

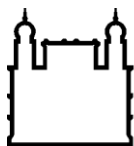
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

ETIOLOGIAS DE CASOS DE HEPATITES AGUDAS E PERFIL
EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE HEPATITE A ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS DA FIOCRUZ, RIO DE
JANEIRO, 1997 A 2015

DERICK MENDES BANDEIRA

Rio de Janeiro
Janeiro de 2017



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

DERICK MENDES BANDEIRA

Etiologias de casos de hepatites agudas e perfil epidemiológico dos casos de hepatite A atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais da FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997 a 2015

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientadora: Prof^a. Dra. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues

RIO DE JANEIRO

Janeiro de 2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

B214 Bandeira, Derick Mendes

Etiologias de casos de hepatites agudas e perfil epidemiológico dos casos de hepatite A no Ambulatório de Hepatites Virais da FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997 a 2015 / Derick Mendes Bandeira. – Rio de Janeiro, 2017.

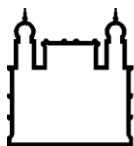
xviii, 117 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2017.

Bibliografia: f. 64-78

1. Hepatite A. 2. Epidemiologia. 3. Rio de Janeiro. I. Título.

CDD 616.3623



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: DERICK MENDES BANDEIRA

**ETIOLOGIAS DE CASOS DE HEPATITES AGUDAS E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO
DOS CASOS DE HEPATITE A ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE HEPATITES
VIRAIS DA FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, 1997 A 2015**

ORIENTADORA: Prof^ª. Dra. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues

Aprovada em: 31/01/2017

EXAMINADORES:

Prof^ª. Dra. Claudia Lamarco Vitral - Presidente (UFF)
Prof^ª. Dra. Flavia Barreto dos Santos (IOC-FIOCRUZ)
Prof^ª. Dra. Marize Pereira Miagostovich (IOC-FIOCRUZ)
Prof^ª. Dra. Vanessa Salete de Paula (IOC-FIOCRUZ)
Dra. Marcia Paschoal do Espírito Santo (Bio-Manguinhos)

Rio de Janeiro, 31 de Janeiro de 2017

Dedico a todos os que construíram esta conquista comigo, pois o conhecimento técnico é apenas uma das partes da jornada e, talvez, nem seja a mais importante delas.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, pelo apoio financeiro durante o mestrado, sem o qual seria impossível concluir este projeto.

À minha orientadora, Dra. Lia Laura Lewis, por acreditar em mim, me apoiar, me dar ótimas oportunidades e estar sempre disposta a me ajudar a construir meu futuro profissional.

À toda equipe de professores e funcionários do programa de pós-graduação em Medicina Tropical, por me moldarem como profissional e por todo conhecimento transmitido.

À toda a equipe do Ambulatório de Hepatites Virais por todo apoio técnico neste projeto, pela amizade, respeito e admiração mútuos.

A Deus, por se revelar ainda mais real durante os momentos de imersão no conhecimento técnico. Por celebrar minhas conquistas, ser o consolo das frustrações e nunca me abandonar nos momentos difíceis.

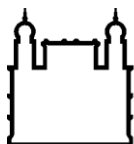
À minha família, por todo apoio e admiração. Por sempre estarem dispostos a ouvir, me entender e aconselhar. Agradeço por realmente se preocuparem comigo e cuidarem de mim. Nunca esquecerei das noites em que minha mãe, cansada, ia dormir tarde preparando minha “marmita” para que eu pudesse almoçar no dia seguinte economizando o dinheiro da minha bolsa. Também sou eternamente grato ao meu pai, que nunca poupou esforços para investir em mim. Ele sempre acreditou nos meus sonhos e sempre me dizia que era capaz. Mais que isso: ele fez me acreditar nisso.

Aos meus amigos de perto e de longe, por sempre torcerem pelo meu sucesso, me ajudarem no que estava ao alcance e por nutrirem um carinho, respeito e admiração recíprocos.

“O bem que você faz hoje
Pode ser esquecido amanhã.
Faça o bem assim mesmo.

Dê ao mundo o melhor de você,
Mas isso pode não ser o bastante.
Dê o melhor de você assim mesmo”.

Madre Teresa de Calcutá



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES AGUDAS NO RIO DE JANEIRO

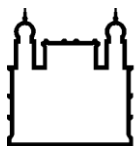
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Derick Mendes Bandeira

A hepatite A é uma doença imunoprevenível que ainda apresenta grande impacto na saúde da população do Rio de Janeiro. Para analisar o perfil desta doença e os fatores associados a ela, foi realizado um estudo observacional retrospectivo ao longo de 18 anos levantando dados clínicos, laboratoriais, sociais e demográficos dos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais (AHV), da FIOCRUZ RJ. Ao nosso conhecimento, este é o único trabalho que avaliou, no Rio de Janeiro, a epidemiologia da hepatite A por quase duas décadas, em ampla área geográfica, diagnosticando as coinfeções e analisando fatores relacionados a esta doença. Ao todo, foram registrados 2.792 casos de hepatite aguda, dos quais 1832 pacientes (65,62%) haviam sido diagnosticados com hepatite A. Entre as infecções causadas pelo vírus da hepatite A (HAV), foram encontradas 32 coinfeções de HAV com outros patógenos, dos quais o vírus da hepatite A se mostrou capaz de agravar o curso clínico da dengue. Avaliando-se o perfil dos infectados pelo HAV, observou-se predomínio de indivíduos entre 7 a 17 anos, do sexo masculino, solteiros e de baixa escolaridade. Este perfil se mostrou semelhante na comparação da capital com os demais municípios do estado, sendo a faixa etária, sexo e escolaridade as variáveis analisada com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os casos de hepatite A do AHV apresentaram pico de incidência no verão, sem diferença significativa com as notificações do SINAN. Entre os fatores que poderiam influenciar este perfil, a temperatura média mensal e o volume médio de chuvas mensal do Rio de Janeiro apresentou correlação estatisticamente significativa com incidência mensal de casos no AHV ($p=0,0047$ e $p=0,0494$, respectivamente). Foram selecionados 16 pacientes para análise de banho de praia como fator de risco, destes, em 46,67% dos casos (7/15) o banho ocorreu em praia considerada não própria para banho, metade dos casos (7/14) ocorreu em praias de qualidade anual da água consideradas regular, má ou péssima. Em relação a distribuição espacial dos casos, a zona centro-sul da capital apresentou menor média de casos por bairro e maior quantidade de bairros sem casos registrados pelo AHV. Analisando-se os bairros por Índice de Desenvolvimento Humano, observou-se que a queda do índice acompanhava aumentos na frequência de casos, mostrando que a hepatite A ainda é uma doença intimamente ligada à pobreza.

Palavras-chave: hepatite A; epidemiologia; Rio de Janeiro.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE HEPATITIS IN RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Derick Mendes Bandeira

Hepatitis A is a vaccine preventable disease and a major health problem in Rio de Janeiro. To analyze the profile of this disease and variables associated to it, an 18-year retrospective observational study was carried out using laboratory, clinical, social, and demographic characteristics obtained from patients followed at the Viral Hepatitis Ambulatory (AHV) from the Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro. From our understanding, this is the first study, in Rio de Janeiro, that studied the epidemiology of hepatitis A in an ample geographic area, identifying coinfections and factors associated with Hepatitis A, for almost two decades. A total of 2,792 cases with acute hepatitis were registered, of which the etiology for 1,832 patients (65.62%) were diagnosed with hepatitis A virus (HAV) infection. Among the cases of hepatitis A, 32 coinfections were identified, with hepatitis A having an important role in the clinical course of dengue, where more severe cases of hepatitis were observed. Hepatitis A infection was observed predominantly among individuals between the ages of 7 and 17, male, single and with low educational level. This profile was similar when comparing between the capital and other counties, where age range, sex and educational level were variables with statistical significance. Cases of hepatitis A in AHV presented peak during the summer without statistical difference from SINAN notifications. Other factors that may have influenced the seasonal variation, the monthly average temperature and rainfall volume in Rio de Janeiro were significantly associated with the monthly incidence cases of hepatitis A ($p=0,0047$ and $p=0,0494$, respectively). From sixteen selected patients who reported beach bathing as a risk factor, in 46,67% of the cases (7/15), the bathing occurred in beaches not suitable for swimming, half of cases (7/14) occurred in beaches with annual water quality classified as regular, bad or very poor. In relation to the spatial distribution of hepatitis A, the central-south zone of the capital registered the lowest number of cases per neighborhood and the largest number of neighborhoods with no cases of hepatitis A. When analyzing the neighborhoods per Human Development Index, the index decreased as the frequency of cases increased, demonstrating that hepatitis A is still related to poverty.

Key words: hepatitis A; epidemiology; Rio de Janeiro;

ÍNDICE

RESUMO	IX
ABSTRACT	X
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Virologia Ambiental	1
1.2 Aspectos gerais das hepatites agudas	2
1.3 Hepatite A	4
1.3.1 O vírus	4
1.3.2 História natural da hepatite A	5
1.3.3 Diagnóstico laboratorial da hepatite A	6
1.3.4 Hepatite A no mundo	9
1.3.5 Hepatite A no Brasil	11
1.3.6 Hepatite A no Rio de Janeiro	14
1.4 O Ambulatório de Hepatites Virais	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos específicos	18
4. MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1 Considerações éticas	19
4.2 Delineamento de estudo	19
4.3 População de estudo	19
4.4 Coleta de dados	19
4.5 Critérios de inclusão	21
4.5.1 Hepatite aguda por vírus hepatotrópicos clássicos	21
4.5.2 Hepatite aguda por outros agentes infecciosos	21
4.5.3 Causas não infecciosas de hepatite aguda	22
4.6 Critérios de exclusão	22
4.7 Descrição das etiologias e casos de coinfeção	22

4.7.1	Avaliação da gravidade do comprometimento hepático na coinfeção DENV e HAV.....	23
4.8	Perfil dos casos de hepatite A	24
4.9	Avaliação da sazonalidade dos casos de hepatite A no Rio de Janeiro	24
4.10	Avaliação da influência da pluviosidade e da temperatura máxima mensal na incidência de casos de hepatite A	25
4.11	Análise de casos de banho recreativo como fator de risco para hepatite A	26
4.12	Correlação entre casos de hepatite A e o IDH dos bairros de residência destes pacientes	27
4.13	Ferramentas utilizadas para análises estatísticas, construção de gráficos e tabelas	30
5.	RESULTADOS	31
6.	DISCUSSÃO	49
6.1	Distribuição das etiologias e coinfeções	49
6.2	Grau de comprometimento hepático dos casos de codeteção: HAV e dengue vírus	50
6.3	Distribuição temporal dos casos de hepatite A do AHV	52
6.4	Perfil dos casos de hepatite A	52
6.5	Sazonalidade dos casos de hepatite A do AHV	54
6.6	Influência de fatores climáticos na incidência de hepatite A no AHV	54
6.7	Banhos recreativos em praias do Rio de Janeiro como possível risco para infecção por HAV.....	55
6.8	Grau de desenvolvimento do local de residência e sua relação com a incidência de hepatite A no AHV	57
6.9	Limitações do estudo.....	59
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	61

8.	CONCLUSÃO	62
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
10.	ANEXOS	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Dinâmica dos marcadores utilizados para diagnóstico e acompanhamento da hepatite A	8
Figura 1.2 - Mudança no padrão de endemicidade da hepatite A de 1990 a 2015 avaliada de acordo com a média de idade em que 50% da população já apresentava sorologia positiva para anti-HAV IgG	10
Figura 1.3 – Relatos de casos de doenças relacionadas à água e saneamento básico de janeiro de 2015 a abril de 2016 em população de refugiados no Líbano	11
Figura 1.4 - Ausência de abastecimento de água e atendimento de rede de esgoto sanitário nos municípios brasileiros	12
Figura 4.1 - Área circular de 5km de raio delimitada em torno da FIOCRUZ para identificação dos bairros cuja frequência elevada de casos possa ser um reflexo da maior facilidade de acesso de seus moradores aos serviços do AHV	29
Figura 5.1 - Etiologia de hepatites agudas atendidas no AHV de 1997 a 2015	31
Figura 5.2 - Distribuição das etiologias dos casos agudos de hepatites não causados por HAV, HBV, HCV ou HEV.	32
Figura 5.3 - Comparação de TAP(%) mínimo entre infectados por DENV, HAV ou coinfectados por ambos os vírus	34
Figura 5.4 - Distribuição temporal dos casos confirmados de hepatite A atendidos no AHV, de 1997 a 2015	35
Figura 5.5 - Distribuição sazonal dos casos de hepatite A atendidos no AHV em comparação com o perfil de notificação de casos no Rio de Janeiro, segundo o SINAN, de 2007 a 2014	38
Figura 5.6 - Correlação entre a temperatura máxima mensal e a incidência de casos de hepatite A no AHV, com dados cumulativos de 2003 a 2015	39
Figura 5.7 - Correlação entre casos de hepatite A atendidos no AHV, de 2003 a 2015, e o volume de chuvas no Rio de Janeiro	39
Figura 5.8 - Distribuição de casos de hepatite A atendidos no AHV de 1997 a 2015 e total populacional de cada uma das regiões geográficas do município	41

Figura 5.9 - Esquema representativo da distribuição dos bairros do município do Rio de Janeiro por faixas de IDH

42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.1 - Etiologias capazes de induzir icterícia, segundo a literatura, e que devem integrar investigação para diagnóstico diferencial de hepatites agudas	3
Tabela 1.1 - Marcadores laboratoriais de acompanhamento dos quadros de hepatite aguda e seus respectivos valores de referência	7
Tabela 4.1 - Critérios de avaliação utilizados para composição da qualificação anual das praias do Rio de Janeiro, realizada pelo INEA	27
Tabela 5.1 - Frequência de codeteção de agentes etiológicos encontrados em casos de hepatite aguda	33
Tabela 5.2 – Perfil demográfico e clínico dos casos confirmados de hepatite A atendidos no AHV, de 1997 a 2015	36
Tabela 5.3 – Comparação epidemiológica entre casos de hepatite A ocorridos na capital e nas demais regiões do estado do Rio de Janeiro, de 1997 a 2015	37
Quadro 5.1 – Casos de hepatite A associados a banhos recreativos em praia, avaliando segundo a qualidade da água das praias relacionadas a cada caso	40
Tabela 5.4 - Associação entre o nível de desenvolvimento do bairro de origem dos pacientes com hepatite A atendidos no AHV e a frequência de casos	44
Tabela 5.5 – Análise comparativa dos casos de hepatite A atendidos no AHV por regiões geográficas do município do Rio de Janeiro	48
Tabela 5.6 – Análise comparativa dos casos de hepatite A atendidos no AHV por faixa de IDH dos bairros de residência dos pacientes	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C	Graus Celsius
AHV	Ambulatório de Hepatites Virais
ALT	Alanina aminotransferase
anti-HAV	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
anti-HDV	Anticorpo contra o vírus da hepatite D
anti-HEV	Anticorpo contra o vírus da hepatite E
AST	Aspartato aminotransferase
BCP	Do inglês, <i>Basal Core Promoter</i>
células NK	Do inglês, <i>Natural Killer</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
DENV	Vírus dengue
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático (do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HAV	Vírus da Hepatite A
HBeAg	Antígeno de replicação do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HDV	Vírus da hepatite D
HEV	Vírus da Hepatite E
HHV-1	Herpes Vírus Humano do tipo 1
HHV-2	Herpes Vírus Humano do tipo 2
HHV-3	Herpes Vírus Humano do tipo 3
HHV-4	Herpes Vírus Humano do tipo 4
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INEA	Instituto Estadual do Meio Ambiente
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
NMP	Número Mais Provável
NS1	Proteína não estrutural 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
pH	Potencial de Hidrogênio
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RNA	Ácido Ribonucleico
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
UI/mL	Unidades Internacionais por mililitro

1 INTRODUÇÃO

1.1 Virologia ambiental

Os microrganismos constituem 90% da biomassa marinha (Suttle 2007) e estima-se que 20% desta biomassa é destruída diariamente por vírus marinhos (Proctor & Fuhrman 1990; Suttle et al. 1990). A diversidade viral é tão grande que é possível se observar milhões de partículas semelhantes a vírus em um único mililitro de água marinha. A concentração viral nas águas do mar é 15 vezes superior a de bactérias, porém devido a seu tamanho reduzido, possui o correspondente a 5% da biomassa dos procariotos (Suttle 2007).

Em estudos realizados no solo já foi observado que a sobrevivência e manutenção da capacidade infectiva dos vírus pode depender da combinação fatores como temperatura, pH, salinidade, matriz orgânica, presença de metais pesados e outros fatores (Kimura et al. 2008).

A relação da virologia ambiental com o estudo de doenças humanas causadas por vírus é relativamente recente, iniciando seus trabalhos na primeira metade do século XX na investigação de poliovirus em amostras de água contaminadas com esgoto (Melnick 1947). Posteriormente se passou a investigar ostras, sedimentos, solo e água potável. Por fim, foi ampliado o campo com a investigação de vírus encontrados em material fecal (Metcalf et al. 1995).

Já se sabe que existem mais de 100 espécies de vírus presentes em águas contaminadas por esgoto e que são capazes de infectar o ser humano causando doença. Entre estes se destacam os calicivirus, enterovirus, rotavirus, astrovírus e os vírus das hepatites A e E, (Bosch 1998).

Um dos principais problemas relacionado a pesquisa de doenças humanas causados por vírus de veiculação hídrica é falta de obrigatoriedade de investigação de vírus em águas de consumo, que utiliza apenas critérios bacteriológicos para verificação da qualidade da água (Mehnert et al. 2001; Carducci et al. 2003). Além disto, alguns destes vírus entéricos causam doenças que não estão contemplados na lista de agravos de notificação compulsória (Brasil 2014), o que faz com que o número de casos registrados seja subestimado. Por fim, os métodos de concentração divergem quanto ao volume de água a ser coletado necessário para cada tipo de análise, à remoção de possíveis inibidores presentes em cada tipo de amostra e à eficiência de recuperação das partículas virais (Clesceri et al. 1998).

1.2 Aspectos gerais das hepatites agudas

Hepatite é um processo inflamatório que acomete o fígado podendo ser causado por diversas etiologias, infecciosas ou não, cujas manifestações clínicas podem variar de acordo com o agente causal, porém a icterícia é o sinal mais frequente e o que mais chama a atenção pela tonalidade amarelada da pele e olhos (Jayakumar et al. 2013; Poddar et al. 2013). Este sinal clínico se deve ao acúmulo de bilirrubina direta devido disfunção ou destruição dos mecanismos excretores observados durante dano hepático existente (Wang et al. 2005). Entretanto, apesar da icterícia ser um sinal sugestivo de hepatite aguda, não é específico, sendo necessário considerar diversas etiologias para diagnóstico diferencial. Algumas destas estão listadas no **Quadro 1.1**.

A resposta imunológica e/ou a extensão da lesão hepática também é variável de acordo com a etiologia. Em hepatites agudas causadas por medicamentos, por exemplo, não é comum se encontrar infiltrados de células B nas biópsias de fígado, enquanto que nas que são causadas por agentes infecciosos esta situação é mais recorrente. O mesmo é observado em relação à pouca atuação de células NK (do inglês, *Natural Killer*) em hepatites autoimunes contrastando fortemente ao quadro inflamatório causado por vírus (Foureau et al. 2015). Enzimas, citocinas ou outros biomarcadores também podem apresentar maiores ou menores alterações dependendo da causa da doença (Duffy et al. 2014; Rachakonda et al. 2014), porém o diagnóstico não pode ser realizado apenas com respaldo de evidências bioquímicas.

Dentre todas as possibilidades, este trabalho terá como foco hepatites decorrentes de infecções virais, especialmente as causadas pelo vírus da hepatite A (HAV), que faz parte do grupo dos cinco vírus hepatotrópicos principais, composto também pelos vírus das hepatites B, C, D e E (Anand & Garg 2015). Estes agravos foram considerados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2010, como um problema de saúde global (Stasi et al. 2016). Entre 1990 e 2013, a mortalidade associada às hepatites virais cresceu 63% e, atualmente, estima-se em 1,4 milhão o número de casos fatais associados a estes vírus, elevando as hepatites virais ao posto de sétima maior causa de mortalidade mundial, à frente de agravos como AIDS, tuberculose, doenças diarreicas e malária (Nayagam et al. 2016; Stanaway et al. 2016).

Quadro 1.1 - Etiologias capazes de induzir icterícia, segundo a literatura, e que devem integrar investigação para diagnóstico diferencial de hepatites agudas.

