das terras acreanas por várias etnias, impondo, assim, um desafio descritivo extra a este trabalho.

1.2 Histórico do Estado do Acre

O presente estudo foi realizado no Estado do Acre, onde se observa, há mais de dez anos, a ocorrência de casos de hepatite fulminante em populações indígenas e não indígenas, chamada de "febre negra" pelos informativos locais.

Foram pesquisados doze dos 22 municípios do Estado, que aparecem discriminados a seguir, junto com a soma de suas respectivas populações, de acordo com os dados demográficos de 2001, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Assis Brasil

(3.564 habitantes), Cruzeiro do Sul (69.772), Feijó (27.834), Jordão (4.490), Mâncio Lima (11.471), Manoel Urbano (6.581), Marechal Thaumaturgo (8.321), Porto Walter (5.368), Rodrigues Alves (8.276), Santa Rosa do Purus (2.440), Sena Madureira (30.052) e Tarauacá (26.338).

Vale dizer que o Estado do Acre foi marcadamente povoado por indígenas, pertencentes a várias etnias e com presença geográfica anterior à dos não-índios. Estes migraram para a região a partir de meados do século XIX, e suas anotações históricas já descreviam as primeiras enfermidades ali observadas. Nesse sentido, é relevante abordar a formação histórica e a ocupação etnogeográfica da região, com o intuito de subsidiar eventuais associações causais sobre a ocorrência das hepatites B e D. Por isso, ao considerar a ocorrência de casos de hepatite Delta em populações indígenas isoladas na Amazônia brasileira e na venezuelana (Hadler et al., 1983), trago para o presente estudo soroepidemiológico os dados sobre a ocupação etnogeográfica do Acre, expostos a seguir.

1.2.1 Aspectos Históricos Referentes às Mobilizações dos Povos Indígenas no Acre

Considerações antropológicas indicam que a ocupação dos povos indígenas no Estado do Acre iniciou-se a partir do Vale do Juruá, com a chegada das sociedades indígenas falantes de línguas das famílias Pano e Aruák (ou Arawak), caracterizando, assim, uma ocupação etnogeográfica (Brasil, Funai, 2003).

A chamada família lingüística Pano — que se expande por todo o Alto Juruá e pela nascente do Purus — tem o rio Ucayali como eixo e o Amazonas como limite setentrional. Alcança, de modo rarefeito, as bacias dos rios Madre de Dios e Madeira. Supõe-se que os povos Pano atuais descendam dos antigos portadores da tradição cerâmica Pacacocha, que dominou o Ucayali central por cerca de mil anos (300 a 1300 d.C.) (Myers, 1976).

A invasão do Ucayali pelos povos Pacacocha forçou o deslocamento para montante dos povos portadores da tradição cerâmica Hupa-ya. Esses últimos seriam considerados antepassados dos povos de língua Aruák, que se introduziram no Ucayali a partir de 200 a.C.

O aparecimento da cerâmica Cumancaya, há cerca de onze ou treze séculos, coincide com o início de uma certa diferenciação lingüística entre os povos Pano ribeirinhos do Ucayali e aqueles que se instalaram nas terras altas que margeiam o curso superior do Juruá e dos formadores do Purus (Ans, 1972). “Parece provável”, dizem Rivet & Tastevin (1920), “que foi do Ucayali que os Panos invadiram secundariamente o alto Juruá”.

No século XIV, parte dos grupos que compunham a fronteira setentrional do território Pano, na calha do Ucayali, sofreu um processo de refração para o interior de seus afluentes, devido à invasão do baixo curso desse rio pelos povos de língua Tupi, antecessores dos atuais Kókama e Omágua. Conforme adiante se verá, os primeiros falantes de língua Aruák vieram a se estabelecer de modo duradouro no alto curso do rio Juruá apenas no início do século XX.

É escasso o conhecimento histórico dos povos indígenas do alto Juruá nos três primeiros séculos e meio da conquista colonial, chegando essa região a ser visitada, por não índios, de fato, apenas na segunda metade do século XIX. Todavia, a chegada das missões espanholas na região, facilitada pela proximidade geográfica do curso superior do rio Juruá com as cabeceiras de diversos afluentes orientais do alto Ucayali e do baixo Urubamba, parece ter provocado o deslocamento dos índios ali residentes. Essa hipótese se fortalece com as citações dos relatos de viagens das crônicas missionárias sobre os habitantes das cabeceiras dos afluentes orientais do Ucayali, mencionadas na bacia do alto Juruá no início do século XX. Posteriormente, verificou-se que eram eles os ocupantes tradicionais das terras altas entre aqueles rios.

As primeiras descrições sobre os Ucayali foram feitas pela expedição de Juan Salinas de Loyola em 1557. As incursões no rio Juruá tiveram início relativamente tardio, como bem expressa o relatório do Padre Noronha em 1768, segundo o qual o interior do Juruá continuava pouco explorado pelos extratores de drogas, “sabendo-se, no entanto, ser um rio de curso dilatado e abundante em salsaparrilha” (Noronha, 1862).

Em 1848, Romão José de Oliveira, em missão semi-oficial de exploração, após três anos de atuação no curso do rio Juruá, dá notícias das tribos ali encontradas e fala das possibilidades de aldeá-las.

Não obstante, o conhecimento efetivo do curso superior do rio Juruá só seria obtido com a viagem realizada entre 1857 e 1858 por João Cunha Correia, então morador de Tefé. Incumbido de prestar informações mais detalhadas, ele não só explorou os rios Purus, Envira e Tarauacá, como também registrou a presença dos Marauá, Catauixi, Canamari, Arauá e Naua. Esse último grupo tinha malocas localizadas pouco acima do lugar onde está hoje a cidade de Cruzeiro do Sul.

1.2.2 Considerações sobre a Formação Histórica do Acre

Na obra *À Margem da História*, Euclides da Cunha aborda a história da formação do Acre nos seguintes termos:

...em menos de trinta anos, o Estado que era uma vaga expressão geográfica, um deserto empantanado, a estirar-se sem limites para sudoeste, definiu-se de chofre, avantajando-se aos primeiros pontos do nosso desenvolvimento econômico. O cearense, o paraibano, os sertanejos nortistas, em geral, ali estacionam, cumprindo sem o saberem, uma das maiores empresas destes tempos. Estão amansando o deserto. E as suas almas simples, ingênuas e heróicas, disciplinadas pelos reveses, garantem-lhes, mais que os organismos robustos, o triunfo na campanha formidável. E naquele extremo sudoeste amazônico, quase misterioso, onde um homem admirável, William Chandless, penetrara 3.200 quilômetros sem lhe encontrar o fim, cem mil sertanejos, ou cem mil ressuscitados, apareciam inesperadamente e repatriavam-se de um modo original e heróico, dilatando a pátria, até aos terrenos novos que tinham desvendado.

Abguar Bastos, por seu turno, no livro *A Conquista Acreana*, assim descreve o elemento humano presente naquelas paragens:

O homem do Acre, por outros caminhos, é igual ao homem da Califórnia. Um índice de civilização em terra feroz. Primitivismo bárbaro no começo das suas relações sociais. Acreano e californiano identificam-se melhor quando, no tumulto da terra, transmitem, indelevelmente, um sinal de humanidade. Ou quando, depois da luta, podem dizer ao mundo: Eis que demos um destino a esta solidão!

1.2.3 A Conquista Acreana

Leibnitz, em clássica conceituação, afirma que há que buscar “na História a origem das coisas presentes descobertas nas coisas passadas, porque só se pode compreender uma realidade atual pelo estudo de suas causas pretéritas” (Tocantins, 2001).

A Amazônia Ocidental, mais precisamente o Estado do Acre, reúne uma evolução histórica e social extraordinária. Relatos de historiadores apontam a presença de mobilizações sociais acumpliciadas dos fatores econômicos do final do século XIX, como determinantes para a ocupação das então consideradas *tierras no descubiertas*.

A definição da fronteira oeste do Brasil tem suas raízes políticas no alvorecer da era moderna (Tocantins, 2001). Com efeito, a Europa, movida pela mística que norteava os céus e os mares, iria romper com os grilhões medievais e buscar sua expansão, alavancada pelos países ibéricos, notadamente Portugal e Espanha. Os segredos e o acesso aos novos mundos

dependiam, pois, dos navegantes e de sua compreensão dos espaços siderais como instrumentos de mobilidade marítima.

Após o reconhecimento da América por Colombo, Portugal e Espanha buscaram afirmar sua legitimidade expansionista para a área oeste da costa africana. O Tratado de Tordesilhas, firmado a 7 de junho de 1494, dá (a cada um desses países) a crença de ter levado vantagem sobre o outro. O transcurso de seis anos após a descoberta do Brasil foi suficiente para revelar as vantagens concedidas a Portugal, pois o tratado — ao deslocar a linha de divisão do mundo em 370 léguas, partindo de Cabo Verde, em direção ao poente — deixou a Amazônia sob o poder lusitano.

Os primeiros 250 anos da história do País retrataram um modelo de ocupação dependente de rotas econômicas traçadas com base nas potencialidades minerais e extrativistas, sendo claramente reconhecida a política de enganos propositais — também denominada “comédia de erros” — no traçado das posições de terras da coroa, a partir da linha tordesilhana. Isso está demonstrado na chamada “Carta do Sul do Brasil”, feita pelos padres Diogo Soares e Domingos Capaci, que apresenta um cálculo astronômico fundamentado no meridiano do Rio de Janeiro, claro subterfúgio para ocultar as longitudes em relação aos meridianos de Paris e da Ilha de Ferro, comumente usadas pelos astrônomos europeus.

Esse processo permitiu aos lusos fundar a Colônia de Sacramento, subir o Amazonas — até o Napo e o Madeira — e encontrar as missões jesuítico-espanholas. Enquanto isso, os bandeirantes paulistas irradiavam um movimento expansionista para Oeste, chegando a Cuiabá, no bojo da famosa corrida do ouro.

Em 1580, um fato histórico marcou definitivamente os destinos históricos do Brasil, especialmente da Amazônia. Com a morte do Cardeal D. Henrique, Felipe II da Espanha apoderou-se do trono português, unificando, assim, as coroas até então rivais. Foram sessenta anos de relativa união, durante os quais a Espanha, aparentemente, não percebeu a realidade geográfica de Portugal no Novo Mundo.

De fato, chama a atenção, nesse período, a maneira incomum como se processou, na corte madrilenha, a política relativa à Amazônia. Tenha sido por confiança na eternidade dos laços dinásticos, por imprevisão ou, quiçá, por boa-fé dos soberanos espanhóis e seus conselheiros, foi possível construir os contornos da Amazônia brasileira de hoje.

Depois desse período de paz, Portugal e Espanha deram início a uma longa disputa em torno do território agora pertencente ao Estado do Acre. Nesse processo, utilizaram-se da diplomacia como uma forma atenuada de fazer a guerra.

No dia 13 de janeiro de 1750, ano que configura uma espécie de cordão umbilical da história acreana, foi assinado, em Madrid, um estatuto no qual a Espanha — em troca da Colônia de Sacramento e de outras pequenas mútuas concessões — acordou que cada parte ficaria com o que possuísse então. Foi a vitória do princípio do *uti possidetis*, propugnado por Alexandre de Gusmão.

O artigo VIII do Tratado de Madri, em particular, é de acentuada importância para a existência histórica e social do Acre. Ele dispõe que:

Baixará pelo álveo desses dois rios, já unidos, o Mamoré e o Guaporé [Madeira] até a paragem situada em igual distância do dito rio das Amazonas ou Marañon e, da boca do dito Mamoré; e desde aquela paragem continuará por uma linha leste-oeste até encontrar a margem oriental do Javari que entra no rio das Amazonas ou Marañon, prosseguindo por este rio até a boca ocidental do Japurá que deságua nele pela margem setentrional.

Em 1761, mais especificamente no dia 12 de fevereiro, D. José I e D. Carlos III, por meio do Tratado de El Pardo, consideraram “cancelados e anulados os limites impostos pelo Tratado de Madrid, voltando-se aos limites indefinidos” (Cortesão, 2001).

Em 1º de outubro de 1777, foi assinado o Tratado de Santo Idelfonso, no qual se encontra o mesmo princípio fundamental de 1750 (*uti possidetis*), com alterações básicas nos lindes sulinos. O artigo XI desse tratado reza que:

Baixará a linha pelas águas desses rios Guaporé e Madeira, já unidos com o nome de Madeira até a paragem situada em igual distância do Rio Marañon ou Amazonas, e da boca do dito Mamoré, e desde aquela paragem continuará por uma linha Leste-Oeste até encontrar a margem oriental do Javari (Tocantins, 2001).

Pouco depois, em 1801, a paz que a Espanha — associada a Napoleão Bonaparte — impôs a Portugal, pelo Tratado de Badajóz, pôs fim aos termos do Tratado de Santo Idelfonso, já completamente esquecidos e jamais restaurados. Assim se delimitou, no espaço geográfico, o drama histórico do Acre: entre o Madeira e o Javari.

Com o ocaso da história colonial na América do Sul, a disputa pelo território acreano passou das mãos da Espanha para a Bolívia e de Portugal para o Brasil.

Durante a primeira metade do século XIX, o comportamento das diplomacias brasileira e boliviana foi marcado por demonstrações de hesitação, desinteresse e contradição. O governo boliviano chegou a afirmar, em referência ao tratado de 1777, “que los anunciados tratados no existen em los archivos de su gobierno, que Bolivia jamás les há dado el reconocimiento solenne”. Já o Brasil pleiteava o recurso demarcatório do *uti possidetis* e propôs, em contrapartida, a regularização do comércio de fronteiras e a navegação dos rios. A Bolívia, no entanto, rejeitou a validade do princípio *uti possidetis*.

Um acordo só seria alcançado em 27 de março de 1867, quando esses países assinaram o Tratado de Ayacucho, que estabelecia o seguinte: “Deste rio [Beni, na sua confluência com o Madeira] para o oeste seguirá a fronteira por uma paralela tirada da sua margem esquerda, na latitude 10°20', até encontrar as nascentes do Javari” (Tocantins, 2001).

Registre-se, contudo, que eles assinaram o Tratado de Ayacucho sem conhecerem um palmo da geografia daquele gigantesco e desértico espaço entre o Madeira e o Javari. Não tinham, portanto, a menor idéia do valor dessas terras, nem qualquer previsão quanto ao seu futuro, já que a borracha, naquele momento, significava apenas um artigo de exportação amazônica, que satisfazia a curiosidade. Firmaram o Tratado com o espírito voltado mais para outros setores das fronteiras do que para aquela obscura linha, flutuante como a geografia de um rio.

A Revolução Industrial — com o seu epicentro no desenvolvimento da utilização do vapor, no emprego do carvão, na fundição do ferro, no progresso da engenharia, das máquinas e ferramentas e no desenvolvimento da Química (Knowles, 1947) — representou um marco relevante no processo histórico e social do Acre.

De fato, a Amazônia sentiu os reflexos do industrialismo europeu e norte-americano. Ela era vista como um bom mercado para os produtos manufaturados e, ao mesmo tempo, fornecedora de matéria-prima necessária às fábricas e às usinas. O interesse por ela despertado tornou-se visível na expansão do uso de seus portos por embarcações estrangeiras: em 1815, nove barcos ingleses aportaram em Belém contra os 27 que ali chegaram em 1919 (Spix & Martius, 1938).

Nesse período, entre os artigos de exportação regional, figuravam o arroz, o cacau, o algodão, a salsaparrilha, a farinha de mandioca, o óleo de rícino, a canela, o guaraná, a castanha, o café, carros de boi e madeiras para construção naval. A borracha também era exportada, mas ainda não alcançara a importância que teria mais tarde, quando chegaria mesmo a abalar os mercados do mundo. Em 1867, as exportações brasileiras atingiram a enorme cifra de 5.826 toneladas.

Ressalte-se, por oportuno, o trabalho histórico desempenhado por Charles Goodyear, no estado norte-americano de Massachussetts, que desenvolveu o processo de vulcanização da borracha em 1839, adquirindo sua patente em 1844. Ao mesmo tempo, porém, Thomas Hancock efetuava esse trabalho na Inglaterra, acabando por receber o registro de sua patente alguns dias antes de Goodyear.

Por meio da Química, então, houve a ruptura do emprego botânico do látex para a fase industrial efetiva, notadamente na consolidação do uso aperfeiçoado da roda. A indústria de calçados tomou novos rumos, sobretudo nos Estados Unidos: esse país deixou para trás o tempo em que importava 500.000 pares ao ano e passou a produzir cinco milhões de pares anuais (Firestone, 1922). Entre 1839 e 1900, ele iria utilizar de trinta e cinco a cinquenta por cento da borracha produzida no mundo (Wolf, 1936).

Ainda no fim do século XIX, surgiram os pneumáticos, patenteados por Dunlop em 1888 e logo aproveitados pela indústria automobilística nos modelos de carro recém-lançados. Desse modo, a borracha industrializada alcançava, definitivamente, a condição de constituinte importante e insuperável da engenharia mecânica de transportes.

A expansão industrial no mundo, imprimindo grande variedade ao comércio da Amazônia e consumindo toda borracha ali produzida, gerou acentuado crescimento vegetativo urbano regional. À sombra de uma classe comercial poderosa, formava-se uma elite que impôs seus padrões de cultura e de civilização à vida brasileira, com extraordinária presença das atuais e jovens gerações amazônicas. São famosas, aliás, as cruzadas oceânicas das famílias paraenses em busca de alegrias em Paris, estações de águas em Vichy, distrações na Itália, prazeres em Portugal, negócios na Inglaterra, cura na Suíça e educação nos colégios de Paris, Lisboa ou Suíça (Amado, 1956).

1.2.4 Das Mobilizações Sociais à Ocupação do Acre

Euclides da Cunha, ao afirmar que o sertanejo é um forte antes de tudo, talvez não imaginasse a consolidação de tal desígnio no campo da Antropologia, quando esse mesmo sertanejo trocou o deserto pela água. No Acre, o sertanejo provaria de maneira singular sua qualidade de fortaleza, além de se mostrar adaptado a um meio cósmico inteiramente diverso. Ele veio por todas as razões e “disposto a sofrer, sem família, às ordens de um patrão, estacionado num barraco isolado, no centro da floresta” (Tocantins, 2001).

O rio Acre e o Alto Purus foram ocupados, em caráter econômico e permanente, a partir de 1878, por João Gabriel de Carvalho Melo, que migrara do Ceará em 1854, deixando para trás esposa e filha. A pé, ele atravessou o Piauí e o Maranhão, indo em direção ao Amazonas, onde chegou dois anos depois, para a grande aventura de sua vida. Ali, embarcou numa missão de exploração de borracha no Purus, na qual travou conhecimento com Manuel Urbano da

Encarnação, tido como o maior conhecedor da região por sua já consolidada atividade de “prático”. Além das razões econômicas, um propósito passou a unir esses dois homens: abrir o Purus à civilização.

De boa convivência com os índios Jamamadi e Apurinãs, João Gabriel criou as condições para a colonização do Acre, o que começou a ocorrer em 3 de março de 1878. Desde, então, euforia, esperança, combates, solidão, sonhos, adaptação e trabalho confundem-se na fantástica aventura acreana.

Datam desse tempo as primeiras observações epidemiológicas. Pela falta de alimentos verdes e de carne fresca, as conservas predominavam na dieta, já que não era propósito plantar e criar: estavam todos contaminados pela “febre do ouro negro”.

Surgiam, assim, as doenças do Acre, com destaque para o impaludismo, o beribéri, as polineurites, as infecções intestinais, que causavam uma mortalidade de até vinte por cento. Existem registros demonstrando que, de cada quarenta emigrantes nordestinos que se dirigiam para o Acre, dezesseis, em média, morriam no primeiro ano.

Portanto, se há um ciclo de expansão econômica no Brasil, em escala e intensidade notáveis, que traduza o desbravamento e a fixação humana, esse ciclo é o da borracha. E nele, o Acre, seu quartel-general, figura como palco de um surto intenso e exemplar modelo de ocupação humana e de exploração dos recursos naturais, quando os bolivianos ainda não haviam chegado por lá (Normando, 1939).

Vale dizer que a vida no barracão era diferente, o “patrão” — uma caricatura do senhor-de-engenho, vivendo em relativo conforto — era a figura central e dominante. Ele detinha o poder econômico e, com isso, o crédito, a distribuição da mercadoria e a arma da sujeição do seringueiro: a conta corrente.

Os recursos terapêuticos constavam das listas de fornecimento aos barracões: unidades centrais de comando, habitação e organização social e política dos seringalistas, cujo propósito era a compra e a comercialização da borracha. Entre os medicamentos imprescindíveis à época, estavam o quinino, o azul de metileno, as pílulas de jalapa, o colometano, o óleo de rícino e outras drogas aconselhadas pela medicina.

Entre perigos e infortúnios, o nordestino entranhava-se nas matas, abrindo novos seringais e afirmando sinais da soberania brasileira. Nada impedia a intrépida penetração, marcada pelo “estado d’alma” do imigrante, como denotam os nomes das chamadas marcas de posse: Silêncio, Desterro, Saudades, Novo Destino, Nova Esperança, Bom Destino, Nova Vida, Oco do Mundo, Perseverança, Vista Alegre, Firmeza, Novo Amparo, Canto Escuro, Triunfo,

Por Enquanto, Boa-Fé, Regeneração, Vale Quem Tem, Mundo Novo, Novo Encanto, Valha-me Deus, Desengano, Piedade. Com alguns outros nomes, ele assinalava a nostalgia de terras distantes: Baturité, Crato, Sobral, Nova Olinda, Maceió, Natal, Fortaleza, Alagoas, Canindé, Acaraú, Mucuripe, Ibiapaba, Aracati, Quixadá, Itu.

No conjunto, essas localidades reuniam cerca de quinze mil habitantes, além de uma frota mercante considerável. Sua existência indiciava uma efervescente ocupação brasileira entre uma latitude e uma longitude indefinidas. Essa ocupação ocorria apesar do forte contraste entre montanha e planície, que, na interpretação sociogeográfica de Leandro Tocantins, teria impedido a colonização oportuna. Tal desagregação física opunha-se ao princípio de que a unidade política deve conformar-se à unidade geográfica natural.

Em 1888, foi fundado o barracão Empresa, hoje cidade do Rio Branco, Capital do Acre. Por essa época, a expansão econômica oriunda dos rios Acre, Iaco e Purus gerava fortes e crescentes impactos no comércio do Amazonas e do Pará, atraindo a atenção da Bolívia para a importância do território acreano.

A essa altura, entrava em cena o Ministro Plenipotenciário da Bolívia, Dom José Paravicini. Claramente investido de funções diplomáticas, ele defendia a tese de que era mister terminar com o tal jogo de linhas geodésicas, considerado, a partir de então, bastante perigoso para a Bolívia.

Em contrapartida, do lado brasileiro, começavam também as manifestações político-jurídicas: Rui Barbosa entendia tratar-se apenas de um problema jurídico. Para Serzedelo Correia, aquilo era um litígio decorrente da interpretação do artigo 2º do Tratado de Ayacucho. Segundo o matemático Paulo Freitas, a questão era o cálculo da paralela em vez da oblíqua. Para Teixeira Mendes, o problema era de ordem filosófica. Enfim, parecia não haver a lembrança de que o caso do Acre envolvia, na verdade, uma questão geográfica, social e geopolítica.

Felizmente, porém, o Barão do Rio Branco, com seu profundo discernimento em questões de fronteiras, percebeu a problemática em toda a sua dimensão e acolheu, com visão de estadista, o impacto das novas forças do povoamento brasileiro.

Concomitante ao contencioso instalado, mais pela presença dos brasileiros em território acreano do que pelas ações e reações dos dois países, Dom José Paravicini cumpriu com determinação estratégica a ocupação efetiva, chamando a área escolhida à margem do rio Acre de *Puerto Alonso*. A ocupação ocorreu no dia 3 de janeiro de 1899 e perdurou até 3 de maio do mesmo ano, quando se deu a primeira Insurreição Acreana, dirigida por José Carvalho.

Tratava-se da resistência acreana em nome do Brasil, que não era fruto da interpretação ou da manifestação diplomática brasileira, mas da determinação de seringalistas e seringueiros.

No entanto, por inequívoca fatalidade, a revolução feita sem um tiro sequer logo presenciou o tombar de suas primeiras vítimas. A perversa ocorrência do beribéri e do impaludismo ceifou cinco lideranças expressivas. O próprio líder José Carvalho partiu doente, rio abaixo, em direção a Manaus, em busca de tratamento.

Enquanto se confirmavam as solidões verdes do território acreano, preenchido por brasileiros e inquietamente reivindicado por bolivianos, entrava em cena o cidadão espanhol Dom Luiz Galvez Rodrigues de Arias para anunciar a segunda Insurreição Acreana. Naquele momento, chegou-se mesmo a proclamar a autonomia político-administrativa do Acre e a conceber uma bandeira para a nova pátria.

Essa segunda insurreição ocorreu em 14 de julho de 1899, data que coincide — de propósito — com a Queda da Bastilha, símbolo da vitória da Revolução Francesa. Com tal inspiração, proclamou-se a “queda da bastilha boliviana” e declarou-se a independência do Acre, nos seguintes termos: “Reunidos os representantes da Junta Revolucionária, e ouvidas as revelações de que fui portador, resolvemos declarar, sem demora de tempo, a independência do Acre” (Tocantins, 2001).

Supõe-se que as ditas revelações fossem os planos dos Estados Unidos, da França, da Inglaterra e da Alemanha de consolidar, em território acreano, um modelo geopolítico de exploração econômica semelhante àquele implantado nas chamadas *chartered companies*: colônias africanas, dominadas social, econômica e politicamente por esses países. Tal modelo previa o arrendamento e a exploração das áreas gumíferas, com gestão assegurada pelo *Bolivian Syndicate*.

À época, o Governador do Amazonas, Ramalho Júnior, esquivou-se de assumir responsabilidade com a proclamação da nova República, mas se avocou o direito de preparar uma expedição. Ele pensava que assim estaria “impedindo o estrangeiro de pisar aquele solo”. Por conseguinte, forçaria o governo brasileiro a ter novo entendimento com a Bolívia e a conquistar o Acre para o Amazonas.

Nesse interim, no Acre, após algumas horas de entusiasmo e cumprimentos, o novo Presidente definia a lista de seus colaboradores, juntamente com os titulares das pastas: Ministério da Justiça, Ministério do Exterior, Ministério da Fazenda, Ministério da Guerra, Ministério da Marinha, Chefia de Polícia, Secretaria Geral. Na República da borracha, o Ministério era todo composto de seringueiros: ricos proprietários de seringais ou comerciantes

do produto. Os limites do território, por sua vez, foram definidos por decreto do Chefe do Governo, com base na retomada das linhas geodésicas: “Ao Norte, a linha geodésica, saindo das nascentes do Javari, isto é, latitude 7°11’48” e longitude 73°47’44” Oeste de Greenwich. Ao Sul, o rio Madre-de-Dios. Ao Sul-Oeste, o limite atual entre a República da Bolívia e do Peru.” (Tocantins, 2001).

Os primeiros indícios de perturbação da paz na República do Acre foram quase simultâneos ao apelo de reconhecimento e sentimentos humanitários que o Presidente Galvez dirigiu aos Chefes dos seguintes Estados estrangeiros: França, Suíça, Alemanha, Inglaterra, Itália, Áustria, Espanha, Portugal, Peru, Argentina, Estados Unidos e Chile.

Notícias vindas de Manaus davam conta de que a Bolívia designara forças para restaurar Puerto Alonso. Para evitar o ruir de sua “autonomia”, Galvez tentou, em vão, sensibilizar o Governo Campos Sales. Apesar das manifestações dos brasileiros do Acre, por intermédio de Galvez, que apontavam para a identidade histórica e até a possibilidade de renúncia geral da nova pátria em favor do Brasil, o resultado foi a derrocada. Influências conspiratórias ocorriam tanto pela ação de Dom José Paravicini, Ministro Plenipotenciário da Bolívia, com estímulos à desobediência civil interna, quanto pelas restrições comerciais em Manaus, por influência das forças políticas brasileiras.

No dia 28 de dezembro de 1899, foi declarado Presidente do Estado Livre do Acre o Sr. Coronel Antônio Souza Braga, em substituição ao espanhol Luiz Galvez. As forças políticas que sustentaram esse episódio eram representadas por comerciantes e seringalistas incomodados com as pressões exercidas pelos membros da “República de Galvez”. Essa aventura durou pouco mais de um mês. Em 30 de janeiro de 1900, Galvez foi chamado a reintegrar-se ao Comando do Estado Independente do Acre.

Os meses seguintes foram marcados por embarços internos. O Governo Souza Braga concentrava sua ação no plano exterior, no preparo psicológico das autoridades diplomáticas brasileiras, a fim de criar condições políticas para que o Acre se desligasse da Bolívia.

No dia 9 de fevereiro de 1900, chegou ao Acre a primeira missão da Marinha do Brasil, tendo por comandante Raimundo Ferreira do Vale, credenciado como vice-cônsul brasileiro para Puerto Alonso. A missão feria frontalmente os interesses das forças dirigentes do Acre, já que a expectativa do governo brasileiro era afirmar a soberania boliviana na região.

O retorno da flotilha da Marinha prenunciava o início do fim do extraordinário Governo de Galvez. No dia 19 de fevereiro de 1900, o Governador do Amazonas, Ramalho Júnior, decidiu articular fortes medidas repressivas contra o movimento separatista do Acre, deixando

o território livre para o domínio da Bolívia e, com isso, consolidando a aliança política de reciprocidade com o Governo do Presidente Campos Sales (Tocantins, 2001).

O dia 15 de março de 1900 presenciou a concreta rendição e o fim da República de Galvez, sendo a transição para a reocupação política pela Bolívia entregue ao Cônsul Eduardo Otaviano, formalmente indicado pelo governo brasileiro.

No dia 23 de julho de 1900, a substituição do Governador Ramalho Júnior por Silvério Néri gerou uma nova movimentação libertária no Acre. As forças econômicas regionais, em franca expansão, não podiam deixar de influenciar aqueles acontecimentos políticos.

O Acre era reconhecido como uma peça importante no cenário amazônico. Ramalho Júnior já admitira formalmente que a ocupação boliviana dos últimos meses causara uma considerável perturbação nas relações econômicas.

Nesse contexto, organizou-se um novo corpo expedicionário em Manaus, cuja finalidade era a ocupação do Acre. Até mesmo a imprensa chegou a conelamar voluntários. O comitê acreano, fundado para defender os direitos dos brasileiros, concitava à revolta, nos comícios de rua e na imprensa. Foi constituída, então, a Expedição dos Poetas, visto que os cabeças da “empresa guerreira” eram os principais representantes da inteligência jovem de Manaus. Esse movimento ainda passaria da designação de “missão libertária” para a de Expedição Floriano Peixoto (Tocantins, 2001).

No dia 2 de dezembro de 1900, às portas da entrada acreana, o líder expedicionário Orlando Lopes resolveu, acompanhado dos demais “poetas”, aclamar o Coronel Rodrigo de Carvalho Presidente do Acre. Preparava-se, assim, o confronto militar com os oficiais bolivianos. Contudo, sem a estratégia, o amparo e o adestramento militar de seus oponentes, a Expedição dos Poetas sofreu uma derrota previsível e viu-se compelida a efetuar, nos últimos dias de 1900, um melancólico retorno a Manaus.

Mais uma vez, os navios começaram a subir e a descer o rio, em suas missões de comércio. A alfândega boliviana de Puerto Alonso recolhia, sem embaraços, os tributos devidos. As inquietações locais foram-se avolumando de novo, até que, nos primeiros meses de 1901, os planos libertários encontraram expressão na nítida indignação de um jovem gaúcho: José Plácido de Castro. Na qualidade de verdadeiro construtor da grande trincheira libertadora do povo acreano — a Revolução Acreana —, ele dizia que “a guerra para aquela realidade era o tribunal supremo dos oprimidos”.

O movimento revolucionário — maduro em sua direção, pois tinha, pela primeira vez, um comandante com prática exemplar de disciplina militar e personalidade verdadeira de líder —

traduzia dois propósitos claros: impedir os projetos do imperialismo anglo-americano para a região amazônica e promover a incorporação definitiva do Acre ao Brasil.

A consolidação do *Bolivian Syndicate* representava o risco máximo. A essa estrutura de gerenciamento, seriam atribuídos poderes autoritários de arrecadação fiscal, tarifária, administração portuária e alfandegária e controle policial local.

Plácido, aos 27 anos, deu provas suficientes do seu elevado tirocínio militar que, agregado à sua formação de agrimensor, permitiu admiráveis investidas do exército nordestino sob suas ordens. Dispensou tratamento digno e respeitoso tanto aos seus comandados quanto aos inimigos presos, durante os seis meses e alguns dias de extraordinárias batalhas, até a capitulação definitiva das tropas bolivianas. Milhares foram os vencedores e os derrotados.

Infelizmente, a diplomacia brasileira e a política não correspondiam aos méritos da insurreição. O próprio Exército brasileiro não veio amparar e fortalecer as posições e ordens políticas do território acreano, menosprezando o vetor revolucionário, que apontava claramente para a iminente anexação do Acre ao Brasil, como era o desejo dos mais de 30.000 “brasileiros do Acre” (Tocantins, 2001).

O prêmio por ter empreendido uma guerra vitoriosa e ter obtido a anexação do Acre ao Brasil foi a imediata destituição e o constrangimento moral ao já reconhecido Herói do Acre, Plácido de Castro, pelo representante das forças armadas e do governo brasileiro, General Olympio da Silveira.

A diplomacia insistia na tese do desconhecimento dos direitos do Brasil sobre a região. Enquanto isso, a imprensa brasileira exaltava a bravura, a grandeza e já comentava o que era a epopéia acreana. Crescia o interesse econômico pela região, que diariamente pressentia a nova cor do ouro. Com o consumo crescente e exponencial da borracha, a própria expansão da revolução industrial anunciava a união dos destinos do Acre aos do Brasil.

Por essa época, despontava, na diplomacia brasileira, uma das mais notáveis e imprescindíveis figuras para as questões das definições de territorialidade: o tenaz Barão do Rio Branco, que se destacava por ser homem de conteúdo, atualidade e arrojo político.

À frente das negociações diplomáticas, as autoridades de ambos os países buscavam uma saída honrosa para a Bolívia. A negociação bilateral redundou na anexação definitiva do Acre ao Brasil, firmada pelo Tratado de Petrópolis, de 17 de novembro de 1903. Por conta desse instrumento diplomático, o Acre ressarciu à Bolívia dois milhões de libras esterlinas e assumiu o compromisso de construir a ferrovia “Madeira Mamoré”, a fim de consolidar a

integração e o escoamento da produção do látex em território boliviano com a comercialização e o escoamento do produto no território brasileiro.

As peculiaridades de acesso e a presença do governo brasileiro nesse formidável pólo econômico, já consagrado na Amazônia Ocidental, geraram um modelo administrativo inspirado em experiências geopolíticas dos Estados Unidos. Criou-se, assim, o Território Federal do Acre, o que frustrou as pretensões de anexação do governo do Amazonas e dos próprios líderes revolucionários.

Por um lado, o governo federal agia com ambição intervencionista, pretendendo exercer controle efetivo sobre os lucros oriundos da exploração do látex, os quais, em breve, disputariam com a pecuária e o café brasileiros a liderança da receita na composição do Produto Interno Bruto nacional. Por outro, os chamados “barões da borracha” procuravam seu espaço na nova ordem político-administrativa.

Plácido de Castro, por sua vez, defendia, com extraordinária capacidade de gestão, a dinamização da economia local, com o máximo rigor na administração da exploração do látex. Entendia, como Prefeito Interventor, que era urgente e necessária a elaboração do Plano Diretor para a cidade de Rio Branco. Buscou vias de acesso que promovessem a integração viária com a Bolívia, visto que as relações políticas já estavam serenadas. Vanguardista, tinha por objetivo, já àquela época, o desenvolvimento da pecuária de leite e corte, com olhos num novo horizonte comercial. Demonstrava, inclusive, ter um projeto regional com contorno sul-americano, atraindo a ferrovia e a telefonia para a região. Desde o início, procurou romper com os bárbaros indicadores educacionais, que tanto inferiorizavam as relações entre seringueiros e seringalistas.

Infelizmente, o egoísmo e os desvios éticos da política regional, associados à indiferença propositada do Governo de Afonso Pena, permitiram o assassinato do líder revolucionário em 1908. Com isso, o processo histórico acreano tomou um curso lento e difícil, sujeito apenas aos ditames da política econômica baseada no extrativismo da borracha. Os dirigentes locais passaram a conviver, desde então, com ímpetos autonomistas intermitentes, em favor da elevação do Acre à condição de Estado, o que só iria acontecer em 1962, sob a direção política do General José Guimard dos Santos.

O Acre, hoje, vê reaceso o sentimento libertário, sob a ótica da conquista de sua auto-suficiência econômica. Apegado à tese do desenvolvimento ecologicamente sustentável, inspirado nos ideais de Chico Mendes, ele busca romper com a dependência histórica que o vincula ao governo federal em 85% de sua receita.

Nesse sentido, o governo Jorge Viana procurou afirmar as corretas diretrizes de uma economia florestal inteligente e de uma economia rural sólida, com a chegada das agroindústrias e, ao mesmo tempo, a inversão definitiva dos indicadores sociais e de infraestrutura que remetem o Estado para cenários do século XIX.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em 1977, Mário Rizzetto descreveu o vírus da hepatite Delta (VHD), responsável por hepatite grave conhecida no sul da Itália e em algumas regiões de países tropicais (Gutt, 1977). A hepatite Delta manifestava-se, clinicamente, de forma aguda, subaguda, crônica ou fulminante (Dias & Moraes, 1973), em microepidemias, e os casos descritos, muitas vezes, situavam-se nas áreas de floresta (Santos, 1978).

O chamado “Antígeno Delta” foi detectado por imunofluorescência em células hepáticas de pacientes portadores do vírus da hepatite B (Gutt, 1977). Nesses pacientes, os VHB tinham associado à sua estrutura o RNA-viral desse novo vírus defectivo, denominado Delta (Hoofnagle, 1998). Mais tarde, a co-infecção do VHB e VHD foi confirmada por infecções experimentais em chimpanzés (Gutt, 1977).

Embora seja distinto do vírus da hepatite B em termos taxonômicos, o VHD é totalmente dependente das informações genéticas transmitidas pelo VHB. Trata-se, portanto, de um vírus RNA incompleto, da família *Flaviviridae*, aparentado mais intimamente aos vírus vegetais e aos vírus satélites. Seu genoma é circular, fechado por 1.700 nucleotídeos e cercado por uma partícula de 35nm, cujo revestimento é o antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O genoma do VHD replica mediante um mecanismo denominado “círculo laminador”, uma ribozima. Codifica-se, nesse agente, uma única proteína, chamada AgHD, que pode ter 195 ou 214 aminoácidos (Polish et al., 1993), sendo sua forma “curta” essencial para a replicação.