ETIOLOGIA		REFERÊNCIAS
Vírus		
HAV	Vírus da hepatite A	(Lee et al. 2015)
HBV	Vírus da hepatite B	(Zampino et al. 2015)
HCV	Vírus da hepatite C	(El-Guindi 2016)
HDV	Vírus da hepatite D	(Andernach et al. 2014)
HEV	Vírus da hepatite E	(Wang et al. 2016)
HHV-1	Herpesvirus humano do tipo 1	(Feugeas et al. 2016)
HHV-2	Herpesvirus humano do tipo 2	(Hirschi et al. 2015)
HHV-3	Herpesvirus humano do tipo 3	(Drebber et al. 2008; Mériquier et al. 2014)
HHV-4	Herpesvirus humano do tipo 4	(Agrawal et al. 2015)
HHV-5	Herpesvirus humano do tipo 5	(Kunno et al. 1997)
DENV	Vírus da dengue	(Ling et al. 2007)
YFV	Vírus da febre amarela	(Anand & Garg 2015)
B19V	Parvovirus B19	(Tesapirat et al. 2015)
Bactérias		
	<i>Treponema pallidum</i>	(Makker et al. 2016)
	<i>Leptospira</i> spp.	(Rizvi et al. 2011)
	<i>Salmonella typhi</i>	(Anand & Garg 2015)
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(Diallo et al. 2016)
Protozoários e Helmintos		
	<i>Plasmodium</i> spp.	(Jain et al. 2016)
	<i>Toxoplasma gondii</i>	(Atilla et al. 2015)
	<i>Entamoeba histolytica</i>	(Begum et al. 2015)
	<i>Fasciola hepatica</i>	(Marcos et al. 2009)
Fungos		
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	(Rihana et al. 2014)
	<i>Candida</i> spp.	(Andes et al. 2016)
Causas não infecciosas		
	Álcool	(Dugum & McCullough 2016)
	Doença autoimune	(Takahashi et al. 2016)
	Medicamentos	(Björnsson 2016)
	Produtos naturais / suplementos alimentares	(Stickel et al. 2011; Raschi & De Ponti 2015)
	Doença de Wilson	(Rukunuzzaman 2015)
	Substâncias tóxicas	(Gong et al. 2016)
	Tumores	(Alsebaey & Ahmedy 2016)

1.3 Hepatite A

1.3.1 O vírus

O vírus da hepatite A (HAV) apresenta um genoma RNA de fita simples, polaridade positiva, sendo classificado na ordem *Picornavirales*, família *Picornaviridae* e gênero *Hepatovirus* (ICTV 2013; Lee *et al.* 2015). Apesar de classicamente ser descrito como um vírus não envelopado de capsídeo icosaédrico, alguns trabalhos têm reportado a concomitância, no sangue, de partículas virais envelopadas e não envelopadas, sendo este envelope utilizado como um mecanismo de escape do sistema imunológico do hospedeiro, especialmente em relação à ação de anticorpos neutralizantes (Feng *et al.* 2013; Feng & Lemon 2014). O HAV apresenta um único sítio antigênico conservado e, como resultado, todos os isolados pertencem a um único sorotipo (Stapleton e Lemon 1987). Atualmente, são considerados seis genótipos do vírus (I a VI). O genótipo VII foi reconhecido como semelhante ao genótipo II (Costa-Mattioli). Para uma sequência genética ser considerada um novo genótipo, é necessário haver pelo menos 15% de divergência em relação aos demais genótipos já conhecidos do mesmo vírus. Quando uma sequência possui entre 7,5% e 15% de variação em relação a um genótipo já conhecido é considerado um sub-genótipo dele (Liu *et al.* 2003). Os genótipos I a III têm sido associados com infecções no homem, enquanto os genótipos IV a VI apresentam origem símia. No mundo todo, o genótipo I é o mais prevalente, sendo o subtipo IA mais comum que o IB (Costa-Mattioli *et al.* 2003).

A descoberta do HAV ocorreu em 1973 por Stephen Feinstone, Albert Kapikian e Robert Purcell, após observarem partículas virais nas fezes de pacientes com hepatite, utilizando a técnica de microscopia eletrônica (Feinstone *et al.* 1973). Chimpanzés foram infectados experimentalmente com os vírus das amostras analisadas e a posterior presença destes patógenos nas fezes dos primatas, associado ao aparecimento de sinais clínicos da doença, confirmaram a etiologia da doença em humanos (Gravelle *et al.* 1975). Entretanto, atribui-se a Hipócrates a primeira descrição de quadros clínicos compatíveis com a patologia sob o nome de “icterícia epidêmica” (Franco *et al.* 2012). Vale ressaltar, no entanto, que não há como afirmar que se tratava da hepatite A, uma vez que não havia diagnóstico específico na época e as hepatites em geral possuem sinais e sintomas bastante semelhantes entre si (Thomas *et al.* 2015).

O vírus é transmitido por via fecal oral, principalmente pela água ou alimentos contaminados e convívio com indivíduos infectados (Tahaei et al. 2012). Esta transmissão é favorecida por alguns fatores. O primeiro deles é a elevada liberação de partículas virais nas fezes, que pode chegar a 10^{13} partículas virais por grama de material fecal, o que contribui para grande contaminação do ambiente (Prado & Miagostovich 2014). Soma-se a este fato a baixa dose infectante necessária para que o vírus se instale no organismo podendo causar doença (menor que 10^3 partículas), o que é uma característica comum aos vírus entéricos (Gibson 2014). Além disto, a eliminação viral nas fezes antecede ao aparecimento dos primeiros sinais clínicos e sintomas e, em alguns indivíduos, o curso da doença é completamente assintomático (Aggarwal & Goel 2015; Melhem et al. 2015).

Outro fator importante já descrito é que, apesar de as partículas virais se manterem íntegras mais facilmente em baixas temperaturas e maiores humidades relativas, o vírus também é capaz de continuar infeccioso após cinco dias a 40°C , 90 dias a 20°C , assim como também é capaz de resistir a maiores concentrações de salinidade e manter-se estável mesmo em faixas inferiores de pH (Scholz et al. 1989; Kim et al. 2012; Kotwal & Cannon 2014).

1.3.2 História natural da hepatite A

Após ingestão das partículas virais através de água, alimentos ou outras fontes de contaminação, o HAV passa pelo trato digestivo do hospedeiro, resistindo tanto à acidez estomacal quanto à alcalinidade intestinal. No intestino o vírus atravessa o epitélio e é direcionado para a corrente sanguínea, que o faz chegar ao fígado a partir do sistema porta hepático (Nainan et al. 2006). No fígado ocorre a replicação do vírus, que é posteriormente excretado pelos canais biliares (juntamente com a bile), retornando ao intestino para ser então eliminado nas fezes (Vaughan et al. 2014).

Na fase inicial da doença, o HAV pode ser encontrado tanto em amostras de sangue como de fezes. Este fenômeno ocorre desde duas semanas antes até uma semana após o aparecimento das primeiras alterações clínicas e/ou laboratoriais, aproximadamente. No entanto, com o início da resposta imune do hospedeiro contra o patógeno, a viremia do HAV reduz até desaparecer e, conseqüentemente, torna-se também inviável a detecção do vírus no material fecal (Lemon 1994).

O HAV não causa lise aos hepatócitos, sendo a doença uma consequência da resposta imune produzida pelo indivíduo infectado. Quanto mais intensa e prolongada for esta resposta, maiores as chances de desenvolvimento de quadros graves da doença, incluindo as formas fulminantes. A manifestação clínica da hepatite A tem início abrupto e os sinais e sintomas mais frequentes são indisposição, anorexia, febre, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, urina escura, fezes descoradas e icterícia. O curso da doença tende a ser assintomático em crianças até 6 anos e sintomático em indivíduos de idade superior a esta, porém em qualquer faixa etária é possível se encontrar casos sintomáticos ictericos, oligossintomáticos anictéricos e assintomáticos (Lemon 1997; Matheny & Kingery 2012).

Entre os sintomáticos, o curso da infecção possui quatro fases: período de incubação, fase prodômica, fase icterica e período de convalescência (Veronesi & Focaccia 2015). O período de incubação varia de 15 a 50 dias, com média de 30 dias (Aggarwal & Goel 2015). Na fase prodômica aparecem os primeiros sinais e sintomas anteriores à icterícia, que normalmente são inespecíficos. Esta fase pode durar de 2 a 15 dias (Veronesi & Focaccia 2015). A fase icterica tem duração bastante variável e tende a ser mais duradoura em adultos. Neste momento da infecção ocorre redução da intensidade dos sinais e sintomas da fase prodômica. Por fim, a fase de convalescência se caracteriza pelo desaparecimento gradativos dos sinais e sintomas que acabam por se restringir a alterações discretas na dosagem sérica das enzimas AST e ALT (Veronesi & Focaccia 2015).

A hepatite A pode ocasionar diversas complicações, entre elas, a hepatite autoimune. No entanto, a forma fulminante é o quadro mais grave e está associado à falência hepática aguda (Matheny & Kingery 2012).

1.3.3 Diagnóstico laboratorial da hepatite A

Para confirmar HAV como agente causador da hepatite aguda, a investigação laboratorial se faz necessária, uma vez que o quadro clínico de indivíduos infectados por HAV é semelhante ao apresentado por indivíduos com hepatites agudas causadas por outros agentes (Matheny & Kingery 2012).

Entre as alterações laboratoriais mais comuns presentes em indivíduos com hepatite A sintomática estão o aumento da dosagem sérica das enzimas AST e ALT,

de bilirrubina total e frações (Tahaei et al. 2012). Também são encontrados, por vezes, alterações no exame de Tempo de Atividade de Protrombina (TAP), que é útil para avaliar, indiretamente, o grau de comprometimento hepático a partir de anormalidades encontradas no processo de coagulação (Dufour et al. 2000). Os valores de referência são destes marcadores estão disponíveis na **Tabela 1.1** Entretanto, nenhum destes resultados é específico para o diagnóstico de hepatite A.

Tabela 1.1 – Marcadores laboratoriais de acompanhamento dos quadros de hepatite aguda e seus respectivos valores de referência

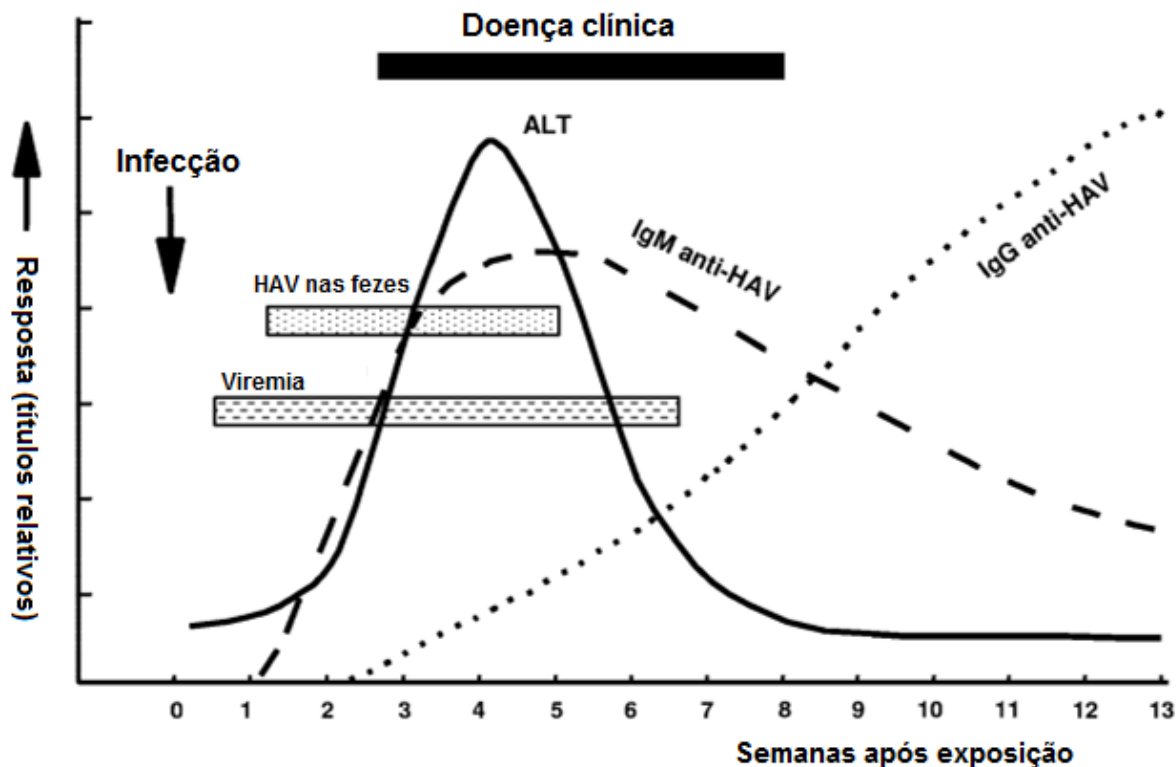
Marcador	Valor de referência
AST	31 U/L (mulheres)*
	37 U/L (homens)*
ALT	31 U/L (mulheres)*
	41 U/L (homens)*
Bilirrubina Total	0,2 a 1 mg/dL (adultos)
Bilirrubina Direta	0 a 0,2 mg/dL (adultos)
Bilirrubina Indireta	0,2 a 0,8 mg/dL (adultos)
TAP (%)	70 a 100% (normal)
	50 a 70% (alterado)
	Abaixo de 50% (grave)

Fonte: adaptado de <http://www.hepcentro.com.br/exames.htm>

Legenda: AST (Aspartato aminotransferase); ALT (Alanina aminotransferase); TAP (Tempo de Atividade de Protrombina); U/L (Unidades por litro); mg/dL (miligramas por decilitro). *Os valores de referência para AST e ALT podem variar de acordo com o teste comercial utilizado. Neste estudo foram utilizados os valores citados na tabela.

Para se confirmar o HAV como agente causal da hepatite aguda são necessárias técnicas direcionadas para detecção do vírus ou de anticorpos específicos da classe IgM produzidos pelo sistema imunológico do hospedeiro para conter a infecção (Cuthbert 2001). No entanto, o período de viremia e de detecção do vírus nas fezes é muito pequeno após o aparecimento de doença clínica (Lemon 1994), conforme mostra a **Figura 1.1**, sendo a pesquisa de anticorpos o mais frequentemente utilizado. A classe IgM está associada à doença aguda e pode ser detectado no sangue por até 16 semanas após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Já os anticorpos anti-HAV IgG representam imunidade por contato prévio com o vírus ou através de vacinação, sendo detectáveis por toda a vida (Cuthbert 2001; Matheny & Kingery 2012; Aggarwal & Goel 2015).

Figura 1.1 – Dinâmica dos marcadores utilizados para diagnóstico e acompanhamento da hepatite A



Fonte: Adaptado de Nainan et al. 2006.

Entre as técnicas utilizadas para realizar a detecção de anti-HAV IgM e IgG específicos, os ensaios de ELISA (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) são os mais comuns, possuindo satisfatória sensibilidade e especificidade. Uma avaliação multicêntrica, por exemplo, relatou sensibilidade de 99,85% para detecção de anti-HAV IgM e 99,47% para detecção de IgG (Arcangeletti et al. 2011).

No entanto, as técnicas moleculares para detecção de HAV RNA, baseadas na reação em cadeia da polimerase (PCR), não são utilizadas rotineiramente para o diagnóstico clínico, devido ao seu elevado custo e complexidade. Entretanto, esta técnica é de grande utilidade quando se trata de amostras ambientais, onde a detecção de anticorpos anti-HAV não são relevantes (Nainan et al. 2006).

1.3.4 Hepatite A no mundo

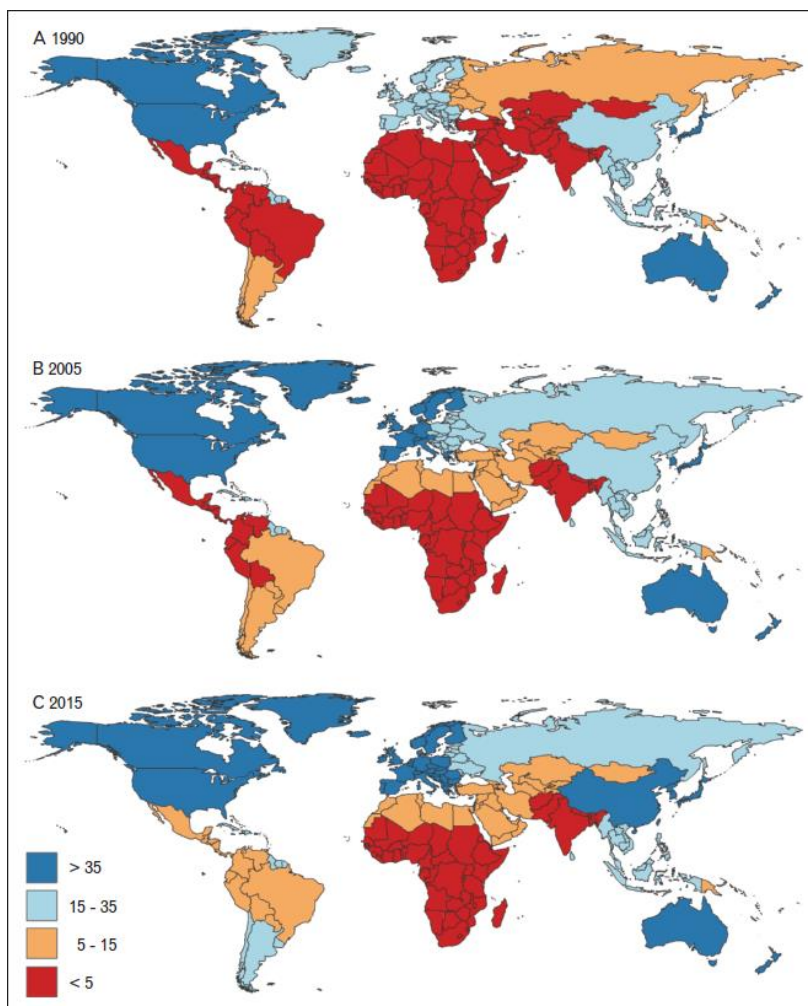
A hepatite A é a principal forma de hepatite aguda em seres humanos. Estima-se que ocorram 126 milhões de novos casos por ano em todo o mundo, sendo 1,5 milhão de infecções sintomáticas, das quais 35 mil, aproximadamente, são casos fatais (Franco et al. 2012; Aggarwal & Goel 2015; Zhang et al. 2016). Atualmente, a mortalidade relacionada ao HAV ainda é bastante relevante em regiões da África Subsaariana e da Ásia, porém, entre todos os cinco vírus hepatotrópicos principais, o HAV foi o único a apresentar redução na prevalência global entre 1990 e 2013, principalmente devido ao início de campanhas de vacinação e melhorias na infraestrutura para tratamento e fornecimento de água potável à população (Stanaway et al. 2016).

Países de menor nível de desenvolvimento, onde a população tem menor acesso a estes recursos, bem como ao tratamento de esgoto, tendem a possuir perfil de alta endemicidade para hepatite A. Este cenário é caracterizado por um contato precoce da população com o vírus e baixa taxa de morbidade, uma vez que a doença é frequentemente assintomática em indivíduos menores de 6 anos (Franco et al. 2012). Já em países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento que investiram em melhorias na infraestrutura sanitária ao longo dos últimos anos e/ou iniciaram programas de vacinação, observou-se uma redução no grau de endemicidade de alto para intermediário ou baixo (Melhem et al. 2014; Ozawa et al. 2014).

Este fenômeno é denominado de *shift* epidemiológico e se caracteriza por apresentar menor número de infectados, porém com maior percentual de sintomáticos, uma vez que a população passa a ter um primeiro contato com vírus de forma mais tardia (Melhem et al. 2015; Van Effelterre et al. 2016).

Na **Figura 1.2** é possível observar a mudança de cenário epidemiológico em diversos países nos últimos 25 anos. Nesta imagem o Brasil está representado como um país de alta endemicidade para a hepatite A, muito embora este dado entre em contradição com outras publicações da literatura científica, conforme será discutido posteriormente. O modo de se avaliar o nível de endemicidade de uma doença em um país normalmente é feito pela prevalência da mesma na população em geral ou em uma população com características específicas, porém, neste caso, foi considerado a idade em que 50% da população já possuía anticorpos neutralizantes adquiridos por contato prévio com o vírus. Quanto mais precocemente este fenômeno ocorre, maior é o nível de endemicidade da região avaliada (Aggarwal & Goel 2015).

Figura 1.2 – Mudança no padrão de endemicidade da hepatite A de 1990 a 2015 avaliada de acordo com a média da idade em que 50% da população já apresentava sorologia positiva para anti-HAV IgG.



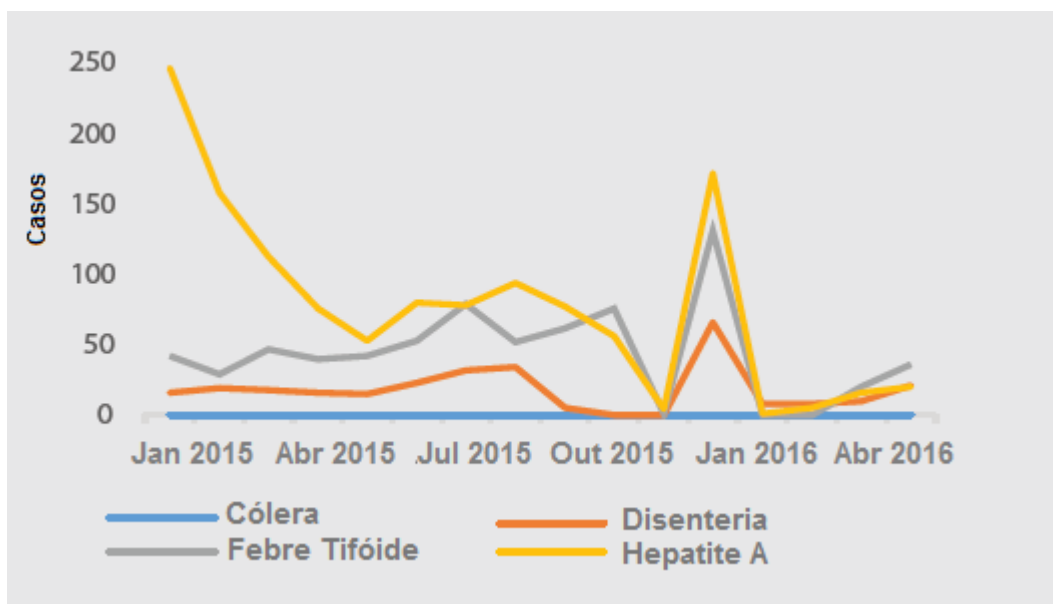
Fonte: Aggarwal & Goel 2015

Legenda: Cada cor mostra a idade em que 50% da população daquela localidade já apresentava anticorpos anti-HAV. Azul escuro: acima dos 35 anos; países de baixa endemicidade. Azul claro: de 15 a 35 anos; países de endemicidade intermediária; Laranja: de 5 a 15 anos; países de alta endemicidade. Vermelho: abaixo dos 5 anos; países de altíssima endemicidade.

É importante ressaltar que apesar de a oferta de tratamento de esgoto ter enorme impacto na redução dos casos da doença, esta medida não é, por si só, suficiente para a controle da doença, uma vez que o tratamento de esgoto inativa de 20 a 80% das partículas infecciosas, permitindo que parcela significativa de vírus atinjam os corpos hídricos, contaminando-os (Prado & Miagostovich 2014).

Atualmente uma das questões de maior preocupação e que tem causado mudanças epidemiológicas significativas é a grande dispersão de populações oriundas de zonas de conflito e que buscam refúgio em países desenvolvidos. A maior parte destes indivíduos são oriundos de áreas de alta endemicidade para o HAV e ao se aglomerarem em condições sub-humanas em campos de concentração improvisados, com precárias condições de saneamento básico, higiene e escassa oferta de água tratada, formam contexto propício para a dispersão do vírus (Melhem et al. 2015). Dados oficiais da atuação de órgãos associados à ONU (Organização das Nações Unidas) já relatam surtos de hepatite A em campos de refugiados no Líbano, por exemplo, e destacam o grande impacto da doença nesta população, como pode ser visualizado na **Figura 1.3**.

Figura 1.3 – Relatos de casos de doenças relacionadas à água e saneamento básico de janeiro de 2015 a abril de 2016 em população de refugiados no Líbano



Fonte: Adaptado de UNHCR 2016

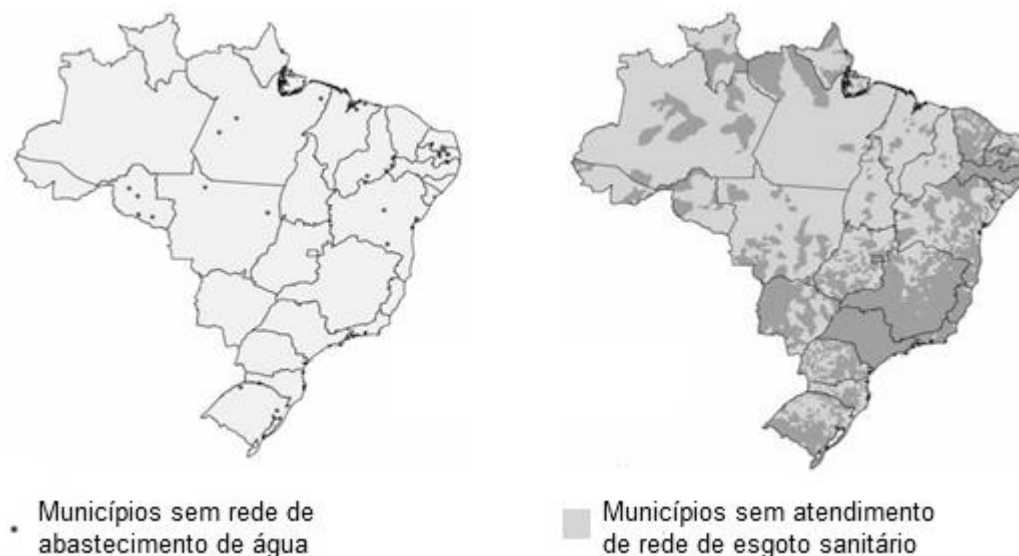
1.3.5 Hepatite A no Brasil

Desde 2001 as hepatites B e C eram de notificação compulsória (BRASIL 2001), porém apenas em 2005, quando a obrigatoriedade de notificação passou a contemplar todas as hepatites virais (BRASIL 2005) é que se pôde, pouco a pouco, conhecer a situação real da hepatite A no Brasil. Em dados acumulados de 2007 a

2015, a região norte do país possui a maior volume, em dados absolutos, de casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com destaque para os estados do Pará e Amazonas que notificaram 5.958 e 5.306 casos, respectivamente, neste período (SINAN NET 2016). Se análise for feita em relação a taxa de casos por habitantes, a região norte continua sendo a mais importante entre as demais do país, porém, desta vez, lideram a lista os estados do Amapá e Tocantins, com 27,1 e 18,7 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (Saúde 2016a).

Uma das principais explicações do impacto desta doença na região norte é o atual cenário do saneamento básico nestas localidades. O Brasil obteve grande avanço nos últimos anos em relação ao fornecimento de água tratada à sua população e, em menor grau, também houve progresso no acesso à rede de esgoto sanitário. No entanto, este último serviço ainda é escasso na região norte, assim como em diversas outras localidades do país, como pode ser observado na **Figura 1.4**.

Figura 1.4 – Ausência de abastecimento de água e atendimento de rede de esgoto sanitário nos municípios brasileiros



Fonte: adaptado de IBGE 2010

Todos os estados da região norte possuíam menos de 12% de seus domicílios atendidos por rede geral de esgoto, de acordo com a última pesquisa nacional de saneamento básico do IBGE (IBGE 2010).

Analisando as notificações como um todo e de forma mais detalhada verifica-se que a frequência de casos em indivíduos do sexo masculino é pouco superior à

incidência em mulheres no Brasil e este padrão tem se repetido nos últimos 14 anos, sendo a doença mais incidente em crianças menores de 10 anos (Saúde 2016a).

Na bacia Amazônica foi realizado um estudo onde se detectou HAV RNA em 92% dos rios que atravessam a cidade de Manaus. Os afluentes destes rios se situavam próximos a áreas de urbanização desordenada e sem planejamento (De Paula et al. 2007). Além dos casos de hepatite A, tem sido observado grande prevalência de parasitoses intestinais nestas localidades, reforçando a ideia de que condições ambientais precárias favorecem a transmissão de patógenos entéricos (Vital et al. 2014). Já em Santa Catarina a detecção de contaminação dos rios e lagoas variou de 8 a 16%, o que é preocupante, tendo em vista que o estado é o maior produtor nacional de moluscos bivalves (*Crassostrea gigas*) (Prado & Miagostovich 2014). Estes animais são capazes de filtrar as partículas de HAV e realizar bioacumulação tecidual dos vírus, que são transmitidos aos seres humanos ao se alimentarem dos moluscos (Manso et al. 2010).

No entanto, em 2014 foi dado um grande passo em direção ao controle da doença após a introdução da vacina contra a hepatite A no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em esquema de dose única para crianças de 12 meses até 2 anos incompletos (Saúde 2016b). Este modelo foi inspirado no programa que imunização universal adotado pela Argentina, que obteve sucesso em garantir grande percentual da população infantil protegida contra o vírus e queda progressiva da prevalência da doença nos anos posteriores ao início da implementação da vacina (Urueña et al. 2016). A estratégia brasileira visa a redução da incidência de HAV pela imunização de crianças, que representam o principal reservatório do vírus, uma vez que diversos estudos apontavam uma queda importante na prevalência de anti-HAV em indivíduos abaixo de 10 anos (independente do seu nível socioeconômico), mudança no perfil de endemicidade e, conseqüentemente, maior chance de surtos da doença no país (Carrilho et al. 2005; Vital et al. 2008; Vital et al. 2012; Saúde 2016a). Como a medida foi recentemente implementada, dados sobre a eficácia dessa política interventiva ainda são escassos.

Na literatura científica o Brasil aparece como um país de endemicidade intermediária para a hepatite A, mas analisando as diferenças regionais observam-se dois distintos perfis epidemiológicos: endemicidade intermediária nas regiões norte, nordeste e centro-oeste; e endemicidade baixa nas regiões sul e sudeste (Silva et al. 2007; Vital et al. 2014; Ximenes et al. 2014; Tourinho et al. 2015). Nas regiões de

endemicidade intermediária a exposição ao vírus ocorre de maneira mais precoce (Vital et al. 2008).

1.3.6 Hepatite A no Rio de Janeiro

De 2007 a 2015 o Rio de Janeiro notificou 4.554 casos da doença, sendo a capital a maior região notificadora, responsável por 79% dos casos, seguida pela região serrana do estado, região de Itaguaí e da Baía de Ilha Grande (SINAN NET 2016).

Em 2008 o estado possuía 49,2% dos seus domicílios com acesso a esgotamento sanitário e é a terceira unidade federativa com melhor desempenho em relação ao percentual total de esgoto tratado (IBGE 2010). No entanto, ainda é grande o percentual de esgoto domiciliar que é despejado no ambiente sem qualquer tratamento, contaminando águas superficiais (Prado et al. 2012).

Já foi demonstrado que regiões do estado que apresentem condições precárias de desenvolvimento social e econômico (como baixa infraestrutura para coleta de lixo, abastecimento de água e tratamento do esgoto) podem ser consideradas áreas de risco para a hepatite A (Braga et al. 2008). O risco de transmissão também aumenta de acordo com o clima, mostrando que a hepatite A pode ser considerada sazonal no Rio de Janeiro. Há um aumento expressivo no número de casos durante os meses mais chuvosos, provavelmente devido a um possível crescimento no número de episódios de enchentes e indivíduos expostos a águas contaminadas (Villar et al. 2002). Também foi observado aumento no número de casos durante o verão, o que pode ser relacionado a maior exposição ao vírus através de banhos recreativos (Villar et al. 2002; Prado et al. 2012).

Atualmente há um controle da balneabilidade das praias do Rio de Janeiro, porém as análises são realizadas utilizando critérios microbiológicos, que não são suficientes para estabelecer um diagnóstico real da contaminação ambiental por partículas virais. Taxas de detecção de HAV RNA expressivas são encontradas mesmo em praias consideradas próprias para banho pelos parâmetros da legislação vigente. Também foi observado maior detecção do vírus nas amostras de esgoto exatamente nestes períodos de maior procura por águas recreativas. Estas evidências

apontam a importância destes ambientes de lazer como potenciais fontes de infecção no estado (Villar et al. 2002; Prado et al. 2012; Vieira et al. 2012).

A maior parte dos surtos brasileiros de hepatite A descritos na literatura científica ocorreram no Rio de Janeiro, que é um estado que possui diferentes grupos de pesquisa bem consolidados em hepatites virais. A maior parte das ocorrências ocorrem em instituições fechadas (como escolas e creches), por contato com água contaminada ou por transmissão pessoa-a-pessoa devido a condições inadequadas de higiene (Vital et al. 2006).

1.4 O Ambulatório de Hepatites Virais

Em 1986 o Laboratório de Hepatites Virais (LAHEP), do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), foi credenciado como Laboratório de Referência Nacional para o Diagnóstico de Hepatites Virais, conforme Portaria 56 de 04/02/1986 (IOC, 2017). Esta unidade desde então vem colaborando com o Ministério da Saúde em relação às ações relacionadas às hepatites virais no Brasil.

Onze anos depois, em 1997, foi fundado o Ambulatório de Hepatites Virais (AHV), como um núcleo de atendimento ambulatorial do IOC. O AHV é uma unidade complementar ao LAHEP na investigação e esclarecimento dos diferentes quadros e tipos de hepatites virais, possuindo papel fundamental na vigilância epidemiológica no estado do Rio de Janeiro. No entanto, além do apoio ao LAHEP, o AHV visa promover atendimento humanizado e personalizado em conjunto com ações integradas de assistência social, saúde, ensino e pesquisa.

O AHV também integra a Linha de Cuidados das Hepatites Virais como referência para o esclarecimento diagnóstico das Hepatites Virais Agudas, incluindo o diagnóstico diferencial com outras patologias agudas. O ambulatório oferece vagas para atendimento ambulatorial pelo Sistema de Regulação (SISREG), e atua em parceria com a Gerência de Hepatites Virais, da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, recebendo pacientes da rede pública para esclarecimento diagnóstico e acompanhamento ambulatorial.

Entre as importantes parcerias que o AHV possui estão o Laboratório de Saúde Pública Noel Nutels, que colabora na complementação do diagnóstico sorológico e molecular de amostras de pacientes atendidos e acompanhados no AHV e o Hospital

Federal de Bonsucesso, para onde são encaminhados os pacientes com quadros graves de hepatite e que necessitam de intervenção urgentes.

Desde sua fundação, o AHV já realizou mais de 30 mil atendimentos e possui mais de 20 mil amostras de pacientes com casos confirmados ou suspeitos de hepatites virais, dos quais mais de 10 mil são referentes a casos agudos da doença, com importante percentual de casos de hepatite A.

Atualmente o AHV desenvolve pesquisa em diferentes linhas, entre as quais estão o esclarecimento de surtos, estudos de soroprevalência dos marcadores das diferentes etiologias das hepatites virais, epidemiologia das infecções com ênfase em avaliação de fatores de risco, alternativas para diagnóstico de casos de hepatite C aguda, resposta imune do hospedeiro ao vírus da hepatite C durante fase aguda, resposta imune à vacina da hepatite A, entre outros.

2 JUSTIFICATIVA

O AHV é uma importante unidade centralizadora de casos de hepatites virais no estado do Rio de Janeiro. De 1997 a 2015 foram realizados cerca de 30 mil atendimentos (mais de 1.600 por ano), dos quais parcela significativa foram de casos de hepatite aguda. Além do diagnóstico clínico e laboratorial, o ambulatório coleta diversas informações sobre os pacientes, seu contexto socioeconômico e as possíveis vias de infecção. Estes dados favorecem tanto a vigilância quanto a pesquisa, especialmente ao se verificar que as notificações realizadas pelo AHV representavam, em alguns períodos, mais de 30% do volume total dos registros no estado.

Os pacientes atendidos são oriundos de diferentes municípios do estado do Rio de Janeiro e dos mais diversos contextos socioeconômicos. Além disso, um grande diferencial do serviço prestado é a busca ativa de casos assintomáticos pelo rastreamento familiar e de outros contactantes, o que reduz o viés que a análise apenas dos casos sintomáticos pode trazer.

Apesar da coorte de pacientes do AHV não ser representativa do estado, ela permite a realização de análises bastante esclarecedoras sobre as mudanças epidemiológicas ocorridas no Rio de Janeiro ao longo dos últimos 18 anos. Soma-se a isto o fato de as informações obtidas nesta pesquisa serem de um nível de detalhamento que não é possível ser encontrado em sistemas de notificação oficiais, como o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), ou em outros bancos de dados governamentais.

Mesmo na literatura científica são escassos os trabalhos, recentes ou não, que mostram a realidade epidemiológica das hepatites virais do Rio de Janeiro. Nenhum deles conseguiu, simultaneamente, avaliar por um período tão amplo (de quase 2 décadas), abrangendo uma área geográfica que englobasse diversos municípios do estado, diagnosticando 15 diferentes etiologias causadoras de hepatites agudas e coletando informações epidemiológicas de um número expressivo de pacientes positivos.

Desta forma, este estudo visou contribuir com informações sobre o perfil epidemiológico da hepatite A no estado de forma que seja possível avaliar quais medidas interventivas podem ser implementadas para possibilitar uma redução expressiva do número de casos deste agravo à saúde nos próximos anos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar as etiologias das hepatites agudas e o perfil epidemiológico dos pacientes provenientes do estado do Rio de Janeiro com hepatite A aguda atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais, no período de 1997 a 2015.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar a etiologia dos casos de hepatites aguda nos pacientes do AHV.
- Descrever o perfil demográficos dos casos de hepatite A.
- Avaliar a distribuição temporal dos casos de hepatite A e a influência de condições climáticas na incidência de casos no AHV.
- Descrever os casos de hepatite A associados a banhos recreativos nas praias do Rio de Janeiro.
- Avaliar a influência do nível de desenvolvimento humano do bairro de residência dos pacientes atendidos na incidência de casos de hepatite A do AHV.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

Esta pesquisa utilizou dados secundários mantendo sob sigilo a identidade dos pacientes através de codificação destas informações. Todas as planilhas utilizadas, tanto para armazenamento de dados quanto para análise estatística, tiveram acesso restrito e foram criptografadas com senha.

O projeto foi submetido à apreciação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FIOCRUZ, registrado com CAAE de número 50230015.0.0000.5248 e número do parecer 971/2015, tendo sido aprovado. O parecer consubstanciado de aprovação do projeto emitido pelo comitê pode ser encontrado na seção de anexos.

4.2 Delineamento do estudo

Este é um estudo observacional descritivo retrospectivo.

4.3 População de estudo

Fizeram parte do estudo todos os pacientes residentes no estado do Rio de Janeiro que foram atendidos no AHV de agosto de 1997 a dezembro 2015 com evidência clínica e/ou laboratorial de hepatite aguda, incluindo seus contactantes intradomiciliares e/ou sexuais que, após exame laboratorial, fossem diagnosticados com hepatite aguda viral ou de outra etiologia.

4.4 Coleta de dados

Neste projeto foram utilizadas planilhas de atendimentos já existentes no AHV para extrair dados de pacientes assistidos de 1997 a 2006 e importar estas informações para a matriz desenvolvida para este estudo. A partir de 2007 todos os registros de atendimentos passaram a ser organizados somente em prontuários de atendimentos médicos.

Desde 1997 havia um roteiro de entrevista dos pacientes para coleta de seus dados epidemiológicos durante anamnese, porém, o formulário utilizado continha limitadas informações. Em 1999, no entanto, foi elaborado um questionário epidemiológico padrão, utilizado em todos os atendimentos médicos até o final do ano 2002, quando foi descontinuado (modelo disponível na seção de anexos deste trabalho). A partir de 2003, um formulário simplificado substituiu o questionário epidemiológico e dados clínicos e laboratoriais passaram a ser registrados em prontuários médicos, resgatados de forma retrospectiva desde o ano 2000.

Desta forma, a origem dos dados é exclusivamente de banco de dados de 1997 a 1999, banco de dados e prontuários (concomitantemente) de 2000 a 2006; e exclusivamente de prontuários de 2007 a 2015. Os dados dos prontuários e dos questionários preenchidos no período mencionado foram digitados para inserção direta na matriz do banco de dados desta pesquisa.

A matriz citada foi desenvolvida em Access (pacote Microsoft Office Professional Plus 2013) e as informações não importadas foram inseridas em um formulário criado também em Access.