A hepatite Delta é uma infecção de distribuição mundial, com distintas prevalências. Na África, no Oriente Médio e no Sul da Itália, entre vinte e quarenta por cento dos portadores do AgHBs têm o anti-VHD. Nos Estados Unidos da América (EUA), essa infecção é incomum, ficando restrita a usuários de drogas e hemofílicos, com taxas de prevalência de um a dez por cento. Também é incomum na grande população de portadores do AgHBs do Sudeste da Ásia e China, apesar de haver ali prevalência considerável do VHB.

No Brasil, já por volta de 1966, um levantamento clínico-epidemiológico de Boshell (Bensabath & Dias, 1983), no Município de Lábrea (Amazonas), estudou uma doença então conhecida como “Febre Negra de Lábrea”. Os nativos daquela localidade amazônica relatavam o aparecimento dos primeiros casos em 1927, acometendo residentes do Município de Canutama até o chamado Parazinho (Bensabath & Dias, 1983). Por meio de estudo clínico, epidemiológico e histopatológico, observou-se, na região de Lábrea, que a então chamada

“Febre Negra” já contava com admirável descrição leiga e observações científicas incipientes: havia inúmeras opiniões convergentes de que essa doença acometia principalmente crianças e adultos jovens, de modo indiferente quanto ao sexo e à raça, sem a ocorrência de registro em lactentes ou adultos com mais de 30 anos (Santos, 1978).

A denominação “Febre Negra” decorreu das manifestações clínicas mais freqüentes — vômitos hemorrágicos e febre elevada — nos portadores da forma aguda da hepatite D. Em 1931, a Divisão de Saúde da Fundação Rockefeller descreveu, na região da Serra de Santa Marta (Colômbia), uma doença clinicamente semelhante à “Febre Negra”, confirmada por estudos histopatológicos, mas com padrão microscópico distinto ao observado nas formas clássicas de hepatite (Dias & Moraes, 1973). Na Guiana Francesa, Pelletier et al., em 1968, referiram um caso de hepatite, distinto pela clínica e pela histopatologia, aos indicadores descritos nas formas conhecidas de hepatites virais.

Vale lembrar que, em 1966, o Instituto Evandro Chagas, de Belém (Pará), já analisara espécimes de tecido hepático, procedentes de Lábrea, as quais foram submetidas a amplo estudo histopatológico, concluindo pela existência de alguns casos de hepatite com peculiaridades anatomopatológicas diferentes daquelas conhecidas em outros casos de hepatites virais, descritos na região amazônica (Bensabath et al., 1976).

Outro marco na história da hepatite Delta foi o envio de uma família para Belém, vítima de surto ocorrido em seringal vizinho à cidade de Lábrea no Amazonas. Dos seis irmãos que estavam doentes, cinco evoluíram favoravelmente e apenas um evoluiu para óbito, tendo manifestado todas as complicações clínicas da doença. Esse falecimento permitiu amplo estudo clínico-laboratorial e histopatológico no ano de 1965 (Dias & Moraes, 1973). Contudo, a hepatite de Lábrea só viria a ser relacionada à hepatite Delta por Bensabath et al. em 1987.

No Estado do Acre, vários relatos clínicos de órgãos de vigilância epidemiológica e até algumas matérias jornalísticas apontam para a não rara ocorrência da chamada “doença misteriosa que mata diversos membros de famílias” ao mesmo tempo, nos seringais dos municípios acreanos. Há, também, descrições de médicos-clínicos que citam formas hemorrágicas graves de hepatite, verificadas entre familiares oriundos de áreas de “seringais”. Apesar das dificuldades geográficas na organização dos serviços de saúde, alguns desses casos foram investigados e confirmados — por exames sorológicos — como hepatite pelo vírus Delta, de acordo com dados presentes nos relatórios da vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Acre.

Ao longo de mais de dez anos de atividade nas áreas de medicina interna, de modo especial no exercício da especialidade de infectologia, consegui aferir observações clínicas locais que permitiram revelar, até o momento, a ausência de ocorrência de casos autóctones da hepatite Delta em habitantes do Município de Rio Branco, que reúne 53% da população do Estado, bem como naquelas populações urbanas da maioria dos municípios da região do Vale do Acre (região leste do Estado, Figura 2), onde estão situados onze dos 22 municípios do Estado, inclusive a cidade de Rio Branco. Assim, a ocorrência de casos parece estar restrita ao espaço rural, delimitado geograficamente por rios e vales.

A experiência clínica e a especialização nos hospitais públicos do Estado do Acre, bem como o atendimento junto à Casa do Índio em Rio Branco, sugerem expressiva presença de hepatites virais, inclusive surtos familiares de hepatite fulminante, em membros das comunidades indígenas dos diversos municípios. Exames laboratoriais complementares confirmam o vírus Delta como o agente etiológico principal nessas formas clínicas.

2.1 O Vírus da Hepatite B (VHB): aspectos gerais

Entre os vírus hepatotrópicos de transmissão parenteral, o VHB é o mais conhecido. Trata-se de vírus DNA da família *Hepadnaviridae*, composta ainda do vírus da hepatite da marmota, do vírus da hepatite do esquilo e do vírus da hepatite do pato de Pequim.

A transmissão do VHB faz-se por via parenteral, sobretudo pela via sexual, razão por que a doença é considerada sexualmente transmissível. A transmissão vertical (materno-infantil) também é freqüente na disseminação do VHB (Shapiro, 1994).

O período de incubação da doença varia de quinze dias a seis meses, provavelmente dependendo da carga viral no inóculo. Por sua forma de transmissão, o VHB delimita grupos de riscos, destacando-se os homossexuais, os indivíduos heterossexuais de vida sexual promíscua, os usuários de droga endovenosa, os indivíduos politransfusionados e os profissionais da área de saúde.

A replicação do vírus B aproxima-o filogeneticamente dos retrovírus. O VHB ainda se replica mediante transcrição reversa, utilizando-se de um tutor RNA para sintetizar o seu DNA complementar. Além dessa replicação peculiar, o vírus da hepatite B possui a propriedade de integrar seu genoma ao genoma do hospedeiro, momento em que pode agir como um vírus oncogênico (Robinson, 1996).

De maneira semelhante às outras viroses hepatotrópicas, as infecções causadas pelo vírus da hepatite B são, na maioria das vezes, anictéricas. Apenas trinta por cento dos indivíduos fazem a forma icterica da doença, reconhecida clinicamente.

Cerca de cinco a dez por cento dos indivíduos infectados cronificam, podendo evoluir para doença hepática avançada e carcinoma hepatocelular (Lyra, 1995). O diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B dá-se pela sorologia, rotineiramente utilizada.

O vírus B inicia a replicação no hepatócito na semana que antecede as suas manifestações clínicas. Nessa fase, o AgHBs — o antígeno de superfície do vírus da hepatite B — pode ser determinado sem que o indivíduo tenha ainda sintomas ou evidências de necrose hepatocelular (Hofnagle & Di Bisceglie, 1991).

Ao iniciar a sintomatologia e a elevação de aminotransferases, aparece o anticorpo anti-HBc da classe IgM com o anticorpo anti-HBc da classe IgG. O anti-HBc IgM, juntamente com o AgHBs, constitui a chave do diagnóstico da infecção aguda, uma vez que a fração IgG desse anticorpo serve apenas como evidência de memória imunológica. Na fase inicial da doença, os marcadores de replicação (AgHBc e o VHB-DNA) são encontrados em títulos altos. À medida que a infecção se instala, a resposta imunológica do hospedeiro modula a infecção e vai diminuindo, progressivamente, a replicação viral.

Os indivíduos que apresentam resposta imunológica satisfatória conseguem debelar a replicação viral, geralmente, até o terceiro mês da doença, fazendo com que o AgHBc desapareça e dê lugar ao aparecimento do anti-HBc, anticorpo que demonstra ter cessado a replicação do vírus B. A ausência da soroconversão AgHBc/anti-HBc até o terceiro mês da doença aguda é sinal de mau prognóstico, pois indica falha do sistema imunológico e tendência para a cronificação do processo.

Quando cessa a replicação viral, ocorre o desaparecimento progressivo do AgHBs e, algumas semanas depois, surge o anti-HBs, anticorpo neutralizante e indicativo de cura da infecção.

Os indivíduos que cronificam permanecem como portadores do vírus por tempo variado. Nesses pacientes, os marcadores de replicação viral e as manifestações clínicas serão dependentes da interação "vírus x hospedeiro" (Sjogren, 1994).

O vírus da hepatite B não é diretamente citopático. A lesão hepatocelular é induzida pela atividade do sistema imunológico do hospedeiro. Devido a essa peculiaridade, a infecção crônica pelo VHB desdobra-se em três fases: a) a primeira fase inicia-se com a imunotolerância, na qual o sistema imunológico aceita a replicação viral mesmo em altos

títulos, sem causar lesão hepatocelular. Por um motivo desconhecido, as células CD4 reagem contra os antígenos virais e estimulam a lise das células que expressam esses antígenos. Ocorre, então, um período de luta do sistema imunológico; b) a segunda fase gera inflamação hepática, necrose hepatocelular, com maior ou menor agressividade da doença. No momento em que o sistema imunológico se impõe, ocorre a soroconversão AgHBe/anti-HBe, fazendo cessar a replicação viral e cair os títulos de VHB-DNA progressivamente até o seu desaparecimento, processo aferido pela técnica do Dot-Blot; c) a terceira fase, a de integração, tem lugar em seguida, uma vez que o vírus já está integrado ao genoma do hospedeiro e o indivíduo continua portador do AgHBs. Termina aí a agressão hepatocelular inflamatória e tem início a história do paciente de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Antígenos do vírus da hepatite B podem ser demonstrados por meio de técnicas de imuno-histoquímica no tecido hepático. O AgHBc expresso no citoplasma e na membrana das células gera a resposta imunológica através das células CD8 ativadas. A imunidade celular contra o antígeno de centro do vírus da hepatite B constitui o mais forte componente da resposta imunológica do hospedeiro (Ferrari et al., 1990).

A profilaxia do vírus da hepatite B já é possível mediante a vacina de segunda geração, com proteína viral recombinante. A despeito dos esforços, ainda se estima que existam 400.000.000 de portadores do vírus no mundo, o que faz do VHB o segundo carcinógeno em importância, superado apenas pelo cigarro em relação ao câncer de pulmão.

Estudos do Serviço de Gastro-Hepatologia da Universidade Federal da Bahia mostraram que, na década de 80, cerca de três por cento da população de Salvador era portadora do vírus da hepatite B. Avaliações epidemiológicas mais recentes apontam para a redução progressiva da prevalência de portadores do VHB na região. A explicação para esse fato reside, provavelmente, na melhoria das condições dos bancos de sangue, refletindo-se na melhor qualidade do sangue transfundido. Além disso, mudanças de comportamento sexual ocorridas após as campanhas de esclarecimento sobre o vírus da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) também podem ter atuado na redução da prevalência da doença.

Apesar desse sensível e localizado decréscimo da prevalência do VHB, trata-se ainda de um problema de saúde pública mundial de graves proporções. Basta lembrar a existência de determinadas regiões hiperendêmicas, como é o caso da costa leste da África e da Amazônia brasileira.

O tratamento da infecção pelo vírus B já é possível por meio da utilização de imunomodulador alfa-interferon ou de antivirais, como nucleosídeos análogos. Entretanto, o

custo elevado do interferon, seus efeitos colaterais e o acesso ao conhecimento dos fatores preditivos da resposta terapêutica impedem que esse tratamento seja utilizado em larga escala (Perillo & Mason, 1994).

Um aspecto contemporâneo das infecções pelo vírus B é a emergência de cepas mutantes virais que alteram a história natural da doença. Essas cepas emergem pela pressão do sistema imunológico do hospedeiro contra o vírus. O exemplo clássico são as cepas mutantes pré-core, que escapam da sensibilização das células CD4/CD8. Outra cepa mutante chamada Pré-S escapa dos anticorpos neutralizantes anti-HBs.

As cepas mutantes colaboram para o vírus escapar do sistema imunológico, confundindo a resposta imunológica do hospedeiro. O aparecimento das mutações é uma consequência dos avanços terapêuticos e imunoproliféricos já obtidos, o que permite pressupor que outras cepas mutantes emergirão, tornando cada vez mais fascinante esse capítulo da Hepatologia.

2.2 Subtipos e Genótipos do VHB

Os subtipos do AgHBs são importantes marcadores epidemiológicos, possibilitando, em alguns casos, identificar a fonte de infecção e a cadeia do processo infeccioso (Gaspar & Yoshida, 1987).

Os subtipos virais são caracterizados pelos determinantes *a*, *d*, *y* e *w*, sendo o determinante *a* comum a todos os subtipos e os pares *d/y* ou *w/r* determinantes mutuamente exclusivos e mais frequentes (Pinho et al., 1995).

Com base em divergências observadas nas seqüências dos nucleotídeos dentro de um mesmo subtipo, foram registradas variações entre oito e catorze por cento. Um novo método de classificação, baseado na análise da seqüência de nucleotídeos, foi proposto, na tentativa de estudar melhor a diversidade entre as cepas do VHB (Sumi et al., 2002).

Assim, levando-se em conta as diferenças apresentadas na comparação do genoma completo, pode-se classificar o VHB, até o momento, em sete genótipos distintos, designados pelas letras de A a G. Magnius & Norder (1995), Blitz et al. (1998) e Lok (2001) descreveram a distribuição geográfica dos subtipos e dos genótipos do vírus da hepatite B, que pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1
Distribuição geográfica dos genótipos do VHB e subtipos de AgHBs

Genótipo VHB	AgHBs	Distribuição Geográfica
A	adw2	Europa, América do Norte, África e Brasil
	ayw1	África
B	adw2	Extremo Oriente
	ayw1	Extremo Oriente
C	adrq-	Pacífico
	adr/ayr	Extremo Oriente
	Adw	Japão, Indonésia
	Adr	Pacífico, Extremo Oriente
D	ayw4	Estados Unidos
	ayw2/ayw3	Mundial
E	ayw4	África
F	adw2	América do Sul
	adw4	Polinésia, Alasca, Américas Central e do Sul
	ayw4	América do Sul
G	adw2	Estados Unidos, França

Ultimamente, vários trabalhos estão sendo realizados na tentativa de relacionar a gravidade da infecção com o genótipo, bem como sua importância terapêutica. Porém, estudos adicionais são necessários para que se comprovem essas associações (Wai et al., 2002; Kao, 2002).

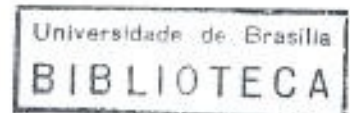
No Brasil, os estudos demonstram maior prevalência do genótipo A, que é identificado com maior frequência, exceto em algumas áreas da região Sul, onde se observa elevada frequência do genótipo D (Marcellin, 2002). Sitnik (2002), analisando amostras de pacientes portadores crônicos da hepatite B, observou que, na região Sul, 66,7% dos pacientes estavam infectados pelo genótipo D; 26,7% pelo genótipo A; e 6,7% pelo genótipo F.

Esses dados confirmam os resultados de Carrilho (2000) que, ao estudar soros de pacientes em hemodiálise no Estado de Santa Catarina, observou maior prevalência do genótipo D (58,7%), seguido do genótipo A (30,2%) e do genótipo F (11,1%).

Na região Norte do País, alguns estudos apontam para a maior prevalência também do genótipo A, seguido do genótipo F. De acordo com Sitnik (2002), 77,8% das amostras de pacientes de vários estados da região Norte apresentaram genótipo A e 22,2%, genótipo F.

Bertolini et al. (2000), estudando 27 amostras de soros de população indígena da Amazônia, observaram 77,3% de prevalência do genótipo F, seguido do genótipo A (22,7%).

Igualmente, Arauz-Ruiz et al. (1997) observaram alta proporção do genótipo F em populações nativas da América Central.



2.3 Aspectos Atuais do Tratamento da Hepatite B

2.3.1 Alfa-interferon

A primeira droga licenciada pelo Federal Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para utilização na terapêutica da hepatite B foi o alfa-interferon. Entretanto, já nos estudos iniciais, percebeu-se que — para obter melhores resultados terapêuticos — era necessário selecionar os pacientes com maior chance de resposta ao tratamento, destacando-se os seguintes fatores preditores: transaminases elevadas, AgHBe positivo, VHB-DNA+/++ (hibridização), atividade necroinflamatória na histologia. Desse modo, definia-se que o alfa-interferon deveria ser utilizado unicamente em pacientes em fase de imunointolerância, com ativação do sistema imunológico contra o VHB.

Mesmo nessas situações, a resposta virológica sustentada não ultrapassava quarenta por cento (Wong et al., 1993; Perillo et al., 1990). Demonstrou-se que, do universo de indivíduos infectados, apenas uma pequena proporção vem a se beneficiar do tratamento, visto que aqueles com maior chance de resposta ao alfa-interferon compõem um pequeno subgrupo dos portadores do vírus da hepatite B. Não obstante, esse subgrupo é o que apresenta o maior potencial de evolução de doença hepática, fato que justifica a indicação terapêutica.

Note-se, ainda, que — em virtude do efeito imunomodulatório do interferon e do estímulo do sistema imunológico contra o vírus da hepatite B — existe o risco de exacerbação da doença hepática, levando à descompensação em pacientes com comprometimento da reserva funcional do fígado. Logo, pacientes com cirrose hepática descompensada tampouco devem ser tratados com essa medicação (Perillo, 1995).

Após o início do tratamento, a presença de uma exacerbação nos níveis de aminotransferases prediz maior possibilidade de resposta antiviral, pois denota maior ativação do sistema imunológico do hospedeiro contra a infecção viral. Algumas vezes, essa

“agudização” pode comprometer a reserva funcional hepática, o que explicaria as descompensações observadas em pacientes com doença hepática avançada, causada pelo vírus B, quando submetidos à terapêutica com alfa-interferon (Paraná, 2001).

Observe-se, a propósito que, entre os diversos esquemas terapêuticos preconizados, os mais aceitos são: cinco MU diários ou dez MU três vezes na semana durante um período de dezesseis a 24 semanas.

Se, por um lado, o benefício de alfa-interferon está restrito a um pequeno subgrupo de pacientes que preenchem os critérios preditores de resposta, por outro lado, a recidiva da replicação parece excepcional diante de uma resposta antiviral. Assim, nos pacientes que soroconverteram de AgHBe para anti-HBe, habitualmente está sustada a replicação viral, regride a atividade necroinflamatória hepática e diminui intensamente o risco de reativação do vírus B em condições normais.

Além disso, em cerca de dez a vinte por cento dos pacientes pode ocorrer a negatização tardia do AgHBs, o que aparentemente determina maior alcance da inibição da replicação viral com a possibilidade de eliminação do vírus, embora estudos mais recentes com PCR ultrasensível demonstrem que mais de cinquenta por cento dos pacientes permanecem com baixíssima viremia, só detectada por métodos mais sofisticados (Marcellin, 2002).

Os métodos mais sensíveis para detectar o DNA viral têm pouca utilidade na hepatite B, pois seu significado é incerto. A técnica do PCR só deve ser utilizada em situações especiais na hepatite B, porém não tem valor para a definição terapêutica.

Alguns estudos têm sugerido que a utilização prévia de corticosteróides em pacientes com baixos níveis de transaminases pode elevar o índice de resposta ao interferon. A explicação para a melhor chance de resposta nesses pacientes seria o aumento da expressão de antígenos virais pelos hepatócitos infectados em pacientes submetidos há um curto período de imunossupressão. Desse modo, após a suspensão da imunossupressão, o sistema imunológico teria maior chance de ativação contra os antígenos virais expressos em maior número nos hepatócitos, permitindo que o efeito imunomodulatório e imunoestimulante do interferon se faça presente nesses casos.

A despeito de dois importantes estudos terem demonstrado o benefício para esse subgrupo de pacientes, a utilização da corticoterapia precedendo o uso do interferon ainda merece algumas reticências, não sendo universalmente aceita (Lok et al., 2002).

Em resumo, a utilização do interferon está definida em pacientes com imunointolerância (segunda fase da infecção crônica), com doença compensada. A resposta

antiviral é alcançada em, no máximo, quarenta por cento dos indivíduos tratados. Entretanto, a recidiva da replicação do VHB em pacientes com resposta antiviral e soroconversão AgHBe/Anti-HBe revela-se excepcional (Marcellin, 2002).

O custo elevado e os efeitos adversos do tratamento, além da eficácia em menos de cinquenta por cento dos pacientes, são fatores limitantes ao uso dessa medicação no combate da hepatite B, embora a resposta antiviral esteja associada à melhoria da qualidade de vida do paciente, menor mortalidade por insuficiência hepatocelular e hepatocarcinoma.

Além disso, o uso do interferon em pacientes portadores da cepa mutante pré-core está associado à elevada recidiva pós-tratamento, embora a chance de resposta inicial seja semelhante à cepa clássica.

Ainda que a cepa mutante pré-core seja mais prevalente na costa do Mediterrâneo, a identificação de pacientes com atividade replicativa a despeito do anti-HBe positivo é cada vez mais frequente, inclusive no Brasil.

2.3.2 Lamivudina

A peculiaridade principal da replicação do vírus da hepatite B está na transcrição reversa, requerendo uma atuação da polimerase viral como transcriptase reversa. Com efeito, a replicação do VHB necessita que um RNA intermediário seja convertido em DNA parcialmente duplicado e englobado pelo capsídeo viral, recebendo um envelope, para então compor o *virion*. Após essas etapas, o *virion* pode ser exportado da célula, enquanto um outro DNA hipercoloidal (ccc-DNA) migrará para o núcleo e garantirá a persistência de uma infecção viral no hepatócito. Desse modo, a DNA-polimerase é de fundamental importância na replicação e, por conseguinte, na persistência da infecção viral.

A DNA-polimerase é o produto protéico do genoma viral e constitui-se numa proteína de 832 aminoácidos (Lee, 1997). O gen P (polimerase viral) do VHB tem semelhanças biomoleculares com os genes da transcriptase reversa dos retrovírus, com uma região altamente conservada cuja seqüência é tirosina, metionina e aspartato (*locus* YMDD).

Esse *locus* é de fundamental importância nas ligações nucleotídicas e é alvo de mutações induzidas por terapêutica antiviral com nucleosídeos análogos, com conseqüências na atividade antiviral de alguns fármacos.

Como a ação da lamivudina se faz no DNA citoplasmático, parcialmente duplicado, essa droga pode bloquear a replicação viral. Entretanto, ela não erradica o VHB intracelular, visto que o DNA hipercoloidal (ccc-DNA) persiste no núcleo da célula, explicando assim a recidiva da replicação viral após a suspensão do tratamento (Moraled et al., 1997).

A lamivudina reduz significativamente a replicação viral, podendo negatizar o VHB-DNA (hibridização) em praticamente cem por cento dos pacientes tratados depois da terceira ou quarta semana (Dienstag et al., 1995).

Trata-se de uma droga excepcionalmente bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, mais associados à esfera gastrointestinal. Em estudos controlados, os efeitos adversos relatados não diferem significativamente daqueles do grupo placebo, demonstrando a boa tolerabilidade da droga.

Apesar da potente inibição da replicação viral, a soroconversão AgHBe/anti-HBe parece depender de alguns fatores, dentre eles o tempo de tratamento. Seis meses de uso da lamivudina proporcionam soroconversão a, no máximo, doze por cento dos pacientes, enquanto dezoito meses de tratamento levam 48% deles a perderem o AgHBe e 21% a fazerem a soroconversão anti-HBe (Dienstag et al., 1996).

Independentemente da soroconversão, porém, mais de cinquenta por cento dos pacientes apresentam melhora histológica com o uso da lamivudina (Lai et al., 1998).

Ademais, alguns estudos mostram que o uso prolongado dessa medicação (três ou quatro anos) associa-se com melhor resposta, sobretudo em pacientes com níveis elevados de ALT precedendo ao tratamento. Assim, com o uso da lamivudina por três anos consecutivos em pacientes com aminotransferases em níveis superiores a cinco vezes o limite máximo da normalidade antes do tratamento, pode-se alcançar 67% de soroconversão AgHBe/anti-HBe (Chien et al., 1999; Lai et al., 1998).

Ao efetuar a suspensão do tratamento em pacientes que não alcançam a soroconversão anti-HBe, pode-se observar a elevação de ALT habitualmente associada à referência do VHB. De forma semelhante ao que se dá com o tratamento com o alfa-interferon, cerca de oitenta por cento dos pacientes que apresentaram soroconversão AgHBe/anti-HBe mantêm a replicação viral suprimida depois de um ano de *follow up* sem a medicação. Isso indica que a recidiva da replicação viral é um fenômeno pouco freqüente após a soroconversão anti-HBe.

A perda do AgHBe é um fenômeno mais comum no tratamento com a lamivudina do que a soroconversão anti-HBe e costuma estar associada com a redução dos níveis de aminotransferases e a melhora histológica.

A lamivudina na hepatite B pode suprimir a replicação em subgrupos de pacientes com dificuldade de resposta ao alfa-interferon. Pacientes imunocomprometidos, ou com níveis normais de ALT, elevada replicação viral, portadores da cepa mutante pré-core (anti-HBe/VHB-DNA positivo por hibridização) e crianças podem responder à terapêutica antiviral, entretanto com baixos índices de soroconversão AgHBe/anti-HBe.

Os pacientes com elevada atividade necroinflamatória, sobretudo com taxas de ALT superiores a cinco vezes o limite da normalidade, são aqueles com maior chance de sucesso na terapêutica com lamivudina.

Em alguns estudos controlados, observou-se que a dose de 100 mg/dia parece ser a ideal, por ser superior a 25 mg/dia e ter resultados semelhantes a 300 mg/dia (Schiff et al., 1998).

Vale dizer que o ato de prolongar o tratamento por dois ou três anos encontra respaldo nos dias atuais, pois cerca de cinquenta por cento dos pacientes normalizam aminotransferases, e a soroconversão ocorre em aproximadamente trinta por cento dos casos com 24 meses de tratamento continuado. Deve-se levar em conta, porém, que alguns fatores preditores de resposta acabam por indicar um subgrupo com maior chance de soroconversão AgHBe/anti-HBe (Liaw et al., 1998).

Desse modo, a indicação terapêutica rotineira está definida apenas para esses casos. Os demais só devem ser tratados em protocolos terapêuticos desenvolvidos em serviços de referência.

O maior problema com o uso de lamivudina é a observação de *break-through*, caracterizado pela elevação de ALT e pelo retorno da replicação viral (DNA-VHB por hibridização) durante o tratamento.

Na maioria das vezes, esse fenômeno está associado com a emergência de uma cepa mutante no gen P, *locus* YMDD. Essa cepa mutante é menos sensível aos efeitos antivirais da lamivudina.

Em um ano de tratamento com a lamivudina, a emergência dessas cepas mutantes pode alcançar catorze por cento. Já nos pacientes com tratamento prolongado (por mais de três anos), ela pode até ultrapassar os cinquenta por cento.

A lamivudina pode ser também utilizada com segurança em crianças. Nesse caso, a dose ideal gira em torno de 3mg/kg de peso por dia até a idade de doze anos e, depois disso, parece ser idêntica àquela ministrada em adultos (Socal et al., 1998).

A associação da lamivudina com o interferon encontra um racional farmacológico, visto que a primeira droga suprime a replicação viral enquanto a segunda estimula o sistema imunológico contra o VHB.

Não obstante o teórico efeito aditivo dessa biterapia, dois estudos associando o interferon à lamivudina não comprovaram a superioridade dela em relação à monoterapia com uma ou outra droga (Boni et al., 1998, Schiff et al., 1998).

Após a lamivudina, o espectro terapêutico da hepatite B ampliou-se para pacientes portadores da cepa mutante pré-core (anti-HBe positivo/VHB-DNA positivo por hibridização), além de pacientes com doença hepática avançada, mesmo *Child B* ou *C* (Tassopoulos et al., 1999).

O uso da lamivudina pós-transplante hepático, associado com imunoglobulina hiperimune, reduz o índice de recidiva da infecção viral, sendo recomendado para portadores do VHB submetidos a transplante hepático, mormente aqueles com replicação viral antes do transplante.

A despeito de todos esses avanços, os pacientes com alta replicação viral e aminotransferases normais, chamados imunotolerantes (fase 1) ainda não têm indicação terapêutica, uma vez que a resposta a longo prazo é desapontadora diante dos riscos da emergência de cepas mutantes. Permanecem inalterados, portanto, os parâmetros de indicação terapêutica na hepatite B para pacientes com atividade necroinflamatória hepática, o que demonstra que o tratamento apresenta benefícios apenas em pacientes na fase de imunointolerância (fase 2). Os pacientes imunotolerantes ou aqueles na fase de integração (fase 3), por seu turno, não têm indicação terapêutica rotineira.

Um aspecto a ser definido no tratamento com a lamivudina é o tempo ideal da terapêutica, ou seja, quando suspender a medicação. Pelo fato de a erradicação viral ser raramente alcançada, costuma-se contentar com a negatização do DNA-VHB por hibridização, além da soroconversão AgHBe/anti-HBe em pacientes que normalizam aminotransferases.

Os pacientes que apresentam esses critérios habitualmente melhoram a histopatologia hepática e a suspensão do tratamento apresenta pequeno risco de recidiva da replicação viral. Além disso, eles podem negatizar posteriormente o AgHBs, o que reduz o risco de carcinoma hepatocelular durante o *follow up* (Lin et al., 1999; Niederan et al. 1996).

Mais recentemente, demonstrou-se que a cepa mutante YMDD que emerge após a terapêutica com lamivudina pode ser susceptível à soroconversão AgHBe/anti-HBe. Essa observação, aliada à menor agressividade da cepa mutante em relação à cepa clássica, estimula

o tratamento antiviral com lamivudina mesmo após a emergência da mutação YMDD (Liaw et al., 1999).

A aferição da replicação viral por métodos mais sensíveis, a exemplo do PCR ou do PCR ultra-sensível, não deve ser rotineiramente utilizada como critério de resposta ao tratamento com lamivudina, visto que a maioria dos pacientes que soroconvertem para anti-HBe permanecem positivos por esses métodos. Ao que tudo indica, a positividade do teste do PCR está associada a uma carga viral cuja importância clínica ainda não foi determinada.

2.3.3 Cepas Mutantes do VHB

Atualmente, o vírus da hepatite B está classificado em sete genótipos denominados pelas letras do alfabeto de A a G, além de variantes virais.

O uso da transcrição reversa para replicação do VHB, com o intermediário RNA, propicia a emergência dessas mutações que, algumas vezes, conferem vantagens ao vírus, permitindo a sobrevivência das cepas mutantes.

Muitas dessas mutações não conseguem sobreviver, pois estão implicadas com sérias perturbações no mecanismo de replicação viral, trazendo desvantagens em relação à cepa clássica. Outras vezes, as cepas mutantes sobrevivem, porque obtêm alguma vantagem, a despeito de apresentarem maior dificuldade para a sua replicação.

As vantagens adquiridas pelas cepas mutantes estão focalizadas no escape do sistema imunológico — mormente pela modificação de epítopos virais, alvo da resposta humoral e celular do hospedeiro — ou, ainda, na resistência do próprio vírus aos antivirais. Assim, as principais cepas mutantes podem emergir naturalmente diante dos eventos imunológicos pertinentes à interação “vírus *versus* hospedeiro”. Tais mecanismos explicam a emergência da cepa mutante pré-core.

As cepas mutantes S e pré-S, por seu termo, resultam do tratamento com imunoglobulina hiperimune ou surgem no pós-vacinação em grupos de pacientes com repetidas exposições ao VHB.

Já as mutantes do gen P (polimerase), incluindo a mutação YMDD, emergem após a instituição de terapêutica antiviral com nucleosídeos análogos, como lamivudina e fanciclovir.

2.3.3.1 Mutante Pré-core

Uma mutação G-A no nucleotídeo 1896 da região pré-core do gen C resulta num códon terminal (*stop codon*), impedindo a formação de uma proteína maior que dará origem à proteína “e” (AgHBe) após um processo de clivagem intracitoplasmático (Carman et al., 1989; Lok, Arkaca & Greene, 1994).

Embora o AgHBe esteja fortemente associado com a replicação viral, a sua função na fase replicativa pode ser dispensada. Assim, a ausência do AgHBe não traz maiores prejuízos à replicação viral, mas pode alterar substancialmente a interação “vírus *versus* hospedeiro”.

É sabido que o AgHBe pode funcionar como um tolerógeno, induzindo a tolerância do sistema imunológico do hospedeiro ao VHB. O excesso de produção do AgHBe e o seu reconhecimento pelas células CD4 provocam a liberação de citoninas de padrão Th2, menos eficientes na resposta antiviral, permitindo a persistência da replicação viral na ausência de agressão hepatocelular, visto que há tolerância imunológica do hospedeiro ao vírus.

Na fase de imunointolerância, o hospedeiro pode alterar a sua resposta antiviral, com o predomínio de citocinas de resposta Th1 e a sensibilização de células CD4/CD8 contra o AgHBe, expresso nas células hepáticas, induzindo a formação de anticorpos anti-HBe. Habitualmente, nessa fase, a replicação viral é sustada e a persistência do vírus no hospedeiro dar-se-á por sua integração no genoma do hepatócito.

A mutação pré-core acaba conferindo vantagem ao vírus, pois permite que ele escape do sistema imunológico do hospedeiro sensibilizado ao AgHBe. Portanto, há persistência da replicação viral, apesar da ativação de células T e B contra esse epítipo viral.

As cepas mutantes pré-core são mais prevalentes na Bacia do Mediterrâneo, embora sejam descritas esporadicamente em vários países. Descreve-se, também, uma variabilidade quanto às mutações responsáveis pela formação do *stop codon* e a conseqüente supressão da síntese da pré-proteína C, que origina o AgHBe.

A variabilidade na prevalência da mutação pré-core parece ser dependente do genótipo viral, porquanto se associam determinados genótipos à mutação. Nesse sentido, a mutação no nucleotídeo 1896 está fortemente associada aos genótipos B, C e E, cuja principal característica biomolecular é a presença de uma tirosina no nucleotídeo 1858 do gen C (Rodríguez-Frias et al., 1995).

A patogenicidade da cepa pré-core não está clara, pois se observam casos de maior agressividade da doença associados à mutação ao lado de pacientes assintomáticos, o que denota o grande espectro da doença relacionada com essa cepa mutante (Lok, 2000).

A apresentação clínica laboratorial da cepa mutante pré-core está caracterizada pela presença de replicação do VHB na ausência do AgHBe. Logo, os pacientes portadores da mutação pré-core são AgHBs positivos, anti-HBe positivos com VHB-DNA (hibridização) positivo. Esse perfil bioquímico-sorológico contrasta com a cepa clássica, na qual a replicação está associada com a presença do AgHBe e a ausência do anti-HBe.

Aparentemente, a cepa mutante pré-core emerge após a ativação do sistema imunológico do hospedeiro contra o AgHBe. Há fortes evidências que demonstram a convivência da cepa mutante pré-core com a cepa clássica num mesmo indivíduo, alternando a predominância de cada uma delas no hospedeiro. É provável que, em determinados momentos, predomine a cepa clássica e que haja o predomínio da cepa mutante em outros, a depender da vantagem que é conferida a cada uma delas em contrapartida à atividade do sistema imunológico do hospedeiro (Brunetto et al., 1993).

O tratamento de pacientes infectados com a cepa mutante pré-core com alfa-interferon demonstra uma elevada percentagem de resposta inicial, mas a recidiva após a suspensão do tratamento é a regra, culminando com menos de dez por cento de resposta sustentada (Hadziyannis, 1997; Zhang et al., 1996; Brunetto et al., 1995).

O uso de lamivudina por um ano nos pacientes portadores da cepa mutante pré-core mostrou normalização de aminotransferases em 63% deles, com melhora histológica em 42% (Tassopoulos et al., 1999).

Ao que tudo indica, portanto, a lamivudina é a melhor opção para o tratamento dos pacientes portadores da cepa mutante pré-core, embora a duração deste ainda não esteja definida, visto que inexistem parâmetros para a suspensão da terapêutica.

2.3.3.2 *Mutantes S*

As cepas mutantes da região S do VHB foram inicialmente descritas em crianças que contraíam a infecção pelo VHB por transmissão vertical, a despeito da vacinação (Carman et al., 1990). Posteriormente, uma mutação semelhante foi observada nos indivíduos portadores do VHB, submetidos a transplante hepático e tratados com imunoglobulina hiperimune depois do transplante (Carman et al., 1996).

A principal característica dessas mutantes é escapar da neutralização por anticorpos anti-HBs produzidos pelo hospedeiro. Devido a isso, elas podem ser subestimadas pelos testes diagnósticos que utilizam anticorpo anti-HBs monoclonal, sendo muitas vezes diagnosticadas somente pelos testes mais antigos, que usam anticorpo anti-HBs policlonal.

Pouco se conhece da história natural dessas mutantes, de suas conseqüências clínicas e histopatológicas, e de sua resposta terapêutica. É provável que as cepas mutantes Pré-S e S com replicação ativa respondam à lamivudina de maneira semelhante à cepa clássica. No entanto, a escassez de estudos controlados impede uma clara definição da estratégia terapêutica nesses casos.

A cepa mutante do gen YMDD emerge da terapêutica antiviral com nucleosídeos análogos, especialmente a lamivudina. O vírus com essa mutação tem a vantagem de conferir resistência ao tratamento antiviral, permitindo a replicação, embora esta seja menos eficiente do que a observada na cepa clássica.

A principal mutação ocorre na substituição de uma metionina por uma valina ou isoleucina no *locus* YMDD do domínio C da polimerase viral (M 552 I/V). Outra mutação importante resulta da substituição de uma leucina por metionina no códon 528 do domínio B da polimerase viral (L528M). Registre-se, por oportuno, que essas mutações podem estar presentes isoladamente ou em combinação (Carman et al., 1996; Atkins et al., 1998) e que existem outras mutações menos freqüentes associadas ao tratamento com lamivudina.

A incidência de mutações YMDD parece estar associada principalmente ao tempo de tratamento e à imunocompetência do hospedeiro. Assim, quanto mais prolongada for a terapêutica, maior a chance de emergência de cepas mutantes. De modo semelhante, a imunodepressão favorece o aparecimento de tais cepas.

Após um ano de tratamento, as cepas mutantes YMDD podem emergir em quinze a 25% dos pacientes tratados. Após dois anos de tratamento, cepas mutantes podem ser observadas em mais de cinquenta por cento dos pacientes, estando mais presentes naqueles com imunodepressão (Mc Hutchison, 1999).