Neste formulário foram solicitadas informações como:

Identificação indireta do paciente: número de prontuário (ou código do paciente) e programa de atendimento ao qual está vinculado.

Dados demográficos do paciente: sexo, idade, cor/raça, estado civil, escolaridade, profissão, endereço residencial, município de nascimento e estado de nascimento.

Dados clínicos e laboratoriais: etiologia da hepatite, data do primeiro atendimento e data da icterícia.

Exposição ao HAV através de banho recreativo em praias: banho recreativo em praia (sim ou não), local do banho e data do banho.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico laboratorial e/ou clínico de hepatite aguda, independente da etiologia. Considerou-se como hepatite aguda todos os casos que preenchem um dos critérios a seguir.

4.5.1 Hepatite aguda por vírus hepatotrópicos clássicos

Hepatite A: Possuir anti-HAV IgM positivo.

Hepatite B: 1. Anti-HBc IgM positivo.

2. HBsAg positivo associado a anti-HBc IgG negativo.

Hepatite C: 1. HCV RNA positivo concomitante com anti-HCV negativo.

2. Soroconversão de anti-HCV em período menor que seis meses.

3. Na impossibilidade de se enquadrar um indivíduo nos dois critérios anteriormente descritos, foram aceitos os casos de viremia intermitente ou desaparecimento espontâneo do HCV RNA (sem tratamento) em período menor que seis meses.

Hepatite E: 1. Dois resultados de anti-HEV IgM positivos em amostras diferentes com posterior soroconversão para anti-HEV IgG.

2. Detecção de HEV RNA em amostra fecal.

4.5.2 Hepatite aguda por outros agentes infecciosos

Vírus Dengue: 1. Resultado positivo para IgM específico.

2. Detecção de antígeno NS1.

***Treponema pallidum*:** Resultado reagente para testes não treponêmicos seguido por confirmação de positividade em teste treponêmicos.

***Leptospira spp.*:** Resultado positivo em teste de microaglutinação.

HSV 1 e 2, CMV, EBV e *Toxoplasma gondii*: Resultados positivos para testes IgM específicos para cada agente.

4.5.3 Causas não infecciosas de hepatite aguda

Hepatite autoimune: Resultado positivo para detecção de autoanticorpos: antinúcleo (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (ALKM-1), anticitosol hepático (anti-LC1) e antimitocôndria (AMA), com títulos acima de 1:40.

Hepatite alcoólica: Histórico de abuso recente de consumo de álcool ou ao longo da vida associado a icterícia, aumento do nível sérico das transaminases (AST e ALT) e resultados negativos para as hepatites A, B e C. Outras etiologias não são de pesquisa necessária, mas, caso tenham sido feitas, devem ter resultado negativo.

Hepatite medicamentosa: Histórico de icterícia em até 2 meses após consumo de droga/substância hepatotóxica por prescrição médica para tratamento de doenças ou por automedicação.

Outras etiologias: Pesquisadas a partir da suspeita médica e confirmadas por exames complementares bioquímicos, imunológicos ou de imagem.

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os casos de diagnóstico incerto, os que não se enquadravam nos critérios acima descritos e/ou com informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas insuficientes.

4.7 Descrição das etiologias e casos de coinfeção

Após a coleta de todos os dados, os casos de hepatite aguda foram contabilizados e avaliados em relação ao sexo e média de idade dos infectados. Também foram separados os casos de hepatite causados pelos cinco vírus

hepatotrópicos principais para comparar seu impacto nos pacientes do AHV em relação às outras etiologias de hepatite aguda. Os demais agentes (infecciosos ou não) foram analisados separadamente dos vírus das hepatites A, B, C, D e E.

Foi realizado levantamento de todos os casos de coinfeção atendidos e diagnosticados no AHV de 1997 a 2015 e avaliadas as características mais relevantes inerentes a estes casos.

4.7.1 Avaliação da gravidade do comprometimento hepático na coinfeção DENV e HAV

Dentre todas as coinfeções encontradas, foram analisados à parte os casos de infecção simultânea por HAV e DENV após ter sido observada repetidas alterações nos exames de TAP (Tempo de Atividade de Protrombina) destes pacientes. Este teste é realizado na rotina do AHV para avaliar o grau de comprometimento hepático, principalmente em pacientes graves, sendo uma das ferramentas mais utilizadas para se determinar a necessidade ou não de internação.

Como o fígado participa da síntese de fatores essenciais para o processo de coagulação e, portanto, importantes para manutenção da homeostase, durante hepatopatias agudas graves (ou mesmo em doenças crônicas) o comprometimento hepático pode interferir na eficiência deste processo coagulativo. Neste contexto, o teste de TAP é uma das formas de se avaliar esta alteração numericamente. Quanto maior a deficiência induzida pela patologia, mais tempo é necessário para atingir a formação natural de coágulo, o que será expresso no teste pelo aumento de TAP (em segundos) ou redução do TAP (se expresso em percentual) (Dufour 2000; Sugawara et al. 2012), que foi a forma utilizada neste estudo para representação deste dado.

Foram selecionados os casos de coinfeção de DENV e HAV e de pacientes infectados apenas pelo vírus da dengue, formando dois grupos distintos. Destes, avaliou-se quantos haviam realizado exame de TAP, sendo registrados os resultados.

Realizada esta etapa, foram selecionados casos de hepatite A para serem comparados com os pacientes coinfectados por ambos os vírus (HAV e DENV), formando assim um terceiro grupo. Para cada caso de coinfeção foi selecionado um prontuário de caso de hepatite A, do mesmo sexo, e com idade variando, no máximo, 2 anos para mais ou para menos. Havendo mais de uma opção disponível, tentou-se

ainda selecionar casos oriundos de mesmo bairro (ou bairros vizinhos) e em datas de infecção próximas.

Para pacientes que realizaram o exame por mais de uma vez, foi registrado apenas o valor mínimo de TAP. A seguir, os três grupos foram comparados entre si pelo teste de Mann-Whitney para avaliar se, em coinfeção por ambos os vírus, os casos são semelhantes ao perfil de monoinfecção pelo vírus da dengue, pelo HAV ou se o quadro desenvolvido durante infecção simultânea é mais grave que os demais avaliados. A análise foi feita a partir de teste de hipótese bicaudal a um nível de significância de 0,05, sendo p-valores inferiores a este ponto de corte considerados estatisticamente significativos.

4.8 Perfil dos casos de hepatite A

Os casos de hepatite registrados foram avaliados com relação a idade, sexo, cor/raça, escolaridade, estado civil e percentual de casos ictericos. Estas mesmas variáveis foram avaliadas comparando-se os casos residentes na capital do estado e os residentes em outros municípios.

Em relação às faixas etárias, o primeiro ponto de corte em seis anos foi estabelecido por ser esta a idade, segundo a literatura, que divide os casos predominantemente assintomáticos dos predominantemente sintomáticos (Franco et al. 2012). A divisão das classes etárias atendeu aos seguintes critérios: 0 a 6 anos (primeira infância, ponto de corte para mudança de perfil de sintomatologia); 7 a 17 anos (segunda infância e adolescentes); 18 a 35 anos (jovens e adultos jovens); 36 a 59 anos (adultos); 60 anos ou mais (idosos).

As frequências relativas (valores percentuais) foram calculadas após serem subtraídos, do n total do grupo, o número de casos sem dados. Para cada variável foi realizado o teste de qui-quadrado, no qual p-valores inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4.9 Avaliação da sazonalidade dos casos de hepatite A no Rio de Janeiro

Foram selecionados todos os casos ictericos de hepatite A e, a partir da data de início do sinal clínico, estipulou-se o mês anterior como o provável período onde

ocorreu a infecção. Esta escolha se baseia no período de incubação do vírus, que varia de 15 a 50 dias, sendo 30 dias o valor médio (Aggarwal & Goel 2015) e, portanto, o mais frequentemente utilizado na literatura para análises temporais de casos de hepatite A.

A partir desta lógica, todos os casos foram agrupados por mês de provável infecção e, em seguida, os casos foram organizados de acordo com as estações climáticas para, desta forma, avaliar se havia maior incidência de casos da doença em algum período do ano em relação aos demais.

Também foi realizado um levantamento dos casos de hepatite A no estado do Rio de Janeiro notificados de 2007 a 2014 no SINAN. Os dados foram separados nas estações do ano de acordo com a data de notificação para comparação com a distribuição dos casos encontrada no AHV no mesmo período (2007 a 2014).

A análise estatística foi feita comparando o padrão de distribuição sazonal de casos do AHV com o padrão encontrado no SINAN, a partir de um teste de qui-quadrado. Foi considerada a frequência de casos de hepatite A observados no AHV em cada estação climática do ano e a frequência de casos esperados nestas estações, caso seguissem o mesmo padrão do SINAN. A frequência esperada foi calculada a partir dos percentuais de casos por estação do ano encontrados no SINAN. Por exemplo, a frequência esperada (FE) de casos de hepatite A no verão foi calculada da seguinte forma:

$$FE_{\text{AHV no verão}} = (\% \text{ de notificações do SINAN no verão}) \times (\text{total de casos AHV})$$

Este mesmo cálculo foi desenvolvido para as demais estações do ano. Valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4.10 Avaliação da influência da pluviosidade e da temperatura máxima mensal na incidência de casos de hepatite A.

Foram coletados dados do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) relativos à pluviosidade mensal na cidade do Rio de Janeiro de janeiro de 2003 a dezembro de 2015. Não foi possível obter dados anteriores a 2003 junto ao INMET. Os valores foram agrupados por mês e resumidos em um valor único para cada um desses meses. O valor-resumo foi obtido a partir da mediana de todos registros de cada faixa

temporal. Por exemplo, o valor do volume de chuvas do mês de janeiro foi obtido a partir da mediana do valor médio de janeiro de 2003, janeiro de 2004, janeiro de 2005 e assim por diante, até janeiro de 2015. O mesmo foi realizado para os demais meses do ano.

Em seguida estes dados foram cruzados com a incidência mensal de casos no ambulatório para avaliar se o aumento ou redução do número de casos de hepatite A acompanha o crescimento ou diminuição da pluviosidade no Rio de Janeiro, sugerindo uma possível relação entre estas variáveis. Para esta análise também foram utilizados apenas os casos ictericos e o mês de infecção foi considerado como o que coincidia com a data referente a 30 dias antes do início da icterícia.

O mesmo tipo de análise foi desenvolvido para avaliar a associação entre a temperatura máxima mensal e a incidência da doença em pacientes do ambulatório. Os dados também foram coletados do banco de dados do INMET, no mesmo período (janeiro de 2003 a dezembro de 2015), e os valores-resumo também foram obtidos a partir da mediana das médias de temperatura máxima mensais.

Para atestar a relevância estatística dos resultados obtidos, por se tratarem de duas variáveis quantitativas contínuas, foi realizado o teste de correlação de Pearson, no qual a magnitude do coeficiente de correlação (r) foi interpretado de acordo com estudo de revisão de Zou e colaboradores (Zou et al. 2003) e p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.11 Análise de casos de banho recreativo como fator de risco para hepatite A

Foram separados todos os casos de hepatite A em pacientes ictericos que relataram banhos de praia em até 2 meses antes do aparecimento da icterícia. Em seguida foram filtrados somente os casos em que o paciente informou a data precisa do banho recreativo e a praia onde o episódio aconteceu.

Estes dados foram cruzados com o banco de dados do Instituto Estadual do Meio Ambiente (INEA), que verifica periodicamente a balneabilidade das águas das praias do estado do Rio de Janeiro. As análises geralmente são feitas com intervalo de até 4 dias entre duas amostragens e classificadas em próprias ou impróprias para banho, segundo critérios microbiológicos estabelecidos pelo CONAMA 274/2000 (BRASIL 2000).

São consideradas impróprias as praias cujas águas contenham 2.500 ou mais coliformes termotolerantes por 100mL de água analisada ou se nas últimas cinco coletas dois ou mais resultados forem superiores a 1.000 coliformes termotolerantes para cada 100mL de água.

Para cada um dos casos do ambulatório que foram cruzados com o banco de dados do INEA também foi coletada a qualificação anual das praias nos anos em que ocorreram cada um dos casos para avaliar de forma mais ampla como é a situação de contaminação destas águas por material fecal ao longo de um ano. O INEA atribui diferentes classificações para cada faixa de quantificação de coliformes fecais ou enterococos por 100mL de amostra de água, conforme mostra a **Tabela 4.1**. No entanto, vale ressaltar que estas análises não incluem pesquisa de HAV RNA.

Quadro 4.1 – Critérios de avaliação utilizados para composição da qualificação anual das praias do Rio de Janeiro, realizada pelo INEA

AVALIAÇÃO	DESCRIÇÃO
Ótima	Máximo de 250 NMP/100mL coliformes fecais ou 25 NMP/100mL enterococos em 80% ou mais do ano analisado.
Boa	Máximo de 1000 NMP/100mL coliformes fecais ou 100 NMP/100mL enterococos em 80% ou mais do ano analisado, em praias que não tenham sido classificadas como ótimas.
Regular	Máximo de 1000 NMP/100mL coliformes fecais ou 100 NMP/100mL enterococos em mais de 70% e menos de 80% do ano analisado.
Má	Máximo de 1000 NMP/100mL coliformes fecais ou 25 NMP/100mL enterococos em mais de 50% e menos de 70% do ano analisado.
Péssima	Praias que não se enquadram em nenhum dos critérios anteriores.

Fonte: INEA

4.12 Correlação entre casos de hepatite A e o IDH dos bairros de residência destes pacientes

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma ferramenta mundialmente utilizada para avaliar as condições de vida de uma população em uma determinada região utilizando parâmetros socioepidemiológicos para gerar um valor entre 0 e 1,

onde 0 seria o menor nível de desenvolvimento e 1, o nível máximo. Uma vez estabelecidos os resultados, passa a ser possível comparar e classificar diferentes regiões, tendo em vista que os mesmos critérios avaliativos foram utilizados para todas elas.

Apesar de normalmente este índice ser mais utilizado para se comparar países, o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia Estatística) tem calculado periodicamente o IDH dos estados brasileiros e de seus municípios. No entanto, apenas no ano 2000 foi realizado um estudo mais aprofundado que permitiu verificar o nível de desenvolvimento dos bairros do município do Rio de Janeiro (Cavallieri & Lopes 2008).

Para realizar as análises foram utilizados como parâmetros as seguintes variáveis: expectativa de vida ao nascer, taxa de alfabetização de adultos, taxa bruta de frequência escolar, renda *per capita* em reais, índice de longevidade, índice de educação e índice de renda.

A partir destas informações cada bairro do município do Rio recebeu um valor de IDH e foram, então, ranqueados em ordem decrescente de IDH. Esta hierarquia de desenvolvimento humano foi utilizada nesta pesquisa, considerando que, mesmo que prováveis alterações tenham ocorrido nos últimos anos, nenhum bairro tenha ascendido ou decaído muitas colocações em relação aos demais que constam na classificação do ano 2000.

Paralelamente foram separados os casos de hepatite A atendidos no AHV em grupos de acordo com o bairro de residência dos pacientes. Juntando essas informações, foi desenvolvida uma tabela que contém a quantidade de casos da doença atendidos no ambulatório que são oriundos de cada um destes bairros ranqueados a partir do IDH e a que região geográfica do município pertence cada bairro: zona centro-sul, norte ou oeste.

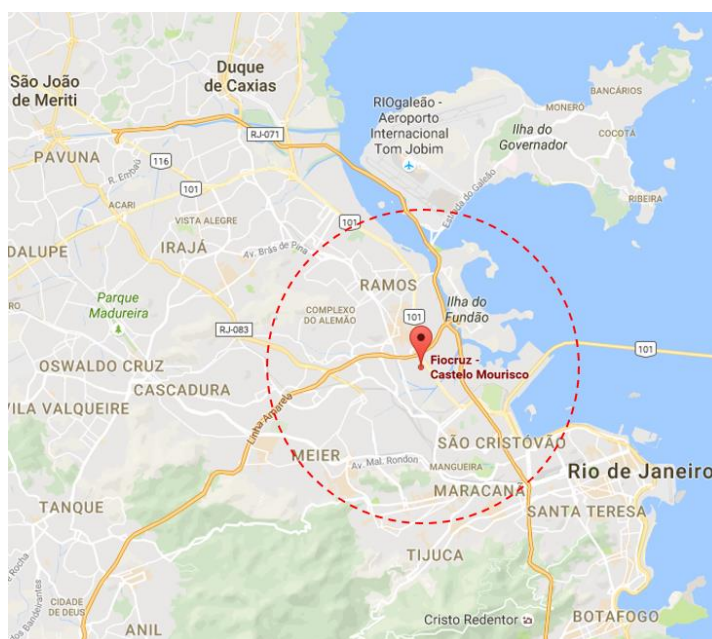
Os valores do índice foram subclassificados em faixas de IDH de amplitude de classe aproximadamente iguais, rotuladas como A, B e C. Bairros de faixa A de IDH são aqueles que possuem valor atribuído de 1,000 a 0,900. A faixa B corresponde a bairros de IDH variando de 0,899 a 0,800. Por fim, a faixa C compreende os demais, que possuem índice entre 0,799 e 0,700.

Foram destacados em amarelo os bairros dos quais provinham 19 ou mais pacientes durante os 18 anos de atendimento do ambulatório. Este valor foi escolhido porque, a partir desta quantidade de casos, no período mencionado, pode-se chegar a duas interpretações possíveis: ou o bairro em questão teve um ou mais surtos de

hepatite A em momentos específicos ou possui transmissão contínua do vírus (pois teria uma média de mais de 1 caso por ano, logo, não se trataria de casos esporádicos de infecção pelo HAV).

Por fim, foram feitas duas tabelas-resumo destes dados, agrupando-os para análise por critérios geográficos e de IDH para avaliar qual destes apresenta maior influência na incidência de casos de hepatite A nos bairros avaliados. Para as variáveis “bairros sem casos” e “bairros com 19 ou mais casos” a análise estatística foi feita a partir de teste de qui-quadrado. A média de casos por bairro com foi comparada através de teste ANOVA one-way. Em ambos os testes valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Figura 4.1 – Área circular de 5km de raio delimitada em torno da FIOCRUZ para identificação de bairros cuja frequência elevada de casos possa ser reflexo da maior facilidade de acesso de seus moradores aos serviços do AHV.



Fonte: Adaptado de Google Maps

Entretanto, locais que se situassem próximos à FIOCRUZ poderiam ter maior quantidade de casos devido a um viés relacionado à maior facilidade de acesso ao serviço quando comparado a outros bairros. Para reduzir este impacto, foi delimitada uma área circular com raio de 5km, tendo o Castelo da instituição (Pavilhão Mourisco) como ponto central, conforme mostra a **Figura 4.1**. Todos os bairros que se situarem dentro desta região foram sinalizados.

4.13 Ferramentas utilizadas para análises estatísticas, construção de gráficos e tabelas

Para análise dos dados e construção de gráficos e tabelas foram utilizados os softwares: Epi Info™ 7 (CDC), Excel (Microsoft Office Professional Plus 2013) e GraphPad Prism 5.0. Além destes, também foram utilizadas as seguintes ferramentas online: BoxPlotR (disponível em: <http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>) e Social Science Statistics (disponível em: <http://www.socscistatistics.com/tests/>).

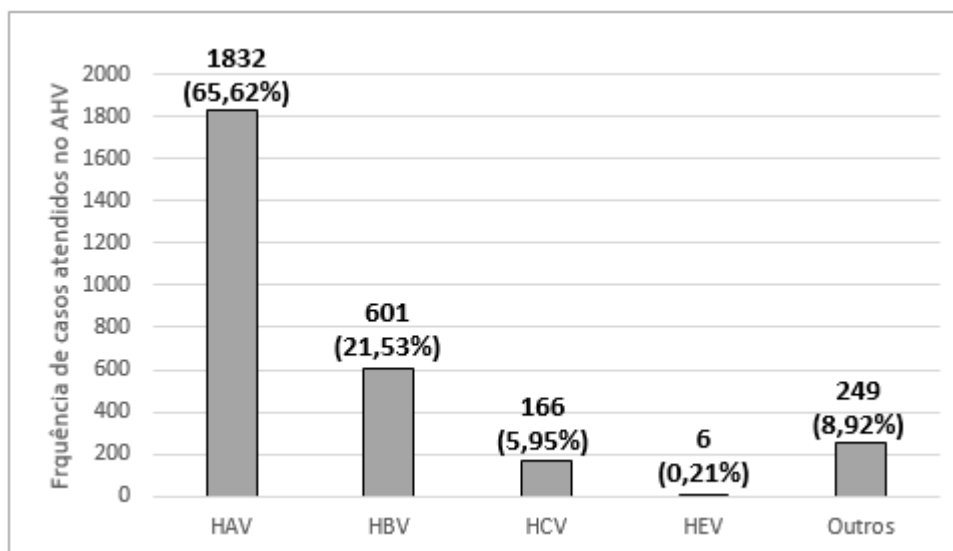
5 RESULTADOS

Um total de 24.543 registros foram analisados, sendo 15.996 provenientes de planilhas de bancos de dados e 8.547 de prontuários médicos, dos quais 2.792 casos inicialmente suspeitos de hepatite aguda foram selecionados para este estudo.

Dentre os casos selecionados, 1.633 (58,49%) eram do sexo masculino, 1.152 (41,26%) do sexo feminino e em 7 registros (0,25%) a informação não pôde ser obtida. As idades variaram desde indivíduos com quatro meses de idade até pacientes com 100 anos, com idade média de 24,5 anos.

Dentre todas as possíveis causas de hepatites agudas, observa-se que, dos 2.792 pacientes selecionados, 2.582 (92,62%) estavam infectados por HAV, HBV, HCV ou HEV. A **Figura 5.1** mostra a frequência destas etiologias em relação ao total de casos, porém vale ressaltar que o somatório das frequências representadas nesta imagem ultrapassa 2.792, que é o total de pacientes, devido aos casos de coinfeção. Um paciente coinfectado simultaneamente por HAV e HBV, por exemplo, estará representado tanto na coluna do HAV quanto do HBV.

Figura 5.1 – Etiologia de hepatites agudas atendidas no AHV de 1997 a 2015

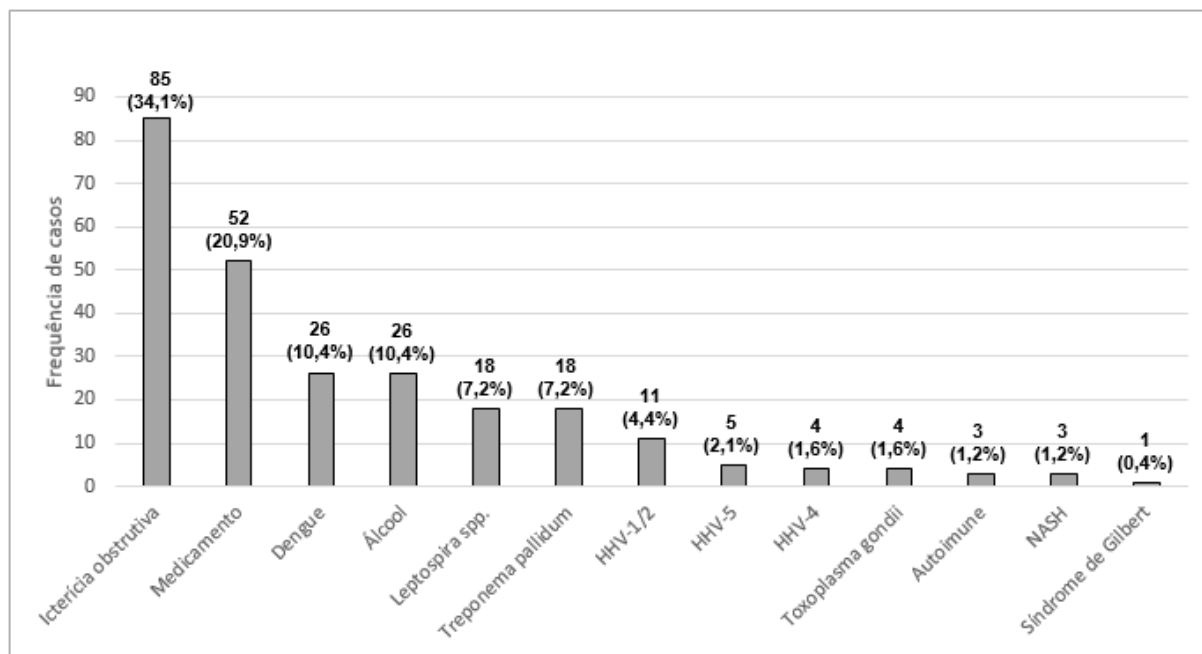


Legenda: HAV: vírus da hepatite A; HBV: vírus da hepatite B; HCV: Vírus da hepatite C; HEV: Vírus da hepatite E.

Na **Figura 5.2** podem ser observadas as outras etiologias responsáveis pelos 249 casos (8,92%), relatados na imagem anterior, onde a icterícia obstrutiva foi a causa mais comum, seguido pela hepatite medicamentosa.

Em relação aos agentes infecciosos, o vírus da dengue foi o principal causador de hepatite aguda ao se excluir da análise os vírus classicamente hepatotrópicos.

Figura 5.2 – Distribuição das etiologias dos casos suspeitos de hepatite aguda não causados por HAV, HBV, HCV ou HEV



Legenda: HHV-1/2: Herpesvirus humano dos tipos 1 e 2; HHV-5: Herpesvirus humano do tipo 5; HHV-4: Herpesvirus humano do tipo 4; NASH: Esteato-hepatite não alcoólica.

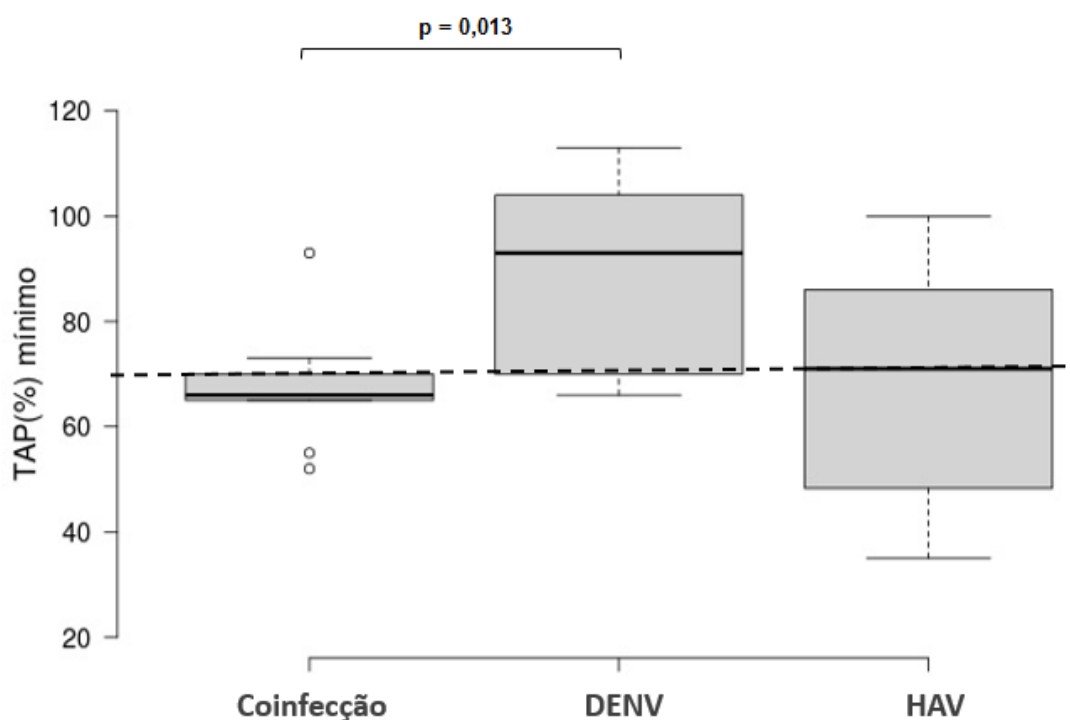
A **Tabela 5.1** exibe, dentre todos os casos agudos, quais foram as coinfeções encontradas. Nela é possível observar que as coinfeções mais frequentes foram as de HAV associado aos vírus das hepatites B e E e ao vírus Dengue. Em menor grau, foram encontrados três casos de coinfeções de HAV com *Leptospira* spp. Também foi encontrada quantidade significativa de casos de infecção simultânea do HBV com o HCV e com *Treponema pallidum*.

Na análise dos casos de coinfeção de HAV com DENV, foi observado que houve diferença estatisticamente significativa na redução do %TAP mínimo no grupo coinfectado em relação ao monoinfectado por DENV (**Figura 5.3**). Nos pacientes com diagnóstico de infecção apenas por HAV, diferentes cenários foram encontrados, desde infecções sem alteração de TAP, até quadros de extrema alteração das funções hepáticas.

Tabela 5.1 – Frequência de codeteccção de agentes etiológicos encontrados em casos de hepatite aguda

	HAV	HBV	HCV	Dengue	<i>Leptospira</i> spp.	<i>T.</i> <i>pallidum</i>	HSV	HEV	CMV	EBV
HAV										
HBV	14									
HCV		3								
Dengue	11									
<i>Leptospira</i> spp.	3									
<i>T. pallidum</i>		8	3	1						
HSV	1	2	1							
HEV	2				1					
CMV	1						1			
EBV							1			

Figura 5.3 – Comparação de TAP(%) mínimo entre infectados por DENV, HAV ou coinfectados por ambos os vírus



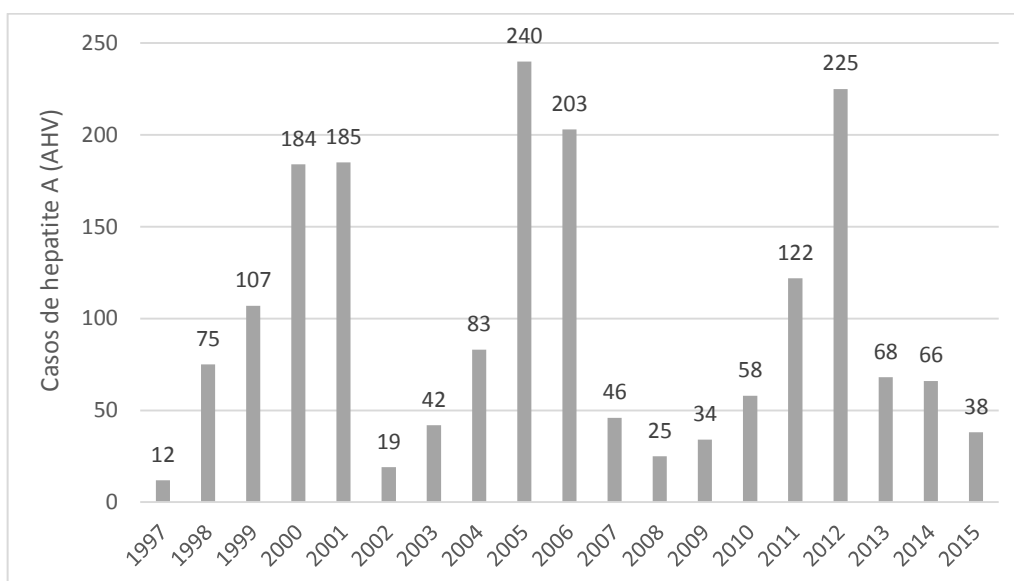
Legenda: DENV: vírus Dengue; HAV: Vírus da Hepatite A. Linha tracejada marca o ponto de 70%, abaixo do qual os valores de TAP são considerados com alteração de importância clínica.

Avaliando apenas os casos de hepatite aguda causados por HAV, a **Figura 5.4** mostra a incidência anual de atendimentos de casos de hepatite A no AHV. É possível observar que o padrão de distribuição dos casos é bastante irregular, oscilando de 12 casos (em 1997, ano de início dos atendimentos) e máximo de 240 casos (em 2005).

Na **Tabela 5.2** está descrito o perfil dos pacientes atendidos, sendo a maior parte dos casos acometendo indivíduos de 7 a 17 anos (39,75%), do sexo masculino (57,70%), pardos (51,19%), de baixa escolaridade (57,87% não completaram o ensino fundamental ou são analfabetos) e solteiros (87,23%). Quanto à clínica, 88,90% dos casos agudos apresentaram icterícia.

Quando comparados os casos que ocorreram na capital com os que ocorreram em outros municípios é possível observar na **Tabela 5.3** que o padrão geral dos casos de hepatite A, descrito no parágrafo anterior, é bastante similar entre os municípios. Entretanto, nas regiões fora da capital o nível de escolaridade é menor, a desproporção entre os sexos é mais acentuada e observa-se um perfil mais jovem na faixa etária.

Figura 5.4 – Distribuição temporal dos casos confirmados de hepatite A atendidos no AHV, de 1997 a 2015.



Na análise estatística, a um nível de significância de 0,05, faixa etária, sexo e escolaridade apresentaram diferenças estatisticamente relevantes na comparação entre estes os casos ocorridos entre pacientes residentes na capital e os de outros municípios.

Além da capital foram atendidos pacientes oriundos dos municípios de Araruama, Armação de Búzios, Belford Roxo, Cachoeiras de Macacu, Duque de Caxias, Itaboraí, Itaguaí, Japeri, Macaé, Magé, Mangaratiba, Mesquita, Nilópolis, Niterói, Nova Iguaçu, Petrópolis, Queimados, São Fidélis, São Gonçalo, São João de Meriti, São Pedro da Aldeia, Saquarema e Seropédica.

Os casos de hepatite A também apresentaram distribuição não homogênea ao longo do ano, sendo o verão o período de maior frequência de infecção, decaindo a frequência até o inverno, voltando a aumentar a incidência na primavera (**Figura 5.5**). Já no levantamento feito no SINAN, a primavera é o período de maior frequência de casos, seguido pelo verão com valor bem próximo de notificações. Ao se comparar o padrão de distribuição sazonal de casos do AHV com o padrão encontrado no SINAN, a diferença encontrada não foi considerada estatisticamente significativa.

Tabela 5.2 – Perfil demográfico e clínico dos casos confirmados de hepatite A atendidos no AHV, de 1997 a 2015

Total de casos	1832	
Idade		
(Mínima; Máxima)	(<1; 78)	
Média ± Desvio Padrão	17,10 ± 12,07	
	n	(%)*
Faixa etária		
6 anos ou menores	342	(19,31)
De 7 a 17 anos	704	(39,75)
De 18 a 35 anos	589	(33,26)
De 36 a 59 anos	118	(6,66)
60 anos ou acima	18	(1,02)
Casos sem dados	61	-
Sexo		
Masculino	1053	(57,70)
Feminino	772	(42,30)
Casos sem dados	7	-
Cor/Raça		
Branços	312	(29,80)
Negros	198	(18,91)
Pardos	536	(51,19)
Indígenas	1	(<0,01)
Asiáticos	0	(0)
Casos sem dados	785	-
Escolaridade		
Analfabeto	109	(12,44)
Ensino Fundamental incompleto	398	(45,43)
Ensino Fundamental completo	163	(18,61)
Ensino Médio Completo	187	(21,35)
Ensino Superior Completo	19	(2,17)
Casos sem dados	956	-
Estado Civil		
Solteiro	997	(87,23)
Casado / "Morando junto"	129	(11,29)
Divorciado / Desquitado / Separado	11	(0,96)
Viúvo	6	(0,52)
Casos sem dados	689	-
Presença de icterícia		
Sim	1266	(88,90)
Não	158	(11,10)
Casos sem dados	408	-

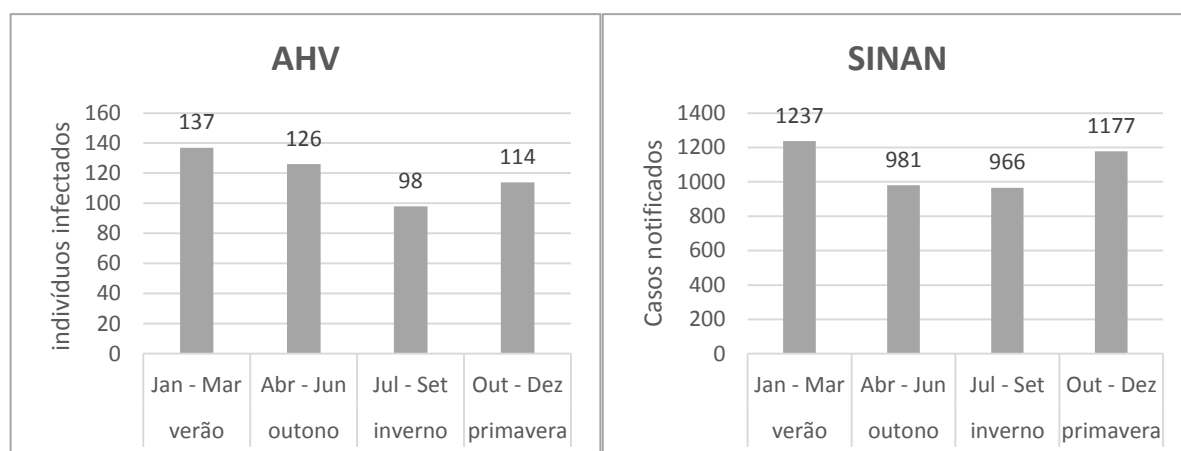
*Casos sem dados não foram considerados para cálculo das porcentagens

Tabela 5.3 – Comparação epidemiológica entre casos de hepatite A ocorridos na capital e nas demais regiões do estado do Rio de Janeiro, de 1997 a 2015

	CAPITAL		DEMAIS REGIÕES		ρ -VALOR
Total de casos	1202		506		
Idade					
(Mínima; Máxima)	(<1; 74)		(<1; 78)		
Média \pm Desvio Padrão	17,47 \pm 12,19		16,52 \pm 11,95		
	n	(%)*	n	(%)*	
Faixa etária					
6 anos ou menores	236	(19,75)	88	(17,51)	0,0016
De 7 a 17 anos	436	(36,48)	233	(47,05)	
De 18 a 35 anos	428	(35,82)	139	(27,21)	
De 36 a 59 anos	83	(6,95)	30	(6,54)	
60 anos ou acima	12	(1,00)	6	(1,69)	
Casos sem dados	7	-	10	-	
Sexo					
Masculino	679	(56,58)	314	(62,18)	0,0324
Feminino	521	(43,42)	191	(37,82)	
Casos sem dados	2	-	1	-	
Cor/Raça					
Branços	220	(29,85)	85	(29,31)	0,7427
Negros	134	(18,18)	60	(20,69)	
Pardos	382	(51,83)	145	(50,00)	
Indígenas	1	(0,14)	0	(0)	
Asiáticos	0	(0)	0	(0)	
Casos sem dados	465	-	216	-	
Escolaridade					
Analfabeto	76	(12,04)	33	(13,98)	0,0317
Ensino Fundamental incompleto	271	(42,95)	123	(52,12)	
Ensino Fundamental completo	120	(19,02)	41	(17,37)	
Ensino Médio Completo	149	(23,61)	36	(15,25)	
Ensino Superior Completo	15	(2,38)	3	(1,27)	
Casos sem dados	571	-	270	-	
Estado Civil					
Solteiro	694	(87,52)	274	(85,62)	0,5909
Casado / "Morando junto"	89	(11,22)	39	(12,19)	
Divorciado / Desquitado / Separado	7	(0,88)	4	(1,25)	
Viúvo	3	(0,38)	3	(0,94)	
Casos sem dados	409	-	186	-	
Hepatite com icterícia					
Sim	857	(88,44)	364	(89,00)	0,7667
Não	112	(11,56)	45	(11,00)	
Casos sem dados	233	-	97	-	

* Casos sem dados não foram considerados para cálculo das porcentagens

Figura 5.5 – Distribuição sazonal dos casos de hepatite A atendidos no AHV em comparação com o perfil de notificação de casos no Rio de Janeiro, segundo o SINAN, de 2007 a 2014.