A aparição dessas cepas mutantes em pacientes imunocompetentes muitas vezes só se faz notar pelo retorno do DNA-VHB por técnica de hibridização. Outras vezes, a presença de mutantes YMDD é diagnosticada em pacientes que apresentam uma exacerbação da hepatite B, com elevação das transaminases, embora raramente reflitam maior agressão da doença. Isso nem sempre ocorre com os pacientes imunocomprometidos, que podem apresentar reativação viral com gravidade relacionada à mutação (Dienstag et al., 1999).

Registre-se que há evidências de que esses pacientes obtêm melhora histopatológica após o surgimento de tais mutantes, sobretudo os imunocompetentes (Atkins et al., 1998). Há pouco se verificou, por exemplo, que, depois do aparecimento da mutação YMDD, os níveis de DNA-VHB e aminotransferase permanecem inferiores àqueles observados previamente ao início da terapêutica. Isso corrobora a idéia de que a cepa mutante YMDD é menos replicante e menos agressiva do que a cepa clássica.

Assim, recomenda-se o tratamento com lamivudina mesmo para os pacientes com emergência de cepas mutantes YMDD, especialmente porque a suspensão desse tratamento está associada ao reaparecimento da cepa clássica, o que gera eventuais reagudizações da doença, com o aumento da agressividade (Rosemberg & Dienstag, 1999).

A princípio, essa recomendação não valeria para os pacientes imunocomprometidos, particularmente aqueles submetidos à terapêutica antiviral pós-transplante hepático, em que a mutação YMDD pode conferir maior agressividade à doença hepática, com perda progressiva da função do fígado (Alien et al., 1998). Contudo, recentemente se demonstrou que a cepa YMDD pode sofrer soroconversão AgHBe/anti-HBe, o que reforça a idéia da manutenção da terapêutica com lamivudina em pacientes imunocompetentes no caso de aparecimento dessa mutação (Liaw et al., 1999).

Há evidências de que o uso do adefovir dipivoxil, um análogo nucleotídeo em avaliação para o tratamento do VHB, possa exercer atividade antiviral na cepa mutante YMDD, tornando-se uma perspectiva futura para o tratamento dos pacientes que desenvolvem essa mutação no curso terapêutico com a lamivudina (Xiong et al., 1988).

A população do Estado do Acre, no segundo semestre de 1999, foi amplamente imunizada contra o vírus da hepatite B, com três doses de vacina. Desenvolvido por conta da elevada frequência de portadores de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (AgHBs ou anti-HBc), inclusive entre pessoas com 15 anos de idade ou mais, esse programa de vacinação em massa teve o apoio do Ministério da Saúde, por meio da Funasa, e alcançou taxas de coberturas vacinais superiores a 95% (SESSACRE-PNI, informação pessoal, 2000). As unidades de hemoterapia das cidades de Rio Branco e Cruzeiro do Sul (da região do Vale do Juruá, oeste do Estado) observaram prevalências de quarenta por cento e seis por cento de infectados, respectivamente, para o VHB e VHC, antes da primeira dose da vacina anti-VHB (14 de agosto de 1999).

2.4 O Vírus da Hepatite Delta (VHD)

Trata-se de vírus RNA individualizado — inicialmente descrito por Rizzetto et al. em 1977 — que solicita o envelope do vírus da hepatite B para se replicar. Seu genoma viral compõe-se de uma curta molécula, circular e unicatenular, de 1,7kb. Possui uma única estrutura de leitura aberta, além de outra região não traduzida e altamente conservada, filogeneticamente parecida com os elementos de replicação dos viróides causadores de doenças nas plantas, fazendo com que se assemelhe ao vírus do mosaico do tabaco.

Essa estrutura é responsável pela codificação do antígeno Delta. O comprimento do RNA pode causar a variação do tamanho da molécula, produzindo, desse modo, um antígeno pequeno (com 195 aminoácidos) ou grande (com 214), respectivamente denominados HDAg-S ou HDAg-L. A forma menor do antígeno Delta promove a replicação do RNA do VHD, enquanto a forma grande realiza a montagem do vírus e a sua secreção no soro, já na forma de partícula viral de 36nm. Essa partícula é revestida externamente por um envelope lipídico derivado do VHB. No interior viral, observa-se o seu antígeno, chamado HDAg, que é único e específico.

O genoma do VHD é maior do que o RNA dos viróides e nitidamente menor que o dos picornavírus. Após ser desnaturado, ele apresenta RNA único, enrolado e circular, contendo entre 1.676 e 1.683 nucleotídeos, similar aos genomas dos viróides vegetais e virusóides. Esses, provavelmente, têm ancestral comum e parecem constituir fósseis vivos de estruturas contendo RNA pré-celular, que antecederam a diferenciação das informações genéticas formadoras do DNA.

Esse vírus é transmitido comprovadamente por via parenteral e sexual. A infecção em humanos pode-se dar em conjunto e ao mesmo tempo com o vírus da hepatite B, então chamada de co-infecção (Gerin, 1994). Nesse caso, o paciente poderá desenvolver uma doença aguda mais grave, inclusive a hepatite fulminante. O vírus Delta pode, ainda, infectar o já portador do vírus da hepatite B. Esse fato caracteriza a superinfecção: o portador do VHB desenvolverá uma agudização da doença, provocada pela atividade do VHD.

A principal consequência da superinfecção pelo vírus da hepatite Delta é uma tendência maior à forma fulminante da doença, visto que o portador do VHB pode ter comprometimento hepático já pré-estabelecido. O portador do VHB superinfectado pelo VHD também tenderá à evolução mais grave da doença progressiva, com mais rápida evolução para a cirrose hepática (Conjeevaran et al., 1993).

Na associação desses vírus, o VHB empresta ao VHD as partículas de AgHBs que lhe servirão de invólucro, assegurando-lhe integridade e tornando-o infectante. Nessa circunstância, o AgHBs integrado constitui-se de três proteínas distintas: a primeira é codificada pelo gene S do VHB-DNA; a segunda, pela seqüência de 55 aminoácidos da região pré-S2; e a terceira é composta de 108 a 119 aminoácidos da região pré-S1. Destaque-se, ainda, que o revestimento do AgHBs protege o VHD da hidrólise do RNA.

A transmissão do vírus Delta depende, portanto, do VHB, motivo por que ele é considerado um vírus não autônomo, e sim dependente da ajuda do vírus B. Até o momento, não foram identificados receptores específicos para o VHD nas células hepáticas.

Os indivíduos de maior risco são os portadores crônicos do VHB, os expostos a múltiplas transfusões de sangue e os usuários de droga intravenosa, sendo os últimos os que preponderam na Europa Ocidental e nos Estados Unidos. Outro grupo fortemente vulnerável é o dos pacientes dependentes de hemoderivados concentrados.

Além da Amazônia, configuram áreas de ocorrência expressiva da hepatite Delta a África Central, o norte da África, alguns países da Europa, com atenção para o sul da Itália e a Grécia.

Uma forma peculiar da hepatite Delta foi inicialmente descrita no Brasil, onde recebeu o nome de “Febre Negra de Lábrea”, uma vez que predominava na cidade de Lábrea, localizada no Alto Purus. Na região amazônica, quadros clínicos semelhantes à Febre de Lábrea foram descritos já nos idos de 1927, mas continuam a acontecer no Peru, na Colômbia, no Equador e, mais recentemente, na Venezuela (Purcell, 1988; Casey et al., 1993). Outra forma similar dessa doença foi descrita na floresta equatorial africana, por Leshordes et al. (1987). Posteriormente, Andrade et al. (1992) demonstraram que os aspectos clínicos epidemiológicos descritos na África eram superponíveis àqueles observados na Febre Negra de Lábrea.

Todos esses relatos apresentam quadro histológico peculiar, com necrose hepatocelular moderada, balonização hepatocelular, estando os hepatócitos aumentados de volume e havendo, no citoplasma, gotas de gordura em torno do núcleo. Essas células — conhecidas como células em mórula ou “espongiócitos” — são peculiares, mas não patognomônicas da doença (Andrade & Andrade Jr., 1992). De todo modo, os casos estudados na floresta equatorial africana, cuja semelhança era evidente com a “Febre Negra de Lábrea” (Paraná et al., 1995), receberam logo o nome de hepatite espongiocitária.

Mais tarde, estudos epidemiológicos realizados no Brasil, na Colômbia, na Venezuela e demais regiões da América do Sul e da África Central apontaram o vírus Delta como o maior responsável etiológico pela ocorrência da hepatite de Lábrea (Bensabath et al., 1987).

São testes particularmente importantes para o diagnóstico do VHD a identificação das frações IgM e IgG no soro por radioimunoensaio ou ELISA, além do RNA do VHD (detectável por PCR) e do AgVHD (detectável por immunoblot), hoje usados, sobretudo para ensaios clínicos. O antígeno Delta também pode ser facilmente detectado em biópsias de fígado, com a utilização de coloração por imuno-histoquímica.

Estudos têm revelado a alta heterogeneidade desse vírus, com várias seqüências isoladas (Casey et al., 1993; Wolters et al., 2000), mas existem três genótipos já clonados e seqüenciados do VHD: tipos I, II (IIa, IIb) e III. Recentemente, outros estudos em genomas do vírus Delta africano sugerem a existência de mais três genótipos, cada um deles com distribuição geográfica diferente e peculiaridades distintas do ponto de vista patogênico. Todavia, o subtipo IIa e o tipo III são reconhecidos como os mais patogênicos (Casey et al., 1993; Casey et al., 1996; Niro et al., 1997; Radjef et al., 2001; Wolters et al., 2000).

Em termos geográficos, registra-se a prevalência do tipo I nos EUA, na Europa, no norte da África, na Ásia e no sul do Pacífico. O tipo II predomina na Ásia, especialmente no Japão e em Formosa. Já o subtipo III aparece apenas na América do Sul (Casey et al., 1996; Quintero et al., 2001).

De acordo com as projeções de Goldman & Bennet (2001), existem dezoito milhões de pessoas infectadas por esse agente entre os supostos quatrocentos milhões de portadores do VHB. Considerado o mais patogênico dos vírus hepatotrópicos, atribui-se a ele notável poder imunossupressor em relação aos outros, especialmente os vírus B e C. O VHD possui, ademais, reconhecida ação inibidora em relação ao antígeno de superfície (AgHBs) do VHB, além do antígeno central (HBcAg).

No Brasil, verifica-se maior ocorrência dessa infecção na parte mais ocidental da Amazônia.

A história natural da infecção pelo VHD ainda apresenta muitas lacunas. O curso clínico principal dessa enfermidade segue duas formas sucintas de infecção: 1) a co-infecção do VHD com o VHB, na qual de três a quatro por cento dos indivíduos até então sadios manifestam a forma fulminante com óbito, outros noventa por cento alcançam recuperação com imunidade e raros são os que apresentam hepatite crônica por VHD e VHB; 2) infecção secundária do VHD em portador crônico do VHB, com a seguinte evolução clínica: a) de sete a

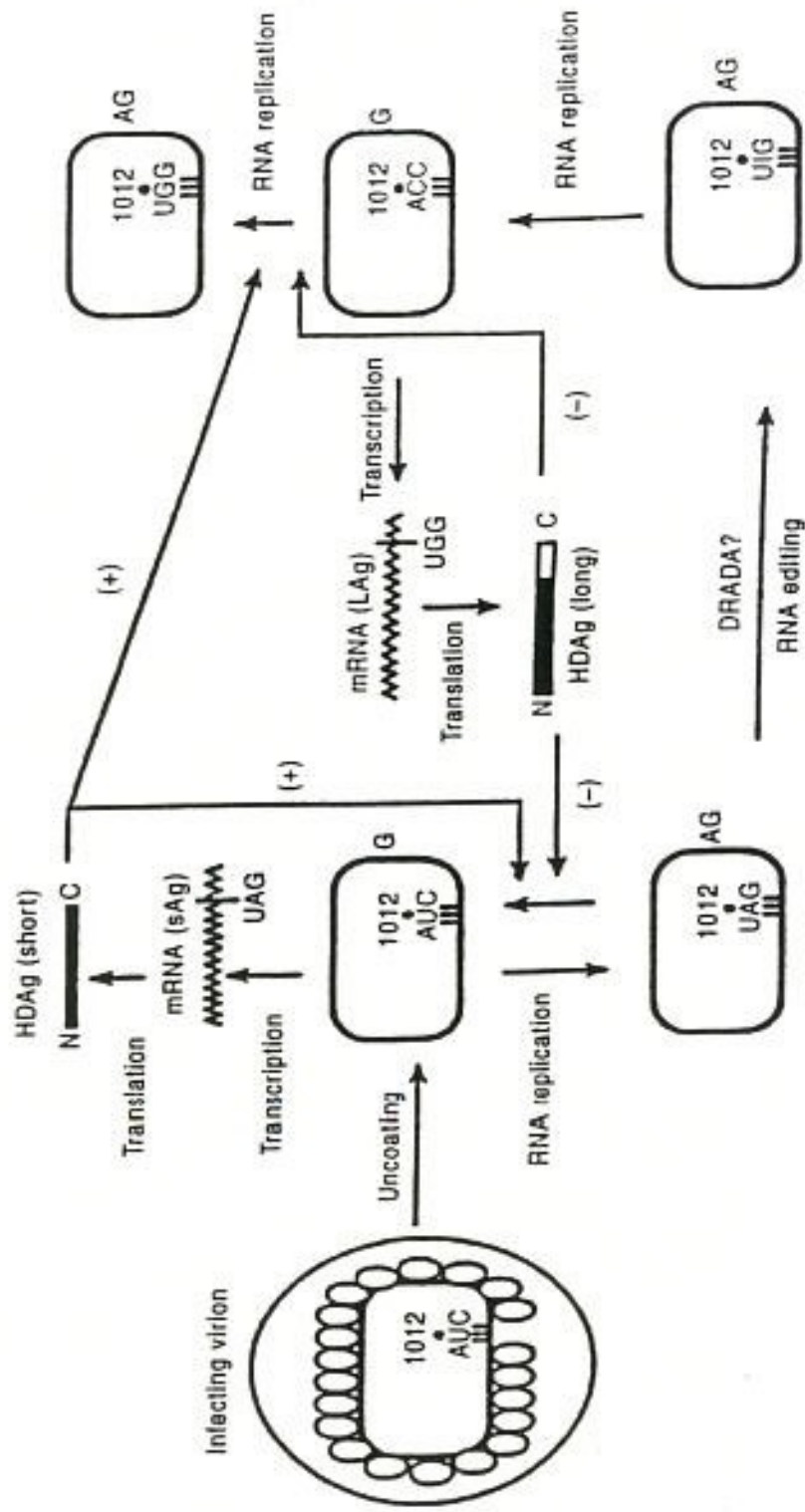
dez por cento apresentam hepatite fulminante, com evolução para óbito; b) de dez a quinze por cento revelam doença aguda grave, evoluindo, em regra, para recuperação; e c) cerca de oitenta por cento exibem hepatite crônica pelo VHD e pelo VHB, com evolução comum para cirrose.

O RNA do VHD é encontrado no sangue e no fígado de pacientes logo antes e depois de instalada a sintomatologia da forma aguda. O anti-VHD IgM constitui-se no mais confiável marcador sorológico para a infecção recente, embora o seu aparecimento possa ser tardio e, freqüentemente, de curta duração. Para a co-infecção aguda por VHD e VHB, a avaliação sorológica ideal é feita com os marcadores anti-HBc IgM e anti-VHD IgM. Para a infecção secundária do VHD sobre o VHB, o AgHBs estará positivo e o anti-Delta IgM persistirá por meses.

Vale dizer que um estudo realizado no Hospital Beaujon, de Paris (<http://www.bmlweb.org/glaxo9914.html>), com dezesseis pacientes do sexo masculino, todos antigos usuários de drogas ilícitas endovenosas e portadores de hepatite crônica, detectou a presença de marcadores pela técnica de PCR, para os três vírus: VHB, VHC e VHD (sendo nove HIV-positivos e sete HIV-negativos). Antes do tratamento com o interferon, o DNA do VHB não foi detectável em nenhum desses pacientes e o RNA do VHC em apenas um deles. Os autores desse trabalho concluíram, então, que, nos pacientes com tripla infecção viral, o vírus Delta inibe a replicação dos vírus B e C (<http://www.bmlweb.org/glaxo9914.html>).

Trata-se, pois, de uma informação relevante para a aplicação e a interpretação de estudos com os marcadores sorológicos envolvendo a hepatite Delta associada a outros vírus na Amazônia, a exemplo da pesquisa que foi realizada no presente estudo soroepidemiológico.

Figure 1
O virus Delta



Molecular events during replication of HDV RNA, including editing of HDV genome, translation of both short (sAg) and long forms (LAg) of delta antigen, and their effects on HDV RNA replication. (Adapted from Monjardino J. *J. Viral Hepat* 3:163, 1996)

2.5 O Tratamento da Hepatite Delta

O propósito do tratamento para as formas crônicas da hepatite Delta é a eliminação antecipada do vírus, a interdição da sua replicação viral, bem como a diminuição das enzimas hepáticas e das lesões inflamatórias do fígado.

O alfa-interferon constitui, até o momento, a única opção para essa forma de hepatite, já que a lamivudina e ribavirina não mostraram resultados satisfatórios (Garripoli et al., 1994; Heijtkink et al., 1997). Assim, quanto mais precoces forem o diagnóstico e o início do tratamento, melhor será a resposta clínica.

Experiências com a administração de altas doses de interferon — nove milhões de unidades três vezes na semana, durante sete meses — revelaram a ocorrência de melhora nos parâmetros laboratoriais, embora estes tenham recaído após a suspensão da droga (Farci et al., 1994). Há o registro, ainda, da administração de doses de alfa-interferon (dezoito milhões ao dia) com resultados transitórios (Madejón et al., 1998).

Melhores resultados foram obtidos com o uso, por tempo prolongado, de beta-interferon para pacientes não respondedores ao alfa-interferon (Tisone et al., 1999; Squadrito et al., 1999). Um estudo feito com cinco pacientes revelou, no término do tratamento, níveis normais das enzimas hepáticas em 77,7% dos casos, e só um deles evoluiu com a negatificação da fração anti-VHD IgM. Os autores concluíram, assim, que o beta-interferon em altas doses e por tempo prolongado representa uma nova opção terapêutica no tratamento da hepatite crônica pelo vírus Delta.

Em outros estudos, os resultados não foram tão favoráveis. Aliás, inexistiu diferença na utilização dessa droga mesmo em crianças. Percebe-se que o tratamento da hepatite crônica pelo vírus Delta com altas doses de alfa ou beta-interferon apresenta a normalização das enzimas hepáticas e a redução da replicação viral somente durante o uso do medicamento, com recaída ou até piora após a suspensão deste (Farci et al., 1994; Madejón et al., 1994; Tisone et al., 1999; Squadrito et al., 1999).

Portanto, o uso do interferon para o tratamento da hepatite crônica pelo vírus Delta deve ocorrer por tempo prolongado ou até continuamente. Há relato de resolução após doze anos de terapia com interferon, o que resultou em negatificação sorológica AgHBs e VHD-RNA, com melhora significativa do processo de fibrose hepática (Lau et al., 1999).

Ressalte-se a existência de um estudo feito por Puoti et al. (1998) que trata especificamente da associação entre a hepatite Delta e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). De acordo com ele, o tratamento com interferon alfa-2b apontou que doses de 10UM, três vezes na semana, durante seis meses, seguidas de doses de 6UM, três vezes na semana, por mais seis meses, tiveram como resultado a normalização das enzimas hepáticas em dezenove por cento dos pacientes infectados pelo HIV e catorze por cento dos pacientes não infectados pelo HIV durante o primeiro ano. Após dois anos de suspensão da terapêutica, observou-se que um paciente HIV positivo e dois HIV negativos mostraram respostas bioquímicas, virológicas e histológicas sustentadas. Diante disso, os autores do estudo concluíram que, nesses pacientes, a indicação é concreta, considerando a rápida evolução da hepatite para as formas hepáticas graves.

A primeira tentativa de transplante hepático em pacientes com cirrose hepática pelo vírus Delta resultou em complicações graves, com óbito e reinfecção pelo VHD (Rizzetto, 1990). O transplante foi feito em sete pessoas: duas clarearam o AgHBs e o AgHD e tiveram comportamento estável durante o seguimento de catorze a quinze meses; cinco apresentaram recorrência da infecção pelo VHD, três das quais desenvolveram quadro de hepatite, outra foi a óbito e a última recebeu um novo transplante. Todos esses pacientes — diga-se de passagem — tinham a presença do anti-HBs, em função do uso da imunoglobulina anti-HBs e da vacinação contra o VHB, antes do transplante hepático.

Isso levou Rizzetto (1990) a concluir que pacientes com cirrose pelo vírus Delta transplantados facilmente desenvolvem infecção pelo VHB. Note-se, porém, que o estudo de Wu et al. (1995) já revela melhor evolução no pós-transplante, com o registro de sobrevida de cinco anos em 88% dos pacientes e a reativação do AgHBs em 13,2% deles.

Mais recentemente, estudos com lamivudina em pacientes com hepatite crônica pelo VHD, na dose de 100mg/dia, por via oral, durante doze meses, apontaram negatificação do VHD-RNA e boa tolerância em oitenta por cento dos casos (Lau et al., 1999). Não obstante, ao final do tratamento, todos esses pacientes continuaram positivos para o AgHBs e para o VHD-RNA, com ALT alterada e persistência do quadro histológico.

Estudos *in vitro* com sistema de cultura em célula, com trans-ribozimas e oligonucleotídeos anti-sentido (*antisense probes*) isolados ou associados ao interferon alfa-2b, resultaram em inibição da replicação do VHD-RNA (Madejón et al., 1998).

Cabe lembrar, a propósito, que o fator determinante de redução da prevalência e da incidência da infecção pelo VHD é a vacinação ativa contra o VHB (Farci et al., 1994; Rizzetto et al., 1977; Wu et al., 1995).

2.6 O Vírus da Hepatite C (VHC)

2.6.1 Aspectos Gerais da Infecção pelo VHC

Trata-se de vírus RNA pertencente à família Flaviviridae, cujo genoma possui hélice única positiva, que codifica uma poliproteína viral. Esta sofre um processo de clivagem no citoplasma do hepatócito, gerando as proteínas virais estruturais (envelope e core), além das proteínas não-estruturais, chamadas helicases e replicases (Kuo et al., 1989).

Identificado em 1989 (Choo et al., 1989), quando se demonstrou ser ele o principal agente etiológico das formas crônicas das hepatites não-A, não-B, o VHC viu-se implicado como agente causal das formas agudas não-A, não-B, principalmente nos casos de transmissão parenteral, em diversos países do Ocidente.

A incidência da infecção pelo VHC atinge cerca de um a dois por cento da população mundial e registra áreas de alta prevalência, sobretudo em algumas regiões da África e da América do Sul.

A transmissão dessa hepatite ocorre principalmente por “via parenteral”, ou de modo não distinto adquirido na comunidade, sendo, por isso, denominada “esporádica”. Atribui-se a maior exposição dessa forma parenteral aos usuários de droga intravenosa, inaladores de cocaína, usuários de tatuagens e pessoas sujeitas a outras maneiras de exposição percutânea.

A transmissão sexual é de menor relevância, estando a ocorrência de transmissão intrafamiliar vinculada à partilha de lâmina de barbear (Tibbs, 1995; Alter, 1995). Também é menor o risco de transmissão vertical da hepatite C, quando comparada à hepatite B, apesar de haver risco elevado de contágio nos casos de alta carga viral nas gestantes ou nas mulheres co-infectadas com o HIV.

Um estudo feito na Bahia sobre os fatores de risco em pacientes candidatos à terapêutica antiviral registrou correlação de transmissão para pacientes com relatos de transfusão sanguínea, uso de complexos vitamínicos intravenosos com seringas não

descartáveis, além de tatuagem. O uso de drogas intravenosas assume menor importância nessa região do que nos países europeus (Silva et al., 1995).

Em geral, o paciente com hepatite C evolui com doença aguda silenciosa, raramente sintomática, algo em torno de cinco a dez por cento. Após a fase aguda, é comum a evolução para o estado de portador crônico do VHC, o que acontece com aproximadamente noventa por cento dos pacientes. A doença evolui de maneira silenciosa por períodos comuns de quinze a 25 anos. Depois disso, cerca de vinte a quarenta por cento dos casos evoluem para a forma potencialmente grave da doença (Seeff, 1987).

Muitas vezes, o diagnóstico desse tipo de hepatite decorre do rastreamento laboratorial de outras enfermidades. Basta lembrar que, embora o padrão bioquímico da infecção crônica pelo VHC seja variável, a maioria evolui com alteração persistente das transaminases, ou em flutuações destas. Cerca de trinta por cento evoluem com essas enzimas persistentemente inalteradas, formando um grupo ainda sem história natural bem estudada, porém com aparente forma leve da doença (Paraná et al., 1997).

O carcinoma hepatocelular pode ser uma consequência tardia da infecção pelo vírus da hepatite C nos pacientes com cirrose instalada. Distinto do VHB, esse vírus não se integra ao genoma do hospedeiro, não sendo considerado, portanto, um vírus oncogênico. É provável que ele ocorra em consequência da associação entre cirrose e estímulo regenerativo.

O vírus da hepatite C tem elevadas possibilidades de sofrer mutações genômicas aleatórias, o que é um fator de persistência e desenvolvimento da forma crônica da doença. Destaca-se — como consequência dessas mutações aleatórias — o fenômeno das “quasiespécies”, que confundem o sistema imune do hospedeiro, culminando com o escape do vírus à resposta imunológica humoral.

São reconhecidas regiões de alta variabilidade genômica, que passam por mutações impeditivas de neutralização do vírus pelos anticorpos do hospedeiro diante da pressão imunológica deste. Sabe-se que uma região hipervariável está localizada na sequência E2NS1, atualmente chamada proteína p-7, responsável pela síntese de epítopos do envelope viral.

Cerca de nove genótipos do VHC já foram identificados, mas são seis os principais, todos eles atualmente classificados por algarismos arábicos e distribuídos conforme as regiões geográficas. No Ocidente, predominam os tipos 1, 2 e 3; em algumas regiões da África, predominam os tipos 4 e 5; já o genótipo 6 é encontrado na Ásia e no Oriente Médio (Dusheiko et al., 1994).

Os subtipos virais são reconhecidos por letras do alfabeto: a, b, c. Hoje se sabe que o genótipo 1, subtipo b (1b), é o mais virulento e tem sido relacionado com as formas graves da doença, além de oferecer menor resposta ao tratamento antiviral. No Brasil, há variações regionais quanto à prevalência dos genótipos do VHC.

Cabe assinalar que a infecção pelo VHC é de pouca expressão clínica. De fato, apenas sinais inespecíficos de disfunção hepatocelular podem alertar o clínico sobre sua existência. Diga-se, aliás, que algumas doenças auto-imunes estão associadas a essa enfermidade, mas o mecanismo de auto-imunidade do VHC ainda não foi elucidado. Todavia, a hepatite auto-imune, a síndrome de Sjogreen, a síndrome Sicca, o *líquen planus*, a tireoidite auto-imune, a crioglobulinemia mista, a glomerulonefrite e a miosite podem estar relacionadas à infecção pelo VHC (Hoofnagle, 1997).

Faz-se o diagnóstico sorológico mediante técnicas de imunensaio enzimático (ELISA) de segunda ou terceira geração, sendo a sensibilidade e a especificidade da ordem de noventa por cento. A confirmação laboratorial deve ser feita pela reação de polimerase em cadeia (PCR) ou por Imunoblot (RIBA). Vale ressaltar que o PCR traz informações sobre replicação viral e infectividade.

A carga viral deve ser utilizada apenas para avaliar a evolução terapêutica e o risco de transmissão vertical, sendo usados para esses fins o Bdna ou o RT-PCR (Roggendorf et al., 1996).

Verifica-se que é amplo o espectro histopatológico da infecção pelo VHC, que evolui desde formas discretas a lesões agressivas, inclusive cirrose hepática. O reconhecimento histopatológico ocorre mais por infiltrado portal de maior ou menor intensidade, necrose em sacabocado, infiltrado lobular e necrose de células isoladas, sendo possível observar esteatose, agressão canalicular e formação de agregados e folículos linfóides próximos ao espaço porta. Nenhum deles, porém, é patognomônico para o diagnóstico da doença (Fisher et al., 1996).

2.6.2 Aspectos Terapêuticos do VHC

O tratamento da hepatite C tem indicação específica, devendo-se seguir o disposto na literatura e levar em conta a relação custo/benefício. Essa relação desaconselha, por exemplo, o tratamento indiscriminado de todos os portadores desse vírus. A terapêutica encontra-se bem

estabelecida nos critérios obtidos por consenso internacional e deve estar sempre vinculada a centros de referência para doenças hepáticas (Davis, 1997).

Nesse sentido, são candidatos a tratamento antiviral os portadores do VHC que se enquadrem nos seguintes pré-requisitos:

- 1) tenham entre 18 e 65 anos de idade;
- 2) apresentem anti-VHC positivo no soro, por teste de Elisa II ou III;
- 3) tenham ALT elevada;
- 4) apresentem RNA-VHC positivo no soro;
- 5) disponham de biópsia de fígado que revele hepatite crônica de atividade moderada a intensa (a existência de fibrose deve ser valorizada);
- 6) demonstrem boa reserva funcional hepática.

De modo oposto, o tratamento antiviral é contra-indicado para os pacientes com:

- 1) hepatopatia descompensada (presença de edema, ascite e/ou Albuminemia < 3g%; TP < 40% do controle);
- 2) história de depressão severa ou distúrbio psiquiátrico;
- 3) leucopenia (leucócitos abaixo de 2.500) e plaquetas abaixo de 70.000;
- 4) fenômenos de auto-imunidade.

Recente estudo de corte retrospectivo feito por Seeff et al. (2000) confirmou a benignidade da hepatite C em pacientes assintomáticos, reforçando a necessidade de utilizar critérios de agressividade da doença antes de incluir o paciente em programa de terapêutica antiviral.

Indica-se, como primeira escolha, a terapia combinada com alfa-interferon e ribavirina nas doses respectivas de 3.000.000 UI via SC, três vezes na semana, e 1g ou 1,2g ao dia, divididos em duas tomadas. Caso falhe esse esquema, existe a alternativa do uso do interferon peguilado e da ribavirina (Moussali et al., 1998).

O processo de utilização do interferon peguilado permite aferir que a vida média desse medicamento é dez vezes superior ao alfa-interferon, o que viabiliza a manutenção dos níveis séricos por muito mais tempo e possibilita a administração da droga uma única vez na semana.

Atualmente, existem duas formulações terapêuticas do referido medicamento: uma de 40 Kd e outra de 12 Kd. A diferença entre elas está basicamente na sua forma de peguilação.

Conclui-se que a biterapia com interferon peguilado e ribavirina é superior à forma clássica do tratamento, com melhor aceitação por pacientes cirróticos, conforme parecer técnico do Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Universidade

Federal da Bahia, emitido para o Ministério da Saúde em 2003 (Paraná, 2003, dados não publicados).

Além disso, postula-se um efeito antifibrosante do alfa-interferon, independente da resposta antiviral, ao tempo que se respalda o emprego de ribavirina como monoterapia nos casos em que não é possível haver uso associado ou individual com alfa-interferon e desde que ela deva ser usada por tempo prolongado. Isso porque há estudos que demonstram a nítida diminuição das aminotransferases com o uso da droga, mesmo sem diminuição da carga viral (Zoullim et al., 1998).

2.7 Hepatites de Transmissão Entérica

2.7.1. O Vírus da Hepatite E (VHE)

O vírus da hepatite E (VHE) é o segundo vírus de transmissão fecal-oral com hepatotropismo comprovado. Trata-se de um vírus RNA que apresenta semelhança com os vírus da família *Caliciviridae*, sendo endêmico no Oriente Médio, no sudeste da Ásia e África, sobretudo na costa mediterrânea africana (Purcell & Ticehurst, 1988).

Alguns autores questionam a taxonomia do VHE, alegando ser sua região de leitura ORF1 semelhante à do vírus da rubéola, e não à dos

calicivírus, causadores da diarreia em humanos. No entanto, sabe-se que o vírus da rubéola tem envelope rudimentar, o que não ocorre com o VHE (Krawczynski & Sjogren, 1994).

De todo modo, alguns estudos retrospectivos já demonstraram que o VHE foi o grande responsável pelas epidemias de hepatite ocorridas em Bombaim e Calcutá no ano de 1953. Na década de 70, outras epidemias descritas na Tunísia, no Marrocos e na Argélia também tiveram correlação direta com o VHE (Reyes, 1993).

Surtos dessa infecção têm ocorrido na África Central, na América do Sul, no Oriente Médio e nas Repúblicas da ex-União Soviética. Nas áreas de alta endemicidade, os surtos acontecem, em regra, na época de grandes chuvas e cheias. Nas fases interepidêmicas, as infecções ocorrem no que se supõe serem reservatórios constantes no meio ambiente: porcos, ratos e galinhas (Piper-Jenks et al., 2000).

Durante a década de 90, houve uma considerável epidemia desse vírus no México (Velasquez et al., 1990) e surgiram casos esporádicos na América do Sul, sendo os três primeiros relatos da cidade brasileira de Salvador, no Estado da Bahia (Paraná et al., 1995). Casos esporádicos são descritos nos Estados Unidos, nos países da União Européia e em outras regiões do planeta.

O vírus da hepatite E apresenta um período de incubação médio de quarenta dias, mas o prazo varia entre quinze e 65 dias. De forma semelhante ao VHA, o VHE é excretado nas fezes durante a semana que antecede os sinais/sintomas (Bradley, 1995).

Baixas condições de higiene e consumo de frutos do mar *in natura* têm relevante implicação na transmissão da doença, embora se suponha que a transmissão do VHE necessite de grande carga viral para dar ensejo à infecção. Rara é a ocorrência de transmissão por exposição a sangue e hemoderivados, possivelmente por influência da curta viremia (Arankalle & Chobe, 1999).

2.7.1.1 Aspectos Clínicos

Durante a fase aguda, não se observam manifestações clínicas que permitam diagnosticar a hepatite E, a não ser por sorologia específica. Há registro apenas de um maior número de formas ictéricas na hepatite pelo VHE do que nas demais. Portanto, o quadro clínico é inespecífico como nos outros vírus hepatotrópicos.

Estudos em populações vítimas de epidemias na África e na Ásia revelaram que cerca de vinte por cento das mulheres gestantes infectadas desenvolvem formas graves, especialmente no terceiro trimestre da gestação (Reinus & Leiken, 1999).

Habitualmente, essa enfermidade evolui para cura espontânea depois de duas a seis semanas, embora formas colestáticas prolongadas tenham sido descritas. Note-se que não há medicação específica para essa patologia.

2.7.1.2 Diagnóstico Sorológico

O diagnóstico sorológico do vírus da hepatite E faz-se por meio dos marcadores IgG e IgM (anti-HVE). A exemplo das demais formas de hepatite, o marcador IgM é encontrado na fase aguda da doença e o IgG aparece como marcador de memória imunológica (Koretz, 1994).

Existem evidências que permitem admitir que os títulos do anti-HVE diminuem progressivamente, possibilitando novo episódio da doença após reexposição (Favarov et al., 1994). Em contraste, alguns autores têm demonstrado imunidade prolongada após infecção aguda, sugerindo memória imunológica (Arankalle et al., 1999).

2.7.1.3 Aspectos Viroológicos

Essa partícula viral mede de 27 a 32nm de diâmetro. O virion não possui envelope. Possui genoma RNA composto de três regiões de leitura genômica chamadas ORF1, ORF2, ORF3. A primeira região é a maior delas, sendo a responsável pela síntese das proteínas não-estruturais envolvidas na replicação viral.

No que diz respeito às diferenças genômicas entre as diversas cepas, o VHE possui um único sorotipo, o que explica a reatividade cruzada para os principais epítomos virais (Meng, 1998).

2.7.1.4 Aspectos Histopatológicos

O principal componente histológico dessa enfermidade é a agressão canalicular, com colestase mais intensa do que aquela habitualmente observada nas hepatites por outros vírus. Pode-se notar, ainda, degeneração gordurosa dos hepatócitos, sofrimento celular, necrose de células isoladas e corpúsculos Cauncimann. O infiltrado inflamatório é rico em macrófagos e polimorfonucleares, além de linfócitos (Gerber & Thung, 1994).

2.7.2 O Vírus da Hepatite A (VHA)

2.7.2.1 Aspectos Históricos

No ano de 1973, foram identificadas partículas de 27nm em secreções de pacientes com hepatite A, durante a fase aguda da doença (Feinstone et al., 1973). O teste sorológico para identificar esses anticorpos configura um marco do desenvolvimento dos marcadores sorológicos para a hepatite A (Provost et al., 1975). Desenvolveu-se uma vacina para hepatite A em humanos com base em células de fígado infectado de marmotas, e anticorpos homólogos

foram produzidos em marmotas inoculadas (Provost & Hilleman, 1978). Posteriormente, reportou-se a presença do vírus da hepatite A em cultura de células (Provost & Hilleman, 1979). O desenvolvimento definitivo da vacina para hepatite A só ocorreu após a clonagem e caracterização do vírus A (Ticehurst et al., 1983).

2.7.2.2 *Dados Epidemiológicos*

O vírus A da hepatite pertence, taxonomicamente, à família *Picornavirus*. Sua ocorrência está relacionada em dez por cento para crianças menores de seis anos de idade, quarenta a cinquenta por cento das crianças maiores de seis anos e setenta a oitenta por cento dos adultos.

Não se conhece forma crônica da infecção pelo VHA. Em quase cinquenta por cento dos pacientes infectados com esse vírus, não se identifica a origem da infecção (CDC, 1999). A via de transmissão mais conhecida é a fecal-oral.

Nos Estados Unidos, são fatais menos de um por cento dos casos dessa forma de hepatite, com maior incidência entre as crianças menores de um ano e as pessoas maiores de cinquenta anos de idade. Lá, a incidência entre hispânicos e migrantes de outras origens é três vezes superior àquela verificada entre os norte-americanos, possivelmente devido a fatores sociais e econômicos.

As infecções ocorridas em viajantes internacionais são atribuídas à não-vacinação prévia, à ingestão de alimentos contaminados, a contatos com materiais cortantes, ao uso de drogas com seringas contaminadas ou a sexo com pacientes infectados (Bell et al., 1998).

2.7.2.3 *Aspectos Clínicos*

O período de incubação do VHA oscila entre quinze e 45 dias. O período prodrômico é semelhante ao de qualquer hepatite viral, e a fase de estado varia de quinze dias a alguns meses.

As manifestações clínicas são parecidas com aquelas verificadas nas demais hepatites, com náuseas, icterícia, vômitos, febre, hiporexia e inapetência presentes, isoladamente ou não.

2.7.2.4 *Diagnóstico*

O diagnóstico da infecção pelo VHA dá-se na fase aguda, utilizando-se o marcador anti-VHA IgM. Esse anticorpo aparece no início do período de estado, eleva seus títulos até a quarta e a sexta semanas, com diminuição progressiva posterior, e tende a desaparecer por volta do quarto mês. Em alguns casos, pode persistir durante um ano. O marcador sorológico anti-VHA IgG é um anticorpo neutralizante, interpretado como cicatriz imunológica, que se eleva juntamente com a fração IgM, mas permanece no soro indefinidamente (Koretz, 1994).

2.7.2.5 *Medidas de Profilaxia*

Por se tratar de virose hepatotrópica de transmissão entérica, a melhoria das condições de vida e a oferta de saneamento básico e de educação sanitária constituem fatores determinantes na redução dessa enfermidade. A vacinação já é possível em diversas unidades federadas, sendo recomendável a todas as pessoas expostas aos riscos de transmissão, sobretudo os menores de doze anos, faixa etária mais vulnerável à doença no Brasil. O aspecto desfavorável dessa forma de profilaxia é o alto custo que ela acarreta.

Deve-se dar recomendação especial de triagem sorológica para os profissionais que têm contato com pacientes portadores de hepatite, orientando-os quanto à necessidade de vacinação específica em caso de não-infecção prévia, ou seja, com anti-HIV IgG negativo (Bradley et al., 1988).

3 JUSTIFICATIVA

A hepatite Delta tem despertado grande atenção de pesquisadores e clínicos devido às lacunas na sua história natural, ao desconhecimento de medidas específicas de prevenção ou controle e às repercussões sobre o tratamento e a evolução clínica das pessoas co-infectadas pelos vírus da hepatite B (VHB) e Delta (VHD).

Como as observações clínicas locais sempre trouxeram uma preocupação mais acentuada para os municípios do Vale do Juruá, pude observar — enquanto no exercício, por mais de dez anos, da atividade concentrada de clínica médica, mas com acolhimento de pacientes oriundos dos 22 municípios do Estado do Acre — a presença sempre importante dos casos de hepatite crônica pelo vírus B e, não raro, a associação com o VHD.

Em 1990, efetuei estudo retrospectivo sobre a prevalência do vírus B em doadores de sangue que procuravam o Hemocentro de Rio Branco. O resultado indicou que 3,4% dos testes ali procedidos eram reagentes positivos para o marcador AgHBs.

Em 1996, acompanhado de colaboradores, pude observar a prevalência do marcador anti-HBc total em auxiliares de enfermagem de duas unidades hospitalares de Rio Branco. Mais de 65% dos profissionais que assentiram em fazer o exame apresentaram resultado positivo.

Os levantamentos clínicos que solicitei em relação ao marcador anti-Delta encontraram distintas dificuldades logísticas, pois todas as solicitações deveriam ser encaminhadas para fora do Estado pela vigilância epidemiológica local, e muitas vezes isso não acontecia.

A presença de casos de hepatocarcinoma despertou a minha atenção, por não raro observar positividade para o VHD nesses pacientes, oriundos dos municípios do chamado Vale do Juruá, do Iaco, do Purus, do Tarauacá e do Envira. Ao mesmo tempo, não havia pacientes procedentes de Rio Branco ou dos municípios do Vale do Acre portadores do VHB associado ao VHD, sem que já tivessem residido ou tido contatos íntimos com pessoas provenientes dos outros vales descritos. Em alguns casos, podia-se verificar a procedência do vizinho Município de Boca do Acre, do Estado do Amazonas, ou então história de transfusão sanguínea.

Desse modo, as observações clínicas do serviço de referência que conduzi durante uma década permitiram-me questionar se seria real a prevalência maior do vírus Delta nos municípios a começar por Assis Brasil, no sentido mais ocidental do Estado do Acre, a saber: Santa Rosa do Purus, Manuel Urbano, Sena Madureira, Feijó, Tarauacá, Jordão, Marechal

Thaumaturgo, Porto Walter, Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves e Mâncio Lima. Já os municípios de Brasiléia, Epitaciolândia, Xapuri, Capixaba, Plácido de Castro, Acrelândia, Senador Guiomard, Rio Branco, Porto Acre e Bujari não sugeriam, a princípio, maior ocorrência desse vírus.

Diante disso, acredita-se que um estudo soroepidemiológico sobre a hepatite Delta no Estado do Acre colaborará para o melhor entendimento dos fatores epidemiológicos e aspectos clínicos capazes de determinar a ocorrência dessa enfermidade, bem como mensurar sua prevalência.

Vale dizer que, entre as lacunas no conhecimento, os estudos clínicos e soroepidemiológicos são escassos. No Brasil, isso talvez se explique porque as áreas de ocorrência da infecção pelo VHD, ao que parece, não transcendem as fronteiras amazônicas. De fato, até a presente data, não há registro de casos sequer na Amazônia oriental.

Contudo, supõe-se que seja a Amazônia o espaço de ocorrência da infecção pelo VHD, particularmente a área mais ocidental, correspondente ao alto rio Amazonas e ao Vale do rio Purus, deslocando-se até o rio Juruá.

Assim, o presente estudo soroepidemiológico busca aprofundar o conhecimento da história natural da infecção pelo VHD na população do Estado do Acre, onde tem sido intrigante a constatação de surtos em famílias residentes em algumas áreas de floresta, especialmente aquelas que margeiam os rios Purus, Iaco, Caeté, Macauã, Envira, Jurupari, Muru, Tarauacá e Juruá.

O estudo também destaca a importância clínica das formas denominadas de "evolução clínica desfavorável" ou "severa", devido à associação da hepatite B com a hepatite Delta. Entre esses casos, observam-se, eventualmente, pessoas da faixa etária pediátrica com marcada cirrose hepática ou mesmo hepatocarcinoma.

4 OBJETIVOS

Principal

Constitui objetivo central deste trabalho determinar a prevalência da soropositividade de marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e Delta na população de doze municípios do Estado do Acre.

Secundários

Em segundo plano, o presente estudo tem os seguintes objetivos:

- 1) traçar o perfil epidemiológico da infecção pelo VHB e VHD na população acreana;
- 2) descrever as características demográficas e epidemiológicas dos portadores de marcador sorológico para o VHD;
- 3) verificar quais os fatores de risco associados à soropositividade para o anti-VHD;
- 4) mapear, no Estado do Acre, as áreas de maior soroprevalência da infecção pelo VHB e VHD;
- 5) estabelecer os parâmetros epidemiológicos capazes de levar às ações de Vigilância Epidemiológica, em especial junto às populações mais expostas à ocorrência da infecção pelo VHD.

5 METODOLOGIA

5.1 Área do Estudo

A área estudada teve como referência o desenho federativo do Estado do Acre (Figura 2). O inquérito soroepidemiológico cobriu doze dos 22 municípios do Estado, localizados na região mais ocidental e responsáveis por reunir 25% da população acreana. Neles, as observações clínicas locais apontavam para maior prevalência da hepatite Delta, com expressivos casos de formas crônicas ativas e cirrose hepática pela associação desta com o VHB.

O Município de Assis Brasil foi escolhido como marco divisor do estudo, pois ele apresenta ocorrência significativa da doença, ao contrário do Município de Brasília, a leste de sua fronteira, que não registra ocorrência freqüente, segundo os relatos clínicos locais.

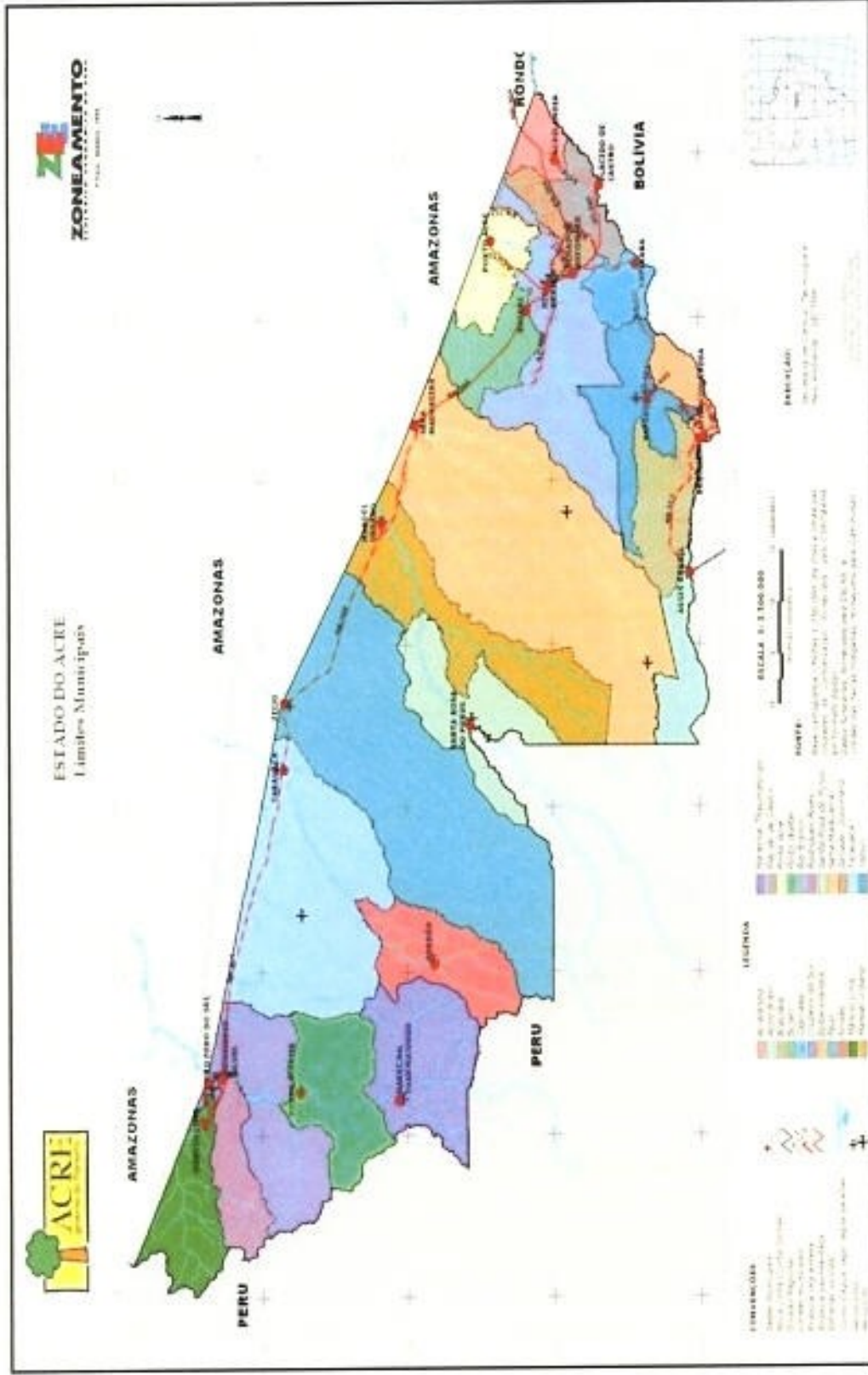
Os demais municípios estudados foram: Sena Madureira, Santa Rosa, Manoel Urbano, Feijó, Tarauacá, Jordão, Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves, Porto Walter, Marechal Thaumaturgo e Mâncio Lima. Todos eles têm em comum uma forte presença nordestina como resultado das mobilizações sociais ocorridas a partir do final do século XIX para a Amazônia Ocidental. A seca de 1877, aliada às promessas de riqueza suscitadas pelo crescente interesse na exploração da borracha, gerou a epopéia da migração dos retirantes nordestinos, sobretudo cearenses, para a formação histórica do Acre.

Esses municípios estão circunscritos em uma área geográfica de aproximadamente 650 km², compreendendo a distância entre Assis Brasil e Mâncio Lima. Sua população tem como característica socioeconômica principal a ocupação com as atividades primária e secundária. Muitos habitantes ainda preservam, como vínculo cultural e econômico, a prática do extrativismo, com a exploração da borracha e, em algumas regiões, da castanha.

Vale dizer que a realidade local é marcada pelo difícil acesso a quase todos os municípios e pela pouca mobilidade social da população, além do expressivo convívio com povos indígenas.

Compõem o espaço geográfico escolhido para o desenho epidemiológico os municípios de Mâncio Lima — marco da fronteira oeste brasileira, que se limita com a Amazônia peruana e alberga a conhecida Serra do Divisor — e Assis Brasil, que é o limite leste da área objeto de estudo.

Figura 2
Mapa do Estado do Acre e das sedes municipais



5.2 População do Estudo

Serviu de população de referência o conjunto formado por pessoas com residência fixa no Estado do Acre há, pelo menos, seis meses. Desse grupo, extraiu-se a população de estudo, constituída pelos moradores dos Setores Censitários (SC) definidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os seguintes municípios: Assis Brasil, Sena Madureira, Manoel Urbano, Santa Rosa, Feijó, Tarauacá, Jordão, Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves, Mâncio Lima, Porto Walter e Marechal Thaumaturgo.

Para que se tenha uma idéia do tamanho do universo populacional abrangido por esta pesquisa, o número de habitantes de cada um desses municípios acha-se devidamente discriminado na Tabela 2.

Note-se que os setores Censitários são compostos por agrupamentos de duzentas a 350 residências, que representam, segundo o IBGE, a população da área correspondente. Em cada estado, a Coordenação Regional do IBGE dispõe das plantas-baixas de todos os SC, com os respectivos limites geográficos e a numeração a partir do ponto inicial. Além disso, o IBGE dispõe do “espelho” dos SC, dele constando o número de residências (ocupadas e vazias), atualizado até 1996.

No Estado do Acre, há 556 SC urbanos e rurais, alguns dos quais com raio de 100km. Considerando-se o número médio de 250 famílias por SC e de cinco pessoas por família, a população poderia ser estimada em 695.000 habitantes. Todavia, como houve diminuição no tamanho populacional de muitos SC e aumento em outros, somente após a consolidação dos dados do Censo de 2000 poder-se-á ter alguma precisão a esse respeito.

Considerando que a prevalência (p) de portadores de VHD seja 0,4% ($d=0,3\%$), o tamanho amostral mínimo seria de 1.701 pessoas. Para extrair a amostra de estudo de cada SC, foram selecionadas, aleatoriamente, quatro pessoas. No entanto, em razão das dificuldades encontradas no desenho e no reconhecimento dos SC, particularmente nos municípios de Santa Rosa, Assis Brasil, Jordão e Porto Valter, fez-se opção pela conferência do número de quadras em cada cidade alvo do estudo, com posterior identificação da casa pelo uso seqüencial de algarismos numéricos arábicos.

Procedeu-se, então, ao sorteio, primeiro das quadras e depois das casas, conforme estimativa de cálculo previamente estabelecido para cada cidade, perfazendo o total de 2.224 pessoas (4 x 556 SC). Para selecionar quem seria submetido ao estudo em cada residência

sorteada, foram cadastrados os respectivos moradores, que receberam número de acordo com a ordem de citação do(a) responsável pela residência. Com base nessa lista, sorteou-se, sem reposição, apenas um dos moradores.

Caso a residência sorteada estivesse vazia, desocupada, abandonada ou semidestruída, era selecionada a de número imediatamente superior ou, se não existisse, a de numeração imediatamente inferior, desde que as respectivas residências fossem localizadas no mesmo SC.

Tabela 2

Municípios pesquisados nos Estado do Acre e suas respectivas populações

Município	População
Assis Brasil	3.564
Cruzeiro do Sul	69.772
Feijó	27.834
Jordão	4.490
Mâncio Lima	11.471
Manoel Urbano	6.581
Marechal Thaumaturgo	8.321
Porto Walter	5.368
Rodrigues Alves	8.276
Santa Rosa do Purus	2.440
Sena Madureira	30.052
Tarauacá	26.338
Total	204.507

Fonte: IBGE, 2001

5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

O morador sorteado obedeceu aos seguintes critérios:

- de inclusão:
 - 1) residência no Estado do Acre por seis meses ou mais;
 - 2) concordância em participar do estudo, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo IV), aprovado por Comitê de

Ética em Pesquisa (CEP), conforme Instrução nº 196 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), do Ministério da Saúde.

- de exclusão:
 - 1) residência temporária no Estado do Acre ou residência fixa por menos de seis meses;
 - 2) discordância em participar do estudo;
 - 3) crianças e pessoas com algum déficit do nível de consciência ou portadoras de doença mental, sem a presença do responsável no momento da entrevista.

5.4 Ficha Epidemiológica

As pessoas selecionadas foram entrevistadas por um dos participantes da pesquisa que preenchia a Ficha Epidemiológica (Anexo II), da qual constavam as variáveis demográficas (idade, gênero, naturalidade, procedência, ocupação, indicadores de desenvolvimento humano, tempo de residência em áreas de florestas, entre outras), epidemiológicas (adoecimento por malária, indicadores associados à transmissão por vírus hepatotrópicos, etc.) e clínicas (história passada de hepatites, etc.).

Procurou-se analisar o índice de qualidade da moradia avaliando os itens de construção. Esse índice foi construído com base nas seguintes variáveis:

- tipo de material do piso da casa (terra batida=0; madeira=1; cimento ou cerâmica=2);
- tipo de material das paredes (adobe=0; madeira ou tijolo sem reboco=1; tijolo com revestimento=2);
- tem vaso sanitário? (ausência=0; presença fora da casa=1; presença dentro da casa=2);
- tem coleta de lixo onde você mora? (ausência=0; presença esporádica=1; presença frequente=2);
- tem água encanada onde reside? (ausência=0; abastecimento irregular=1; abastecimento regular=2)
- tem esgotamento sanitário onde você mora? (ausência=0; presença=1).

Esse índice pode ir de zero a quinze, indicando a variação da qualidade da moradia, que vai de muito precária a boa.

Antes do início da investigação, foi aplicado um estudo-piloto da Ficha Epidemiológica na população urbana de Santa Rosa do Purus, totalizando, aproximadamente, 620 pessoas. No estudo-piloto, foram incluídos os doze primeiros moradores, depois da avaliação da ficha epidemiológica, seguida da amostragem dos demais moradores. O Município de Santa Rosa foi selecionado devido ao importante isolamento geográfico e por estar situado às margens do rio Purus, área em que são registradas ocorrências das hepatites B e Delta.

Na etapa preparatória final, todas as observações foram revistas e corrigidas as incorreções da Ficha Epidemiológica (Anexo II).

5.5 Desenho do Estudo

O estudo foi do tipo transversal (ou seccional ou de prevalência), e sua amostra foi completada no prazo de três meses. Ele englobou a população de doze municípios do Estado do Acre, conforme a sistemática antes descrita.

Em cada residência, depois de escolhido o morador a ser pesquisado, procedeu-se, primeiramente, à entrevista com ele ou com o seu responsável. Na ocasião, foram feitas as perguntas contidas na Ficha Epidemiológica e, só então, a coleta de 5ml de sangue venoso sem anticoagulante, que permaneceu à temperatura ambiente até o momento da retração completa do coágulo, já que muitas localidades não tinham energia elétrica ou não dispunham de centrífuga.

Em seguida, foram separadas duas alíquotas (de 1 a 2ml) do espécime sérico, conservadas entre 4° e 8°C, até o momento de serem transportadas para o Lacen, em Rio Branco. O transporte foi feito em caixas térmicas condicionadas com gelo, de forma a manter a temperatura abaixo de 10°C e assim garantir a qualidade das amostras para estudo sorológico e biomolecular. Em Rio Branco, elas foram conservadas a -20°C, antes de seguirem para o Laboratório de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo, devidamente acondicionadas em caixa de poliestireno, com gelo seco, sob a responsabilidade de transportadora especializada. No Instituto Adolfo Lutz, foi realizada a genotipagem, permanecendo as

amostras em estoque por um período médio de 140 dias, desde a coleta até o processamento do exame.

5.6 Pesquisa de Marcadores Sorológicos

A pesquisa de marcadores sorológicos dos vírus B e Delta foi realizada pelo método imunoenzimático (Elisa-II) no Lacen da cidade de Rio Branco, no Estado do Acre. Os espécimes séricos com resultados duvidosos ou incoerentes foram encaminhados ao Laboratório de Hepatites do Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, onde eram testados.

Pesquisaram-se os seguintes marcadores sorológicos:

- anticorpo anti-antígeno central do VHB IgG e IgM (anti-HBc total);
- antígeno de superfície do VHB (AgHBs);
- anticorpo anti-antígeno de superfície (anti-HBs);
- anticorpo anti-VHD, do tipo IgG e IgM (anti-VHD total).

Quando da realização dos testes sorológicos, foram utilizados sorocontroles, para cada marcador, comprovadamente negativos ou positivos.

Cada resultado sorológico do marcador pesquisado foi classificado como positivo (+) ou negativo (-). Denominou-se diagnóstico sorológico à variável-resposta (ou dependente) (Tabela 3), tendo por referência os quatro marcadores pesquisados e as respectivas frações (anti-HBc-fração IgG, AgHBs, anti-HBs, anti-VHD total).

Tabela 3

Diagnóstico sorológico da infecção pelos vírus das hepatites B (VHB) e Delta (VHD), na população de doze municípios do Estado do Acre, 2003

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO	MARCADORES TESTADOS			
	anti-HBc	AgHBs	anti-VHD	anti-HBs
a. Contato prévio com o VHB	+	-	-	+/-
b. Ausência de Marcador do VHB	-	-	-	-
c. Portador do VHB	+	+	-	-
d. Portador do VHD	+	+	+	-
e. Vacinado contra o VHB	-	-	-	+
f. Inconclusivo	-	+	-	-

Alternativas:
 1) falso negativo para o anti-AgHBc ou falso positivo para o AgHBs (na quase totalidade dos casos);
 2) infecção pela cepa mutante X;
 3) pacientes imunodeprimidos, notadamente os renais crônicos.

(+) Sorologia positiva

(-) Sorologia negativa

Fontes: Seeff (1988), Sjogren (1994), Paraná et Viana (modificado).

Quando se observava algum marcador com resultado isoladamente positivo, as amostras eram repetidas sucessivamente para confirmação posterior, acompanhando-se a cuidadosa relação densidade ótica/*cut off* (DO/CO). Destaque-se, para a análise, que a informação de “indeterminado” está associada ao fato de os resultados estarem dentro da chamada zona cinza, de acordo com a relação DO/CO (dez por cento a mais ou a menos do *cut off* da reação).

Portanto, os resultados indeterminados podem apresentar falso-positivos ou, nos casos de reações positivas para o AgHBs, podem indicar que o indivíduo esteja no início da infecção, ou mesmo no período de incubação. A elucidação efetiva dessas hipóteses só poderia se dar com a coleta e o processamento de amostras subseqüentes. Por isso, as amostras com resultados indeterminados foram repetidas, e os novos resultados foram confirmados por duas outras reações, no mínimo.

Importa ressaltar, ainda, que algumas alíquotas dos soros não continham volume suficiente para a realização de todos os marcadores, em virtude da coleta e da separação sangue/soro. Nesses casos, foram priorizados os marcadores anti-HBc total e anti-VHD, e procedeu-se à inclusão dos indivíduos sem o resultado do AgHBs por falta de soro na categoria de “material insuficiente” (MI).

5.7 Análise Estatística

As características da distribuição de cada variável (Anexo II), qualitativa ou quantitativa, foram estudadas visando estabelecer a análise e os testes a serem aplicados.

As variáveis qualitativas foram pesquisadas pelos testes não-paramétricos, do qui-quadrado (χ^2) ou de Mann-Whitney, conforme a indicação. O teste t de Student ou de correlação foi aplicado na análise de variáveis quantitativas. Nesses testes, considerou-se significativo o resultado quando a probabilidade (p) do erro tipo I (α) era $\leq 0,05$ (5%).

Tendo-se em vista que as variáveis explicativas e a variável resposta (anti-VHD total) são categorizadas, utilizou-se, inicialmente, para verificar a associação entre elas, o teste de qui-quadrado (χ^2). Foram calculados as razões de chance e seu intervalo de 95% de confiança.

A variável raça foi categorizada para melhor análise dos dados em “índios”, sendo composta de índios e mestiços de índio, e “não-índios”, que compreendia negros e caucasianos. A localização da habitação (rural ou urbana) foi definida de acordo com dados do IBGE, sendo consideradas rurais aquelas habitações que estavam fora dos perímetros urbanos delimitados em cada localidade.

5.8 Descrição dos Métodos Laboratoriais Utilizados

5.8.1 Ensaio Imunoenzimático (ELISA)

Utilizou-se, para a avaliação sorológica dos voluntários do presente estudo, o teste de Elisa. Os marcadores analisados foram o AgHBs, o anti-HBc total, o anti-HBs e o anti-VHD. Como o objetivo da pesquisa do anti-HBs era verificar a resposta vacinal, esse marcador foi pesquisado apenas nos voluntários que não apresentavam anti-HBc reagente.

Para tal fim, foram empregados *kits* comerciais fornecidos pela Funasa e adquiridos junto ao fabricante Organon Teknika-Hepanostica®. Esses *kits*, utilizados conforme as instruções de seu manual, eram compostos por microplacas de poliestireno, sensibilizadas com antígenos ou anticorpos de acordo com a pesquisa de interesse. Na pesquisa do AgHBs, utilizou-se o Hepanostica® Uni-FormII, teste de Elisa baseado no princípio do *sandwich*, no qual microplacas são sensibilizadas com anticorpos anti-HBs monoclonais. Anticorpos contra o

AgHBs (anti-HBs) marcados com peroxidase são utilizados como conjugado. Após a adição do substrato correspondente, ocorre o desenvolvimento de cor, o que sugere a presença do antígeno.

Para a pesquisa do anti-HBs, o teste empregado também é o de *sandwich*: os orifícios da microplacas são sensibilizados com AgHBs e o conjugado é composto por AgHBs marcado com peroxidase. A inclusão de controles positivos (baixo e alto) permite a determinação da concentração de anticorpos presentes nas amostras analisadas.

Princípio semelhante compõe o *kit* para a determinação dos anticorpos anti-VHD, sendo as placas sensibilizadas com anticorpos correspondentes e o conjugado marcado com peroxidase.

Foram consideradas positivas as amostras com valores de densidade ótica 1,2 vezes maior do que o valor de corte (*cut-off*) da reação. Amostras com leituras em densidade ótica entre 1,0 e 1,2 vezes o valor do *cut-off* foram repetidas em duplicatas e, persistindo o resultado, foram consideradas indeterminadas.

Os anticorpos anti-HBc totais foram detectados com o emprego do teste da inibição competitiva de fase única (Heapanostika® UNI-FORM). Microplacas são sensibilizadas com o antígeno do core do vírus da hepatite B. Amostras dos voluntários e o conjugado, composto de anti-HBc humano marcado com peroxidase, são adicionados aos orifícios simultaneamente. Caso o soro do voluntário não contenha o anti-HBc, há a formação de um complexo com o antígeno presente na fase sólida, levando ao aparecimento de cor. Assim, o teste foi considerado positivo diante da ausência de cor, pois os anticorpos competem entre si para se ligarem ao antígeno aderido à microplaca.

5.8.2 Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) para as Regiões S e Core do Vírus da Hepatite B

A técnica da PCR foi também aplicada, pela mesma equipe, em todas as amostras que apresentaram resultado positivo para o AgHBs segundo o teste de Elisa. Inicialmente, foi realizada a PCR para a região core. As amostras positivas foram então amplificadas para a região S, com o objetivo de genotipá-las.

O método empregado foi o do *nested* PCR, descrito por Kaneko et al. (1989). Os *primers* para a região C geram produtos de 250 pares de base (pb) e foram desenvolvidos por

Kaneko et al. (1989). Já os da região S geram produtos de 450pb e foram desenvolvidos por Silva et al. (2001) e Marcellin & Castelnau (2003).

Foram seguidas as normas de controle de qualidade propostas por Kwok & Higushi em 1989, a fim de evitar contaminações das salas e, conseqüentemente, dos materiais e dos soros manuseados.

A extração do DNA do VHB foi feita com solução de isotiocianato de guanidina e fenol (GT). A 300uL de solução de GT, foram adicionados 100uL de soro. A mistura foi agitada, sendo posteriormente adicionados 50uL de clorofórmio gelado. Após a agitação, procedeu-se à centrifugação a 12.000 x g por dez minutos, a 4°C. O sobrenadante foi transferido para outro tubo, contendo 300uL de etanol absoluto gelado. O composto foi agitado vigorosamente por um minuto e centrifugado a 12.000 x g por quinze minutos, a 4°C. Todo o sobrenadante foi retirado e 300uL de etanol absoluto gelado foram adicionados. O tubo foi centrifugado a 12.000 x g por dez minutos, a 4°C. Em seguida, o precipitado foi seco com o auxílio de bomba de vácuo, ressuspendido em 50uL de água MilliQ e guardado por doze horas na geladeira, para completa diluição.

5.8.3 Preparação de Desoxinucleotídeos (dNTPs)

Foram utilizados dNTPs (Invitrogen®) diluídos em água MilliQ, na concentração de 2,5mM de dATP, de dCTP, de dGTP e de dTTP.

5.8.3.1 Primeira PCR

A cada microtubo contendo 10uL de DNA viral extraído, foram adicionados 90uL da mistura da PCR. A mistura da PCR é constituída por 67,5uL de água MilliQ, 10uL de Tampão 10X (Invitrogen®), 6uL de dNTPs, 4uL de cloreto de magnésio (Invitrogen®) e 10uL de cada um dos respectivos *primers*.

A reação de PCR foi realizada em termociclador PE (Applied Biosystems 2400), com programas específicos para cada amplificação.

5.8.3.2 Segunda PCR (Nested)

A 90 μ L da mistura da segunda PCR, constituída por 67,7 μ L de água MilliQ, 10 μ L de Tampão 10X (Invitrogen®), 6 μ L de dNTPs, 4 μ L de cloreto de magnésio (Invitrogen®) e 10 μ L de cada um dos *primers*, foram adicionados 10 μ L do produto da primeira PCR. Os microtubos foram então levados ao termociclador, com programas específicos.

5.8.4 Identificação do Material Amplificado

Para a identificação do fragmento genômico amplificado, foram realizadas corridas eletroforéticas, nas quais 10 μ L do produto da PCR, misturados com 2 μ L de solução de amostra (um por cento de azul de bromofenol e quarenta por cento de glicerol), foram aplicados em gel de agarose, em concentração de 1,0% em tampão TBE (solução estoque dez vezes concentrada) diluído vinte vezes, sendo 2,5 μ L de brometo de etídeo (10mg/mL), para cada 100mL de gel. A corrida foi realizada por uma hora, sob corrente de 100volts. Como controle da eficiência da corrida eletroforética e para avaliação do tamanho do fragmento amplificado, o padrão de peso molecular (100pb ladder DNA - Invitrogen®) foi aplicado junto com as amostras.

5.8.5 Reação de Seqüenciamento

Foi utilizada a técnica de seqüenciamento por PCR, derivada da metodologia de Sanger et al. (1997), com didesoxinucleotídeos (ddNTPs) contendo marcadores fluorescentes, conforme o *kit* ABI PrismR BigDyeTM Terminator (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).

5.8.6 Pré-purificação e Quantificação do DNA para a Reação de Seqüenciamento

A precipitação do material amplificado da segunda PCR para a região S (20 μ L) foi realizada pela adição de etanol 95% (80 μ L) a -200°C. O produto foi incubado no gelo por quinze minutos. Após a incubação, as amostras foram centrifugadas por vinte minutos a 16.060 x g, à temperatura ambiente. Em seguida, retirou-se o sobrenadante e lavou-se o precipitado

com etanol 70% (250 μ L) a -200°C . As amostras foram novamente centrifugadas por cinco minutos a 16.060 x g, à temperatura ambiente. Retirou-se o sobrenadante após a centrifugação e ressuspendeu-se o precipitado em 20 μ L de água MilliQ.

Para a quantificação, adicionou-se 1 μ L de tampão de amostra a 4 μ L do DNA purificado, que foram aplicados em gel de agarose a 1% preparado em tampão TBE 0,5x com 0,005% de brometo de etídeo. Juntamente com as amostras, colocou-se padrão de massa molecular.

5.8.7 Reação de Seqüenciamento (*Cycle Sequencing*)

A 2 μ L do DNA e quantificados 3 a 10ng, foram adicionados 2 μ L de *primer* HBS2F e HBS2R (S) 4 μ L da mistura de reação do *kit* de seqüenciamento, que contém ddNTPs marcados e as enzimas AmpliTaq DNA polimerase FS e rTth pirofosfatase, 4 μ L de tampão Tris-HCl (pH 9,0) e MgCl₂ 5 X e 8,0 μ L de água MilliQ, para volume final de 20 μ L. Em seguida, as amostras foram levadas ao termociclador, com programa específico para a síntese da fita complementar e incorporação dos ddNTPs marcados.

5.8.8 Precipitação das Amostras após *Cycle Sequencing*, Desnaturação e Aplicação no Gel

Após a reação de seqüenciamento, as amostras foram precipitadas com isopropanol para a retirada dos ddNTPs marcados não incorporados.

Aos 20 μ L de reação, foram adicionados 80 μ L de isopropanol 75%. Os microtubos foram submetidos a forte agitação por dez segundos e incubados à temperatura ambiente por quinze minutos. Após a incubação, as amostras foram centrifugadas por vinte minutos a 16.060 x g, à temperatura ambiente. Em seguida, removeu-se o isopropanol e adicionaram-se 1000 μ L de etanol 70% ao precipitado. As amostras foram novamente centrifugadas por vinte minutos a 16.060 x g, à temperatura ambiente. Após a centrifugação, o etanol foi retirado, e as amostras foram incubadas a 900°C por dois minutos, para a retirada total do etanol.

Foram adicionados 5 μ L de tampão de amostra, homogeneizados várias vezes, submetidos a forte agitação por dez segundos, centrifugados a 16.060 x g por quinze segundos e incubados a 950°C por cinco minutos para desnaturação. Imediatamente após a incubação, as amostras foram colocadas no gelo até a aplicação de 1,5 μ L no gel de poliacrilamida.

O gel de seqüenciamento era composto por poliacrilamida 5% (Long Ranger™ Gel Solution, FMC), com uréia 6M em tampão TBE 1 X concentrado em placas de 36cm com 0,5mm de espessura. O tampão TBE 1 X concentrado foi utilizado na eletroforese, realizada no Seqüenciador Automático ABI PrismR 377 (PE Applied Biosystems).

5.8.9 Análise das Seqüências

A análise dos genótipos foi realizada mediante a comparação das seqüências obtidas com as seqüências já conhecidas dos diferentes genótipos de VHB obtidas do Genbank. Para essa análise, foram utilizados os programas EditSeq e Megalign do pacote DNASTar (Lasergene Inc., Madison, WI, EUA).

5.9 Considerações Éticas

Nas diversas fases do estudo, teve-se o cuidado de aplicar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo IV) às pessoas que aceitaram submeter-se à pesquisa.

O autor do estudo (SV) responsabilizou-se por manter as informações sob sigilo, não associando nenhuma característica pessoal ao nome de qualquer indivíduo ou mesmo informação que pudesse identificar nominalmente o cidadão, seu grupo familiar ou algum segmento populacional. Também coube ao autor manter em local seguro os espécimes séricos (Lacen/AC, Instituto Adolfo Lutz/SP) e as fichas epidemiológicas com os dados pessoais.

As instituições de saúde, vinculadas à Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SESSACRE), tiveram a atribuição de avaliar, acompanhar e tratar, posteriormente, os casos diagnosticados, visando à promoção da saúde e à prevenção do agravamento da infecção viral. Por sua vez, coube à Funasa (co-patrocinadora) dar apoio logístico à pesquisa, com a oferta de *kits* para os sorodiagnósticos, ao passo que o Lacen do Acre e o setor de Virologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo não só se incumbiram de armazenar e conservar os espécimes séricos, mas também de fazer os exames sorológicos, sempre com o acompanhamento do pesquisador responsável pelo projeto.

Nas localidades onde foram realizados levantamentos que requeriam condições básicas, essas foram supridas com o apoio das unidades de saúde locais. Assim foram inseridas as

condições favoráveis ao fluxo, como consultórios para registro, coleta e separação das amostras sanguíneas.

Todas as pessoas examinadas receberam os resultados da sorologia (VHD e VHB). Os soronegativos foram informados sobre o fato de não terem sido infectados pelo VHB e ainda receberam a orientação de ir até a unidade de saúde para procedimento de vacinação ou outra informação pertinente. Já as pessoas com soropositividade (VHB e/ou VHD) foram orientadas a procurar unidades especializadas com os recursos terapêuticos disponíveis, em benefício do diagnóstico precoce. Os casos mais complexos obedeceram aos critérios de hierarquização vigentes no Sistema Único de Saúde (SUS), sabendo-se que em Rio Branco funciona o serviço de infectologia e que ele se encontra articulado com centros de referência de São Paulo e de outros estados.

Em anexo ao resultado do exame individual, fez-se constar as recomendações necessárias à pessoa amostrada, com relação ao fluxo posterior para atendimento especializado. Tal procedimento foi adotado — embora escape ao âmbito de abrangência de um estudo transversal, que não tem por objeto de pesquisa a fase de acompanhamento clínico — por constituir uma atribuição profissional e ética dos serviços locais, após a detecção dos casos soropositivos.

Os resultados da investigação serão publicados em periódicos científicos, depois da publicação desta tese, resguardando-se as informações pessoais ou que possam servir à identificação de qualquer sujeito da pesquisa. Isso porque os resultados gerados são de domínio público e, mesmo sendo negativos ou desfavoráveis, poderão ser úteis para novas investigações.

Uma vez concluída a publicação dos resultados, estes serão — juntamente com as fichas epidemiológicas — conservados pelo prazo de cinco anos, findo o qual deverão ser incinerados. Do mesmo modo, os espécimes sorológicos conservados sob congelamento no Lacen do Acre e no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, como também as fichas epidemiológicas, poderão ser fornecidos ao cidadão investigado, se ele assim o desejar, devendo-se alertá-lo quanto ao componente epidemiológico.

Antes de transcorrer esse prazo, o soro conservado no Lacen/AC e no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo somente poderá servir a outra pesquisa depois que o cidadão alvo do presente estudo for informado sobre os resultados esperados e os benefícios que tal trabalho pode trazer à sua saúde ou à sua comunidade, não sendo necessário o preenchimento de outro Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ainda assim, só no caso de o projeto ter sido

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), do Ministério da Saúde.

Registre-se, por fim, que o autor do presente estudo não recebeu qualquer tipo de auxílio pecuniário, vantagens pessoais ou ressarcimento de eventuais gastos. Com este trabalho, simplesmente almeja alcançar as vantagens implícitas no eventual mérito da Tese de Doutorado (título de Doutor) ou da publicação do trabalho científico (reconhecimento profissional).