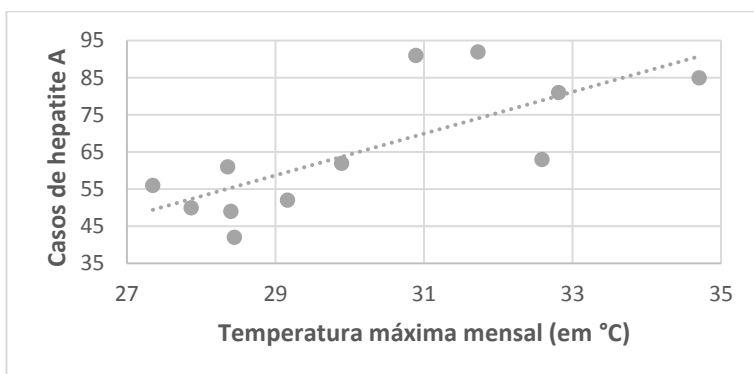
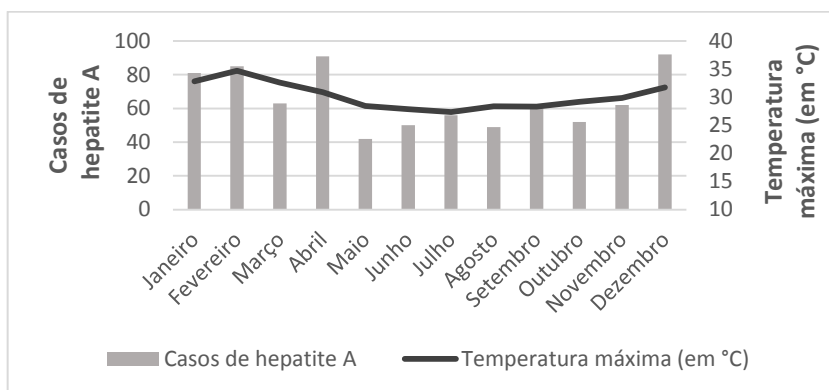


$p = 0,1748$

Avaliou-se então o possível papel interferente da temperatura máxima no município (**Figura 5.6**) e o volume de chuvas (**Figura 5.7**) em cada mês na incidência de casos de hepatite A no AHV. Ambas as variáveis apresentaram relação positiva e moderada com a frequência de casos no ambulatório e relevância estatística.

Em relação ao risco de infecção por HAV em banhos recreativos em praias, observa-se no **Quadro 5.1** que, além de todos os casos apresentarem a icterícia em um período pós-banho compatível com a incubação do vírus, 46,67% (7/15) dos episódios de exposição que continham dados de qualidade da água disponíveis ocorreu em praias consideradas não próprias para banho ou recomendadas com restrições. Também chamou a atenção que metade das praias avaliadas (7/14) foram classificadas com qualidade anual regular, má ou péssima. Além disto, para 6 dos 16 dos indivíduos atendidos (37,5%) não havia qualquer outro fator de risco associado e, em alguns dos demais casos, o banho recreativo ainda continuava como causa mais provável de infecção.

Figura 5.6 – Correlação entre a temperatura máxima mensal e a incidência de casos de hepatite A no AHV, com dados cumulativos de 2003 a 2015



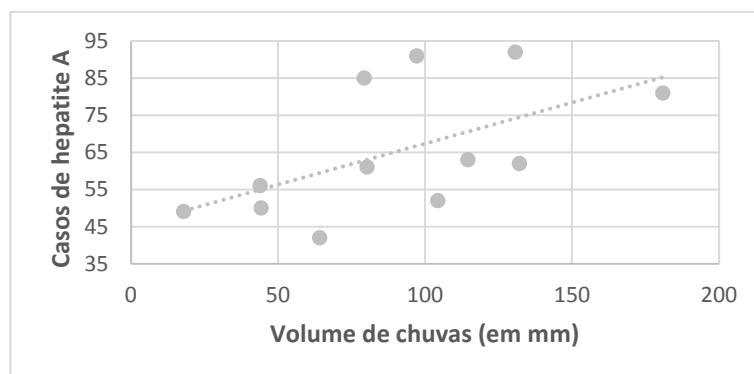
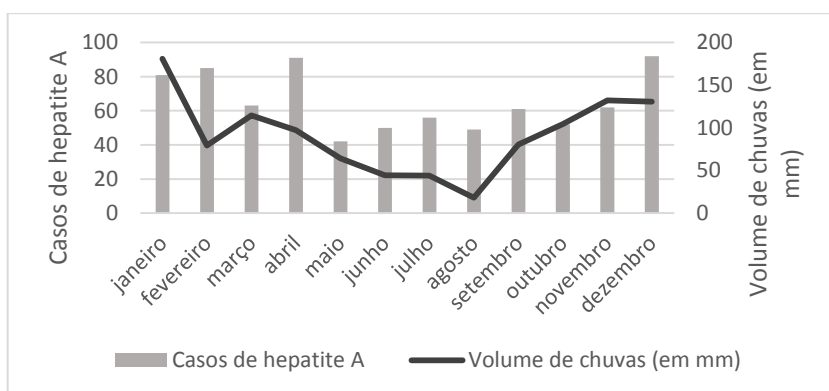
Correlação de Pearson

$r = 0,753$

$p = 0,0047$

Associação moderada e positiva (Zou et al. 2003).
Relevância estatística.

Figura 5.7 – Correlação entre casos de hepatite A atendidos no AHV, de 2003 a 2015, e o volume de chuvas no Rio de Janeiro



Correlação de Pearson

$r = 0,577$

$p = 0,0494$

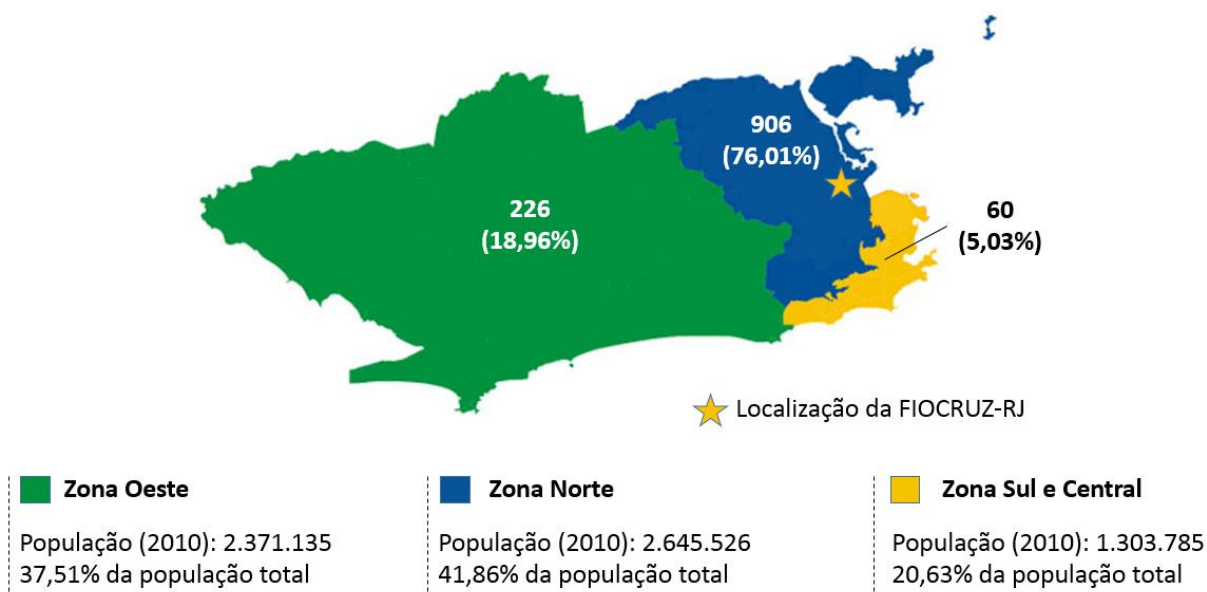
Associação moderada e positiva (Zou et al. 2003).
Não significativo.

Quadro 5.1 – Casos de hepatite A associados a banhos recreativos em praia, avaliando segundo a qualidade da água das praias relacionadas a cada caso.

CÓDIGO DO PACIENTE	DATA DA ICTERÍCIA	MOMENTO DE EXPOSIÇÃO	PRAIA VISITADA	QUALIDADE DA ÁGUA NA SEMANA DA EXPOSIÇÃO (INEA)	AVALIAÇÃO ANUAL DA PRAIA	OUTROS FATORES DE RISCO
4348	02/10/2011	set. de 2011	Leme	Não recomendável para banho	REGULAR	Consome água sem filtrar ou ferver.
4465	13/11/2011	final de out. 2011	Ipanema	Não recomendável para banho	REGULAR	Surto de hepatite A na escola que frequenta.
5993	06/03/2013	1 mês antes	Flamengo	Não recomendável para banho	PÉSSIMA	Consome água sem filtrar ou ferver. Ratos peridomiciliares.
8414	21/10/2015	ago. de 2015	São Conrado	Não recomendável para banho	PÉSSIMA	NÃO
7186	14/07/2014	2 meses antes	Jardim Guanabara	Não recomendável para banho	MÁ	Limpeza de caixa d'água recentemente.
3734	22/01/2011	01/01/2011	Copacabana	Recomendada para banho com restrições	BOA	Contato com água de enchente 15 dias antes da icterícia.
3832	23/02/2011	final de dez. 2010	Barra da Tijuca	Recomendável para banho (parte I) Não recomendável para banho (parte II)	BOA	Contato esporádico com água de enchente.
3782	12/02/2011	17/01/2011	Maricá	Recomendável para banho	BOA	NÃO
4802	17/03/2012	fev. de 2012	Barra da Tijuca	Recomendável para banho	BOA	NÃO
5883	15/01/2013	2 semanas antes	Iguaba Grande	Recomendável para banho	REGULAR	NÃO
3757	03/02/2011	09/01/2011	Leme	Recomendável para banho	REGULAR	Contato esporádico com água de enchente.
7053	25/06/2014	abr. de 2014	Saquarema	Recomendável para banho	EXCELENTE	Consome água sem filtrar ou ferver. Ratos peridomiciliares.
4856	29/03/2012	18/02/2012	Rio das Ostras	Recomendável para banho	SEM DADOS	Consome água sem filtrar ou ferver.
4896	13/04/2012	2 meses antes	Recreio	Recomendável para banho	EXCELENTE	Consome água sem filtrar ou ferver.
3303	16/05/2010	04/04/2010	Recreio	Sem dados	EXCELENTE	NÃO
6866	27/03/2014	fev. de 2014	Angra dos Reis	Sem dados	SEM DADOS	NÃO

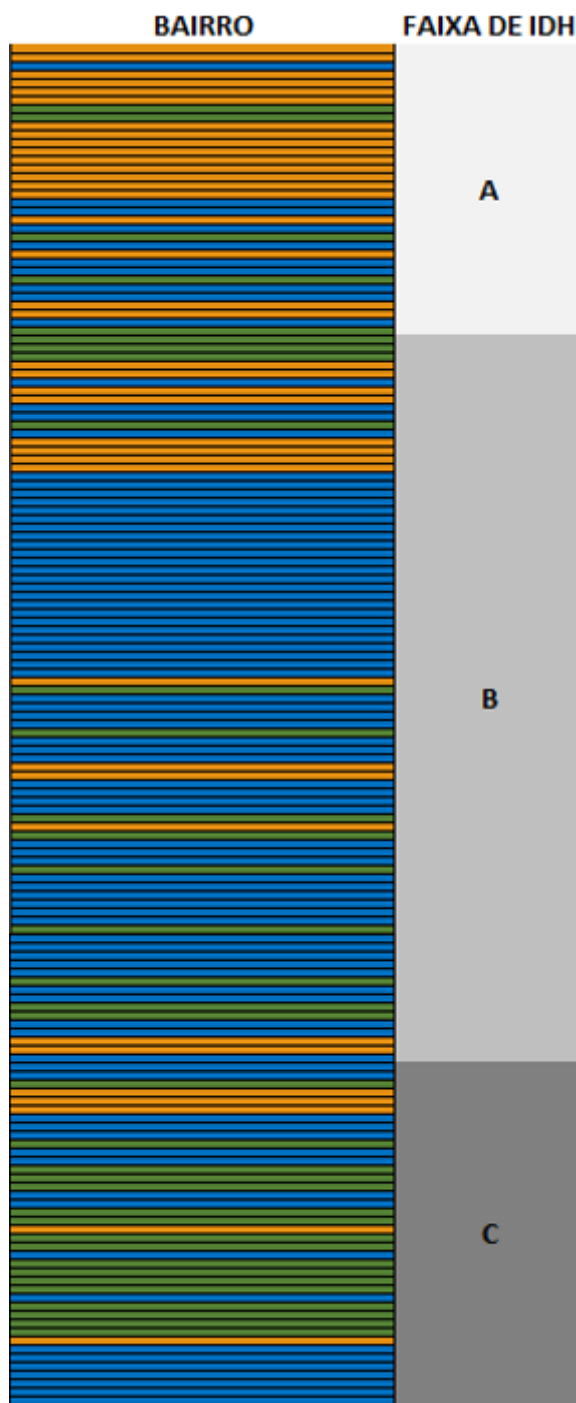
Na distribuição geográfica dos casos, foi observado que os casos de hepatite A atendidos no AHV também apresentavam diferenças quanto a origem dos pacientes. A zona centro-sul do município, por exemplo, contém 20,63% da população (segundo dados do IBGE), entretanto, apesar da proximidade com a FIOCRUZ, apenas 5,03% dos pacientes do ambulatório são oriundos desta região. De forma contrastante, a zona oeste, que se situa mais distante que a região anteriormente citada, englobava 19,55% dos casos confirmados atendidos (**Figura 5.8**).

Figura 5.8 – Distribuição de casos de hepatite A atendidos no AHV de 1997 a 2015 e total populacional de cada uma das regiões geográfica do município



Entre algumas das diferenças regionais que poderiam estar impactando neste resultado, foi avaliado a possível influência do nível de desenvolvimento de cada bairro. Na **Figura 5.9** está representado um esquema onde cada linha representa um bairro do município do Rio de Janeiro. Nela é possível observar que os bairros da zona sul e central possuem, em geral, um nível maior de desenvolvimento, os bairros da zona norte possuem um nível de desenvolvimento intermediário e os da zona oeste estão em um nível menor em relação as duas outras regiões.

Figura 5.9 – Esquema representativo da distribuição dos bairros do município do Rio de Janeiro por faixas de IDH



Fonte: IBGE 2000

Legenda: Cada linha representa um bairro do município do Rio de Janeiro. As cores representam a região onde este bairro está inserido. Laranja: zona centro-sul; azul: zona norte; verde: zona oeste. A faixa A de IDH corresponde aos bairros com nível de desenvolvimento humano entre 1,000 e 0,900; a faixa B, de 0,899 a 0,800 e, a faixa C, de 0,799 a 0,700.

Na **Tabela 5.4** estão relacionados o número de casos de hepatite A confirmados atendidos no AHV associado ao bairro, região geográfica e nível de IDH. Dos 126 bairros do município do Rio de Janeiro, 30 ficam situados em um raio de 5km da FIOCRUZ e, destes, sete possuíam 19 casos de hepatite A ou mais.

A **Tabela 5.5** apresenta um resumo dos casos de hepatite A atendidos no AHV por região geográfica do município. Nela é possível observar que a região centro-sul é a que possui menor incidência de casos atendidos no AHV, menor quantidade de bairros com 19 casos ou mais e maior quantidade de bairros sem nenhum caso registrado. A zona norte é a região de maior frequência de casos, maior média de casos por bairro e maior quantidade de bairros com 19 casos de hepatite A ou mais. A zona oeste apresenta um perfil intermediário aos dois anteriormente descritos, porém bem mais próximo à realidade da zona norte do que à da zona centro-sul.

Já na tabela **Tabela 5.6**, o parâmetro utilizado foi o nível de desenvolvimento humano de cada bairro. Apesar de a faixa C de IDH possuir menos da metade dos bairros encontrados na faixa B, a média de casos por bairro é maior nestes bairros mais pobres. Também é possível observar que à medida que o IDH diminui, a quantidade de bairros sem casos registrados também reduz e o percentual de bairros com 19 casos ou mais aumenta.

Na análise estatística, apenas a análise dos bairros sem casos teve significância estatística, tanto pelo critério geográfico, quanto pelo critério de IDH.

Tabela 5.4 – Associação entre o nível de desenvolvimento do bairro de origem dos pacientes com hepatite A atendidos no AHV e a frequência de casos

Posição de IDH	Bairro	Casos AHV	Região do Município	IDH 2000	Dista até 5 km da FIOCRUZ	Faixa de IDH
1	Gávea	0	Centro-Sul	0,970		A
2	Leblon	1	Centro-Sul	0,967		
3	Jardim Guanabara	0	Norte	0,963		
4	Ipanema	0	Centro-Sul	0,962		
5	Lagoa	0	Centro-Sul	0,959		
6	Flamengo	1	Centro-Sul	0,959		
7	Humaitá	0	Centro-Sul	0,959		
8	Barra da Tijuca	0	Oeste	0,959		
8	Joá	0	Oeste	0,959		
9	Laranjeiras	1	Centro-Sul	0,957		
10	Jardim Botânico	0	Centro-Sul	0,957		
11	Copacabana	1	Centro-Sul	0,956		
12	Leme	0	Centro-Sul	0,955		
13	Botafogo	1	Centro-Sul	0,952		
13	Urca	0	Centro-Sul	0,952		
14	Maracanã	0	Centro-Sul	0,944	*	
15	Glória	0	Centro-Sul	0,940		
16	Grajaú	0	Centro-Sul	0,938	*	
17	Méier	4	Norte	0,931	*	
18	Tijuca	8	Norte	0,926		
18	Alto da Boa Vista	0	Centro-Sul	0,926		
19	Todos os Santos	2	Norte	0,922		
20	Anil	0	Oeste	0,911		
21	Vila da Penha	29	Norte	0,909		
22	Andaraí	1	Centro-Sul	0,909		
23	Riachuelo	2	Norte	0,905	*	
24	Campinho	1	Norte	0,904		
24	Vila Valqueire	2	Oeste	0,904		
25	Moneró	0	Norte	0,904		
25	Portuguesa	0	Norte	0,904		
26	Catete	1	Centro-Sul	0,901		
27	Vila Isabel	2	Centro-Sul	0,901	*	
28	Cachambi	9	Norte	0,900	*	
29	Pechincha	0	Oeste	0,900		
30	Freguesia	3	Oeste	0,898		
31	Recreio dos Bandeirantes	0	Oeste	0,894		
31	Grumari	0	Oeste	0,894		
32	Centro	2	Centro-Sul	0,894		
32	Lapa	0	Centro-Sul	0,894		
33	Higienópolis	8	Norte	0,882	*	
34	Santa Teresa	2	Centro-Sul	0,878		

Tabela 5.4 (continuação) – Associação entre o nível de desenvolvimento do bairro de origem dos pacientes com hepatite A atendidos no AHV e a frequência de casos

Posição de IDH	Bairro	Casos AHV	Região do Município	IDH 2000	Distância até 5 km da FIOCRUZ	Faixa de IDH
34	Cosme Velho	1	Centro-Sul	0,878		B
35	Água Santa	0	Norte	0,877		
35	Encantado	0	Norte	0,877		
36	Taquara	2	Oeste	0,876		
37	Vila Kosmos	2	Norte	0,876		
38	Vidigal	0	Centro-Sul	0,873		
38	São Conrado	0	Centro-Sul	0,873		
39	Cidade Nova	0	Centro-Sul	0,867		
39	Praça da Bandeira	0	Centro-Sul	0,867	*	
40	Bonsucesso	79	Norte	0,861	*	
41	Cocotá	1	Norte	0,861		
41	Bancários	0	Norte	0,861		
42	Maria da Graça	3	Norte	0,860	*	
42	Del Castilho	3	Norte	0,860	*	
43	Ribeira	0	Norte	0,859		
43	Cacuaia	0	Norte	0,859		
44	Lins de Vasconcelos	1	Norte	0,859		
45	Engenho Novo	12	Norte	0,858	*	
46	Zumbi	0	Norte	0,858		
46	Pitangueiras	0	Norte	0,858		
46	Praia da Bandeira	0	Norte	0,858		
47	Ramos	40	Norte	0,857	*	
48	Engenho de Dentro	3	Norte	0,857		
49	Abolição	4	Norte	0,857		
50	Deodoro	5	Norte	0,856		
50	Vila Militar	0	Norte	0,856		
50	Campos dos Afonsos	0	Norte	0,856		
50	Jardim Sulacap	2	Norte	0,856		
51	Oswaldo Cruz	3	Norte	0,855		
52	Olaria	39	Norte	0,853	*	
53	Marechal Hermes	20	Norte	0,851		
54	Piedade	10	Norte	0,850		
55	Quintino Bocaiúva	2	Norte	0,850		
56	Rio Comprido	3	Centro-Sul	0,849		
57	Praça Seca	0	Oeste	0,845		
58	Jardim América	15	Norte	0,839		
59	Jacaré	16	Norte	0,839	*	
59	Rocha	1	Norte	0,839	*	
59	Sampaio	0	Norte	0,839	*	
60	Freguesia	3	Oeste	0,839		
61	Jardim Carioca	1	Norte	0,836		

Tabela 5.4 (Continuação) – Associação entre o nível de desenvolvimento do bairro de origem dos pacientes com hepatite A atendidos no AHV e a frequência de casos