6 RESULTADOS

O estudo de campo foi realizado entre 17 de fevereiro e 20 de julho de 2002. Foram preenchidas 2.695 fichas epidemiológicas de 1.541 indivíduos do sexo feminino (57,2%) e 1.135 do sexo masculino (42,1%). Em dezenove fichas (0,7%), o dado não foi anotado. A média de idade da população foi de 32,0 anos de idade ($\pm 17,9$), variando de 0 a 92. No tocante à raça, foram classificados 72,1% (n=1.945) como mulatos, 26,6% (n=555) como brancos, 1,9% (n=52) como negros e 3,9% (n=104) como índios (ou ameríndios). Em trinta e nove fichas (1,4%), não houve a anotação desse quesito.

Das 2.695 pessoas que tiveram fichas epidemiológicas preenchidas, 25 (0,9%) recusaram-se a doar a amostra sanguínea ao final da entrevista. Das amostras recolhidas, 62 (2,3%) apresentaram resultado indeterminado no exame e outras 21 (0,8%) não ofereceram material suficiente para todos os testes. O marcador anti-HBc foi não reagente em 959 amostras testadas (35,6%) e reagente nas outras 1.628 amostras examinadas (60,4%), conforme aparece na Tabela 4.

Tabela 4

Resultado geral do estudo do anti-HBc em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

Classificação	N	%
Não-doadores	25	0,9
Resultado indeterminado	62	2,3
Material insuficiente	21	0,8
Soropositivos para o anti-HBc	1.628	60,4
Soronegativos para o anti-HBc	959	35,6
Total	2.695	100,0

Ressalte-se que 62,9% (1.628) do total de pessoas testadas com resultados sorológicos definidos (2.587) mostraram-se soropositivas para o marcador anti-HBc total. O estudo revelou que os índices de positividade oscilam de 45,3% em Mâncio Lima a 89,7% em Porto Walter. A distribuição das prevalências, de acordo com o município estudado, acha-se disposta na Tabela 5.

Tabela 5
Resultado do anti-HBc total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

Anti-HBc total			
Município	Reagentes		
	n	% ^a	% ^b
Santa Rosa do Purus	261	50,4	55,8
Manoel Urbano	45	64,3	66,2
Feijó	200	67,6	68,5
Sena Madureira	191	58,8	59,9
Jordão	33	67,3	67,3
Tarauacá	164	56,9	58,8
Marechal Thaumaturgo	76	82,6	86,4
Porto Walter	52	83,9	89,7
Rodrigues Alves	73	82,0	83,0
Cruzeiro do Sul	452	60,7	62,5
Mâncio Lima	53	43,4	45,3
Assis Brasil	28	71,8	73,7
Total	1.628	60,4	62,9

a) Percentual em relação ao total de pessoas estudadas

b) Percentual em relação à soma de reagentes e não reagentes

Pesquisou-se o anti-VHD em 1.933 pessoas, visto que 758 tinham anti-HBc não reagente e quatro não ofereceram material suficiente para a análise do marcador anti-VHD. Entre os 1.933 soros pesquisados, um foi considerado indeterminado e 47 foram reagentes, correspondendo, respectivamente, a 1,7% de toda a população do estudo e a 2,43% dos soros examinados.

A Tabela 6 mostra a distribuição dos resultados de acordo com o município estudado. No que se refere à presença do marcador anti-VHD total, observa-se que — à exceção de Mâncio Lima, onde o achado sorológico para esse marcador foi de 0,0% — os municípios pesquisados apresentaram um índice de oscilação que varia de 1,02% em Sena Madureira a 8,16% em Manoel Urbano, com prevalência geral de 2,43%.

Tabela 6

Resultado de positividade anti-VHD total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

Município	Anti-VHD total		
	N	Reagentes	
		% ^a	% ^b
Santa Rosa do Purus	11	2,12	2,23
Manoel Urbano	04	5,71	8,16
Feijó	03	1,01	1,48
Sena Madureira	02	0,62	1,02
Jordão	02	4,08	5,88
Tarauacá	02	0,69	1,16
Marechal Thaumaturgo	03	3,26	3,70
Porto Walter	04	6,45	7,14
Rodrigues Alves	01	1,12	1,35
Cruzeiro do Sul	14	1,88	2,91
Mâncio Lima	00	0,00	0,00
Assis Brasil	01	2,56	3,13
Total	47	1,74	2,43

a) Percentual em relação ao total de pessoas estudadas

b) Percentual em relação à soma de reagentes e não reagentes

As Figuras de 3 a 14, que se seguem, mostram as prevalências do anti-HBc total e do anti-VHD total nos doze municípios do Acre correspondentes ao universo de análise do presente estudo.

ASSIS BRASIL



Figura 3
Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Assis Brasil, Acre, Brasil, 2003

SANTA ROSA DO PURUS

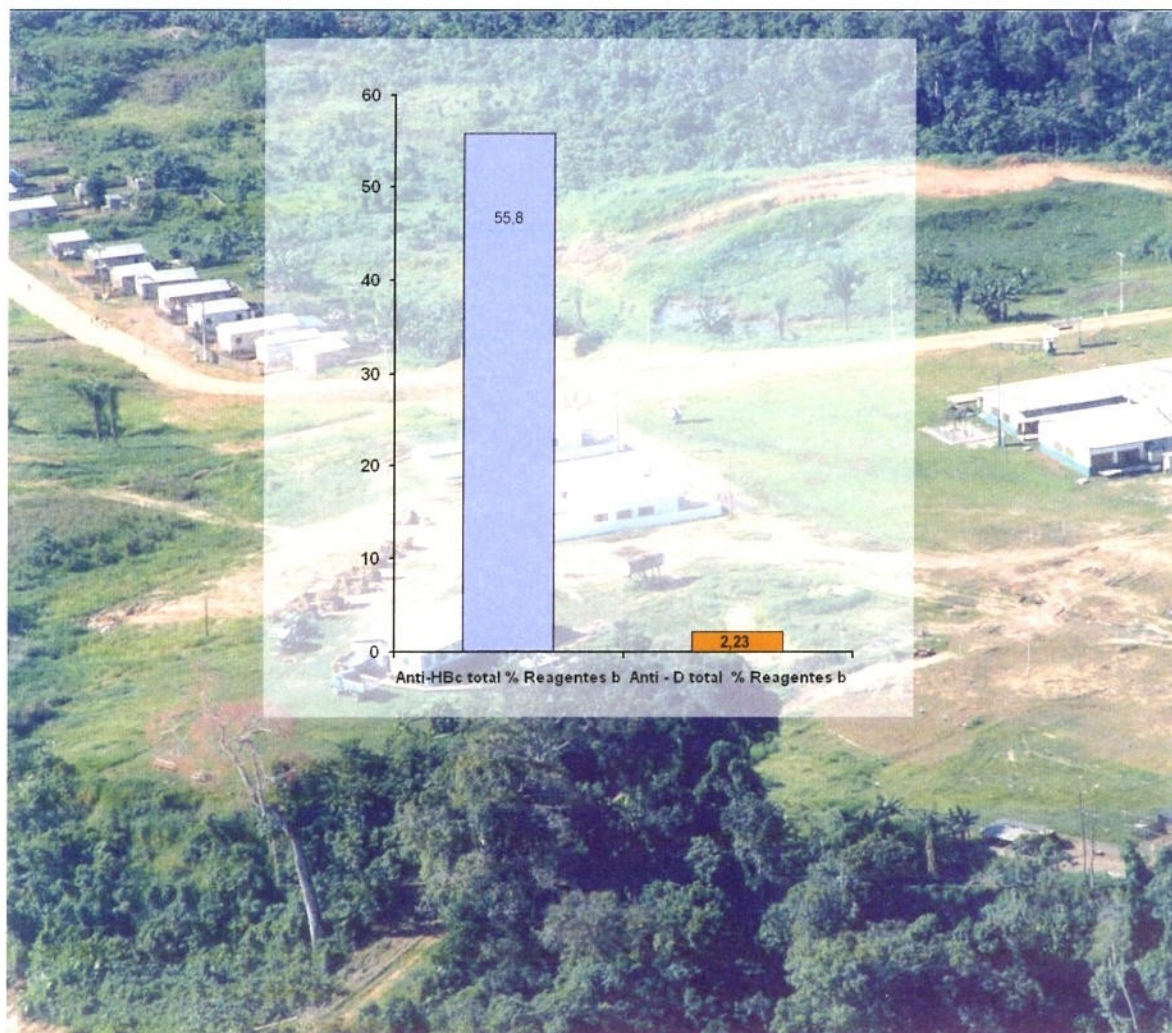


Figura 4
Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Santa Rosa do Purus, Acre, Brasil, 2003

MANOEL URBANO

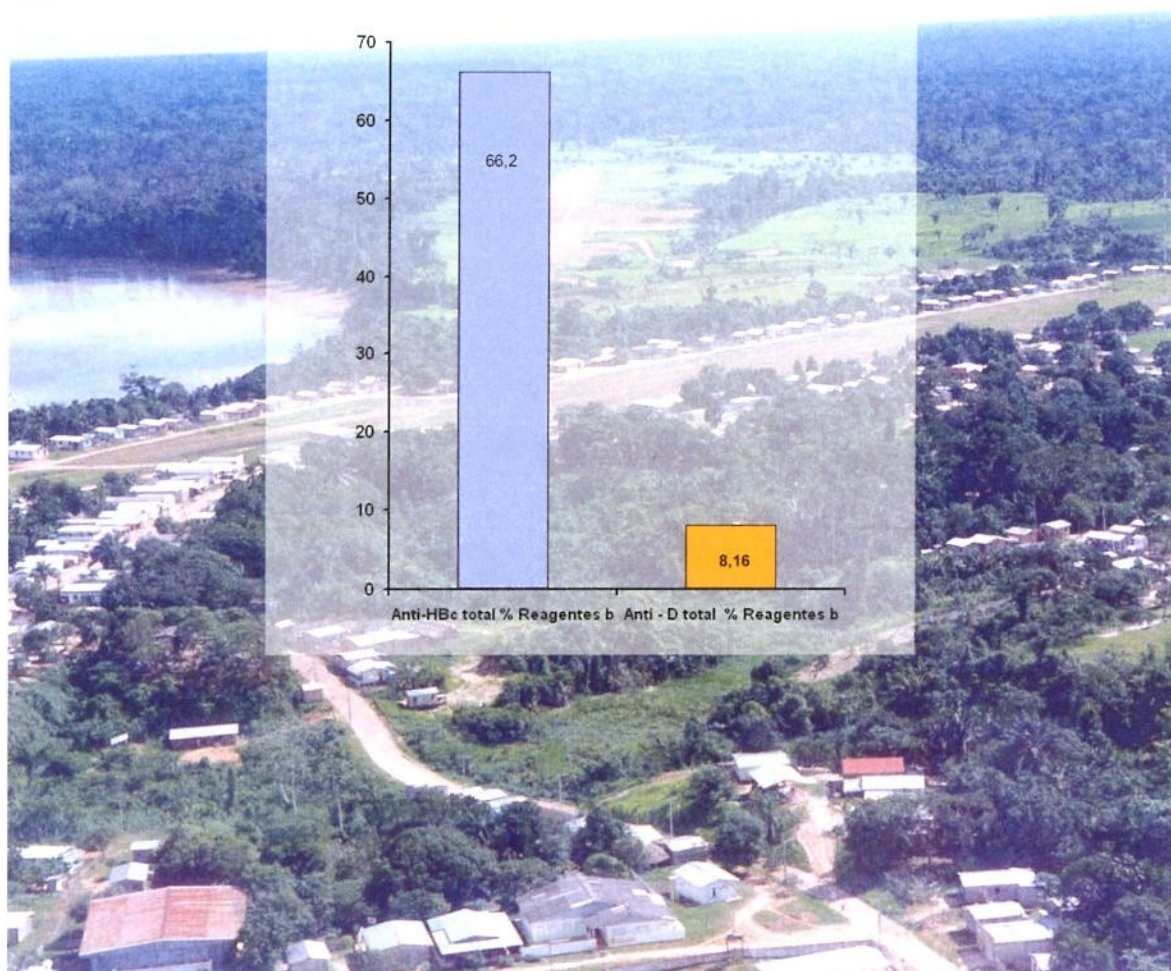


Figura 5
Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Manoel Urbano, Acre, Brasil, 2003

SENA MADUREIRA



Figura 6

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Sena Madureira, Acre, Brasil, 2003

FEIJÓ

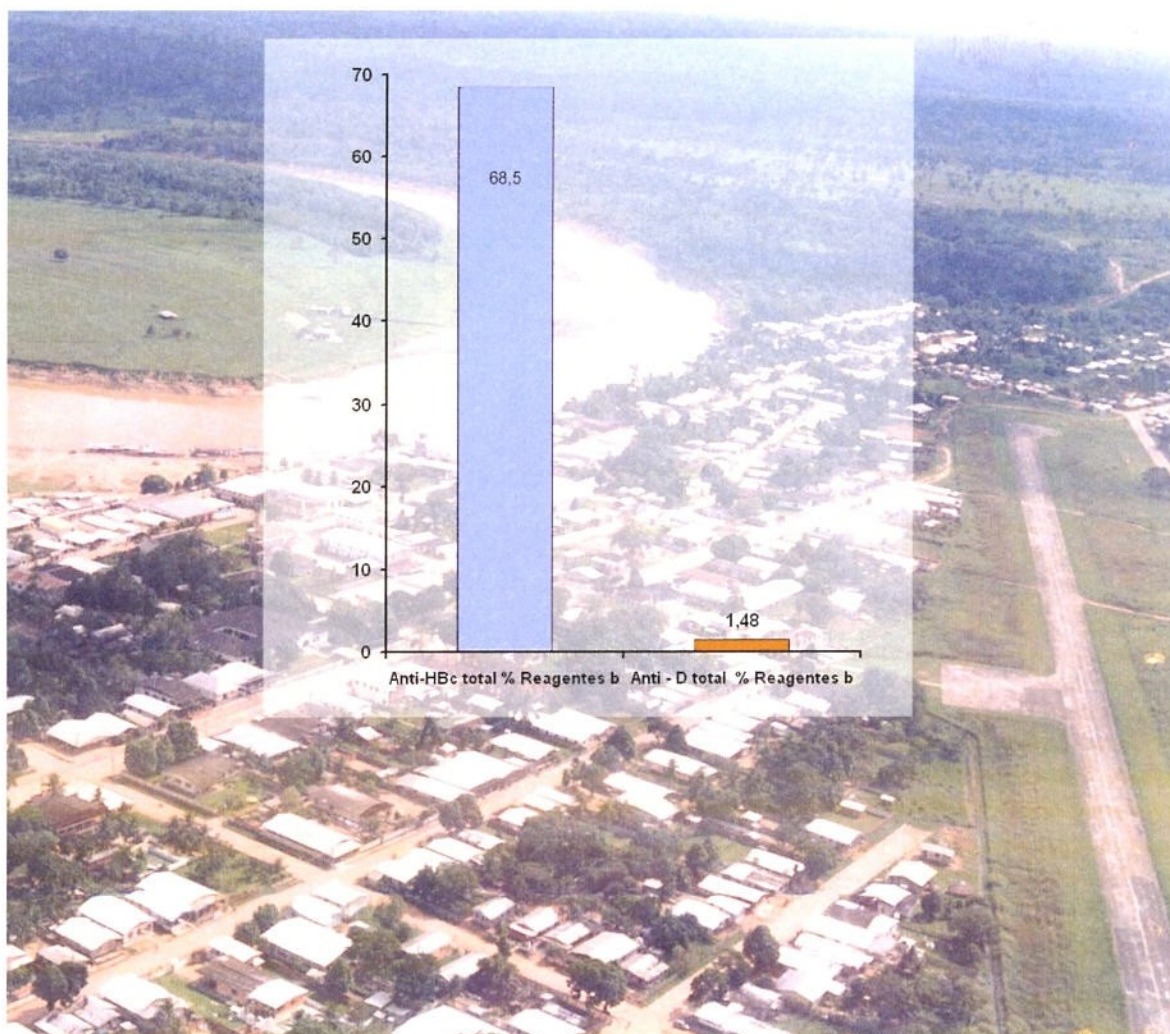


Figura 7

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Feijó, Acre, Brasil, 2003

TARAUACÁ

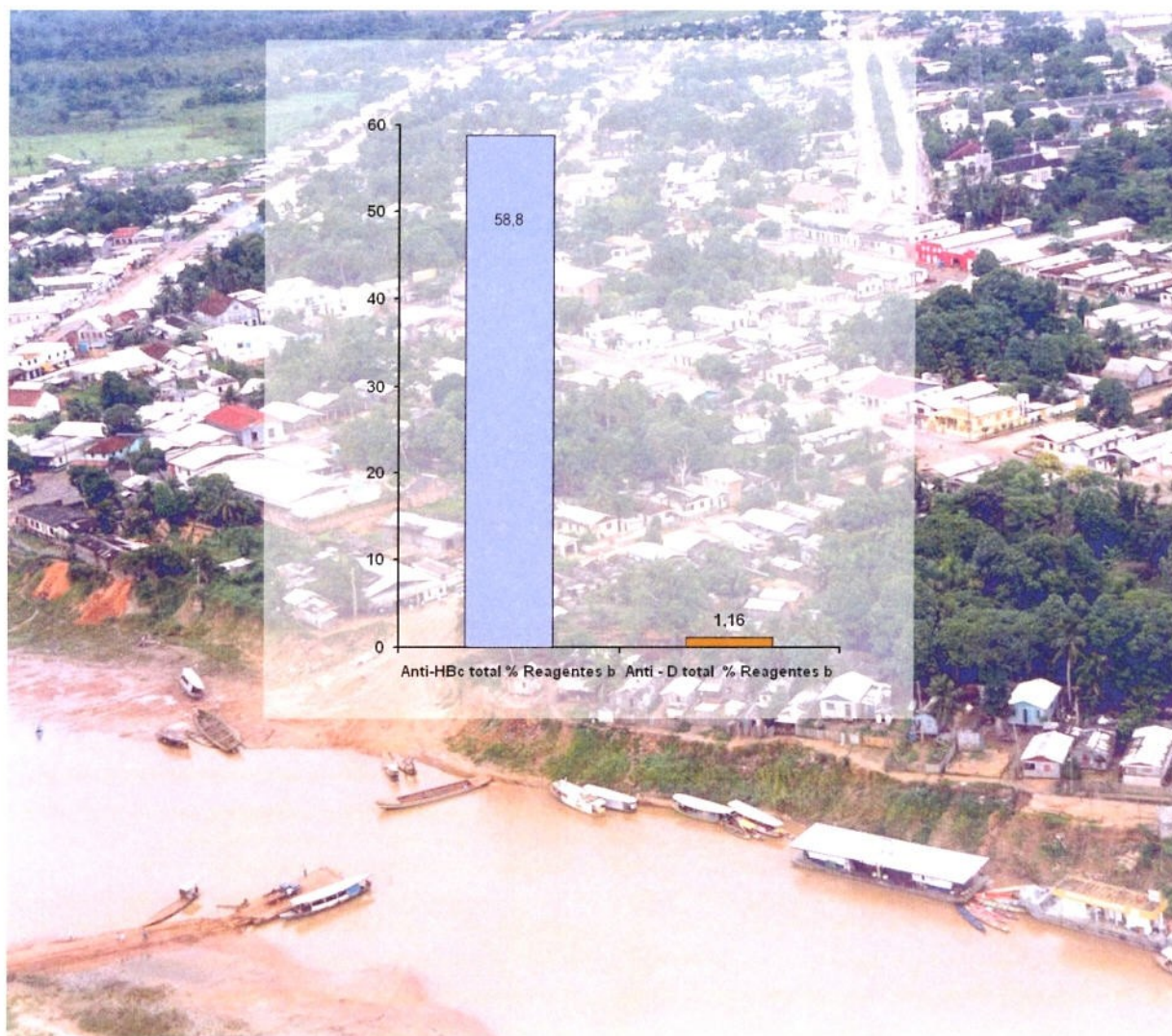


Figura 8
Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Tarauacá, Acre, Brasil, 2003

JORDÃO

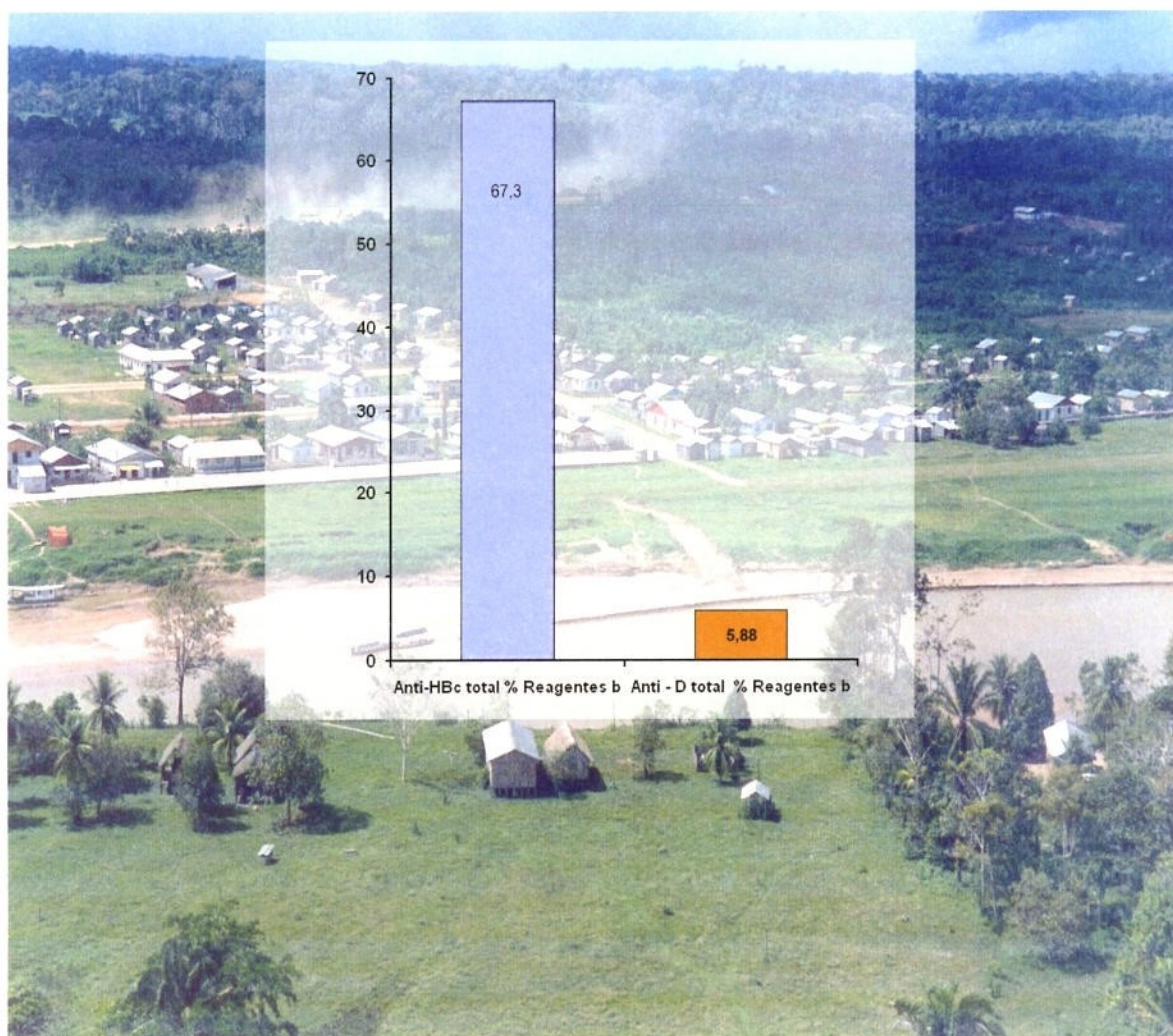


Figura 9

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Jordão, Acre, Brasil, 2003

CRUZEIRO DO SUL



Figura 10
Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2003

PORTO WALTER

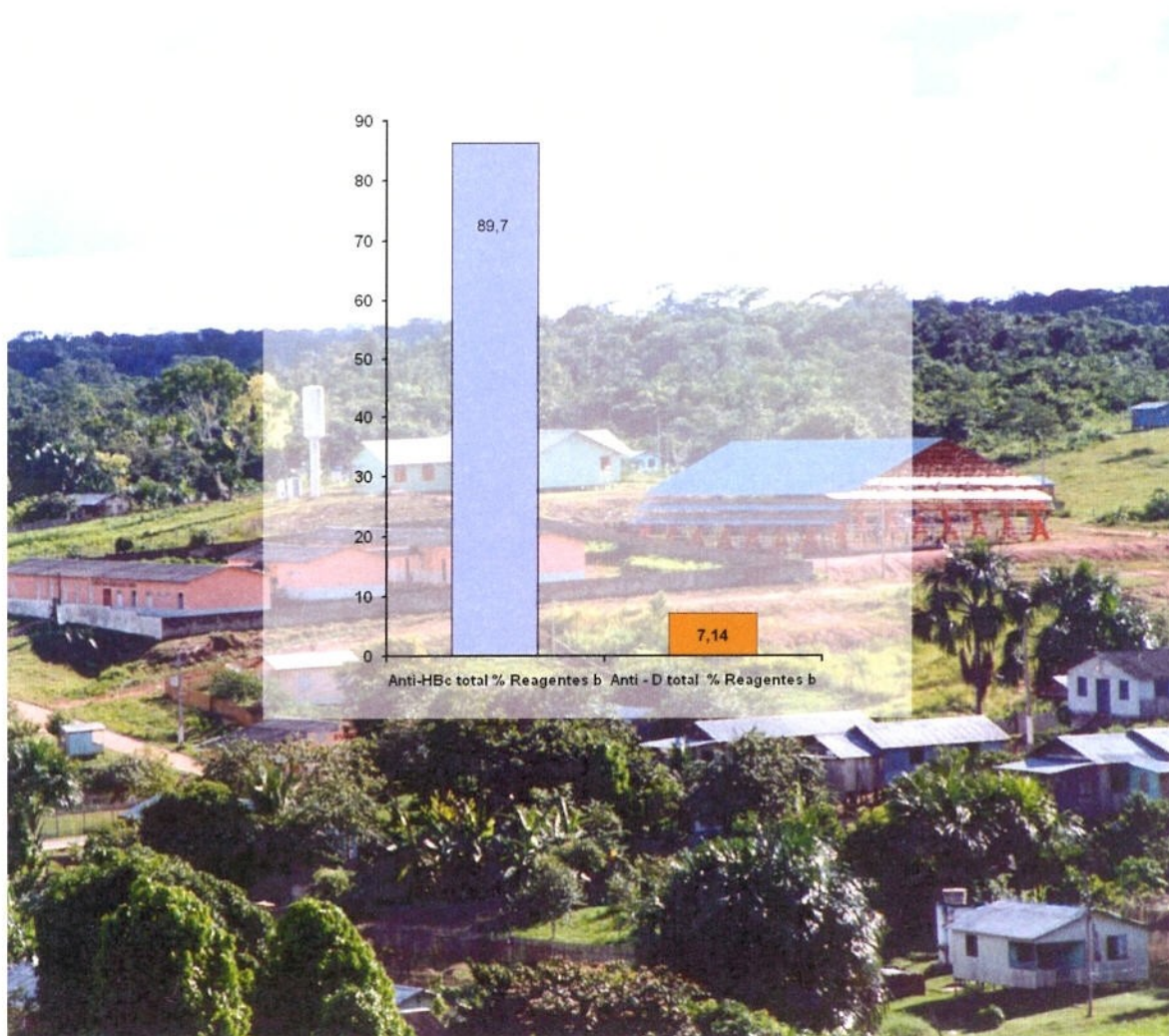


Figura 11

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Porto Walter, Acre, Brasil, 2003

MARECHAL THAUMATURGO

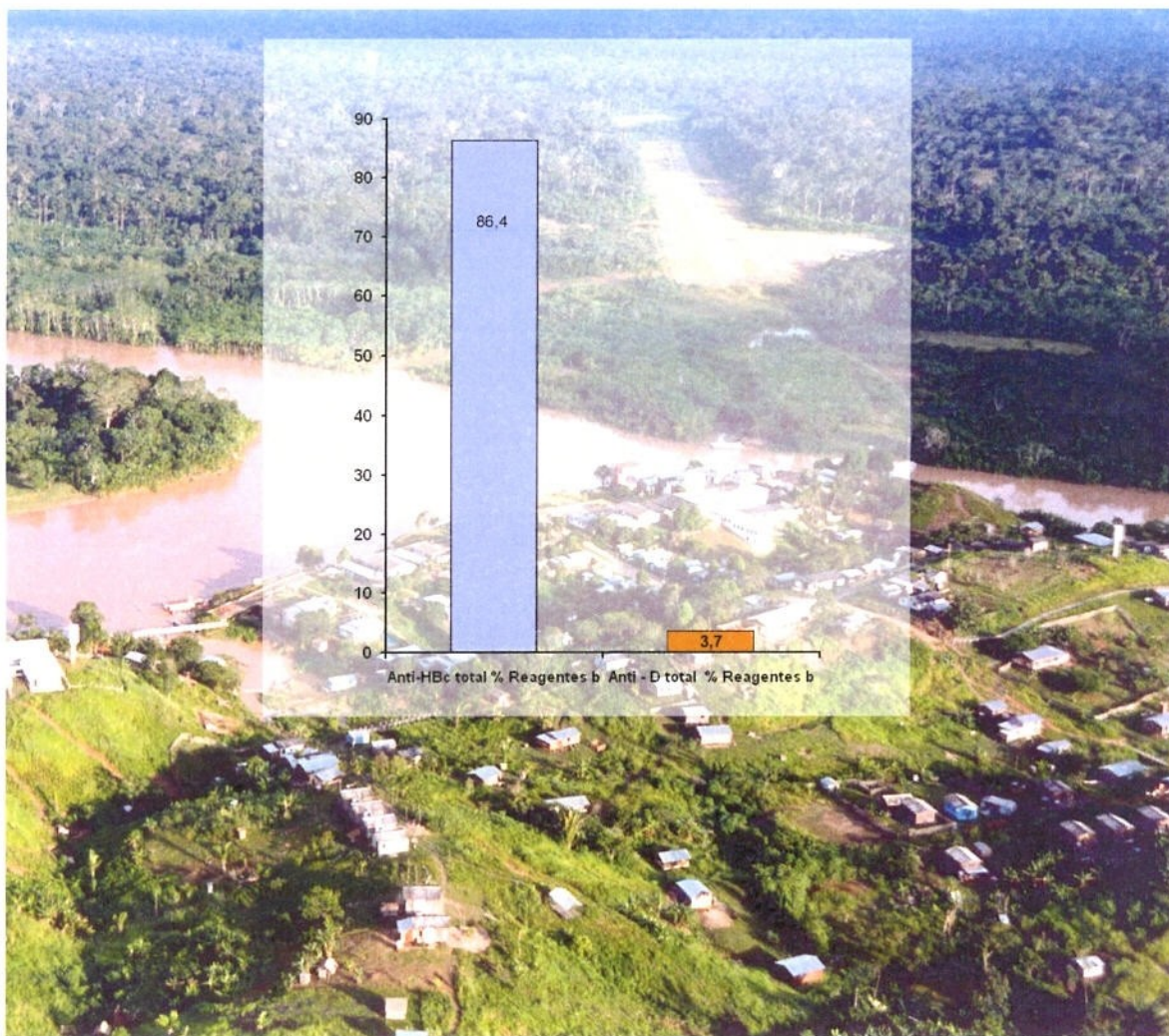


Figura 12

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Marechal Thaumaturgo, Acre, Brasil, 2003

RODRIGUES ALVES



Figura 13

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Rodrigues Alves, Acre, Brasil, 2003

MÂNCIO LIMA



Figura 14

Prevalência do anti-HBc total e do anti-VHD total no Município de Mâncio Lima, Acre, Brasil, 2003

A genotipagem do VHB foi realizada em 34 amostras de nove municípios, podendo os resultados ser vistos na Tabela 7.

Tabela 7

Resultados de genotipagem obtidos após a amplificação e o seqüenciamento da região pré-S do VHB

Nº da amostra	Subtipo	Genótipo
CS 27	adw2	A
CS 35	adw4	F
CS 44	adw2	A
CS 53	adw2	A
CS 152	adw4	F
CS 373	adw2	A
CS 428	adw2	A
CS 705	adw2	A
CS 713	adw2	A
CS 719	adw2	A
CS 726	adw4	F
SM 184	adw4	F
SM 308	adw2	A
F 10	adw2	A
F 89	adw2	A
F 93	adw2	A
F 212	adw2	A
F 276	adw2	A
T 66	adw2	A
T 78	adw2	A
T 205	adw2	A
T 218	adw2	A
T 257	adw2	A
T 263	adw2	A
MT 3	adw4	F
MT 79	adw4	F
MT 87	adw4	F
RA 59	adw4	F
RA 81	adw2	A
J 34	adw2	A
J 38	adw2	A
PW 11	adw2	A
PW 56	adw2	A
AB 21	adw4	F

Legenda: CS = Cruzeiro do Sul
 SM = Sena Madureira
 F = Feijó
 T = Tarauacá
 MT = Marechal Thaumaturgo
 RA = Rodrigues Alves
 J = Jordão
 PW = Porto Walter
 AB = Assis Brasil

Figura 15
Prevalência de reagentes anti-VHD total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

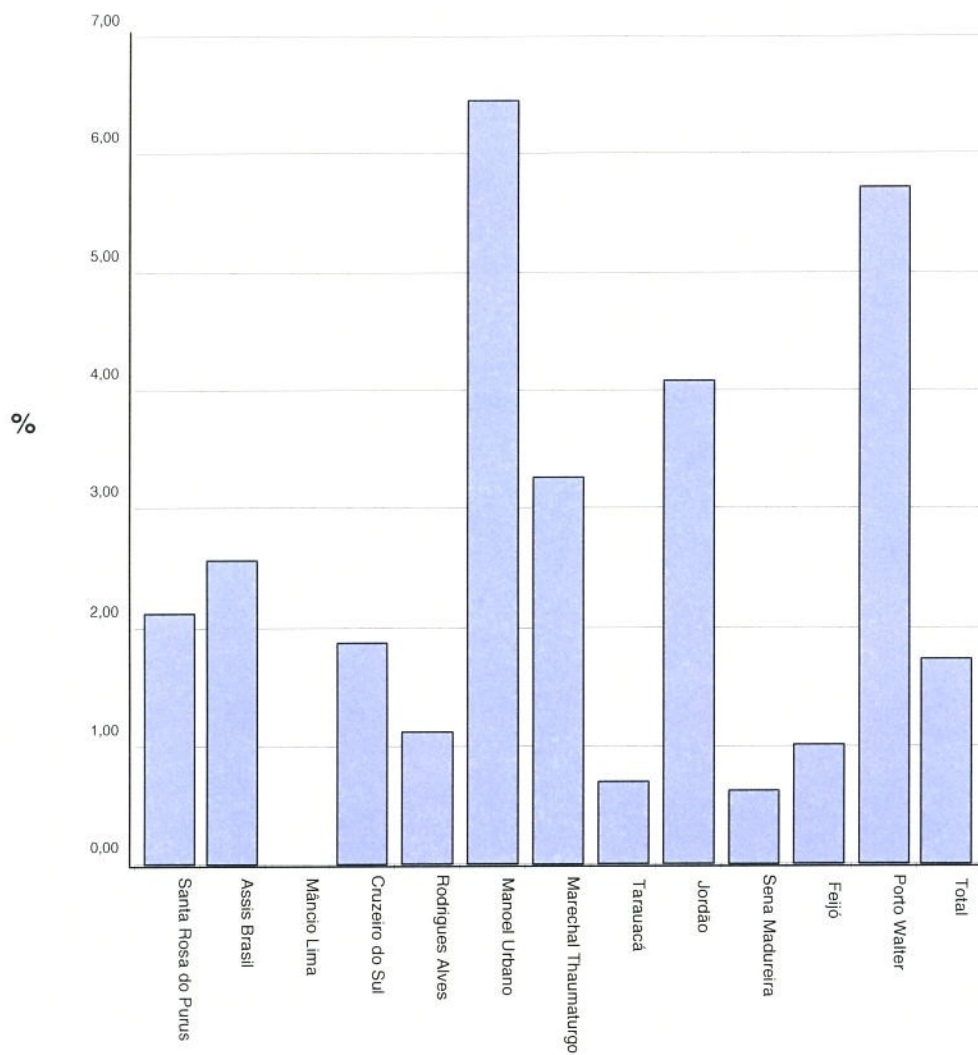
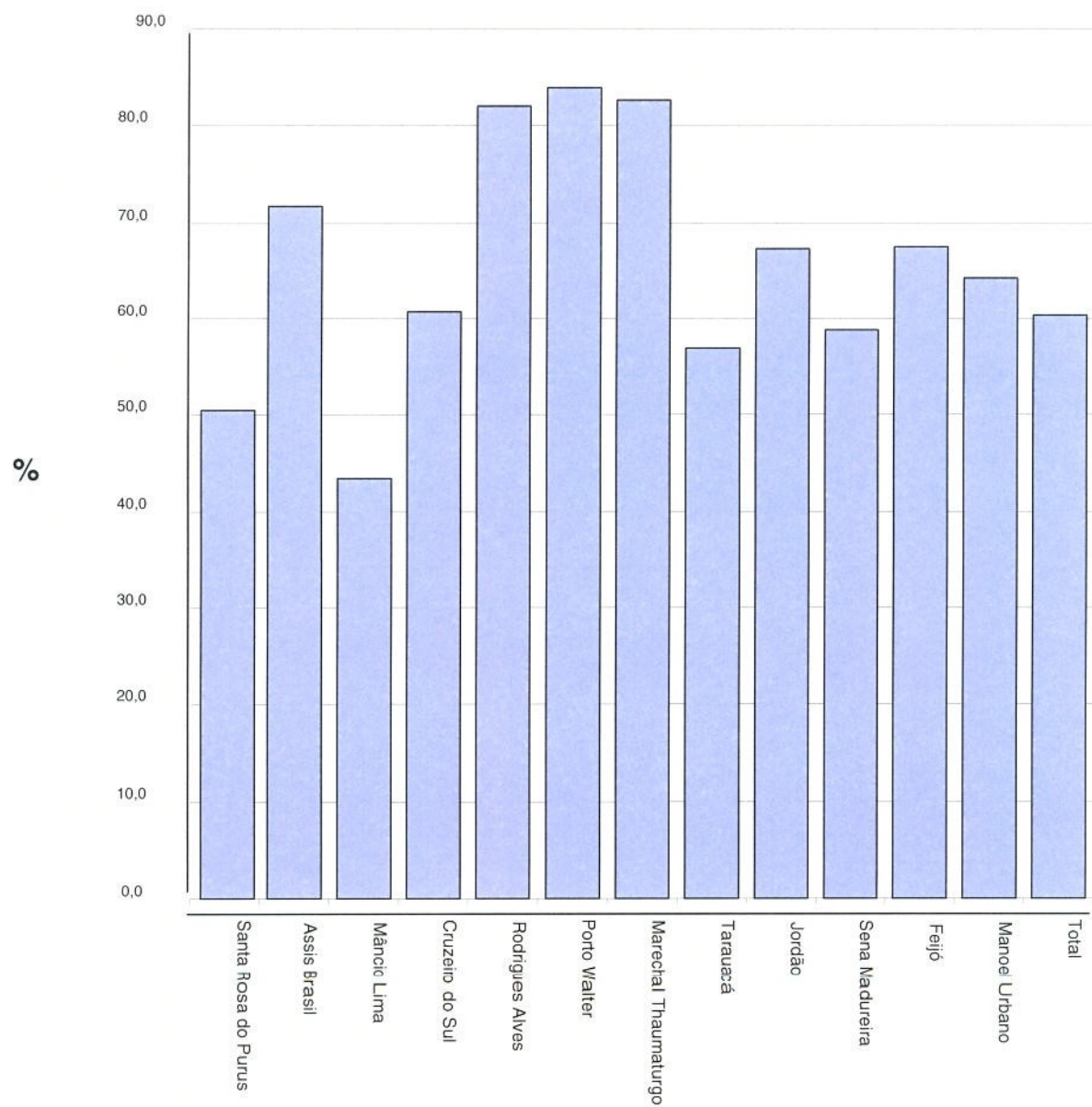


Figura 16
Prevalência de reagentes anti-HBc total em doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003



A análise laboratorial do marcador AgHBs das 2.695 pessoas estudadas verificou o seguinte: 25 (0,9%) exames não realizados, nove (0,3%) com resultado sorológico indeterminado, 32 (1,2%) com material insuficiente, 2.540 (94,2%) com resultado negativo e 89 (3,3%) com resultado positivo (Tabela 8).

Tabela 8

Resultado do estudo do AgHBs na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

AgHBs		
Resultado	Frequência	%
Não realizado	25	0,9
Indeterminado	9	0,3
Material Insuficiente	32	1,2
Não reagente	2.540	94,2
Reagente	89	3,3
Total	2.695	100,0

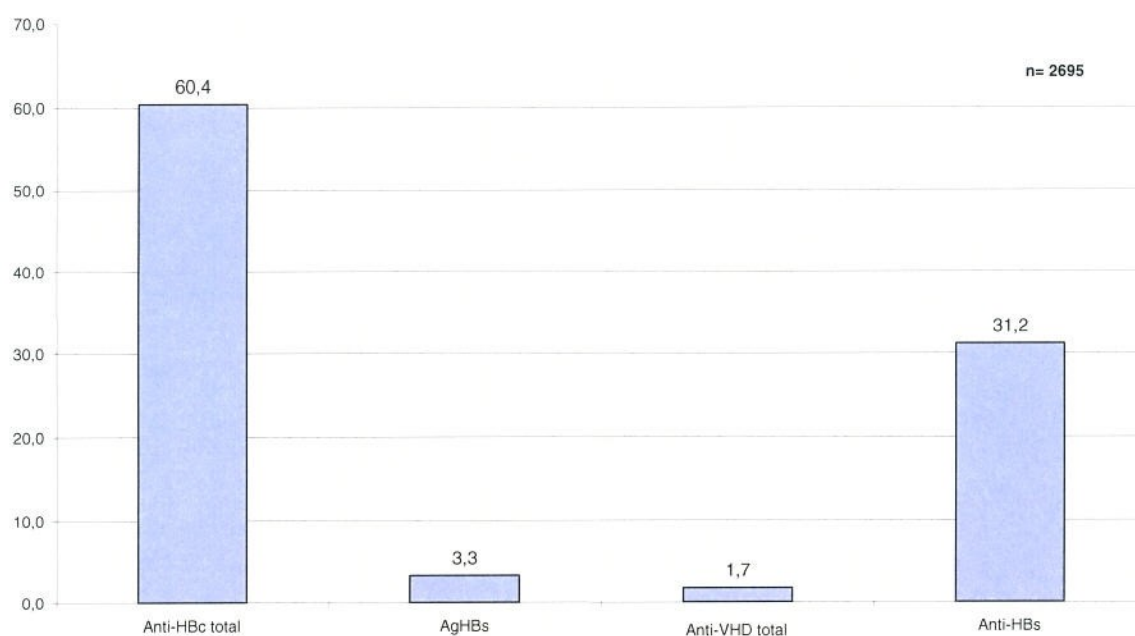
Quando se excluem da análise as amostras em que não foi realizada a sorologia, que mostraram resultado indeterminado ou apresentaram material insuficiente (n=66), encontra-se uma prevalência de AgHBs positivo em 3,4% (n=89) e negativo em 96,6% (n=2540) delas.

Entre os indivíduos anti-HBc negativos (n=959), o marcador anti-HBs apresentou o seguinte resultado: 0,9% (n=9) com material insuficiente, 2,1% (n=20) com resultado indeterminado, 18,9% (n=181) não foram reagentes e 78,1% (n=749) foram reagentes.

Das 2.695 pessoas convidadas a participar do inquérito sorológico, 60,4% apresentaram marcador de contato prévio com o vírus B e 31,2% apresentaram imunoproteção assegurada, quer por infecção pregressa, quer por imunidade adquirida com vacina. Observou-se, ainda, que 3,3% delas tinham soroconversão para o marcador AgHBs e 1,7% eram positivas para infecção prévia pelo vírus Delta.

Figura 17

Marcadores sorológicos anti-HBc total, AgHBs, anti-VHD total e anti-HBs na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003



A associação e a positividade dos marcadores podem ser vistas nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9

Concordância entre os marcadores anti-HBc total e AgHBs

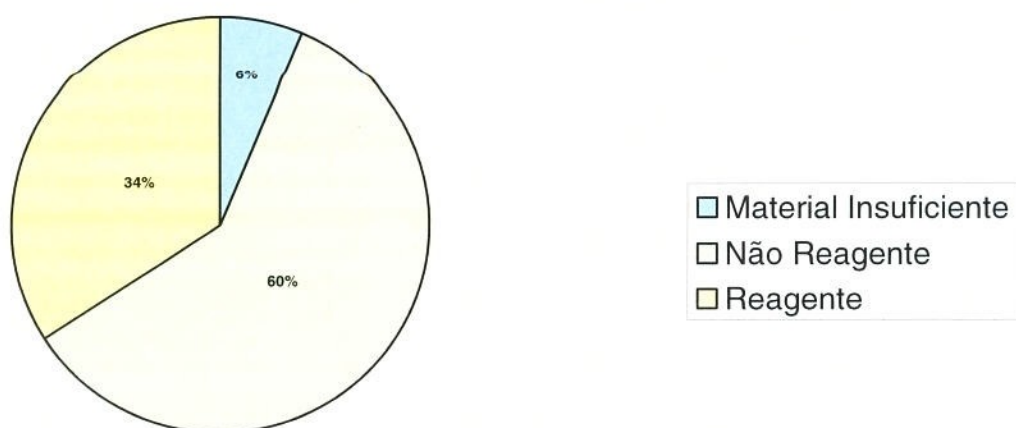
Anti-HBc total	AgHBs		
	Reagente (%)	Não reagente (%)	Total (%)
Não reagente	3 (3,6)	944 (38,3)	947 (37,1)
Reagente	81 (96,4)	1.524 (61,7)	1.605 (62,9)
Total	84 (100)	2.468 (100,0)	2.552 (100,0)

Tabela 10
Concordância entre os marcadores AgHBs total e anti-VHD

AgHBs	Anti-VHD total					Total
	Não realizado	Indeterminado	Material insuficiente	Não reagente	Reagente	
Não realizado	25	-	-	-	-	25
Indeterminado	4	-	-	5	-	9
Material insuficiente	5	-	3	21	3	32
Não reagente	722	1	1	1.788	28	2.540
Reagente	2	-	-	71	16	89
Total	758	1	4	1.885	47	2.695

Na Figura 18, observa-se o resultado do AgHBs entre os soropositivos para o anti-VHD, no qual 34% (n=16) tinham o marcador AgHBs associado ao anti-VHD total.

Figura 18
Resultado do marcador AgHBs entre os anti-VHD total reagentes na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003



6.1 Análise da Associação entre a Soropositividade para a Hepatite Delta e Certas Características da População Estudada

6.1.1 Características Sociodemográficas

A Tabela 11 mostra a análise das variáveis sociodemográficas dos indivíduos estudados. Nota-se maior proporção de anti-VHD total reagente nos indivíduos do sexo masculino (3,9%) do que no do sexo feminino (1,3%) ($p < 0,001$), sendo o risco de reagir ao anti-VHD total 3,1 vezes maior entre os homens.

A média de idade dos indivíduos que apresentam reação ao anti-VHD total é de 38,6 anos, contra 31,5 anos dos não reagentes, o que perfaz uma diferença de 7,1 anos ($t = 2,65$; $p < 0,004$). Agrupando as idades por faixas, observa-se que, nos grupos de idades mais avançadas, a proporção de indivíduos que reagem ao anti-VHD total aumenta progressivamente.

O estado civil da população foi analisado considerando-se os indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos. Não houve evidências de associação entre o estado civil e a sorologia anti-VHD total ($p > 0,728$). Na verdade, o número de observações de indivíduos que reagem ao anti-VHD total é muito pequeno nas categorias de viúvo e separado, desquitado ou divorciado.

Tampouco se encontrou associação entre a naturalidade (acreana ou não) e a reação à sorologia anti-VHD total ($p > 0,124$). A razão de chances não difere de 1,0.

No cruzamento dos dados da sorologia anti-VHD total com o local de residência da população do estudo, não se detectaram evidências de associação entre residência anterior em área rural no Acre e reação à sorologia anti-VHD total ($p = 0,4917$). A razão de chances variou de 0,4 a 1,5.

Tabela 11

Análise da soropositividade para a hepatite Delta e características sociodemográficas na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

VARIÁVEL	Anti-VHD [n (%)]		Total	Valor de p ¹	Razão de chances	
	Reagente	Não reagente			Valor	Limites
GÊNERO						
Feminino	14 (1,3)	1.073 (98,7)	1.087	0,0002	3,146	1,7 — 5,9
Masculino	33 (3,9)	804 (96,1)	837			
FAIXA ETÁRIA						
00 — 09	1 (0,5)	181 (99,5)	182	NR⁵	NR	
10 — 19	5 (1,5)	322 (98,5)	327			
20 — 29	8 (1,8)	441 (98,2)	449			
30 — 49	21 (3,5)	584 (96,5)	605			
≥50	11 (3,5)	306 (96,5)	317			
ESTADO CIVIL²						
Solteiro	9 (2,0)	443 (98,0)	452	0,728	NR	
Casado	28 (3,1)	890 (96,9)	918			
Viúvo	2 (2,9)	66 (97,1)	68			
Separado ³	2 (2,8)	69 (97,2)	71			
NATURALIDADE						
Acre	39 (2,3)	1.694 (97,7)	1.733	0,838	1,819	0,8 — 3,9
Outras UF ⁴	8 (4,0)	191 (98,0)	199			
ÁREA RURAL						
Já morou	31 (2,6)	1.150 (97,4)	1.181	0,491	0,808	0,4 — 1,5
Nunca morou	16 (2,1)	735 (97,9)	751			
GRUPO RACIAL						
Não-índio	40 (2,2)	1.794 (97,8)	1.834	0,0019	3,45	1,5 — 7,9
Índio	7 (7,1)	91 (92,9)	98			
ANOS DE ESTUDO**						
≤ 4 anos	29 (4,1)	683 (95,9)	712	0,0023	2,763	1,3 — 5,5
≥ 5 anos	12 (1,5)	781 (98,5)	793			

1 Qui-quadrado

2 Em indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos

3 Separado, divorciado ou desquitado

4 Unidade Federativa

5 Não realizado

Tampouco se encontrou associação estatisticamente significativa ($p=0,693$) quando consideradas apenas as idades iguais ou superiores a 15 anos, sendo a prevalência de anti-VHD de 2,5% ($n=13$) no grupo que nunca morou em área rural e 2,8% ($n=29$) no outro grupo. A razão de chances (Morou/Nunca morou) foi de 0,875, com limites de 0,451 e 0,169.

A Tabela 11 também mostra a relação entre o grupo racial da população e a sorologia anti-VHD total. Foi encontrada menor proporção de não-índios com soro reagente (2,2%; $n=40$) do que de índios (7,1%; $n=7$) ($p<0,002$). Estimou-se a razão de chances (índio/não-índio) em 3,45, com variação de 1,505 a 7,913.

Buscou-se, ainda, contrapor o grau de escolaridade da população, pelo número de anos de estudo, com a sorologia anti-VHD. Nesse caso, houve evidências de associação: 3,4% dos reagentes ($n=31$) tinham quatro anos ou menos de estudo e 1,5 deles ($n=15$) tinha cinco anos ou mais ($p<0,008$). A razão de chances foi estimada em 2,27 (1,218 — 4,23). Quando analisados apenas os indivíduos com idade superior ou igual a 15 anos (Tabela 10), também se verificou resultado estatisticamente significativo ($p<0,003$), sendo de 4,1% ($n=29$) a proporção de reagentes entre os que estudaram quatro anos ou menos e 1,5% ($n=12$) entre os que estudaram cinco anos ou mais. Observou-se uma chance 2,76 maior (variando de 1,3 a 5,5) de encontrar indivíduo reagente no grupo de escolaridade mais baixa.

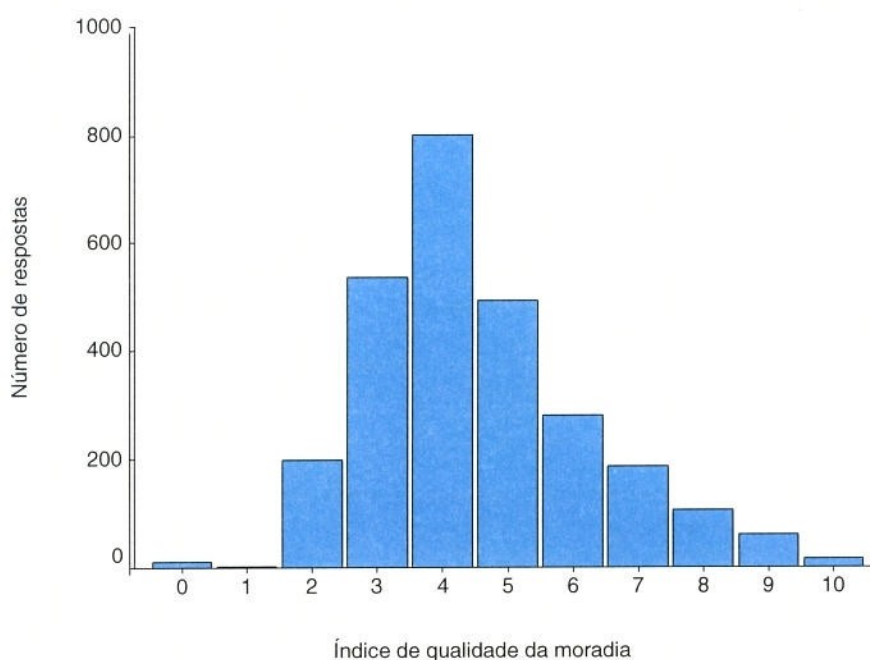
6.1.2 Características da Moradia

A Tabela 12, a seguir, mostra as medidas descritivas da variável de qualidade da moradia, melhor observadas na Figura 19.

Tabela 12
Medidas descritivas da variável "Índice de qualidade da moradia"

Índice de qualidade da moradia	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
	2.695	4,54	1,71	0,00	10,00	4,00

Figura 19
Índice de qualidade da moradia da população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003



A média do índice foi 4,54 ($\pm 1,71$), sendo a mediana de 4,0. Setenta e cinco por cento das moradias apresentam um índice de qualidade menor ou igual a 5, indicando precárias condições de habitação nas localidades estudadas.

Para verificar a associação entre o índice de qualidade da moradia e a reação ao anti-VHD total, aplicaram-se testes Mann-Whitney e Kolomogorov-Smirnov para duas amostras independentes. Esses testes serviram para verificar se a mediana do índice de qualidade da moradia era diferente entre os indivíduos que apresentaram reação ao anti-VHD total e aqueles não reagentes.

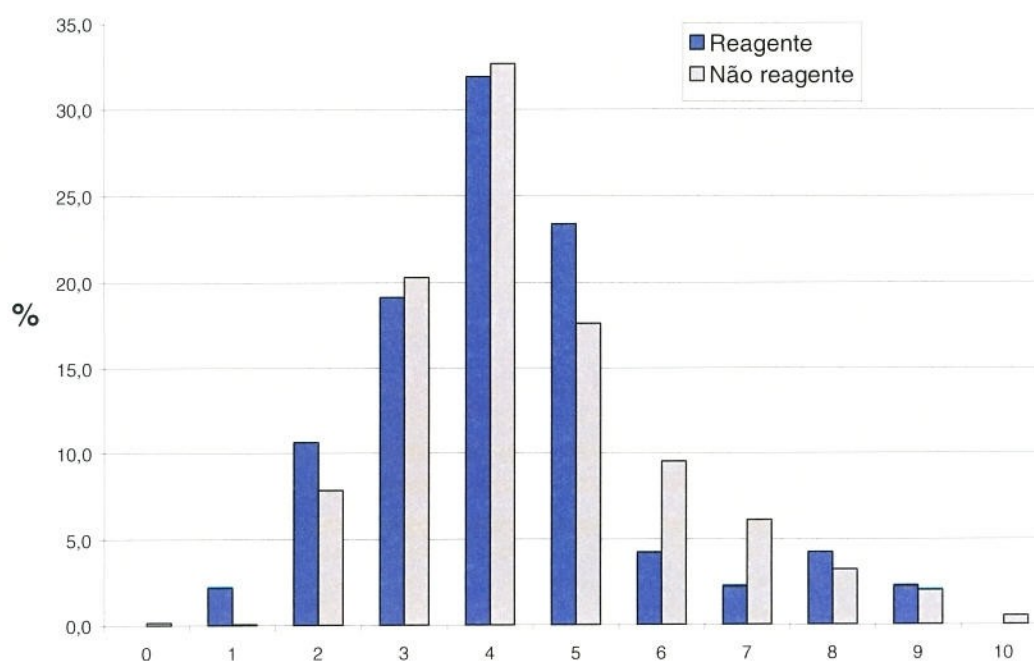
Tabela 13
Correlação entre a qualidade da moradia e a sorologia para o anti-VHD total

Índice de qualidade da moradia	N	Mann-Whitney	Valor de p	Kolmogorov-Smirnov	p-valor
	1.932	40953	0,182	0,5796	0,445

Não houve evidências de diferença entre o índice de qualidade da moradia entre os dois grupos de indivíduos no teste de Mann-Whitney ($p=0,182$) nem no teste de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,445$).

Figura 20

Índice de qualidade da moradia segundo o tipo de reação ao anti-VHD total



6.1.3 Aspectos de Saúde

Foram avaliados os aspectos de saúde da população por meio da história progressiva de várias patologias e do anti-VHD total. Na Tabela 14, observa-se a associação entre a história de hepatite e a sorologia reagente para o anti-VHD ($p < 2,2 \times 10^{-10}$). No grupo que referiu já ter tido hepatite, 7,0% ($n=346$) apresentaram resultado sorológico positivo, enquanto essa proporção

foi de 1,3% no grupo que não relatou história anterior da enfermidade. O risco de apresentar anti-VHD foi 5,5 maior (variando entre 3,1 e 9,9) naqueles com histórico da doença. Não se observou relação estatisticamente significativa ($p > 0,384$) entre a história de vacinação e a sorologia anti-VHD (Tabela 14).

Tabela 14

Associação entre história de hepatite e de vacinação e sorologia anti-VHD na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

	Anti-VHD [n (%)]		Total	Valor de p^1	Razão de chances	
	Reagente	Não reagente			Valor	Limites
HISTÓRIA DE HEPATITE						
Sim	26 (7,0)	346 (93,0)	372	$2,2 \times 10^{-10}$	5,507	3,0 — 9,9
Não	21 (1,3)	1.539 (97,8)	1560			
VACINA						
Nenhuma dose	7 (3,4)	200 (96,6)	207	0,348	1,47	0,6 — 3,3
Uma ou mais doses	40 (2,3)	1.685 (97,7)	1725			

¹ Qui-quadrado

Não foram encontradas evidências de associação entre a idade da primeira dose de vacina e a sorologia anti-VHD total ($p=0,2774$) no conjunto da população estudada nem no segmento formado pelos indivíduos maiores de 14 anos ($p=0,7978$), como mostra a Tabela 15.

Tabela 15

Idade da primeira dose da vacina e sorologia para o anti-VHD total na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil, 2003

Idade da 1ª dose de vacina	Anti-VHD [n (%)]		Total	Valor de p ¹	Razão de chances	
	Reagente	Não reagente			Valor	Límites
Em toda a população						
≤12 anos	06 (1,6)	359 (98,4)	365	0,277	1,608	0,677 — 3,18
≥12 anos	41 (2,6)	1526 (97,4)	1567			
Em maiores de 14 anos						
≤12 anos	04 (2,4)	161 (97,6)	165	0,798	0,873	0,308 — 2,47
≥12 anos	39 (2,8)	1370 (97,2)	1409			

1 Qui-quadrado

O estudo dos possíveis fatores de risco para a infecção pelo VHD (Tabela 16) mostra que a proporção de reagentes foi semelhante ($p=0,882$) entre aqueles que tinham história de cirurgia prévia (2,4%) e os que não tinham (2,5%). A razão de chances variou de 0,55 a 2,00. Internamentos anteriores ($p=0,886$), extrações dentárias ($p=0,495$) e uso de injeções ($p=0,218$) não mostraram significância estatística, mas a história progressiva de malária ($p=0,020$) e de tatuagem ($p=0,034$) revelaram associação com a sorologia para o VHD. A proporção de reagentes no grupo com história de malária foi 3,5%, contra 1,8% no grupo sem história. Entre os tatuados, ela foi 5,5%, contrapondo-se aos 2,3% do grupo sem tatuagem. Nesses grupos, o risco de ser reagente foi, respectivamente, 1,97 e 2,50 vezes maior.

A proporção de reagentes entre os indivíduos que declararam não terem sido submetidos a transfusão anteriormente foi inferior (2,2%) àquela encontrada nos que declararam já ter sofrido transfusão (4,6%). De modo semelhante, a proporção daqueles sem história de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) também foi menor (2,2%) do que entre os demais (4,6%). Essas associações, no entanto, não alcançaram significância estatística, com valores de $p=0,070$ e $0,052$, respectivamente.

Tabela 16

Possíveis fatores de risco para a sorologia reagente ao VHD em doze municípios do Estado do Acre, 2003

	Anti-VHD [n (%)]		Total	Valor de p ¹	Razão de chances	
	Reagente	Não reagente			Valor	Límites
CIRURGIAS PRÉVIAS						
Não	34 (2,5)	1.345 (97,5)	1.379	0,882	1,050	0,55 — 2,00
Sim	13 (2,4)	540 (97,6)	553			
TRANSFUSÕES SANGÜÍNEAS						
Não	40 (2,2)	1.740 (97,8)	1.780	0,070	2,100	0,924 — 4,77
Sim	7 (4,6)	145 (95,4)	152			
HISTÓRIA DE MALÁRIA						
Não	21 (1,8)	1.158 (98,2)	1.179	0,020	1,972	1,10 — 3,53
Sim	26 (3,5)	727 (96,5)	753			
TATUAGEM						
Não	41 (2,3)	1.781 (97,7)	1.822	0,034	2,506	1,04 — 6,04
Sim	6 (5,5)	104 (94,5)	110			
INTERNAÇÕES²						
Não	23 (2,8)	793 (97,2)	816	0,886	1,320	0,74 — 2,35
Sim	24 (2,2)	1.092 (97,8)	1.116			
EXTRAÇÕES DE DENTES						
Não	11 (2,9)	366 (97,1)	377	0,496	1,268	0,64 — 2,51
Sim	36 (2,3)	1.519 (97,7)	1.555			
DST³						
Não	39 (2,2)	1.719 (97,8)	1.758	0,0520	2,124	0,97 — 4,62
Sim	8 (4,6)	166 (95,4)	174			
USO DE INJEÇÃO						
Não	23 (2,1)	1.092 (97,9)	1.115	0,217	1,437	0,80 — 2,56
Sim	24 (2,9)	793 (97,1)	817			

1 Teste do qui-quadrado

2 Internação hospitalar

3 Doenças Sexualmente Transmissíveis

6.1.4 Outros Antecedentes

Foram encontradas evidências de associação entre o hábito de caçar, pescar ou acampar e o resultado da sorologia anti-VHD total ($p < 0,005$). O risco de reação ao anti-VHD total entre aqueles indivíduos que têm o hábito de caçar, pescar ou acampar é 2,4 vezes maior do que entre os que declararam não possuir tal hábito, conforme se observa na Tabela 17.

Porém, não se verificou associação ($p = 0,736$) entre o conhecimento dos indivíduos estudados acerca de algum tipo de mosquito (piuíim, carapanã, meruí ou mutuca) e o resultado da sorologia anti-VHD (Tabela 16).

Tabela 17

Correlação entre a sorologia para o anti-VHD, o hábito de caçar e o conhecimento de mosquitos relatados pela população estudada

	Anti-VHD [n (%)]			Valor de p^1	Razão de chances	
	Reagente	Não reagente	Total		Valor	Límites
HABITO DE CAÇAR²						
Não	14 (1,4)	959 (98,6)	973	0,0043	2,441	1,29 — 4,59
Sim	33 (3,4)	926 (96,6)	959			
CONHECIMENTO DE MOSQUITO						
Não	44 (2,5)	1.724 (97,5)	1768	0,736	1,225	0,38 — 3,99
Sim	3 (2,0)	144 (98,0)	147			

1 Qui-quadrado

2 Hábito de caçar, pescar ou acampar

7 DISCUSSÃO

A infecção pelo VHB e pelo VHD está sob controle nos países desenvolvidos, mas ainda constitui um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento (Erhart et al., 2003; de Paula et al., 2001; Braga et al., 2001; Souto et al., 1996). Esse aspecto pode ser observado também em países asiáticos hiperendêmicos para o VHB, onde se iniciaram os programas de vacinação na década de 80 (Kao et al., 2002).

No caso específico da Amazônia, existem dados que permitem supor que a hepatite Delta está em franca expansão e a hepatite B segue como um grave problema de saúde pública, apesar da política de vacinação universal em algumas localidades (Braga et al., 2001; Souto et al., 1996; Ribeiro & Souto, 2000; de Paula et al., 2002; Manock et al., 2002).

A presença de registros de caso de associação entre o vírus Delta da hepatite e o vírus B configura uma realidade preocupante para os órgãos de saúde e para todos os clínicos que atuam no campo da assistência no Acre, com ênfase para aqueles que residem e trabalham na região mais ocidental do Estado.

Os resultados do presente estudo confirmam a elevada prevalência do VHB e do VHD nos municípios dos vales do Iaco, Tarauacá, Envira e Juruá. Esses vales reúnem cerca de 75% do território acreano e acolhem 25% da população do Estado. O vale do Acre, por seu turno, é responsável por 25% da área física e 75% da população estadual.

A região estudada compreende doze dos 22 municípios do Acre, o que equivale a 54,5% do total. As sedes municipais são compostas por populações formadas por um movimento migratório lento, que vem evoluindo desde o final do século XIX e início do século XX, ressaltando-se apenas uma fase de grande impulso migratório de nordestinos para a região do vale do Acre em razão da corrida em busca do ouro negro.

Esse aspecto geo-histórico político permite imaginar que esses vírus possam ter sido introduzidos na região durante o ciclo migratório da borracha e posteriormente tenham permanecido isolados em algumas comunidades, até que a recente e ainda tímida modernização dos meios de transporte permitiu que eles se expandissem para outras regiões.

Considerando que a região do vale do Acre recebeu expressivo fluxo migratório nas décadas de 70 e 80, pode-se dizer que as mobilizações sociais no Estado não são expressivas, salvo no tocante ao movimento normal de saída do campo para as áreas urbanas.

Confirma-se uma integração regional atípica, pois a maioria das cidades não conta com acesso rodoviário regular, preservando a comunicação com os demais municípios e regiões por meio de hidrovias ou do espaço aéreo. Essa comunicação enfrenta dificuldades adicionais porque o fluxo dos rios atravessa o Estado no sentido transversal, impondo longos percursos para as locomoções. Todos esses aspectos favorecem o isolamento das comunidades e, conseqüentemente, de suas doenças.

A economia local vive um momento de transição da agricultura familiar e do extrativismo florestal tradicional para um modelo dinâmico e emergente de estímulo ao uso racional da floresta, com economia dirigida e compartilhada pelas regras do desenvolvimento sustentável. O Estado passa por franca etapa de ruptura com os precários índices de cobertura educacional, de saúde e de inclusão social, bem como de infra-estrutura. Esses aspectos devem acompanhar o interesse dos órgãos governamentais de saúde pública no sentido de conter a disseminação de doenças, como as hepatites B e Delta.

Os achados sorológicos do presente inquérito são representativos da população local, por se tratar de um estudo de base populacional com critérios de amostragem bem definidos. Isso o diferencia de alguns estudos recentes sobre as hepatites B e Delta na região, os quais utilizaram amostras de conveniência ou um número amostral subdimensionado (Braga et al., 2002; Souto et al., 2000; Tavares-Neto et al., *in press*). Os resultados desta pesquisa também desmostram maior prevalência da infecção pelo vírus Delta na população indígena, se comparada à não indígena.

Ademais, a epidemiologia biomolecular permite formular a hipótese de que o VHB e o VHD estão ali presentes, de forma isolada, há muito tempo. A peculiaridade do genótipo F do VHB, curiosamente prevalente na população de ameríndios da região, assim como o genótipo III do VHD, só encontrado nessas populações, pode significar a introdução desses vírus antes do fluxo migratório e até mesmo do contato com europeus e asiáticos (Nakano et al., 2001; Casey et al., 2001). Quintero et al. (2001) estudaram a distribuição dos genótipos do VHD na Venezuela e confirmaram a predominância do genótipo III entre os ameríndios e do genótipo I nos não-ameríndios.

Em diversos países, os estudos para determinar a genotipagem do VHD não demonstraram a presença do genótipo III, o que sugere ser ele peculiar às mencionadas populações (Kao et al., 2002; Ivanuichina et al., 2001; Langon et al., 1998). Semelhante aspecto pode ser observado quanto à elevada freqüência do genótipo F do VHB na população ameríndia da região, conforme se abordou anteriormente (Quintero et al., 2001).

Embora o presente estudo não tenha focalizado a epidemiologia biomolecular dessas viroses, foi possível realizar a genotipagem do VHB em 34 amostras, confirmando a elevada prevalência do genótipo F na região, que divide com o genótipo A a totalidade dos casos.

A região do genoma do VHB escolhida para a caracterização genotípica foi a do gene "S". Assim, foram realizadas as reações de amplificação por PCR em todas as amostras que apresentavam sorologia reagentes para o AgHBs. É possível que a baixa percentagem de amostras amplificadas para posterior genotipagem encontre explicação na baixa carga viral de portadores assintomáticos (Fase 3 da infecção pelo VHB) ou mesmo nas condições de transporte e armazenamento dos soros, muito precárias em algumas localidades.

Em nove municípios, foi possível proceder à genotipagem do vírus B, e os genótipos encontrados foram os A e F. Três amostras pertencentes ao genótipo F foram detectadas em Cruzeiro do Sul, uma foi identificada em Sena Madureira, três outras provinham de Marechal Thaumaturgo, uma de Rodrigues Alves e outra de Assis Brasil. Nos outros municípios estudados (Feijó, Tarauacá, Jordão e Porto Walter), identificou-se apenas o genótipo A.

Ao interpretar a distribuição dos genótipos nos diversos municípios, importa considerar as etnias das populações indígenas ali representadas, conforme se pode ver no Anexo I. Em Assis Brasil, a etnia de predominância reconhecida é a Jaminawa, com 486 pessoas. Em Cruzeiro do Sul, a etnia predominante é a Arara, somando 37 indivíduos. Em Feijó, estão presentes as etnias Kampa, Kulina, Shanenawa e Kaxinawá, totalizando uma população de 1.687 habitantes. No Município de Jordão, predominam os Kaxinawá e Yauanawá, no total de 1.729 índios. Em Mâncio Lima, verifica-se a presença dos Poyanawa e Nukini, com 826 pessoas. Em Manoel Urbano, fazem-se representar os Kulina Madi, totalizando 203 indivíduos. Em Marechal Thaumaturgo, estão presentes as etnias Ashaninka, Jaminawa, Kaxinawá e Arara, somando 833 pessoas. Em Porto Walter, a única etnia predominante é a Arara, com 241 representantes. Já em Rodrigues Alves, predomina a etnia Jaminawa, com 104 índios. No Município de Santa Rosa dos Purus, estão as etnias Kulina, Kaxinawá e Manchineri, num total de 1.951 pessoas. Em Sena Madureira, há os Jaminawa e Manchineri, totalizando 964 habitantes. Por fim, em Tarauacá, as etnias Kaxinawá, Yauanawá, Katukina e Ashaninka somam 2.014 pessoas.

Torna-se relevante, portanto, reconhecer a expressiva população indígena nos doze municípios estudados, já que ela totaliza 11.075 indivíduos (Anexo I).

Comparando os subtipos encontrados com os seus respectivos genótipos, observa-se que houve relação entre eles, segundo descrito na literatura, uma vez que se identificou o

subtipo adw2 para o genótipo A e o adw4 para o genótipo F (Magnius & Norder, 1995; Blitz et al., 1998; Lok, 2001).

Uma peculiaridade relevante no presente estudo foi a elevada frequência de marcador para o VHD na ausência de AgHBs. Esse aspecto foi observado em 28 indivíduos. Embora esse perfil possa significar, a princípio, infecção progressa (Chen et al., 2002), deve-se levar em conta a possibilidade de supressão da replicação do VHB pelo VHD a ponto de negatizar os marcadores sorológicos rotineiramente utilizados para o diagnóstico da infecção pelo VHB (Chulanov et al., 2003; Fonseca, 2001). Isso se torna ainda mais relevante quando se considera a possibilidade de infecção pelo genótipo III do VHD. Cheng et al. (2003) demonstraram que esse genótipo tem interação diferente com o VHB no que se refere à replicação deste último, o que sugere maior implicação na supressão da replicação do VHB.

Ghuman & Kaur (1995) encontraram marcadores do VHD em indivíduos sem qualquer marcador para o VHB. Por isso, sugerem que a ausência de marcadores sorológicos do VHB não é suficiente para excluir a infecção Delta, dadas as peculiaridades na interação entre os dois vírus. Esse aspecto, se verdadeiro, deve levar a mudanças na política de triagem de doadores de sangue na região, visto que as normas brasileiras para doação de sangue não prevêm a triagem de marcadores do VHD, fato que expõe os pacientes, sobretudo os portadores do VHB, a riscos de transmissão dessa virose por transfusão sanguínea.

A positividade para os marcadores anti-VHD, anti-HBc total e/ou anti-HBs ocorreu em 25 dos 47 casos, insinuando, desse modo, a necessidade de estudos complementares para melhor elucidar a relação infecção/soroconversão.

Foi possível interpretar como representativa a ocorrência da infecção pelo vírus D mais presente nas pessoas do sexo masculino, bem como naquelas de baixo nível de escolaridade. Ademais, o VHD foi mais frequente em indivíduos de maior faixa etária: a positividade para o anti-VHD total esteve presente na faixa etária média de 38,6 anos contra a média de 31,5 anos dos indivíduos não infectados pelo vírus D. Esses aspectos sugerem vias de contaminação horizontal semelhantes para o VHB e o VHD.

Por se deparar com um viróide aparentado aos agentes causadores de doenças em plantas (Rizzetto et al., 1990), o presente estudo dedicou especial interesse em avaliar a possibilidade de o ambiente da floresta estar intimamente associado à transmissão do vírus. No entanto, não foi possível evidenciar a associação entre residência anterior em área rural no Acre e soroconversão para o anti-VHD, nem mesmo quando se considerou a análise estatística somente para indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos. De qualquer forma, a definição

de população urbana e rural na região é falha, não só porque os municípios são parcamente povoados, mas também porque muitas atividades são desenvolvidas no campo, ainda que o indivíduo resida na sede do município. Isso fragiliza a análise desse fator de risco.

Quanto à correlação entre vacinação prévia para hepatite B e infecção pelo vírus Delta, não se reconheceu evidência de associação na população estudada em todas as faixas etárias, sobretudo para os maiores de 15 anos. Como os programas de vacinação são relativamente recentes na região, pode-se imaginar que os indivíduos mais idosos tenham sido expostos ao VHB e ao VHD ainda na infância ou na adolescência.

A despeito das hepatites B e D serem reconhecidamente implicadas como doenças de transmissão por transfusão de sangue, não se conseguiu evidenciar associação entre os indivíduos que receberam transfusão sangüínea anteriormente e os que não receberam. Possivelmente, o tamanho da amostra de casos positivos interferiu para tal resultado ou, ainda, as características das populações isoladas dificultam o acesso ao atendimento de média à elevada complexidade, no qual o recurso da transfusão e de outros procedimentos invasivos associa-se à transmissão dessas viroses.

No tocante à ocorrência prévia de malária e soroconversão pelo anti-VHD total, houve evidências de associação. É possível que o tratamento com seringas não descartáveis (Paraná et al., 1999) ou métodos diagnósticos (uso de estilete para gota espessa) tenham sido o *vetor* de contaminação nesses pacientes. Do mesmo modo, observou-se maior ocorrência de soroconversão para o marcador anti-VHD nas pessoas já tatuadas, o que pode sugerir a utilização de material contaminado na realização do procedimento. Vale lembrar que há relato anterior de transmissão da hepatite C por tatuagem no Brasil e em outros países (Paraná et al., 1999). Pode-se imaginar processo semelhante quanto às hepatites B e Delta, visto que ambas são viroses de transmissão parenteral.

Sabe-se que, nos países com precárias condições sanitárias e de higiene, há correlações entre a prevalência da hepatite e o uso de materiais odontológicos não esterilizados. De maneira semelhante, nos municípios estudados, a realidade do acesso odontológico não raro se depara com os chamados “dentistas práticos” que, em regra, não seguem normas de higiene formais. Mesmo assim, o presente estudo não concluiu pela correlação entre o número de extrações dentárias e a reação sorológica positiva para o vírus Delta.

Quanto ao hábito de mobilidade freqüente nas áreas de floresta, expresso pela ação de caçar, pescar ou acampar, houve evidência de associação: a ocorrência da hepatite Delta é de duas a quatro vezes maior entre os indivíduos que têm tal hábito do que entre aqueles com

hábitos mais urbanos. Esse achado faz com que se retorne à questão de o VHD estar diretamente relacionado ao ambiente da floresta equatorial, pelo menos no que se refere a alguns de seus genótipos.