Posição de IDH	Bairro	Casos AHV	Região do Município	IDH 2000	Distância até 5 km da FIOCRUZ	Faixa de IDH
62	Engenho da Rainha	11	Norte	0,835		B
63	Brás de Pina	21	Norte	0,835		
64	São Cristovão	27	Centro-Sul	0,833	*	
64	Vasco da Gama	0	Centro-Sul	0,833	*	
65	Cascadura	5	Norte	0,833		
66	Parque Anchieta	0	Norte	0,833		
67	Madureira	17	Norte	0,831		
68	Pilares	9	Norte	0,831		
69	Tanque	0	Oeste	0,831		
70	Estácio	4	Centro-Sul	0,829		
71	Curicica	3	Oeste	0,828		
72	Penha Circular	21	Norte	0,826		
73	Benfica	34	Norte	0,825	*	
74	Paquetá	0	Norte	0,822		
75	Itanhangá	2	Oeste	0,822		
76	Tauá	1	Norte	0,817		
77	Rocha Miranda	3	Norte	0,815		
78	Bento Ribeiro	9	Norte	0,814		
79	Turiação	3	Norte	0,812		
80	Guadalupe	6	Norte	0,810		
81	Inhaúma	29	Norte	0,810	*	
82	Campo Grande	27	Oeste	0,810		
83	Cavalcanti	9	Norte	0,807		
83	Engenheiro Leal	0	Norte	0,807		
83	Vaz Lobo	7	Norte	0,807		
84	Ricardo de Albuquerque	5	Norte	0,807		
85	Coelho Neto	11	Norte	0,806		
86	Padre Miguel	16	Oeste	0,804		
87	Penha	59	Norte	0,804		
88	Honório Gurgel	8	Norte	0,804		
89	Realengo	22	Oeste	0,803		
90	Senador Vasconcelos	0	Oeste	0,802		
91	Tomás Coelho	9	Norte	0,802		
92	Magalhães Bastos	2	Norte	0,802		
93	Catumbi	2	Centro-Sul	0,802		
94	Mangueira	3	Centro-Sul	0,800	*	
94	São Francisco Xavier	0	Norte	0,800	*	

Tabela 5.4 (Continuação) – Associação entre o nível de desenvolvimento do bairro de origem dos pacientes com hepatite A atendidos no AHV e a frequência de casos

Posição de IDH	Bairro	Casos AHV	Região do Município	IDH 2000	Distância até 5 km da FIOCRUZ	Faixa de IDH
95	Vista Alegre	5	Norte	0,798		C
95	Irajá	32	Norte	0,798		
96	Bangu	61	Oeste	0,794		
97	Saúde	1	Centro-Sul	0,792		
97	Gamboa	0	Centro-Sul	0,792		
97	Santo Cristo	1	Centro-Sul	0,792	*	
98	Cordovil	38	Norte	0,791		
99	Pavuna	18	Norte	0,790		
100	Anchieta	7	Norte	0,788		
101	Santíssimo	11	Oeste	0,780		
102	Ilha do Governador	17	Norte	0,778	*	
103	Vicente de Carvalho	11	Norte	0,773		
104	Jacarepaguá	13	Oeste	0,769		
105	Senador Camará	20	Oeste	0,768		
106	Gardênia Azul	0	Oeste	0,768		
107	Vigário Geral	7	Norte	0,763		
108	Colégio	5	Norte	0,762		
109	Sepetiba	2	Oeste	0,761		
110	Cosmos	6	Oeste	0,759		
111	Caju	3	Centro-Sul	0,753	*	
112	Paciência	4	Oeste	0,751		
113	Cidade de Deus	3	Oeste	0,751		
114	Barros Filho	2	Norte	0,750		
115	Inhoaíba	8	Oeste	0,747		
116	Camorim	0	Oeste	0,746		
116	Vargem Pequena	0	Oeste	0,746		
116	Vargem Grande	4	Oeste	0,746		
117	Parada de Lucas	19	Norte	0,745		
118	Guaratiba	2	Oeste	0,744		
118	Barra de Guaratiba	1	Oeste	0,744		
118	Pedra de Guaratiba	2	Oeste	0,744		
119	Santa Cruz	12	Oeste	0,742		
120	Rocinha	2	Centro-Sul	0,732		
121	Jacarezinho	20	Norte	0,731	*	
122	Manguinhos	77	Norte	0,726	*	
123	Maré	15	Norte	0,722	*	
124	Acari	15	Norte	0,722		
124	Parque Columbia	1	Norte	0,722		
125	Costa Barros	10	Norte	0,713		
126	Complexo do Alemão	0	Norte	0,711	*	

Legenda: Bairros com 19 ou mais casos em 18 anos estão grifados em amarelo. Bairros situados até 5km de distância da FIOCRUZ estão sinalizados com asterisco (*). IDH: Índice de Desenvolvimento Humano. AHV: Ambulatório de Hepatites Virais.

Tabela 5.5 – Análise comparativa dos casos de hepatite A atendidos no AHV por regiões geográficas do município do Rio de Janeiro

	Zona Centro-Sul	Zona Norte	Zona Oeste	
Total de bairros	38	86	35	
Casos atendidos no AHV	60	906	226	
(%) em relação ao total de casos	5,03%	76,01%	18,96%	
Média de casos por bairro	1,58	10,53	6,46	p= 0,0022
Bairros sem casos	(18/38) 47,37%	(19/86) 22,09%	(12/35) 34,28%	p= 0,017
Bairros com 19 ou mais casos	(1/38) 2,63%	(15/86) 17,44%	(4/35) 11,43%	p= 0,0703

Tabela 5.6 – Análise comparativa dos casos de hepatite A atendidos no AHV por faixa de IDH dos bairros de residência dos pacientes

	Faixa A de IDH	Faixa B de IDH	Faixa C de IDH	
Total de bairros	34	85	40	
Casos atendidos no AHV	66	671	455	
(%) em relação ao total de casos	5,54%	56,29%	38,17%	
Média de casos por bairro	1,94	7,89	11,37	p= 0,008
Bairros sem casos	(18/34) 52,94%	(26/85) 30,59%	(5/40) 12,5%	p= 0,0009
Bairros com 19 ou mais casos	(1/34) 2,94%	(12/85) 14,11%	(7/40) 17,5%	p= 0,1397

6 DISCUSSÃO

6.1 Distribuição das etiologias e coinfeções

Entre todos os casos de hepatite aguda atendidos no AHV, o HAV foi o principal agente etiológico associado à doença, acometendo 65,62% dos casos de hepatite aguda de pacientes atendidos e diagnosticados no ambulatório entre 1997 a 2015. Estes achados são compatíveis com a literatura científica, que coloca o vírus da hepatite A como a principal causa de hepatite viral em todo o mundo (Franco et al. 2012).

O cenário não é diferente no Brasil ou no Rio de Janeiro. Como já dito anteriormente, apesar de cada vez mais a população ter acesso à água potável, o acesso a tratamento de esgoto ainda permanece um desafio, apresentando crescimento bem mais discreto nas últimas décadas (Prado & Miagostovich 2014), o que acaba favorecendo o predomínio da hepatite A em relação às demais doenças hepáticas agudas. Segundo dados do SINAN, a maior parte dos casos de hepatite no Rio de Janeiro, de 2007 a 2015, são de portadores crônicos do vírus da hepatite C, mas filtrando-se somente os episódios agudos notificados, o número de indivíduos infectados por HAV é 4 vezes superior aos casos agudos de hepatite B e mais de 10 vezes superior às notificações de casos agudos de hepatite C (SINAN NET 2016).

Entre todas as codeteções, HAV e HBV foi a associação mais prevalente. Ainda assim, a frequência encontrada representa uma média de menos de um caso por ano. Casos agudos simultâneos destas doenças são raros mesmo em um serviço de atendimento em saúde como o AHV, que é centralizador de casos de hepatite. Na literatura, os poucos trabalhos realizados neste tema eram de hepatite A iniciada durante o curso de uma hepatite B crônica (Fu et al. 2016; Zhang et al. 2010; Olivé et al. 2000).

Dentre as causas infecciosas de hepatite aguda não causadas por HAV, HBV, HCV ou HEV, o vírus da dengue se destacou entre as etiologias encontradas, sendo responsável por 12,9% dos casos. Estima-se em 100 milhões a incidência anual de casos de dengue em todo o mundo, dos quais entre 250 mil e 500 mil são casos graves (Ling et al. 2007). A região metropolitana do Rio de Janeiro é endêmica para a doença e é a localidade de maior notificação de casos da doença no Brasil. Entre os principais fatores relacionados a esta alta prevalência e incidência na região estão questões relacionadas ao saneamento básico, que também favorecem a dispersão de

outras doenças como hepatite A e leptospirose (Vilani & Machado 2015). Como estes agravos têm sua transmissão favorecida pelo mesmo contexto e são endêmicas na maior parte do estado (segundo dados do SINAN), torna-se compreensível e relevante a quantidade de casos de coinfeção de HAV principalmente com o vírus da dengue nos pacientes atendidos no AHV. Esta infecção simultânea por ambos os vírus é considerada rara e a maior parte dos trabalhos publicados nesta área geralmente são relativos a relatos de casos com, no máximo, 3 indivíduos (Ramesh et al. 2014). Em contrapartida, a casuísta desta atual pesquisa conta com 11 casos desta coinfeção.

Também merecem destaque as coinfeções de pacientes com HBV e *T. pallidum*, HCV ou HSV. Estes agentes compartilham a via sexual como um dos possíveis mecanismos de transmissão e a infecção por um deles pode facilitar a aquisição de outra infecção sexualmente transmissível. A sífilis, por exemplo, aumenta o risco de um indivíduo adquirir HIV (Schuelter-Trevisol et al. 2013).

Em um estudo envolvendo profissionais do sexo de Santa Catarina foi observado que a principal coinfeção do HBV era *T. pallidum* (Schuelter-Trevisol et al. 2013), resultado que também foi encontrado nos atendimentos feitos no AHV, porém em estudo com a população em geral.

Apesar de ter sido feito um levantamento ao longo de 18 anos, nenhum caso de hepatite D aguda foi encontrada. Este fato já era esperado, uma vez que o Rio de Janeiro não faz parte da área endêmica para o HDV no Brasil, que é formada majoritariamente pela região amazônica (Santos et al. 2016). No entanto, alguns raros casos autóctones do Rio de Janeiro já foram relatados, apesar de serem diagnosticados predominantemente na fase crônica da doença (Marques 2013).

6.2 Grau de comprometimento hepático dos casos de codetecção: HAV e dengue vírus

Apesar de aproximadamente 75% dos indivíduos infectados pelo vírus da dengue serem assintomáticos ou apresentarem casos de baixa gravidade (Duong et al. 2015), existem relatos na literatura de casos de falência hepática aguda associado a este vírus, especialmente em países em desenvolvimento (Samanta & Sharma 2015). Ao infectar os hepatócitos, o vírus consegue induzir a vias de apoptose

relacionadas às mitocôndrias e estimular resposta inflamatória do sistema imune, que tende a ficar mais intensa em casos de reinfeção (Samanta & Sharma 2015).

O HAV também estimula resposta inflamatória que pode ser exacerbada a ponto de induzir quadro de falência hepática aguda com possibilidade de evolução à óbito. Estes casos graves de hepatite A ocorrem especialmente em indivíduos adultos, porém tal quadro clínico, assim como a falência hepática causada por DENV, também é relativamente raro, sendo encontrado em menos de 1% dos infectados (Lee et al. 2015).

Diante desse cenário tentou-se observar se havia um somatório de efeito patogênico ao fígado em casos onde são detectados simultaneamente os anticorpos para HAV e DENV, avaliando-se pelo %TAP mínimo. Os resultados deste estudo mostram que, quando comparados aos casos de hepatite onde se detectou apenas o DENV, os casos de codeteção apresentam maior comprometimento das funções hepáticas. Estes, porém, não possuem diferença estatisticamente significativa em relação aos infectados somente por HAV.

Como apenas os casos de codeteção e detecção exclusiva de HAV possuem valores de TAP inferiores a 70%, estes dados sugerem que os quadros de maior comprometimento hepáticos observados nos casos de codeteção possam estar sendo causados mais provavelmente pelo HAV.

O Rio de Janeiro é uma região em desenvolvimento endêmica para ambos os patógenos, possuindo condições de saneamento e climáticas favoráveis à manutenção destas doenças como endemias. Como os sinais e sintomas por vezes se confundem, casos de coinfeção podem não ter um dos agentes diagnosticados (Taneja et al. 2016).

Publicações sobre infecções simultâneas por estes vírus são escassas na literatura, mas descrevem frequentemente alterações significativas no %TAP (Ramesh et al. 2014; Volchkova et al. 2016). Desta forma, cabe sugerir a pesquisa de HAV em casos de dengue de maior gravidade, especialmente em períodos de epidemia de ambas as doenças no estado ou diante de sinais clínicos e laboratoriais sugestivos da patologia.

6.3 Distribuição temporal dos casos de hepatite A do AHV

Os casos de hepatite A atendidos e diagnosticados no AHV apresentaram distribuição temporal bastante oscilante, variando de 12 casos (em 1997) até 240 casos (em 2005). Estas alterações anuais podem ter sido influenciadas por questões inerentes ao próprio ambulatório. A quantidade de pacientes atendidos, por exemplo, dependia do número de médicos contratados para a realização das consultas, que também foi oscilante ao longo dos 18 anos que foram avaliados. Em 1997 foi observado a menor frequência de atendimentos porque foi o ano de abertura dos trabalhos do AHV, que foi oficialmente inaugurado apenas no segundo semestre daquele ano. Em 2002, a queda no número de atendimentos pode ser explicada por ter sido um período em que foram suspensos os atendimentos por demanda espontânea. Já em 2012, por exemplo, o AHV atuou no esclarecimento de um grande surto de veiculação hídrica que ocorreu em Mangaratiba, o que elevou a frequência de casos atendidos naquele ano.

Como outras ocorrências podem também ter interferido diretamente no padrão de distribuição temporal dos casos do AHV e este padrão não foi observado no estado do Rio de Janeiro pelas notificações do SINAN ou pelos resultados presentes no Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, do Ministério da Saúde, não se pode realizar maiores análises sobre estes dados. No Brasil, de uma forma geral, as notificações de hepatite A têm decaído gradativamente desde 2005 (Saúde 2016a). No Rio de Janeiro, existem flutuações anuais de notificações de casos, porém com grau de oscilação bem menor do que o que foi encontrado no AHV. Os registros variam de 415 casos notificados (em 2009) a 671 casos (em 2012) (SINAN NET 2016).

6.4 Perfil dos casos de hepatite A

Entre os pacientes infectados pelo HAV avaliados neste estudo, a faixa etária de maior prevalência entre os casos de hepatite A atendidos no AHV foi de 7 a 17 anos, responsável por 39,75% do total de pacientes. Este dado, junto com a prevalência de 33,26% de casos de HAV encontrada entre indivíduos de 18 a 35 anos, sugere que o Rio de Janeiro esteja, de fato, enfrentando alterações epidemiológica caracterizadas por uma mudança de alta para média ou baixa endemicidade,

conforme já demonstrado também em inquérito nacional (Ximenes et al. 2014). O contato mais tardio da população com o vírus explicaria o alto percentual de casos sintomáticos da doença (88,90% dos pacientes atendidos estavam ictericos) (Franco et al. 2012; Melhem et al. 2015). No entanto, por mais que o AHV busque sempre rastrear casos de contactantes assintomáticos, não é possível afirmar que, no estado como um todo, a primo-infecção esteja ocorrendo mais tardiamente.

O grande percentual de indivíduos solteiros se deve, muito provavelmente, à faixa etária predominante entre os infectados, pois 92,32% dos indivíduos registrados neste estudo possuíam 35 anos ou menos. No entanto, chama a atenção a baixa escolaridade dos infectados, pois 57,87% não completaram o ensino fundamental, o que é um valor elevado até mesmo para o perfil de faixa etária dos pacientes do AHV. Baixa escolaridade é considerado um dos fatores de risco para a aquisição do HAV, segundo estudo realizado no município de Campos dos Goytacazes, antes da implementação das campanhas de vacinação contra hepatite A (Kury et al. 2016).

Na comparação da capital do Rio de Janeiro com os demais municípios, era esperado que o perfil dos pacientes atendidos divergisse significativamente entre as regiões analisadas, uma vez que, de todos os municípios do estado do Rio de Janeiro, apenas Niterói possui um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) maior que a capital (PNUD 2013; IBGE 2016). O IDHM avalia basicamente renda, longevidade e educação, portanto, não é uma medida representativa direta das condições de saneamento básico, fornecimento de água potável e hábitos higiênicos. Entretanto, essas realidades tendem a ser mais precárias em locais de menor infraestrutura e, conseqüentemente, favoreceriam a transmissão do HAV (Braga et al. 2008).

Na casuística deste estudo, os resultados relativos cor/raça, estado civil e percentual de casos ictericos foram semelhantes entre a capital e demais municípios do estado, porém a faixa etária, sexo e escolaridade apresentaram diferença estatisticamente significativa. Pode ser observado que as regiões que se situam fora da capital possuem menor percentual de casos entre indivíduos na faixa dos 18 aos 35 anos, passando a ser a faixa dos 7 a 17 responsável por praticamente metade dos casos (47,05%). Estes resultados reforçam dados da literatura científica que apontam que em locais de menor nível de qualidade de vida, o contato com o HAV tende a ser mais precoce (Franco et al. 2012). Também foi observado que a população destas regiões apresenta um menor nível de escolaridade em relação à capital, o que pode

ser um reflexo da idade mais jovem dos pacientes, entretanto já tem sido descrito na literatura que locais de infraestrutura sanitária precária com população de menor nível de escolaridade é um perfil que facilita o desenvolvimento de surtos (Silva et al. 2007).

6.5 Sazonalidade dos casos de hepatite A do AHV

Os dados deste estudo demonstraram que a maior incidência de casos de hepatite A atendidos no AHV ocorrem no verão, informação corroborada pelos dados do SINAN (SINAN NET 2016), que refletem a realidade do estado como um todo. Uma revisão de literatura apontou que a hepatite A tem comportamento sazonal em diferentes locais do mundo, porém a estação do ano mais prevalente varia dependendo da região onde a análise é feita (Fares 2015). No entanto, o perfil sazonal com pico de incidência de casos no verão é uma característica comum a vírus entéricos (Elmahdy et al. 2016).

Os achados deste estudo contrastam com publicações sobre a sazonalidade da doença no Rio de Janeiro no início do século, quando a maior parte das sorologias reagentes para anti-HAV IgM encontradas ocorriam durante o período de primavera (Villar et al. 2002). No entanto, o estudo de Villar e colaboradores foi baseado na data do teste sorológico, enquanto que esta pesquisa se baseia na data provável de infecção. Entretanto, vale ressaltar que estes dados devem ser analisados com muito cuidado, pois a hepatite A é um agravo multifatorial e sofre a influência de diversos agentes, sendo o clima apenas um deles. Além disto, os casos utilizados neste estudo foram separados por data de infecção, considerando a data provável como 30 dias anteriores ao início da icterícia. Já as informações do SINAN refletem apenas a data de notificação dos casos, sendo dados menos confiáveis uma vez que os casos podem ser notificados muito tempo após o início da icterícia e, conseqüentemente, da infecção.

6.6 Influência de fatores climáticos na incidência de hepatite A no AHV

A incidência de hepatite A no ambulatório apresentou associação estatisticamente significativa tanto com a temperatura máxima no Rio de Janeiro quanto com o volume de chuvas.

O HAV é mais facilmente inativado em menores índices de humidade relativa e em maiores temperaturas (Kim et al. 2012). Além disto, um estudo realizado com amostras de solo provou que o vírus é capaz de sobreviver à seco, em incubadora, por até 13 semanas à uma temperatura 37°C, porém é menos resistente às flutuações de temperatura que ocorrem na natureza (Parashar et al. 2011). No entanto, apesar da viabilidade das partículas virais no ambiente decair com o aumento da temperatura, a exposição de indivíduos susceptíveis ao vírus aumenta nas épocas mais quentes do ano devido à prática de banhos recreativos (Elmahdy et al. 2016; Villar et al. 2002). Estas águas utilizadas para banho muitas vezes recebem despejo de esgoto que, em sua maior parte, não é tratado ou é tratado de maneira inadequada, deixando o ambiente altamente contaminado (Prado & Miagostovich 2014). Uma análise de águas de esgoto feitas de Agosto de 2009 a Julho de 2010 mostrou alta detecção de HAV no mês de outubro de 2009 e, em seguida, as maiores detecções foram obtidas sequencialmente de dezembro de 2009 a março de 2010 (Prado et al. 2012), mostrando que este é o período em que os indivíduos expostos mais se infectam e liberam partículas virais no meio ambiente, assim como também é o período em que indivíduos possivelmente susceptíveis mais entram em contato com o vírus nestes locais.