Quando se leva em consideração as peculiaridades do VHD na Amazônia, sobretudo a ocorrência de uma forma peculiar de hepatite fulminante (Febre Negra ou Hepatite de Labrea), entende-se a pertinência dessa hipótese. Essa forma peculiar de hepatite grave foi primeiro descrita na Amazônia brasileira (Santos et al., 1978) e posteriormente associada à infecção pelo VHD (Fonseca, 2002). Trata-se de um agravo agudo no fígado capaz de causar falência hepática aguda, antes mesmo da instalação da necrose hepatocelular e da inflamação. Esse aspecto, aliado à presença de células de mórula (espongiócitos), torna o quadro histopatológico peculiar e completamente diferente de outras hepatites fulminantes virais, em que predominam a necrose hepatocelular e a inflamação (Andrade et al., 1992).

Curiosamente, doença parecida também associada à infecção pelo VHD já foi descrita na floresta equatorial africana, entre nativos (Lesbordes et al., 1987; Andrade et al., 1992). Apesar dos esforços para explicar essa grave enfermidade, nada mais se alcançou além de sua relação epidemiológica com as áreas de floresta tropical.

A possibilidade do genótipo III do VHD ser mais patogênico, especialmente quando associado ao genótipo F do VHB, foi sugerida por alguns autores (Casey et al., 1993; Nakano et al., 2001) que investigaram a doença na América do Sul. Já os autores que a investigaram na África não encontraram o genótipo III do VHD, mas descreveram mutações com potencial de alterar a patogenicidade viral (Langon et al., 1998; Tang et al., 1993)

A transmissão experimental dessa forma grave de hepatite para a marmota americana (*Marmotta monax*), portadora do Vírus da Hepatite da Marmota (WHV), reforçou a possibilidade de os aspectos virológicos serem a principal causa desse tipo peculiar de hepatite fulminante (Paraná et al., 1995). Contudo, há descrições mais raras de casos histologicamente compatíveis com a Febre de Lábrea em indivíduos sem evidências sorológicas de infecção pelo VHB e VHD (Fonseca, 2002).

Enquanto persistirem esses aspectos contraditórios, a possibilidade de algo relacionado ao ambiente florestal desempenhar um importante papel na Febre de Lábrea deve permanecer sob investigação.

Uma possibilidade sempre lembrada é a existência de um vetor específico para o VHD. Entretanto, a tentativa de identificar, por meio da Ficha Epidemiológica (Anexo II), os tipos

mais comuns de mosquitos presentes nas áreas de estudo e a ocorrência de infecção pelo vírus Delta não permitiu supor evidência de associação entre ambos.

Registrou-se uma tendência a maiores índices de infecção entre as pessoas oriundas de unidades da federação distintas do Acre. É possível que esse aspecto tenha sofrido influência da imigração dentro dos limites da Amazônia, conforme anteriormente descrito por Souto et al. (2000).

Devido à existência de precárias condições de saneamento básico em todos os municípios estudados, não se pode considerar a associação entre o nível de saneamento básico e a ocorrência de hepatite Delta. No entanto, observa-se que existe correlação entre as pessoas que informaram hepatite prévia com o achado do marcador anti-VHD. Isso sugere, em outros termos, maior risco de infecção do vírus D para os pacientes que já tiveram hepatite. Esse aspecto deve estar relacionado à superinfecção do VHD no portador de VHB, quando se verifica hepatite aguda icterícia.

Considerar a hepatite Delta, em termos epidemiológicos, uma doença de ocorrência inicial em populações tribais isoladas permite concluir por uma motivação concreta, do ponto de vista científico, a favor da importância de que sejam feitos estudos epidemiológicos adicionais junto às populações indígenas da região, para o melhor entendimento da transmissão e ocorrência do VHD nas diversas etnias da Amazônia Ocidental.

A associação encontrada entre infectados pelo vírus D e uma maior mobilidade nas áreas de floresta decerto suscitará novos estudos epidemiológicos sobre a transmissão dessa doença.

O reconhecimento considerável pela população local a respeito da hepatite infecciosa na região, bem como a associação verificada entre a ocorrência prévia dessa enfermidade com a hepatite Delta permitirão elaborar programas específicos de prevenção e controle por parte das autoridades locais.

Lembre-se, por fim, que o presente estudo permitiu a formação de uma soroteca para avaliar, em futuro próximo, a prevalência e os aspectos epidemiológicos das demais viroses hepatotrópicas (vírus A, E e C) na região.

8 CONCLUSÕES

O inquérito soroepidemiológico realizado em doze municípios do Estado do Acre, precisamente nas áreas urbanas de Santa Rosa do Purus, Manuel Urbano, Sena Madureira, Feijó, Tarauacá, Jordão, Porto Walter, Marechal Thaumaturgo, Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves e Mâncio Lima, permitiu que se chegasse às seguintes conclusões:

- 1) a prevalência da infecção pelo vírus B da hepatite nos doze municípios estudados foi de 62,9% da população, no que tange ao marcador anti-HBc total, indicativo de infecção prévia;
- 2) a prevalência de portadores do VHB na região (AgHBs positivo) foi de 3,4%;
- 3) a prevalência do marcador sorológico anti-HBs, que indica infecção prévia resolvida ou conversão sorológica por estímulo vacinal prévio, foi de 31,2%;
- 4) a prevalência da infecção pelo vírus D da hepatite, em relação ao marcador anti-VHD total, foi de 1,7% das amostras estudadas;
- 5) o risco de infecção pelo vírus Delta, de acordo com o marcador anti-VHD total encontrado, foi 3,1 vezes maior entre os homens do que entre as mulheres. A faixa etária, o hábito de frequentar o ambiente florestal e a escolaridade estiveram relacionados ao maior risco de ser portador do anti-VHD;
- 6) houve associação entre o grupo racial índio e o não-índio no que se relaciona à soroconversão para o anti-VHD total, sendo a razão de chances estimada em 3,45;
- 7) em cinco municípios, houve positividade para o genótipo F e em outros quatro, para o genótipo A;
- 8) nos municípios em que houve positividade para os genótipos A e F, os subtipos encontrados foram o adw2 e o adw4;
- 9) foi observada maior prevalência dos vírus B e D junto às populações residentes nas áreas geográficas que constituem os vales do Tarauacá e do Juruá;
- 10) constatou-se maior prevalência da infecção pelos vírus B e D na população localizada na região mais ocidental do Acre, área em que os indícios históricos sugerem as primeiras ocupações e mobilizações étnicas do Estado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ACKERMAN, Z.; VALINLUK, B.; MCHUTCHINSON J. G.; REDEKER A. G.; GOVINDARAJAN, S. Spontaneous exacerbation of disease activity in patients with chronic Delta hepatitis infection; the role of hepatitis B, C or D? *Hepatology*. 16, 625-629, 1992.
- 2 ALIEN, M. I.; DESLAURIERS, M.; ANDREWS, C. W.; TIPPLES, G. A.; WALTERS, K. A.; et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology*. 27: 1670, 1998.
- 3 _____. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology*. 27: 1670-1677, 1998.
- 4 ALLISON, A. C.; BLUMBERG, B. S. An immunoprecipitin reaction distinguishing human serum protein types. *Lancet*. 1: 6343, 1961.
- 5 ALTER, H. J. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Simin Liv Dis*. 1514, 1995.
- 6 _____.; NAKATSUJI, Y.; MELPONDER, J.; WEIGES, J.; WESLEY, R.; SHIH, J. W.; KIM, J. P. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*. 336: 747-754, 1997.
- 7 _____.; KRAWCZYNSKI, K.; JUDSON, F. N.; MARES, A.; ALEXANDER, W. J.; et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*. 327: 1899-1905, 1992.
- 8 AMADO, G. *Mocidade no Rio e primeira viagem à Europa*. Rio de Janeiro: J. Olympio, 1956.
- 9 ANDRADE, D. R. de; ANDRADE Jr, D. R. de. The hepatitis B virus and its markers: the evolution in 25 years. *Arq Gastroenterol*. 29: 119-121, 1992.
- 10 ANDRADE, Z. A.; LESBORDES, J. L.; RAVISSE, P.; PARANÁ, R.; PRATA, A.; et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of

- cases occurring in Brazil – Labrea hepatitis – and in Central Africa – Bangui hepatitis). *Rev Soc Bras Med Trop.* 25: 155-60, 1992.
- 11 ARANKALLE, V. A.; CHADHA, M. S.; CHOBE, L. P. Long-term serological follow up and cross-challenge studies in rhesus monkeys experimentally infected with hepatitis E virus. *J Hepatol.* 30: 199-204, 1999.
 - 12 ARANKALLE, V. A.; CHOBE, L. P. Hepatitis E virus: can it be transmitted parenterally? *J Vir Hepatol.* 6: 161-164, 1999.
 - 13 ARAUZ-RUIZ, P.; NONDER, H.; VISONA, K.; MAGNIUS, L. O. Genotype F prevails in HBV infected patients of hispanic origin in Central América and may carry the precore stop mutant. *J Med Virol.* 51: 305-312, 1997.
 - 14 ATKINS, M.; HUNT, M.; BROWN, N.; DIENSTAG, J. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus in a large cohort of lamivudine-treated patients (abstract). *Hepatology.* 28: 319, 1998.
 - 15 BALAYAN, M. S.; ANDJAPARIDZE, A. G.; SAVINSKAYA, S. S.; KETILADZE, E. S.; BRAGINSKY, D. M.; et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 20: 23-31, 1983.
 - 16 BARKER, P. W. *Charles Goodyear: Connecticut Yankee and Rubber Pioneer.* Boston: G. L. Cabot, 1940. 109 p.
 - 17 BASTOS, A. *A conquista acreana.* Rio de Janeiro: Spvea, 1960. 50 p.
 - 18 BELL, B. P.; SHAPIRO, C. N.; ASLTER, M. J.; MOYER, L. A.; JUDSON, F. N.; et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States: implications for vaccination strategies. *J Infect Dis.* 178: 1579-1584, 1998.
 - 19 BENSABATH, G.; DIAS, L. B. Hepatite de Lábrea e outras hepatites em Sena Madureira, Acre e Boca do Acre, Amazonas, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 25: 182-194, 1983.
 - 20 BENSABATH, G.; HADLER, S. C.; SOARES, M. C.; FIELDS, H.; DIAS, L. B.; et al. Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA.* 258: 479-83, 1987.

- 21 BENSABATH, G.; PINHEIRO, I. P.; MORAES, M. A. P.; ANDRADE, A. H. P. Febre Negra de Lábrea. In: VERONESI, R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1976. cap. 193, p.1059-1061.
- 22 BERGMANN, K. F.; GERIN, J. L. Antigens of hepatitis Delta virus in the liver and serum of humans and animals. *J Infect Dis*. 154: 702-706, 1986.
- 23 BERTOLINI, D. A. Genotyping of hepatitis B virus in indigenous populations from Amazon region, Brazil. *Virus Rev Res*. 5: 101, 2000.
- 24 BLITZ, L.; PUJOL, F. H.; SWENSON, P. D.; PORTO, L.; ATENCIO, R.; et al. Antigenic diversity of Hepatitis B virus strain of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol*. 36: 648-651, 1998.
- 25 BLUMBERG, B. S. Polymorphism of serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients. *Bull N Y Acad Med*. 66: 925, 1964.
- 26 BONI, C.; BERTOLETTI, A.; PENNA, A.; CAVALLI, A.; PILLI, M.; et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Inv*. 102: 968-975, 1998.
- 27 BRADLEY, D. W. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull*. 46: 442-461, 1990.
- 28 _____. Hepatitis E virus: a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus. *J Hepatol*. 22: 140-145, 1995.
- 29 _____. ANDAJAPARIDZ, A.; COOK, E. Etiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol*. 69: 731, 1988.
- 30 BRAGA, W. S.; BRASIL, L. M.; SOUZA, R. A. de; CASTILHO, M. C.; FONSECA, J. C. The occurrence of hepatitis B and Delta virus infection within seven Amerindian ethnic groups in the Brazilian Western Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 34: 349-55, 2001.
- 31 BRASIL. Fundação Nacional do Índio (FUNAI). *Relatório de identificação e delimitação da Terra Indígena Arara do Rio Amônia*. Brasília, 2003.
- 32 _____. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Regional do Acre. *Programa de Saúde Indígena*. [S.l.], 2003.

- 33 BREHAR-CIOFLEC, D.; CLAICI, C.; ROSIU, N.; NEGREA, D. A.; MOLDOVAN, R.; et al. Hepatitis B virus (HBV) and dual HBV-hepatitis Delta virus (HDV) infection in apparently healthy persons. *Rom J Virol.* 49: 3-10, 1998.
- 34 BRUNETTO, M. R.; OLIVERI, F.; COLOMBATTO, P.; CAPALBO, M.; BARBERA, C.; et al. Treatment of chronic antiHBe-positive hepatitis B with interferon-alpha. *J Hepatol.* 22: 42, 1995.
- 35 BRUNETTO, M. R.; GIARIN, M.; SARACCO, G.; OLIVERI, F.; CALVO, P.; et al. Hepatitis B virus unable to secrete and antigen response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterol.* 105: 845-850, 1993.
- 36 BUTI, M.; JARDI, R.; RODRIGUEZ-FRIAS, F.; QUER, J.; ESTEBAN, R.; et al. Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain: the role of hepatitis C and E viruses. *J Hepatol.* 20: 589 - 592, 1994.
- 37 CARMAN, W. F.; TRAUTWEIN, C.; VAN DEURSEN, F. J.; COLMAN, K.; DORMAN, E.; et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globular prophylaxis. *Hepatology.* 24: 489-493, 1996.
- 38 CARMAN, W. F.; ZANETTI, A. R.; KARAYIANNIS, P.; WATERS, J.; MANZILLO, G.; et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet.* 336: 325-329, 1990.
- 39 CARMAN, W. F.; JACYNA, M. R.; HADZIYANNIS, S.; KARAYIANNIS, P.; McGARVEY, M. J.; et al. Mutation preventing formation of hepatitis B and antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 2 (8663): 588-591, 1989.
- 40 CARREÑO, V.; BARTOLOMÉ, J.; MADEJÓN, A. Hepatitis Delta virus infection: molecular biology and treatment. *Dig Dis.* 12: 265-275, 1994.
- 41 CARRILHO, F. J. *Infecção pelo vírus da hepatite B em unidades de hemodiálise do Estado de Santa Catarina: fatores preditivos de infecção e epidemiologia molecular.* São Paulo, Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2000. 167 p.
- 42 CASEY, J. L. RNA editing in hepatitis Delta virus genotype III requires a branched double-hairpin RNA structure. *J Virol.* 76: 7385-7397, 2002.

- 43 CASEY, J. L.; NIRO, G. A.; ENGLE, R. E.; VEJA, A.; GOMES, H.; et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D. virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis.* 174: 920-926, 1996.
- 44 CASEY, J. L.; BROWN, T. L.; COLON, E. J.; WIGNALL, F. S.; GERIN, J. L. A genotype of hepatitis D virus that occurs in Northern South America. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90: 9016-9020, 1993.
- 45 CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMDR.* 48: 1-37.
- 46 CHADHA, M. S.; WALIMBE, A. M.; CHOBE, L. P.; ARANKALLE, V. A. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India, during 1978-81 and 1994-97. *Indian J Gastroenterol.* 22: 11-15, 2003.
- 47 CHEMIN, I.; JEANTET, D.; KAY, A.; TREPO, C. Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen (-) liver disease. *Antiviral Res.* 52: 117-123, 2001.
- 48 CHEN, Y. C.; SHEEN, I. S.; CHU, C. M.; LIAW, Y. F. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterol.* 123: 1084-9, 2002.
- 49 CHENG, Q.; JAYAN, G. C.; CASEY, J. L. Differential inhibition of RNA editing in hepatitis Delta virus genotype III by the short and long forms of hepatitis Delta antigen. *J Virol.* 77: 7786-7795, 2003.
- 50 CHIEN, R. N.; LIAW, Y. F.; ATKINS, M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 30: 770-774, 1999.
- 51 CHISARI, F. V.; FERRARI, C. Viral hepatitis. In: NATHANSON, N. et al. (Ed). *Viral Pathogenesis.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 745-778.

- 52 CHOO, Q. L.; RICHMAN, K. H.; HAN, J. M.; BERGER, K.; LEE, C.; et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88: 2451-2455, 1991.
- 53 CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science*. 244: 359-362, 1989.
- 54 CHULANOV, V. P.; SHIPULIN, G. A.; SCHAEFER, S.; GERLICH, W. H. Kinetics of HBV DNA and HBsAg in acute hepatitis B patients with and without coinfection by other hepatitis viruses. *J Med Virol*. 69: 313-23, 2003.
- 55 CHUTTANI, H. K. Follow-up study of cases from the Delhi epidemic of infectious hepatitis of 1955-6. *Br Med J*. 2: 676-679, 1966.
- 56 COLE, S. M.; GOWANS, E. J.; MACNAUGHTON, T. B.; HALL, P. D.; BURREL, C. J. Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis Delta virus antigen. *Hepatology*. 13: 845-851, 1991.
- 57 CONJEEVARAN, H. S.; DI BISCERGLIE, A. M. Natural history of hepatitis D. In: ZUCKERMAN, A. J.; THOMAS, H. C. (Ed.). *Viral hepatitis*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1993. p. 341-350.
- 58 CORTESÃO, J. *O Tratado de Madrid*. Brasília, Senado Federal, 2001.
- 59 COSTA, E. A. Febre Negra do rio Purus: Boca do Acre. *Gaz Med Bahia*. 3: 148-175, 1970.
- 60 CRESPO, J.; FABREGA, E.; CASAFORT, F.; RIVERO, M.; HERAS, G.; et al. Severe clinical course of new hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 5: 175-183, 1999.
- 61 CUNHA, E. *À margem da história*. São Paulo: Martins Fontes, 1999. 209 p.
- 62 CZAJA, A.J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 28: 360-365, 1998.
- 63 D'AVIS, J. A. *El estado boliviano y la unidad peruana*. Cochabamba: [s.n.], 1944.
- 64 DAVIS, G. Treatment of acute and chronic hepatitis C. *Clin Hepatol*. 1: 615-630, 1997.

- 65 DEGOS, F.; LUGASSY, C.; DEGOTT, C.; DEBURE, A.; CARNOT, F.; et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterol.* 94:151-156, 1998.
- 66 DEINHARDT, F.; HOLMES, A.; W.; CAPPS, R. B.; POPPER, H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *J Exp Med.* 125: 673-688, 1967.
- 67 DIÁRIO DE NOTÍCIAS. Manaus, 24 jan. 1900. Reportagem sobre Luiz Galvez.
- 68 DIAS, L. B. Hepatites na Amazônia. *Rev Para Med.* 3: 7-21, 1981.
- 69 _____.; MORAES, M. A. P. Hepatite de Lábrea. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 15: 86-93, 1973.
- 70 DIENSTAG, J. L. Non-A, non-B hepatitis: recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterol.* 85: 439-462, 1983.
- 71 _____.; PERRILLO, R. P.; SCHIFF, E. R.; BARTHOLOMEU, M.; VICARY, C.; et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med.* 333: 1657, 1995.
- 72 DIENSTAG, J. L.; HOKE, J. F.; ROSOW, C. E.; MICHALOWSKI, P.; CONNORS, P. M.; et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis. *Hepatology.* 24: 188, 1996.
- 73 DIENSTAG, J. L.; SCHIFF, E. R.; WRIGHT, T. L.; PERRILLO, R. P.; HANN, H. W.; et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med.* 341: 1256-1263, 1999.
- 74 DINOLFO, L.; ABATE, M. L.; BERTOLO, P.; BOSIO, P.; ROSINA, F.; et al. Detection of hepatitis D virus RNA in serum by a reverse transcription, polymerase chain reaction-based assay. *Int J Clin Lab Res.* 25: 35-39, 1995.
- 75 DODSON, S. F.; ISSA, S.; ARAYA, V.; GAYOWSKI, T.; PINNA, A.; et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation.* 64: 1582-1584, 1997.

- 76 DUSHEIKO, G.; SCHMILOVITZ-WEISS, H.; BROWN, D.; McOMISH, F.; YAP, P. L.; et al. Hepatitis C viral genotype: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*, 19: 1113-1118, 1994.
- 77 ERHARDT, A.; KNUTH, R.; SAGIR, A.; KIRSCHBERG, O.; HEINTGES, T.; et al. Socioepidemiological data on hepatitis Delta in a German university clinic: increase in patients from Eastern Europe and the former Soviet Union. *Z Gastroenterol*. 41: 523-526, 2003.
- 78 FAGAN, E. A.; HARRISON, T. J. Exclusion in liver by polymerase chain reaction of hepatitis B and C viruses in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol*, 4: 587-591, 1994.
- 79 FARCI, P.; MANDAS, A.; COIANA, A.; LAI, M. E.; DESMET, V.; et al. Treatment of chronic hepatitis D with IFN alpha-2a. *N Engl J Med*. 330: 88-94, 1994.
- 80 FAVOROV, M. O.; KHUDYAKOV, Y. E.; FIELDS, H. A.; KHUDYAKOVA, N. S.; PADHY, E. N.; et al. Enzyme immunoassays for the detection antibody to hepatitis E virus based on synthetic peptides. *J Virol Methods*, 46: 237-250, 1994.
- 81 FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELL, R. H. Hepatitis A: detection by immuno electron microscopy of viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 182: 1026-1028, 1973.
- 82 FERRARI, C.; PENNA, A.; BERTOLETTI, A.; CAVALLI, A.; VALLI, A.; et al. Cellular immunoresponse to hepatitis B virus encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*. 145: 3442-3449, 1990.
- 83 FIRESTONE, H. S. *It's history and development*. [S.l.] : Arkron, 1922.
- 84 _____. *Rubber history and its development*. [S.l.] : Arkron, 1922.
- 85 FISCHER, H. P.; WILLSCH, E.; BIERHOFF, E.; PFEIFER, U. Histopathological findings in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 24: 35-42, 1996.
- 86 FONSECA, J. C. Hepatite D. *Rev Soc Bras Med Trop*. 35: 181-90, 2002
- 87 _____. Hepatite Delta. In: FONSECA, J. C. F. (Ed.). *Hepatite Delta*. Manaus: Imprensa Universitária, 1993, p. 1-66.

- 88 GAETA, G. B.; STROFFOLINI, T.; CHIARAMONTE, M.; ASCIONE, T.; STORNAIUOLO, G.; et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology*. 32: 824-827, 2000.
- 89 GARRIPOLI, A.; DI MARCO, V.; COZZOLONGO, R.; COSTA, C.; SMEDILE, A.; et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver*. 14: 154-157, 1994.
- 90 GASPAR, A. M. C.; YOSHIDA, C. F. T. Geographic distribution of HBsAg subtypes in Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 82: 253-258, 1987.
- 91 GERBER, M. A.; THUNG, S. N. Pathology of acute and chronic hepatitis. In: *AASLD postgraduate course on viral hepatitis A-F*. Chicago: [s.n], 1994, p. 29-40.
- 92 GERIN, J. L. Hepatitis D Virus. In: *AASLD posgraduated course*. [S.l.], 1994. p. 175-183.
- 93 GHUMAN, H. K.; KAUR, S. Delta Hepatitis. *Indian J Pediatr*. 62: 691-693, 1995.
- 94 GOLDMAN, Lee; BENNET, J. Claude (Ed.) *Tratado de Medicina Interna*. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- 95 GREEVE, M.; FERREL, L.; KIM, M.; COMBS, C.; ROBERTS, J.; et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology*. 4: 593-598, 1993.
- 96 GUTT, R. W. Old or new? Remarks on psychotherapy in ancient times. *Arch Hist Med*. 40: 89-95, 1977.
- 97 HADLER, S. C.; ALCALÁ DE MONZÓN, M.; RIVERO, D.; PEREZ, M.; BRACHO, A.; et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela. *Am J Epidemiol*. 136: 1507-1516, 1992.
- 98 HADZIYANNIS, S. J. Natural course and therapy of anti-HBe positive chronic hepatitis B. In: ARROYO, V.; JAUME, B.; MIQUEL, B.; et al (Ed.). *Therapy in liver diseases: the pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson, 1997, p. 301.
- 99 HAVENS, W. P. Period of infectivity of patients with experimentally induced infectious hepatitis. *J Exp Med*. 83: 251-258, 1946.

- 100 HAY, J. E.; CZAJA, A. J.; RAKELA, J.; LUDWIG, J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology*. 2: 193-197, 1989.
- 101 HEIJTINK, R. A.; KRUINING, J.; HONKOOP, P.; KUHNS, M. C.; HOP, W. C.; et al. Serum HBcAg quantitation during antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 53: 282-287, 1997.
- 102 HOOFNAGLE, J. H. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Hepatology*. 26: 15-20, 1997.
- 103 _____. Therapy of viral hepatitis. *Digestion*. 59: 563-578, 1998.
- 104 _____. CARITHERS, R. L. Jr; SHAPIRO, C.; ASCHER, N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 21: 240-252, 1995.
- 105 HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Sem Liv Dis*. 11: 73-83, 1991.
- 106 IVANIUSHINA, V.; RADJEF, N.; ALEXEEVA, M.; GAULT, E.; SEMENOV, S.; et al. Hepatitis Delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J Gen Virol*. 82: 2709-2718, 2001.
- 107 JONES, E. A.; SCHAFER, D. F. Fulminant hepatic failure. In: ZAKIM, D.; BOYER, T. D. (Ed). *Hepatology: a text-book of liver disease*. 2nd ed. Philadelphia, Pa; WB Saunders Co, 1990. p. 460-492.
- 108 KANEKO, S.; FEINSTONE, S. M.; MILLER, R. H. Rapid and sensitive method for the detection of serum hepatitis B virus DNA using the polymerase chain reaction technique. *J Clin Microbiol*. 27: 1930-1933, 1989.
- 109 _____. UNOURA, M.; KOBAYASHI K.; et al. Detection of serum hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86: 312-316, 1989.
- 110 KAO, J. H. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of déjà vu? *J Gastroenterol Hepatol*. 17: 113-115, 2002.
- 111 KAO, J. H.; CHEN, P. J.; LAI, M. Y.; CHEN, D. S. Hepatitis D virus genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and lack of correlation with hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol*. 40: 3047-3049, 2002.

- 112 KARAYIANNIS, P.; MCGARVEY, M. J. The GB hepatitis viruses. *J Vir Hepatol*, 2: 221-226, 1995.
- 113 KAWAI, H.; FEINSTOENE, S. Acute viral hepatitis. In: Mandell, G.; Benett, J.; Dolin, R. (Ed.). *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. v.1, p. 1279-1297.
- 114 KNOWLES, L. C. A. *O desenvolvimento econômico durante o século XIX*. Coimbra: Coimbra Ed., 1947.
- 115 KORETZ, R. L. Acute hepatitis: single papers two reelers. In: GIYNICK, G. (Ed). *Current hepatology*. St Louis: Mosby Inc, 1994. p. 1-42.
- 116 KRAWCZYNSKI, K. B. D. W. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis*. 159: 1042-1049, 1989.
- 117 ____; SJOGREN, M. Hepatitis E. In: *Postgraduated Course, Annual Meeting of the AASLD.*, Ed. Chicago, p. 69-78, 1994.
- 118 KROGSGAARD, K.; MARCELLIN, P.; TREPO, C.; BERTHELOT, P.; SANCHEZ-TAPIAS, J. M.; et al. Prednisone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 25: 803-813, 1996.
- 119 KRUGMAN, S. Viral hepatitis A, B, C, D and E infection. *Ped Ver*. 13: 203-212, 1992.
- 120 KUO, G.; CHOO, Q. L.; ALTER, H. J.; GITNICK, G. L.; REDEKER, A. G.; et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 224: 362-364, 1989.
- 121 KUWADA, S. K.; PATEL, V. M.; HOLLINGER, F. B.; LIN, H. J.; YARBOUGH, P. O.; et al. Non-A, non-B fulminant hepatitis is also non-E and non-C. *Am J Gastroenterol*. 89: 57-61, 1994.
- 122 KWOK, S.; HIGUSHI, R. Avoiding false positives with PCR. *Nature*. 339: 237-238, 1989.
- 123 LAI, C. L.; CHIEN, R. N.; LEUNG, N. W.; CHANG, T. T.; GUAN, R.; et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 339: 61-68, 1998.

- 124 LANGON, T.; FILLON, S.; PICHOU, C.; HANTZ, O.; TREPO, C.; et al. Analysis of a hepatitis Delta virus isolate from the Central African Republic. *Res Virol.* 149: 171-85, 1998.
- 125 LAU, D. T.; DOO, E.; PARK, Y.; KLEIMER, D. E.; SCHMID, P.; et al. Lamivudine for chronic Delta hepatitis. *Hepatology* 30: 546-549, 1999.
- 126 ____; KLEIMER, D. E.; PARK, Y.; DI BISCEGLIE, A. M.; HOOFNAGLE, J. H. Resolution of chronic Delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterol.* 117: 1229-1333, 1999.
- 127 LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 337: 1733, 1997.
- 128 LESBORDES, J. L.; RAVISSE, P.; GEORGES, A. J.; CHEVALLIER, P.; PICHOU, C.; et al. Studies on the role of HDV in an outbreak of fulminant hepatitis in Bangui (Central African Republic). *Prog Clin Biol Res.* 234: 451-459, 1987.
- 129 ____; RAVISSE, P.; GEORGES, A. J.; BEUZIT, Y.; AVE, P.; et al. Role of Delta viruses in fulminating hepatitis in Central Africa. *Ann Intern Med.* 138: 199-201, 1987.
- 130 LIAW, Y. F.; LEUNG, N. W.; CHANG, T. T.; GUAN, R.; TAI, D. I.; NG, K. Y.; et al. Two-year lamivudine therapy in chronic hepatitis B with infection: results of a placebo-controlled multicentre study in Asia. *Gastroenterol.* 119: 172-80, 2000.
- 131 ____; CHIEN, R. N.; YEH, C. T.; TSAI, S. L.; CHU, C. M. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology.* 30: 567-572, 1999.
- 132 LIN, S. M.; SHEEN, I. S.; CHIEN, R. N.; CHU, C. M.; LIAW, Y. F. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis virus infection. *Hepatology.* 29: 971-975, 1999.
- 133 LOK, A. S. Epidemiology and clinical significance of HBV genotypes. In: *International Symposium on Hepatology & Annual Scientific Meeting*, 14, 2001, Hong Kong.
- 134 ____; AKARCA, U.; GREENE, S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91: 4077-4081, 1994.

- 135 _____. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J. Hepatol.* 32: 89-97, 2000.
- 136 LUSCOMBE, C. A.; LOCARDI, A. S. The mechanism of action of antiviral agents in chronic hepatitis B. *Viral HEP. Vir Hep Rev.* 2: 1-35, 1996.
- 137 LYRA, L. Hepatitis A, B, C, D, E. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. (Ed.). *Gastroenterologia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. v. 2, p. 1266-1286.
- 138 MADEJÓN, A.; BARTOLOMÉ, J.; CARREÑO, V. In vitro inhibition of the hepatitis Delta virus replication mediated by interferon and trans-ribozyme or antisense probes. *J Hepatol.* 29: 385-393, 1998.
- 139 MAGNIUS, L. O.; NORDER, H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology.* 38: 24-34, 1995.
- 140 MANOCK, S. R.; KELLEY, P. M.; HYAMS, K. C.; DOUCE, R.; SMALLIGAN, R. D.; et al. An outbreak of fulminant hepatitis Delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 63: 209-13, 2000.
- 141 MARCELLIN, P.; CASTELNAU, C. Co-infection et sur-infection par le virus Delta. *Journée d'actualités en Hépatogastroentérologie*, Paris, 8 oct. 1999. Disponível em: <http://www.bmlweb.org/glaxo9914.html>. Acesso em: 16 jul. 2003.
- 142 _____. Hepatitis B genetic variability. In: *Hepatitis B Consensus Conference*, EASL, Geneva, p. 1-3, 2002.
- 143 MCGUINNESS, P. H.; BISHOP, G. A.; LIEN, A.; WILEY, B.; PARSONS, C.; McCAUGHAN, G. W. Detection of serum hepatitis C virus RNA in HCV antibody-seropositive volunteer blood donors. *Hepatology.* 18: 485-489, 1993.
- 144 MCGUINNESS, S. Acute yellow atrophy. *Edimburg Med J.* 15: 208-215, 1918.
- 145 McHUTCHISON, J. Current status of treatment options for viral hepatitis. In: *AASLD. Postgraduated Course Syllabus*. [S.l.], 1999. p. 186-201.
- 146 MEDINA, M. de; SCHIFF, E. R. Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Liver Dis.* 15: 33-40, 1995.

- 147 MELNICK, J. L. Structure and classification of viruses. In: BELSHE, R. B. (Ed.) *Textbook of human virology*. 2nd. ed., St. Louis: Mosby, 1991. p. 1-10.
- 148 MENG, J. Neutralization of different geographic strains of the hepatitis E virus with anti-hepatitis E virus-positive serum samples obtained from different sources. *Virology*. 249: 316-324, 1998.
- 149 MONJARDINO, J. Replication of hepatitis Delta virus. *J Vir Hepatol*. 3: 163-166, 1996.
- 150 MORALEDA, G.; SAPUTELLI, J.; ALDRICH, C. E.; AVERETT, D.; CONDREAY, L.; et al. Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol*. 71: 9392, 1997.
- 151 MOUSSALI, J.; OPOLON, P.; POUNARD, T. Management of hepatitis C. *J Vir Hepatol*. 5: 73-82, 1998.
- 152 MYERS, T. P. Isolation and ceramic change: a case from the Ucayali River, Peru. *World Arqueol*. 7, 1976.
- 153 NAKANO, T.; SHAPIRO, C. N.; HADLER, S. C.; CASEY, J. L.; MIZOKAMI, M.; et al. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. *J Gen Virol*. 82: 2183-2189, 2001.
- 154 NEEF, J. R.; GELLIS, S. S.; STOKES, J. Homologers (serum) hepatitis, and infectus (epidemic) hepatitis: studies of volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. *Am J Med*. 1: 3-22, 1946.
- 155 NIEDERAU, C.; HEINTGES, T.; LANGE, S.; GOLDMANN, G.; NIEDERAU, C. M.; et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 334: 1422-1427, 1996.
- 156 NIRO, G. A.; SMEDILE, A.; ANDRIULLI, A.; RIZZETTO, M.; GERIN, J. L.; et al. The predominance of hepatitis Delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology*. 25: 728-724, 1997.
- 157 NORMANDO, J. F. *Evolução econômica do Brasil*. São Paulo: Nacional, 1939. 313 p.
- 158 NORONHA, J. M. de. *Roteiro da viagem da cidade do Pará até as últimas colônias do sertão da província*. Pará: Typographia de Santos & Irmãos, 1862.

- 159 PAIVA, M. C. et al. Estudo da coagulação em um caso de hepatite de Lábrea. *Rev Soc Bras Med Trop.* 17: 37- 40, 1984.
- 160 PARANÁ, R. *Parecer Técnico no Programa Nacional de Hepatites Virais do Ministério da Saúde.* Brasília, Ministério da Saúde, 2003 (dados não publicados).
- 161 _____. Tratamento da hepatite B. *Biblioteca Hepatite*, vol. 1, Permanyer, Barcelona (ed.), 2001.
- 162 _____.; GERARD, F.; LESBORDES, J. L.; PICHOU, C.; VITVITSKY, L.; et al. Serial transmission of spongocytic hepatitis to woodchucks (a possible association with a specific Delta strain). *J Hepatol.* 22: 468-73, 1999.
- 163 _____.; VITVITSKY, L.; TREPO, C.; ANDRADE, Z.; COTRIM, H. P.; SILVA, L.; SILVA, F.; OLIVEIRA, I. R.; LYRA, L. Acute sporadic non A non B hepatitis in Salvador-BA. etiology and natural history. *Hepatology.* 30: 289-294, 1999.
- 164 _____.; LYRA, L.; TREPO, C. Intravenous vitamin complexes used in sporting activities and transmission of HCV in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 94: 857-858, 1999.
- 165 _____.; VITVITSKI, L.; ANDRADE, Z.; TREPO, C.; COTRIM, H.; et al. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. *Hepatology.* 30: 289-293, 1999.
- 166 _____.; ANDRADE, Z.; FREITAS, L. A. R.; COTRIM H.; LYRA, L.; et al. Etiology of acute sporadic viral hepatitis in Brazil. *J Hepatol.* 4: 22-484, 1995.
- 167 _____.; ANDRADE, Z.; FREITAS L. A. R.; COTRIM H.; LYRA L.; et al. Natural history of acute sporadic hepatitis C in Bahia, Brazil. *Hepatology.* 26: 465A, 1997.
- 168 PAULA, V. S. de; ARRUDA, M. E.; VITRAL, C. L.; GASPAR, A. M. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western region of the Brazilian Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 96: 1123-8, 2001.
- 169 PELLETIER M.; DELAUNAY, A. Effect exerted by a histone fraction (P II) on the formation of antibodies. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D.* 266: 1540-1542, 1968.
- 170 PENNA, G. O. *Hepatite de Lábrea.* Belém; 1984. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal do Pará.

- 171 PERRILLO, R. P. Chronic hepatitis B: problem patients (including patients with decompensated disease). *J Hepatol.* 22: 45-48, 1995.
- 172 ____; SCHIFF, E. R.; DAVIS, G. L.; BODENHEIMER, H. C. Jr.; LINDSAY, K.; et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Eng J Med.* 323: 295-301, 1990.
- 173 ____; REGENSTEIN, F. G.; PETERS, M. G.; DESCHRYVER-KECSKEMETI, K.; BODICKY, C. J.; et al. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 109: 95-100, 1988.
- 174 ____; MASON, A. L. Therapy for hepatitis B virus infection. *Clinics Gastroenterol Clin North Am.* 23: 581-602, 1994.
- 175 PINHO, J. R. R.; BASSIT, L.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A. Estrutura dos vírus das hepatites. In: SILVA, L. C. *Hepatites agudas e crônicas*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1995. cap. 2, p. 9-25.
- 176 PIPER-JENKS, N.; HOROWITZ, H. W.; SCHWARTZ, E. Risk of hepatitis and infection to travelers. *J Travel Med.* 7: 194-199, 2000.
- 177 POLISH L. B.; GALLAGHER, M.; FIELDS, H. A.; HADLER, S. C. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Ver.* 6: 211, 1993.
- 178 POYNARD, T.; MARCELLIN, P.; LEE, S. S.; NIEDERAU, C.; MINUK, G. S.; et al. Randomized trials of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 352: 1426-1432, 1998.
- 179 PRINCE, A. M. Prevalence of serum hepatitis antigen (SH) in different geografic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 19: 872-879, 1970.
- 180 PROVOST, P. J.; ITTENSOHN O. L.; VILLAREJOS, V. M.; HILLEMANN, M. R. A specific complement-fixation test for human hepatitis A employing CR326 virus antigen. *Diagnosis and Epidemiology. Proc Soc Exp Biol Med.* 148: 962, 1975.

- 181 PROVOST, P. J.; HILLEMANN, M. R. An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver. *Proc Soc Exp Biol Med.* 159: 201-203, 1978.
- 182 _____. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med.* 160: 213-221, 1979.
- 183 PUOTI, M.; ROSSI, S.; FORLEO, M. A.; ZALTRON, S.; SPINETTI, A.; et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2b in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol.* 29: 45-52, 1998.
- 184 PURCELL, R. H.; TICEHURST, J. R. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: epidemiological and clinical characteristics. In: ZUCKERMAN, A. (Ed.). *Viral hepatitis and liver disease.* New York: A.R. Liss, 1988.
- 185 QUINTERO, A.; UZCATEGUI, N.; LOUREIRO, C. L.; VILLEGAS, L.; ILLARRAMENDI, X.; et al. Hepatitis Delta virus genotypes III and I circulate associated with hepatitis B virus genotype F in Venezuela. *J Med Virol.* 64: 356-359, 2001.
- 186 RADJEF, N.; IVANIUSHINA, V.; ALEXEEVA, M.; GAULT, E.; SEMENOV, S.; et al. Hepatitis D virus (HDV) genome analysis from Africa suggest the existence of more than three worldwide genotypes. *J Hepatol.* 34: 120, 2001.
- 187 REINUS, J. F.; LEIKEN, E. L. Viral hepatitis in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 3: 115-130, 1999.
- 188 RIBEIRO, L. C.; SOUTO, F. J. Hepatitis Delta in the State of Mato Grosso, Brazil: report of 5 cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 33: 599-602, 2000.
- 189 RIVET, P. & TASTEVIN, C. Affinités du Maku et du Puinave. *J Soc Am.* 12, 1920.
- 190 REYES, G. R. Hepatitis E virus: molecular biology and emerging epidemiology. In: *Prog Liver Dis.* 11: 203-211, 1993.
- 191 RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; ARICO, S.; CRINELO, O.; TREPO, C.; et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut.* 18: 997-1003, 1977.

- 192 ____; PONZETTO, A.; FORZANI, I. Hepatitis Delta: the virus and disease. *J Hepatol.* 11: 145-148, 1990.
- 193 ____; VERME, G.; RECCHIA, S.; BONINO, F.; FARCI, P.; et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of Delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med.* 98: 437, 1983.
- 194 ROBINSON, W.S. Viral hepatitis. In: ZAKIN, D.; BOYER, T. D. (Ed.). *Hepatology.* Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- 195 RODRIGUEZ-FRIAS, F.; BUTI, M.; JARDI, R.; COTRINA, M.; VILADOU, L.; et al. Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. *Hepatology.* 22: 1641-1647, 1995.
- 196 ROGGENDORF, M.; LU, M.; MEISEL, H.; RIFFELMANN, M.; SCHREIER, E.; et al. Rational use of diagnostic tools in hepatitis C. *J Hepatol.* 24: 26-34, 1996.
- 197 ROSEMBERG, P. M.; DIENSTAG, J. L. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis the D virus infection. *Clin Liver Dis.* 3: 349-360, 1999.
- 198 SAHAL, E. M. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterol.* 114: 988-995, 1998.
- 199 SANGER, F.; NICHLEN, S.; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci.* 74: 5463-5465, 1997.
- 200 SANTOS, J. B. *Febre negra na região de Lábrea, Amazonas: estudos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos.* Brasília, 1978. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília.
- 201 SCHIFF, E.; CIANCIARA, J.; KOWDLEY, K. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine nonotherapy in controlled phase II and III trials. *Hepatology,* 28:163, 1998.
- 202 SCHIFF, E. DIENSTAG, J. L.; KARAYALCIN, S.; GRIMM, I. S.; PERRILLO, R. P.; et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B two previously failed interferon therapy. *Hepatology.* 28: 388, 1998.

- 203 SEEFF, L. B. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in health young adults. *Ann Intern Med.* 132: 105-111, 2000.
- 204 _____. The gold standard serologic marker for hepatitis B virus infectivity. *Hepatology*, 8 (6):1711-1713, 1988.
- 205 _____. The natural history of hepatitis C virus infection, *Clin Hepatol.* 1: 587-602, 1987.
- 206 SHAPIRO C. N. Epidemiology of viral hepatitis. In: *Postgraduated Course Annual Meeting of the AASLD*, 45. Chicago: [s.n], 1994, p.1-14
- 207 SILVA, L. C. da; PINHO, J. R.; SITNIK, R.; FONSECA, L. E. da; CARRILHO, F. J. Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 36: 476-485, 2001.
- 208 SILVA, L.; PARANÁ, R.; MOTA, E.; COTRIM, H.; BOENNEC-McCURTEY L. M.; et al. Prevalência de anti-VHC na população urbana e rural do nordeste do Brasil. *Arq. Gastroenterol.* 5: 6, 1995.
- 209 SITNIK, R. *Padronização de reações de seqüenciamento para caracterização de vírus da Hepatite B: genótipos, subtipos, mutantes na região pré-core, promotor basal do core, epitopo "a" e resistência aos antivirais.* São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 210 SJOGREN, M. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 23: 457-478, 1994.
- 211 SMEDILE, A.; RIZZETTO, M.; GERIN, J. L. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Prog Liver Dis.* 12: 157-175, 1994.
- 212 SOCAL, E.; ROBERTS, E. A.; MIELI-VERGANI, G.; MCPHILLIPS, P.; JOHNSON, M.; et al. Dose finding and safety of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 28: 388, 1998.
- 213 SOUTO, F. J.; FONTES, C. J.; GASPAR, A. M.; PARANÁ, R.; LYRA, L. G. Concomitant high prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis B virus markers in a small village of the Amazon region, Mato Grosso State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* May-Jun; 38(3): 221-3, 1996.

- 214 SPIX, J. B. Von; MARTIUS, K. F. P. Von. *Viagem pelo Brasil: 1817-1820*. 2. ed. São Paulo: Melhoramentos, 1938.
- 215 SQUADRITO, G.; ORLANDO, M. E.; CACCIOLA, I.; RUMI, M. G.; ARTINI, M.; et al. Long-term response to interferon alpha is unrelated to interferon sensitivity determining region variability in patients with chronic hepatitis C virus-1b infection. *J Hepatol*. 30: 1023-1027, 1999.
- 216 SUMI, H.; YOKOSUKA, O.; SEKI, N.; ARAI, M.; IMAZEKI, F.; et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Vir Hepatol*. 37: 19-26, 2002.
- 217 TANG, J. R.; HANTZ, O.; VITVITSKI, L.; LAMELIN, J. P.; PARANÁ, R.; et al. Discovery of a novel point mutation changing the HDAg expression of a hepatitis Delta virus isolate from Central African Republic. *J Gen Virol*. 74: 1827-1835, 1993.
- 218 TASSOPOULOS, N. C. Role of hepatitis C virus in acute non-A, non-B hepatitis in Greece: a 5-year prospective study. *Gastroenterol*. 3: 969-972, 1992.
- 219 ____; VOLPES, R.; PASTORE, G.; HEATHCOTE, J.; BUTO, M.; et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B and antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology*. 29: 889-896, 1999.
- 220 TAVARES-NETO, J.; ALMEIDA, D.; SOARES M. C. P.; UCHOA, R.; VIANA, S.; et al. Serological prevalence of hepatitis B virus before and after the vaccination programme in natives from Rio Branco city (Acre), Amazon (Brazil). *Bras J Infect Dis*, in press, 2003.
- 221 TAYLOR, J. M. Replication of human hepatitis Delta virus: recent developments. *Trends Microbiol*. 11: 185-190, 2003.
- 222 TIBBS, C. Methods of transmission of hepatitis C. *J Vir Hepatol* 2: 113-119, 1995.
- 223 TICEHURST, J. R.; RACANIELLO, V. R.; BAROUDY, B. M.; BALTIMORE, D.; PURCELL, R. M.; et al. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. *Proc Natl Acad Sci*. 80: 5885-5889, 1983.

- 224 TISONE, G.; LARIA, G.; ORLANDO, G.; PISANI, F.; PALMIERI, G.P.; et al. Effect of steroids amount on hepatitis C recurrence following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 31: 3167-3168, 1999.
- 225 TOCANTINS, L. *Formação histórica do Acre*. 4. ed. Brasília: Senado Federal, 2001. v. 1.
- 226 TORRES, A.; KRILOV, L. R.; JACOBSON, J. M.; KELLY, K. J.; HAVENS, P. L. Reduced environmental exposure to aerosolized ribavirin using a simple containment system. *Pediatr Infect Dis J.* 10: 217-221, 1991.
- 227 TREPO, C.; LINDBERG, J. Non-A non-B hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 77: 75-92, 1982.
- 228 VELASQUEZ, O.; STETLER, H. C.; AVILA, C.; ORNELAS, G.; ALVAREZ, C.; et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico. *JAMA.* 263: 13281-13285, 1990.
- 229 WAI, T. C.; CHU, C. J.; HUSSAIN, M.; LOK, A. S. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology.* 36: 1425-1430, 2002.
- 230 WOLF, R.; HOWARD, R. *Rubber: a history of glory and greed*. New York: Covici Fried, 1936.
- 231 WOLTERS, L. M.; Van NUNEN, A. B.; HONKOOP, P.; VOSSEN, A. C.; NIESTERS, H. G. et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with hepatitis D virus. *J Vir Hepatol.* 7: 428-434, 2000.
- 232 WONG, B. C. Y. Incidence of hepatitis A to E in Hong Kong: a prospective study. *Hepatology.* 20: 414, 1994.
- 233 WONG, D. K.; CHEUNG, A. M.; O'ROURKE, K.; NAYLOR, C. D.; DETSKY, A. S.; et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 119: 312-323, 1993.

- 234 WU, J. C.; CHEN, C. M.; SHEEN, I. J.; LEE, S. D.; TZENG, H. M.; et al. Evidence of transmission of hepatitis Delta virus to spouses from sequence analysis of the viral genome. *Hepatology*. 22: 1656-1660, 1995.
- 235 _____.; CHOO, K. B.; CHEN, C. M.; CHEN, T. Z.; HUO, T. I.; et al. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*. 346: 939-941, 1995.
- 236 XIONG, X.; FLORES, C.; YANG, H.; TOOLE, J. J.; GIBBS, C. S. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology*. 28: 1669, 1998.
- 237 ZHANG, X.; ZOULIM, F.; HABERSETZER, F.; XIONG, S.; TREPO, C. Analysis of hepatitis B viral genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 48: 8-16, 1996.
- 238 ZHANG, Y. Y.; TSEGA, E.; HANSSON, B. G. Phylogenetic analysis of hepatitis D viruses indicating a new genotype I subgroup among African isolates. *J Clin Microbiol*. 34: 3023-30, 1996.
- 239 ZOULLIM, F.; HAEM, J.; AHMED, S. S.; CHOSSEGROS, P.; HABERSETZER, F.; et al. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients. *J Vir Hepatol*. 5: 193-198, 1998.
- 240 ZUCKERMAN, A. J. Hepatitis-B vaccine: safety criteria and non-B infection. *Lancet*. 1 (7974): 1396-1397, 1976.
- 241 _____. The new GB hepatitis viruses. *Lancet*. 345(8963): 1453-1454, 1995.

ANEXOS

Anexo I

População Indígena Aldeada do Estado do Acre (2001)

Município	Aldeia	Etnia	Nº pessoas	Homens	Mulheres
Assis Brasil	Aldeia dos Patos	Jaminawa	22	11	11
Assis Brasil	Ananais	Jaminawa	204	102	102
Assis Brasil	São Lourenço	Jaminawa	170	81	89
Assis Brasil	Três Cachoeiras	Jaminawa	90	51	39
TOTAL			486	245	241
Cruzeiro do Sul	Novo Acordo	Arara	37	22	15
TOTAL			37	22	15
Feijó	Alto Bonito	Kampa	44	24	20
Feijó	Bananeira	Kampa	76	29	47
Feijó	Califórnia	Kulina	79	42	37
Feijó	Cardoso	Shanenawa	42	24	18
Feijó	Côco Açu	Kampa	54	25	29
Feijó	Formoso	Kaxinawá	120	61	59
Feijó	Igarapé do Anjo	Kulina	70	37	33
Feijó	Limoeiro	Kulina	31	16	15
Feijó	Maranowa	Kulina	25	12	13
Feijó	Morada Nova	Shanenawa	198	105	93
Feijó	Nova Esperança	Kaxinawá	39	20	19
Feijó	Nova Olinda	Kaxinawa	127	62	65
Feijó	Nova Vida	Shanenawa	65	36	29
Feijó	Paredão	Kaxinawá	67	31	36
Feijó	Paroá	Kaxinawá	435	240	195
Feijó	Pupunha	Kaxinawá	35	18	17
Feijó	Sete Voltas	Kampa	51	28	23
Feijó	Simpatia	Kampa	101	65	36
Feijó	Terra Nova	Kulina	28	11	17
TOTAL			1.687	886	801
Jordão	Altamira	Kaxinawá	74	46	28
Jordão	Alto do Bode	Kaxinawá	92	48	44
Jordão	Área Urbana	Kaxinawá	33	19	14
Jordão	Belo Monte	Kaxinawá	92	43	49
Jordão	Boa Esperança	Kaxinawá	170	90	80
Jordão	Boa Vista	Kaxinawá	184	98	86
Jordão	Bom Jardim	Kaxinawá	41	23	18
Jordão	Bondoso	Kaxinawá	33	17	16
Jordão	Canafista	Kaxinawá	84	42	42
Jordão	Independência	Kaxinawá	54	28	26
Jordão	Natal	Kaxinawá	87	48	39
Jordão	Nova Aliança	Kaxinawá	59	30	29
Jordão	Nova Empresa	Kaxinawá	177	96	81
Jordão	Nova Esperança	Yauanawá	306	151	155
Jordão	Novo Segredo	Kaxinawá	60	31	29
Jordão	São Joaquim	Kaxinawá	56	28	28
Jordão	Três Fazendas	Kaxinawá	127	58	69
TOTAL			1.729	896	833
Mâncio Lima	Barão	Poyanawa	219	119	100
Mâncio Lima	Ipiranga	Poyanawa	161	85	76
Mâncio Lima	Meia Dúzia	Nukini	116	69	47
Mâncio Lima	República	Nukini	330	186	144
TOTAL			826	459	367

Município	Aldeia	Etnia	Nº pessoas	Homens	Mulheres
Manoel Urbano	Apuí	Kulina madija	43	21	22
Manoel Urbano	Boca/Chandles	Kulina madija	28	12	16
Manoel Urbano	Santa Julia	Kulina madija	105	49	56
Manoel Urbano	Santo Amaro	Kulina madija	27	16	11
TOTAL			203	98	105
Marechal Thaumaturgo	Amônia	Ashaninka	36	18	18
Marechal Thaumaturgo	Apiwtxa	Ashaninka	307	157	150
Marechal Thaumaturgo	Boca do Breu	Ashaninka	13	4	9
Marechal Thaumaturgo	Bom Futuro	Jaminawa	18	9	9
Marechal Thaumaturgo	Buriti	Kaxinawá	41	23	18
Marechal Thaumaturgo	Buritizal	Arara	64	35	29
Marechal Thaumaturgo	Cruzeirinho	Kaxinawá	42	22	20
Marechal Thaumaturgo	Jacobina	Kaxinawá	44	21	23
Marechal Thaumaturgo	Japiim	Kaxinawá	73	38	35
Marechal Thaumaturgo	Nova Vida	Ashaninka	66	37	29
Marechal Thaumaturgo	São Sebastião	Jaminawa	28	18	10
Marechal Thaumaturgo	Vida Nova	Kaxinawá	101	50	51
TOTAL			833	432	401
Porto Walter	Foz do Nilo	Arara	107	57	50
Porto Walter	Raimundo do Vale	Arara	134	71	63
TOTAL			241	128	113
Rodrigues Alves	Igarapé Preto	Jaminawa	104	64	40
TOTAL			104	64	40
Santa Rosa do Purus	Canamary	Kulina	86	38	48
Santa Rosa do Purus	Carolina	Kulina	36	17	19
Santa Rosa do Purus	Dois Irmãos	Kaxinawá	42	21	21
Santa Rosa do Purus	Ipiranga Nova	Kulina	62	33	29
Santa Rosa do Purus	Maloca	Kulina	34	21	13
Santa Rosa do Purus	Maronawa	Kulina	83	37	46
Santa Rosa do Purus	Morada Nova	Kaxinawá	72	44	28
Santa Rosa do Purus	Nazaré	Kulina	51	25	26
Santa Rosa do Purus	Nova Aliança	Kaxinawá	206	98	108
Santa Rosa do Purus	Nova Fortaleza	Kaxinawá	37	20	17
Santa Rosa do Purus	Nova Fronteira	Kaxinawá	129	69	60
Santa Rosa do Purus	Nova Moema	Kaxinawá	104	59	45
Santa Rosa do Purus	Nova Vida	Kaxinawá	23	9	14
Santa Rosa do Purus	Novo Lugar	Kaxinawá	100	52	48
Santa Rosa do Purus	Novo Marinho	Kaxinawá	120	66	54
Santa Rosa do Purus	Novo Recreio	Kaxinawá	149	71	78
Santa Rosa do Purus	Palmari	Kulina	10	7	3
Santa Rosa do Purus	Paxiúba	Kulina	37	17	20
Santa Rosa do Purus	Porto Alegre	Kaxinawá	35	21	14
Santa Rosa do Purus	Porto Rico	Kaxinawá	74	42	32
Santa Rosa do Purus	Refúgio	Kaxinawá	8	4	4
Santa Rosa do Purus	Santa Rosa	Manchineri	115	60	55
Santa Rosa do Purus	Santa Rosa cidade	Kaxinawá	17	6	11
Santa Rosa do Purus	Santa Rosa zona urbana	Kaxinawá	173	95	78
Santa Rosa do Purus	São Vicente	Kaxinawá	26	13	13
Santa Rosa do Purus	Sobral	Kulina	88	44	44
Santa Rosa do Purus	Tucandeira	Kulina	17	9	8
Santa Rosa do Purus	Vista Alegre	Kulina	17	10	7
TOTAL			1.951	1.008	943
Sena Madureira	Betel	Jaminawa	120	71	49
Sena Madureira	Boca do Mamoadate	Jaminawa	22	10	12
Sena Madureira	Buenos Aires	Jaminawa	26	17	9
Sena Madureira	Cujubim	Jaminawa	28	14	14

Município	Aldeia	Etnia	Nº pessoas	Homens	Mulheres
Sena Madureira	Ext. Rio Caeté	Jaminawa	39	23	16
Sena Madureira	Extremo Rio Iaco	Manchineri	193	99	94
Sena Madureira	Guajarã	Jaminawa	43	24	19
Sena Madureira	Jatobá	Manchineri	206	100	106
Sena Madureira	Lago Nvo	Manchineri	72	42	30
Sena Madureira	Laranjeira	Manchineri	55	31	24
Sena Madureira	Peri	Manchineri	50	22	28
Sena Madureira	Santa Cruz	Manchineri	51	33	18
Sena Madureira	São Paulino	Jaminawa	59	31	28
TOTAL			964	517	447
Tarauacá	Água Viva	Kaxinawá	58	35	23
Tarauacá	Área Urbana - cidade	Kaxinawá	6	1	5
Tarauacá	Bananeira	Katukina	47	24	23
Tarauacá	Boa Vista	Kaxinawá	57	29	28
Tarauacá	Campinas	Katukina	138	72	66
Tarauacá	Caicho	Kaxinawá	226	134	92
Tarauacá	Cocameira	Kaxinawá	74	34	40
Tarauacá	Colônia 27	Kaxinawa	101	47	54
Tarauacá	Escondido	Yauanawá	75	41	34
Tarauacá	Goiana	Kaxinawa	51	31	20
Tarauacá	Igarapé Apuanã	Kaxinawá	50	33	17
Tarauacá	Igarapé Primavera	Ashaninka	34	18	16
Tarauacá	Jardim do Bahia	Kaxinawa	34	14	20
Tarauacá	Martins	Katukina	72	35	37
Tarauacá	Morada Nova	Kaxinawá	84	48	36
Tarauacá	Mucuripe	Kaxinawá	36	17	19
Tarauacá	Mutum	Yauanawá	62	26	36
Tarauacá	Porto Brasil	Kaxinawá	115	58	57
Tarauacá	Praia do Carapanã	Kaxinawá	96	51	45
Tarauacá	Samauma	Katukina	118	56	62
Tarauacá	São Luiz	Kaxinawá	83	41	42
Tarauacá	São Vicente	Kaxinawá	72	34	38
Tarauacá	Sete Estrelas	Katukina	113	62	51
Tarauacá	Tamandaré	Kaxinawá	147	86	61
Tarauacá	18 praias	Kaxinawá	65	32	33
TOTAL			2.014	1.059	955
TOTAL GERAL			11.075	5.814	5.261

Fonte: Funasa/AC

Anexo II

Ficha Epidemiológica

Ficha individual: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	Colunas (Col.)
1. Número de matrícula no estudo	Col. 1-4
2. Número do Setor Censitário (da residência)	Col. 5-8
3. Data da coleta da amostra sangüínea	Col. 9-16
4. Nome completo (sem abreviaturas)	
Apelido	
5. Gênero (0-feminino; 1- masculino)	Col. 17
6. Data de nascimento (dia, mês e ano) (99-informação não disponível)	Col. 18-12
7. Estado civil (0-solteiro; 1-casado; 2-viúvo; 3-separado, desquitado ou divorciado)	Col. 19
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio] [00-chefe; 01-pai; 02-mãe; 03-filho(a); 04-irmão(ã); 05-marido (mulher); 06-tio(a); 07-avô(ó); 08-primo(a); 09-outro parente consangüíneo; 10-outro parente não-consangüíneo; 11-empregado; 12-amigo-residente]	Col. 20-21
9. Naturalidade. (Cite cidade e estado) (codificação posterior)	Col. 22-23
<u>Critério de inclusão</u>	
10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? (00-de 6 a 11,9 meses)	Col. 24-25
11. Tempo de residência em área rural (00-de 6 a 11,9 meses; 99-não se aplica)	

Acre	Col. 26-27
Outros Estados da região Norte	Col. 28-29
Outros Estados do Brasil	Col. 30-31
Outros países da América Latina	Col. 32-33
12. Qual a ocupação principal? (Anotar aquela a que dedica mais tempo por dia)	Col. 33-35
(00-sem ocupação, desempregado, biscate; 01-menor de 5 anos de idade; 02-estudante; 03-dona de casa; 04-empregada doméstica; 05-aposentado; 06-lavrador; 07-seringueiro) (outras codificações serão posteriores)	
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior? (Anotar aquela a que dedicava mais tempo por dia.)	Col. 33-35
(01- estudante; 02-dona de casa; 03-empregada doméstica; 04-lavrador; 05-seringueiro) (outras codificações serão posteriores)	
14. Grupo racial	Col. 36-37
(0-branco; 1-mulato; 2-negro; 3-índio)	
15. Escolaridade	Col. 38.
(0-não estuda ou não estudou; 1-só sabe assinar o nome; 2-primeiro grau incompleto; 3-primeiro grau completo; 4-segundo grau incompleto; 5-segundo grau completo; 6-curso técnico após o 2º grau; 7-superior, incompleto; 8-superior completo)	
16. Número de anos de estudo	Col. 39-40
(00-nenhum ou <de 6 meses; 01-de 7 a 12 meses)	
17. A casa onde reside tem:	
piso? (0-terra batida; 1-cimento; 2-madeira; 3-lajota, taco, etc.)	Col. 41
paredes? (0-adobe; 1-madeira; 2-tijolos não revestidos; 3-revestidas)	Col. 42
vaso sanitário? (0-não; 1-fora da casa; 2-dentro de casa)	Col. 43
18. Onde reside tem:	
coleta de lixo? (0-não; 1-sim, mas sem frequência; 2-cinco ou+/sem.)	Col. 44
água encanada? (0-não; 1-sim, mas irregular; 2-sim)	Col. 45
esgotamento sanitário? (0-não; 1-sim)	Col. 46
II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	
19. Teve hepatite* com qual idade? [*Esclareça também com termos populares ("tiriça") ou icterícia.]	Col. 47-48
(00-nunca teve; 01-menor de 12 anos; 99-não sabe informar ou NSI).	

20. Teve quantos episódios de hepatite? (0-nunca teve; 1-se 1 ou mais episódios; 9-NSI)	Col. 49
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? (00-nunca usou; 98-sim, mas não sabe o número; 99-não sabe informar)	Col. 50-51
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a <u>primeira</u> dose da vacina contra a hepatite B? (00-nunca usou; 99-não sabe informar)	Col. 52-53
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a <u>última</u> dose da vacina contra a hepatite B? (00-nunca usou; 99-não sabe informar)	Col. 54-55
24. Tem história ou relata: (9 ou 99, se não sabe informar)	
número de cirurgias, inclusive parto cesáreo? (00-não;1-se 1 ou mais)	Col. 56-57
número de transfusões de sangue? (00-não;1-se 1 ou mais)	Col. 58-59
episódio de malária? (0-não; 1-sim, se 1 ou mais)	Col. 60
número de tatuagens? (0-não; 1-se 1 ou mais)	Col. 61
número de internações hospitalares? (0-não; 1-se 1 ou mais)	Col. 62
número de extrações dentárias? (00-não; 30-se 30 ou mais)	Col. 63-64
número de doenças sexualmente transmissíveis? (00-não)	Col. 65-66
uso de algum tipo de injeção por pessoa "curiosa"? (0-não; 1-sim)	Col. 67
hábito de caçar, pescar ou acampar? (1 ponto para cada atividade)	Col. 68
qual a descrição dos principais "mosquitos da região"? (Descrever)	Col. 69
uso de droga na veia com partilha de seringa?	Col. 70

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

(0-negativo; 1-positivo; 2-inconclusivo; 4-material insuficiente ou inadequado)

AgHBs	Col. 71
Anti-HBc	
- IgG	Col. 72
- IgM	Col. 73
anti-VHD	
- IgG	Col. 74
- IgM	Col. 75

IV – OBSERVAÇÕES

Anexo III

Amostragem Síntese das Fichas Epidemiológicas Preenchidas com Resultado Laboratorial

FICHA EPIDEMIOLÓGICA *AgHBs*

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soropidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *12272*
2. Número do Setor Censitário (da Residência): *233*
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *18.07.2002*
4. Nome completo (sem abreviaturas): *DBB*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *09.10.1951*
7. Estado civil: *casado*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *chefe*
9. Naturalidade: *Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *51 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
 - Acre: menos de um ano*
 - Outros Estados da região Norte: NA*
 - Outros Estados do Brasil: NA*
 - Outros países da América Latina: NA*
12. Qual a ocupação principal?
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial: *mulato*
15. Escolaridade: *1º grau completo*
16. Número de anos de estudo: *três*

17. A casa onde reside tem:
 piso? *De madeira.*
 paredes? *De madeira.*
 vaso sanitário? *Fora de casa.*
18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Sim, mas irregular.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Nunca teve.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Nunca teve.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Nunca usou.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Uma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Dez.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa "curiosa"? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Dois atividades.*
 qual a descrição dos principais "mosquitos da região"?
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Não* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA AgHBs

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *12647*
2. Número do Setor Censitário (da residência): *182*
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *20.07.2002*
4. Nome completo (sem abreviaturas): *ISA*
5. Gênero: *feminino*
6. Data de nascimento: *05.03.1981*
7. Estado civil: *solteira*
8. Situação na família [em relação ao(a) chefe do domicílio]: *empregada*
9. Naturalidade: *Marechal Thaumaturgo, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *21 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
 - Acre: *menos de um ano*
 - Outros Estados da região Norte: *NA*
 - Outros Estados do Brasil: *NA*
 - Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal? *Empregada doméstica e cozinheira.*
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial: *mulata*
15. Escolaridade: *1º grau incompleto*
16. Número de anos de estudo:
17. A casa onde reside tem:
 - piso? *De lajota, taco, etc.*

paredes? *Revestidas.*
 vaso sanitário? *Dentro de casa.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Sim, mas irregular*
 esgotamento sanitário? *Não*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Tinha menos de 12 anos.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Um episódio.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Três doses.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Dezoito anos.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Dezoito anos.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Três.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Nenhuma atividade*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”?
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Não* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

AgHBs

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *171*
2. Número do Setor Censitário (da residência):
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *17.02.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *SRC*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *20.01.1954*
7. Estado civil: *solteiro*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *chefe*
9. Naturalidade: *Cidade de outro Estado, Ceará, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *Dezoito anos*
11. Tempo de residência em área rural:
Acre: *dois anos*
Outros Estados da região Norte: *NA*
Outros Estados do Brasil: *NA*
Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal? *Funcionário público, vereador e vigia*
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
NA
14. Grupo racial: *branco*
15. Escolaridade: *1º grau incompleto*
16. Número de anos de estudo: *cinco*
17. A casa onde reside tem:

piso? *De madeira.*
 paredes? *De madeira.*
 vaso sanitário? *Não.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Não.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Tinha menos de 12 anos.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Um episódio.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Três doses.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Não sabe informar.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Não sabe informar.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Trinta.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Nenhuma atividade.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuím: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Sim* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Material insuficiente*

Anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

AgHBs

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *295*
2. Número do Setor Censitário (da residência):
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *18.02.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *GVS*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *29.01.1997*
7. Estado civil: *solteiro*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *filho*
9. Naturalidade: *Manoel Urbano, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *Quatro anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
 Acre: *dois anos*
 Outros Estados da região Norte: *NA*
 Outros Estados do Brasil: *NA*
 Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal? *Menor de cinco anos.*
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
NA
14. Grupo racial: *mulato*
15. Escolaridade: *Não estuda.*
16. Número de anos de estudo: *NA*
17. A casa onde reside tem:

piso? *De madeira.*
 paredes? *De madeira.*
 vaso sanitário? *Não.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Não.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Nunca teve.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Nunca teve.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Três doses.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Um ano.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Um ano.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Nenhum.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Nenhuma.*
 número de extrações dentárias? *Nenhuma.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Não.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Nenhuma atividade.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Sim* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Não reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA *Anti-VHD total*

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *12272*
2. Número do Setor Censitário (da residência): *233*
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *18.07.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *DBB*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *09.10.1951*
7. Estado civil: *casado*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *chefe*
9. Naturalidade: *Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *51 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
 - Acre: *menos de um ano*
 - Outros Estados da região Norte: *NA*
 - Outros Estados do Brasil: *NA*
 - Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal?
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial: *mulato*
15. Escolaridade: *1º grau completo*
16. Número de anos de estudo: *três*
17. A casa onde reside tem:
 - piso? *De madeira.*

paredes? *De madeira.*
 vaso sanitário? *Fora de casa.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Sim, mas irregular.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Nunca teve.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Nunca teve.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Nunca usou.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Uma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Dez.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Duas atividades.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Não* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA *Anti-VHD total*

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soropidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *12376*
2. Número do Setor Censitário (da residência): *108*
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *19.07.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *CSS*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *25.07.1943*
7. Estado civil: *casado*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *pai*
9. Naturalidade: *Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *48 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
Acre: *menos de um ano*
Outros Estados da região Norte: *NA*
Outros Estados do Brasil: *NA*
Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal?
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial:
15. Escolaridade: *1º grau completo*
16. Número de anos de estudo: *três*
17. A casa onde reside tem:
 piso? De lajota, taco, etc.

paredes? *Revestidas.*
 vaso sanitário? *Dentro de casa.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Sim, mas irregular.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Tinha doze anos.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Um episódio.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Três doses.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *55 anos.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *55 anos.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Uma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Vinte e cinco.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Uma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Uma atividade.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Não* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

Anti-VHD total

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *12647*
2. Número do Setor Censitário (da residência): *182*
3. Data da coleta da amostra sangüínea: *20.07.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *ISA*
5. Gênero: *feminino*
6. Data de nascimento: *05.03.1981*
7. Estado civil: *solteira*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *empregada*
9. Naturalidade: *Marechal Thaumaturgo, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *21 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
 Acre: *menos de um ano*
 Outros Estados da região Norte: *NA*
 Outros Estados do Brasil: *NA*
 Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal? *Empregada doméstica e cozinheira.*
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial: *mulata*
15. Escolaridade: *1º grau incompleto*
16. Número de anos de estudo:
17. A casa onde reside tem:
 pisos? *De lajota, taco, etc.*

paredes? *Revestidas.*
 vaso sanitário? *Dentro de casa.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Sim, mas sem frequência.*
 água encanada? *Sim, mas irregular.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Tinha menos de 12 anos.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Um.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Três doses.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *18 anos.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *18 anos.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Um.*
 número de tatuagens? *Nenhuma.*
 número de internações hospitalares? *Uma.*
 número de extrações dentárias? *Três.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Nenhuma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Sim.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Nenhuma atividade.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Não* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Reagente*

FICHA EPIDEMIOLÓGICA *Anti-VHD total*

FICHA INDIVIDUAL: ficha clínica e inquérito soroepidemiológico

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Número de matrícula no estudo: *8198*
2. Número do Setor Censitário (da residência):
3. Data da coleta da amostra sanguínea: *09.07.2002*
4. NOME completo (sem abreviaturas): *VSS*
5. Gênero: *masculino*
6. Data de nascimento: *25.02.1981*
7. Estado civil: *casado*
8. Situação na família [em relação ao(à) chefe do domicílio]: *chefe*
9. Naturalidade: *Feijó, Acre, Brasil*

Critério de inclusão

10. Há quanto tempo reside no Estado do Acre? *21 anos.*
11. Tempo de residência em área rural:
Acre: *um ano*
Outros Estados da região Norte: *NA*
Outros Estados do Brasil: *NA*
Outros países da América Latina: *NA*
12. Qual a ocupação principal? *Diarista.*
13. Se aposentado, desempregado, sem ocupação ou dona de casa, qual a ocupação anterior?
14. Grupo racial: *mulato*
15. Escolaridade: *1º grau incompleto*
16. Número de anos de estudo: *três*
17. A casa onde reside tem:
piso? *De madeira.*

paredes? *De madeira.*
 vaso sanitário? *Fora de casa.*

18. Onde reside tem:
 coleta de lixo? *Cinco ou mais vezes por semana.*
 água encanada? *Sim, mas irregular.*
 esgotamento sanitário? *Não.*

II – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

19. Teve hepatite (icterícia) com qual idade? *Nunca teve.*
20. Teve quantos episódios de hepatite? *Nunca teve.*
21. Quantas doses da vacina contra a hepatite B já usou? *Nunca usou.*
22. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a primeira dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
23. Com qual idade (aproximada) foi aplicada a última dose da vacina contra a hepatite B? *Nunca usou.*
24. Tem história ou relata:
 quantas cirurgias, inclusive parto cesáreo? *Nenhuma.*
 número de transfusões de sangue? *Nenhuma.*
 número de episódios de malária? *Nenhum.*
 número de tatuagens? *Uma.*
 número de internações hospitalares? *Nenhuma.*
 número de extrações dentárias? *Nenhuma.*
 número de doenças sexualmente transmissíveis? *Uma.*
 uso de algum tipo de injeção por pessoa “curiosa”? *Não.*
 hábito de caçar, pescar ou acampar? *Uma atividade.*
 qual a descrição dos principais “mosquitos da região”:
 Piuim: *Sim* Carapanã: *Sim* Meruí: *Sim* Mutuca: *Não* Mosquito: *Não*

III – RESULTADOS SOROLÓGICOS

AgHBs:

Anti-HBs:

Anti-HBc total: *Reagente*

Anti-VHD total: *Reagente*

Anexo IV

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto de pesquisa: Estudo soroepidemiológico da hepatite Delta na população de doze municípios do Estado do Acre

Durante a leitura do documento abaixo⁸, fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas e obter melhor esclarecimento.

Eu,, fui procurado(a) pelo Dr. Sebastião Viana (CRM-AC:260), aluno do Curso de Doutorado do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília ou por um médico, membro da sua equipe, e fui informado(a) sobre o projeto de pesquisa com o título acima citado. Nesse trabalho, eu fui selecionado(a) [ou o(a) MENOR, de anos de idade, sob a minha inteira responsabilidade], por sorteio através do número da minha residência, para participar.

Foi-me explicado que a população de doze municípios do Estado do Acre, crianças e pessoas adultas, foram incluídas neste estudo, mas somente das pessoas sorteadas a investigação será realizada. O projeto também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar do Estado do Acre (FUNDHACRE) e/ou CEP da Universidade de Brasília.

Outra explicação dada foi que o projeto de pesquisa, caso eu aceite participar, consta da colheita de mais ou menos 5ml de sangue (quantidade menor do que a que cabe em uma colher de sopa) em uma veia do braço, através de seringa e agulha esterilizadas, que, depois do uso, serão colocadas em recipiente adequado e posteriormente destruídas.

Antes de colher o sangue, um médico da equipe, ou o próprio Dr. Sebastião Viana, irá fazer perguntas a respeito da minha pessoa e da minha família. Essas perguntas são as seguintes: minha idade, meu endereço, onde nasci, quantos anos morei em cada localidade, qual o meu trabalho, se já fui vacinado(a) contra o vírus da hepatite B, quantas doses da vacina já usei, se tive hepatite e quantas vezes, se sou tatuado(a), se já tomei sangue e se já fui operado(a), quando e onde.

Fui plenamente informado(a) que posso negar-me a responder as perguntas acima ou não querer deixar colher o sangue.

⁸ O documento original foi escrito em espaço duplo e em fonte tamanho 14.

O resultado da pesquisa, caso seja positivo para um dos vírus da hepatite estudados, em relação ao meu nome ou de um de meus familiares, será enviado para a minha pessoa com a devida orientação a respeito do serviço médico que eu deverei procurar para submeter-me ao tratamento e demais orientações.

Assim, considero-me satisfeito(a) com as explicações dadas, inclusive durante a leitura deste documento, quando também tive a oportunidade de fazer perguntas. Portanto, neste momento, em meu nome [ou em nome do(a) menor sob minha responsabilidade] concordo com os termos da pesquisa.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER (sim OU não) O ESCRITO ACIMA, ATESTO, AINDA, QUE O Dr. Sebastião Viana, OU UM MÉDICO DE SUA EQUIPE, LEU LENTAMENTE ESTE DOCUMENTO E ESCLARECEU AS MINHAS DÚVIDAS. PORQUE CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO, CONCORDEI TAMBÉM EM COLOCAR ABAIXO A MINHA IMPRESSÃO DO DEDO POLEGAR.

Rio Branco (Acre), de _____ de 2002.

NOME:

Assinatura ⇒

Ou



(impressão digital ou

datiloscópica)

Testemunhas:

1. NOME:

Assinatura ⇒

2. NOME:

Assinatura ⇒

Sebastião Viana (CRM-AC:260)