Pode-se observar que o período de menor temperatura também coincide com o período de menor volume de chuvas. À medida que as chuvas se tornam mais frequentes, os casos de hepatite A também aumentam no AHV, porém não se observa proporcionalidade tão bem marcada entre estas duas variáveis quanto em relação a temperatura na análise temporal. Estes dados estão em concordância com os achados de estudo anterior realizado no Rio de Janeiro (Villar et al. 2002). Além disto, publicações mencionam a importância da pluviosidade como fator de relevância na transmissão de HAV devido ao seu potencial de causar enchentes e inundações (Mantovani et al. 2015; Gao et al. 2016).

6.7 Banhos recreativos em praias do Rio de Janeiro como possível risco para infecção por HAV

Como informado previamente, para ser classificado como imprópria, a amostra da água precisa ter 2.500 coliformes termotolerantes para cada 100mL de água analisada ou ter acima de 1.000 coliformes termotolerantes por 100mL nas últimas 5

análises. Em ambos os casos, o limite de corte estabelecido é na ordem de 10^4 bactérias.

O objetivo destas análises microbiológicas é determinar o grau de contaminação de um volume pequeno de água com material fecal. Entretanto, sabe-se que a concentração de *E. coli* em um grama de fezes humana pode chegar a 10^9 (Cutolo 2008) e que a concentração de HAV nas fezes pode chegar a 10^{13} por grama de material fecal (Prado & Miagostovich 2014). Desta forma, águas de praia contaminadas com material fecal humano se tornam em fonte de risco de infecção bastante sugestiva para HAV, uma vez que a eliminação de partículas nas fezes é 10.000 vezes superior à de coliformes fecais termotolerantes, que são os agentes rotineiramente pesquisados. Além disso, a baixa dose infectante necessária para que a infecção se estabeleça (Gibson 2014), associada ao ambiente amplamente contaminado, aumentam o risco de aquisição de hepatite A através de banhos recreativos.

Entretanto, mesmo em águas consideradas próprias para banho (nos parâmetros estabelecidos pela legislação vigente) a taxa de detecção do vírus da hepatite A ainda é muito superior a carga viral necessária para infecção e adoecimento (Vieira et al. 2012). Um estudo que avaliava a carga viral encontrada em esgoto tratado despejado na baía de Guanabara também detectou HAV em 58% das amostras em diferentes pontos de coleta e com uma carga viral média de 10^3 partículas virais (Prado et al. 2012).

Por estas razões, mesmo que não seja possível afirmar, existe a possibilidade de que parte dos casos descritos no **Quadro 5.1** tenham, de fato, o banho recreativo como mais provável via de infecção. Além do período entre a exposição e o aparecimento de icterícia ser compatível com o período de incubação do HAV, em 46,67% dos casos os indivíduos infectados se expuseram a águas não próprias para banho, em 50% dos casos o banho ocorreu em praia com qualidade anual da água classificada como regular, má ou péssima e em 37,5% dos casos não havia qualquer outro fator de risco encontrado durante anamnese do paciente. Em outros casos, mesmo havendo outros fatores de risco, o banho de praia ainda continuava como fonte mais provável de infecção, como no caso dos pacientes 7186 e 3734, em que o único fator de risco, além do banho recreativo, era a limpeza de uma caixa d'água e contato com água de enchente em período muito próximo ao quadro icterico, respectivamente.

Outra característica dos casos associados a banhos recreativos em ambientes praianos que merece destaque é a grande concentração dos casos em período de exposição variando de dezembro a fevereiro, que é o período de maior temperatura máxima registrada no estado e de maior frequência de casos atendidos no AHV. Nestes meses mais quentes a população tende a procurar banhos recreativos com mais frequência, podendo se deparar com águas altamente contaminadas, conforme já observado em estudo anterior sobre a epidemiologia da doença no Rio de Janeiro (Villar et al. 2002).

6.8 Grau de desenvolvimento do local de residência e sua relação com a incidência de hepatite A no AHV

O AHV prestou atendimento a pacientes com hepatite A oriundos de diversos bairros do município do Rio de Janeiro. No entanto, foi observado que a quantidade de indivíduos infectados não era proporcional à população de cada região do município. Um dos possíveis vieses seria a relação de distância de cada bairro até o ambulatório, na FIOCRUZ, uma vez que a maior parte dos casos se situa na zona norte da capital do Rio de Janeiro, região onde também está localizado o AHV.

Entretanto, se a questão de proximidade fosse o único fator interferente, seria esperado, em seguida, maior incidência de casos na zona sul e central, que possui as localidades imediatamente mais próximas ao ambulatório após os bairros da zona norte. No entanto, o que se observou foi que, apesar de a zona oeste possuir quase o dobro da população da zona centro-sul, a frequência de pacientes com hepatite A atendidos no AHV e que moravam nesta região foi mais de 3,5 vezes maior em relação aos residentes nas áreas sul e central do município. Estes resultados reforçam a ideia de que a incidência de casos de hepatite A no AHV não poderia ser explicada apenas por argumentos relacionados à facilidade de acesso dos pacientes ao ambulatório, uma vez que muitos podem ter procurado serviços privados de saúde, especialmente os residentes na zona centro-sul.

Além disto, apesar da zona oeste ser a mais pobre do município, a maior frequência de atendimentos a casos de hepatite A foi encontrada entre pacientes oriundos da zona norte. Isto também pode ser um reflexo desta ser a região com maior densidade demográfica (habitantes por km²) no município, pois concentra a maior parte da população em uma área geográfica 3,2 vezes menor que a zona oeste

(SEBRAE 2015) e sabe-se que a aglomeração populacional pode contribuir para a maior facilidade de dispersão do HAV (Franco et al. 2012; Aggarwal & Goel 2015).

Em estudo realizado no Rio de Janeiro sobre a transmissão pessoa-a-pessoa do HAV, foi observado que cada caso-índice podia transmitir o vírus para até outras quatro pessoas dentro da mesma família. As práticas higiênicas precárias e o compartilhamento de objetos entre os familiares seriam os principais fatores que contribuiriam para a dispersão do vírus entre os contactantes de um indivíduo infectado (Lima et al. 2014). No entanto, estes fatores, assim como a aglomeração populacional, também não são suficientes para explicar a distribuição espacial dos casos que está sendo apresentada neste estudo, pois, neste caso, seria esperado que a região centro-sul fosse a segunda mais importante região de registro de casos, pois possui a maior densidade populacional após a zona norte (SEBRAE 2015).

Outra forma de analisar os dados seria pelo IDH das localidades onde residiam estes pacientes como um indicador indireto representativo do contexto socioeconômico de cada localidade. Ordenando cada bairro do município do Rio de Janeiro por seu valor de IDH, observa-se que as melhores condições de vida seriam mais facilmente encontradas, primeiramente, em bairros da zona centro-sul, seguidos da zona norte e, por fim, da zona oeste. No entanto, ao se avaliar quais destas zonas possuíam mais bairros sem nenhum caso registrado pelo AHV, a zona oeste, mesmo sendo a região mais pobre, apresenta um cenário melhor que a zona norte, com diferença estatisticamente significativa. No entanto, este dado, sim, pode ser um reflexo da maior dificuldade de acesso dos moradores da zona oeste ao AHV.

Ao se avaliar os bairros por faixas de IDH, foi observado que, nos bairros situados na classe de IDH mais elevado, mais de 50% dos bairros não apresentavam nenhum caso da doença registrado pelo AHV e, quando possuíam, estavam associados a poucos casos. A única exceção encontrada foi o bairro de Vila da Penha, onde a quantidade de casos atendidos nos permite afirmar que houve a existência de pelo menos um surto da doença nesta localidade no período de 1997 a 2015.

Se comparados à faixa A, à medida em que o valor de IDH dos bairros diminui, a tendência observada é começar a serem cada vez mais raros os bairros que não possuem nenhum caso registrado pelo AHV. Também se eleva a quantidade de locais com frequência elevada de casos quando há decréscimo do IDH, sendo a faixa C (a mais pobre) a que contém mais bairros com 19 ou mais casos da doença no período

avaliado. Também é possível observar o aumento da média de casos por bairro com a queda do IDH entre as classes A, B e C.

Estes resultados estão em concordância com a literatura científica que mostra que a incidência de hepatite A e o IDH da região analisada são variáveis inversamente proporcionais (Jacobsen & Koopman 2005). O baixo nível de desenvolvimento do local de residência dos indivíduos já está amplamente descrito como um fator de risco para aquisição do HAV, especialmente quando a falta de infraestrutura engloba o fornecimento de água potável à população e acesso a saneamento básico (Franco et al. 2012). Além disto, nestas áreas, a população tende a viver em densas aglomerações, o que favorece o desenvolvimento de surtos, uma vez que o contato com indivíduos infectados é a principal forma de transmissão do vírus (Aggarwal & Goel 2015). Em Duque de Caxias, por exemplo, que é um dos municípios do estado do Rio de Janeiro, um estudo descreveu que as áreas de maior incidência da hepatite A também eram locais que apresentavam precariedades na coleta de lixo, abastecimento de água potável e destinação do esgoto produzido nos domicílios (Braga et al. 2008).

6.9 Limitações do estudo

Por se tratar de um estudo retrospectivo de um período bastante amplo, torna-se impossível controlar e padronizar as variáveis do estudo. Durante os 18 anos de atendimento do AHV, os pacientes foram atendidos por diferentes médicos, as perguntas realizadas durante anamnese não foram sempre as mesmas e os casos não foram descritos com igual nível de detalhamento. Desta forma, em um prontuário que não informa banho recreativo recente, por exemplo, não há como saber se o(a) paciente de fato não se expôs a esse ambiente ou se simplesmente esta pergunta não foi realizada durante a entrevista.

Como o AHV é um ambulatório especializado em hepatites virais, durante muitos anos não foram investigadas etiologias que não fossem hepatites A, B ou C. Casos que não podiam ser diagnosticados como nenhuma destas três doenças foram, por vezes, classificados como hepatite não-ABC, sendo o paciente apenas acompanhado para avaliar remissão da sintomatologia, ficando a causa da doença aguda desconhecida ou especulada, porém sem confirmação laboratorial. Por esta

razão, por mais que acreditemos que a maior parte das hepatites agudas induzidas por agentes infecciosos estejam de fato associadas ao HAV, HBV e HCV, a baixa prevalência de doenças causadas por outros agentes, encontradas neste trabalho, pode ser um viés resultante das falhas na investigação destes agravos.

Também ocorreram mudanças nos kits de diagnósticos utilizados ao longo dos anos de atendimento do AHV, o que torna alguns resultados difíceis de comparar. Além dos produtos comerciais não alcançarem 100% de sensibilidade ou especificidade, os próprios marcadores utilizados nem sempre definem os quadros agudos corretamente. O anti-HBc, por exemplo, pode ser produzido esporadicamente durante infecções crônicas, mesmo que o valor encontrado seja sempre inferior ao observado em fases agudas da infecção. Desta forma, é possível que alguns poucos casos agudos de hepatite B registrados sejam, na verdade, referentes a pacientes com doença crônica.

Outra dificuldade encontrada foram as diferentes fontes de informações e a grande variação de fichas e questionários aplicados aos pacientes ao longo do período estudado. Em relação às planilhas utilizadas como fonte de dados, alguns campos continham erros de digitação ou outras falhas humanas de registro. Em todas as situações em que era possível, a correção foi realizada, porém não há como afirmar que todos os erros foram descobertos e reparados.

Outra possibilidade de erros está associada a informações inverídicas ou questionáveis fornecidas pelos pacientes. A cor/raça não era uma variável avaliada pelo entrevistador e sim declarada pelo próprio paciente. Frequentemente pacientes aparentemente negros ou brancos se consideravam pardos, por estas diferenças de tonalidades serem critérios bastante subjetivos. Além disso, ao informar o bairro onde moravam, alguns pacientes informavam sub-bairros ou informavam bairros próximos, ao invés da localidade correta. Este erro foi comum principalmente para residentes próximos a Campo Grande ou Jacarepaguá. Quando a identificação do erro foi possível, as correções foram realizadas.

Também pode ser considerada uma limitação do estudo a impossibilidade de extrapolar os resultados de algumas análises para a população em geral do estado. Por mais que o AHV tenha recebido pacientes de diversos municípios do Rio de Janeiro, a distribuição geográfica dos casos, assim como faixa etária e outras variáveis inerentes ao perfil dos pacientes não foi homogênea e não pode ser considerada representativa do todo.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Desejamos publicar todas as informações aqui expostas e muitas outras que não puderam ser analisadas a tempo de ser cumprido o cronograma estabelecido pelo curso.

8 CONCLUSÃO

- Foi identificado a etiologia dos 2792 casos suspeitos de hepatite aguda de pacientes atendidos entre 1997 e 2015 no AHV/FIOCRUZ, dos quais 65.62% dos casos foi associado ao HAV. Entre os quadros de hepatite não causados pelos vírus hepatotrópicos principais, o vírus dengue foi o mais prevalente agente infeccioso encontrado.
- Os pacientes infectados por HAV atendidos no AHV são predominantemente sintomáticos, de baixa escolaridade e com idade de maior prevalência dos 7 aos 17 anos (o que é sugestivo do fenômeno de *shift* epidemiológico). Este perfil foi semelhante tanto na capital como nos demais municípios do estado, porém houve diferença estatisticamente significativa de faixa etária, sexo e escolaridade entre as regiões analisadas.
- A casuística de hepatite A apresentou perfil sazonal com pico de incidência no verão e menor frequência de casos nos meses mais frios. Estes resultados não apresentaram diferença significativa em relação às notificações do SINAN para o estado do Rio de Janeiro, estão em concordância com diversas publicações sobre o tema, além de ser um perfil sazonal típico de vírus entéricos.
- Foi observado correlação estatisticamente significativa entre a incidência de casos no AHV e a temperatura média mensal no Rio de Janeiro, assim como com o volume de chuvas mensal do estado. Ambas as variáveis apresentaram relação moderada e positiva em relação à incidência de casos no AHV.
- Os dados deste estudo sugerem que banhos recreativos em praias podem ser relevantes na transmissão do vírus, uma vez que em 46,67% dos casos avaliados a recreação ocorreu em praia cuja água estava classificada como imprópria para banho, metade das praias visitadas tiveram qualidade anual da água classificadas em regular má ou péssima e 37,5% dos pacientes envolvidos nesta análise não possuíam qualquer outro fator de risco relatado.

- Foi observado que a incidência de casos de hepatite A tende a aumentar à medida que o IDH dos bairros avaliados diminui. Os bairros situados na faixa de menor IDH foram responsáveis pelo maior percentual de localidades com frequência elevada de casos, além de serem os bairros de maior média de casos por bairro e menor quantidade de bairros sem casos registrados. Estes dados mostram que investimentos em infraestrutura e qualidade de vida são medidas profiláticas contra a hepatite A, o que já é um relato amplamente corroborado pela literatura científica.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(5):488-96.

Agrawal S, O'Connor R, Aoun E, Babich M. Intense pruritus in Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis treated with naloxone drip. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.

Alsebaey A, Ahmedy EA. Talin-1 and Non-invasive Fibrosis Models in the Assessment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):4077-82.

Anand AC, Garg HK. Approach to clinical syndrome of jaundice and encephalopathy in tropics. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S116-30.

Andernach IE, Leiss LV, Tarnagda ZS, Tahita MC, Otegbayo JA, Forbi JC, et al. Characterization of hepatitis delta virus in sub-Saharan Africa. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1629-36.

Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis.* 2016.

Arcangeletti MC, Dussaix E, Ferraglia F, Roque-Afonso AM, Graube A, Chezzi C. Multicentric evaluation of new commercial enzyme immunoassays for the detection of immunoglobulin M and total antibodies against hepatitis A virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(8):1391-4.

Atila A, Aydin S, Demirdöven AN, Kiliç SS. Severe Toxoplasmic Hepatitis in an Immunocompetent Patient. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(5):407-9.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1271, de 6 de Junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 33, de 14 de Julho de 2005. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. Diário Oficial da União; Poder executivo, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1943, de 18 de Outubro de 2001. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Poder Executivo, 2001.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. CONAMA nº 274. Resolução nº 274, de 29 de Novembro de 2000.

Begum S, Quach J, Chadee K. Immune Evasion Mechanisms of *Entamoeba histolytica*: Progression to Disease. *Front Microbiol.* 2015;6:1394.

Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):224.

Bosch A. Human enteric viruses in water environment: a minireview. *Internatl Microbiol* 1: 191-196, 1998.

Braga RC, Valencia LI, Medronho ReA, Escosteguy CC. [Estimation of risk areas for hepatitis A]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(8):1743-52.

Carducci A, Casini B, Bani A, Rovini E, Verani M, Mazzoni F, Giuntini A. Virological control of groundwater quality using biomolecular tests. *Water Sci Technol* 47: 261-266, 2003.

Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Silva LC. Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brazil. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(3):118-25.

Cavallieri F, Lopes GP. Índice de Desenvolvimento Social - IDS: comparando as realidades microurbanas na cidade do Rio de Janeiro. Instituto Municipal de Urbanismo Pereira Passos; 2008.

Clesceri LS, Greenberg AE, Eaton AD. Microbiological Examination – Detection of enteric viruses. In: *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater*, p. 9-131. American Public Health Association (APHA), American Water Works Association (AWWA) e Water Environment Federation (WEF). Washington, 20th Ed., 1998.

Costa-Mattioli M, Ferré V, Casane D, Perez-Bercoff R, Coste-Burel M, Imbert-Marcille BM, et al. Evidence of recombination in natural populations of hepatitis A virus. *Virology*. 2003;311(1):51-9.

Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):38-58.

Cutolo SA. Reúso de águas residuárias e saúde pública. 1 ed2009. 96 p.
de Paiva EM, Tiplle AF, de Paiva Silva E, de Paula Cardoso D. Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the Central West region of Brazil. *Braz J Microbiol*. 2008;39(2):251-6.

De Paula VS, Diniz-Mendes L, Villar LM, Luz SL, Silva LA, Jesus MS, et al. Hepatitis A virus in environmental water samples from the Amazon Basin. *Water Res*. 2007;41(6):1169-76.

Diallo I, Mbengue A, Gning SB, Amar MA, Ndiaye B, Diop Y, et al. Hepatosplenic tuberculosis simulating secondary malignant lesions with cholangitis. *BMC Res Notes*. 2016;9:316.

Drebber U, Preuss SF, Kasper HU, Wieland U, Dienes HP. Postoperative fulminant varicella zoster virus hepatitis with fatal outcome: a case report. *Z Gastroenterol*. 2008;46(1):45-7.

Duffy D, Mamdouh R, Laird M, Sonesson C, Le Fouler L, El-Daly M, et al. The ABCs of viral hepatitis that define biomarker signatures of acute viral hepatitis. *Hepatology*. 2014;59(4):1273-82.

Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000;46(12):2027-49.

Dugum MF, McCullough AJ. Acute Alcoholic Hepatitis, the Clinical Aspects. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):499-508.

Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(47):14688-93.

El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(2):83-95.

Elmahdy ME, Fongaro G, Magri ME, Petruccio MM, Barardi CR. Spatial distribution of enteric viruses and somatic coliphages in a Lagoon used as drinking water source and recreation in Southern Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(7 Pt A):617-25.

Fares A. Seasonality of hepatitis: a review update. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(1):96-100.

Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182(4116):1026-8.

Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L, et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature*. 2013;496(7445):367-71.

Feng Z, Lemon SM. Peek-a-boo: membrane hijacking and the pathogenesis of viral hepatitis. *Trends Microbiol.* 2014;22(2):59-64.

Feugeas J, Mory S, Jeulin H, Velay A, Pertek JP, Ladriere M, et al. Herpes simplex virus type 1 hepatitis due to primary infection in a pancreas-kidney transplant recipient. *J Clin Virol.* 2016;80:57-9.

Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V, Anderson W, Culbreath K, Kleiner DE, et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(1):40-51.

Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012;4(3):68-73.

Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. *J Med Virol.* 2016;88(6):1003-9.

Gao L, Zhang Y, Ding G, Liu Q, Wang C, Jiang B. Projections of hepatitis A virus infection associated with flood events by 2020 and 2030 in Anhui Province, China. *Int J Biometeorol.* 2016;60(12):1873-84.

Gibson KE. Viral pathogens in water: occurrence, public health impact, and available control strategies. *Curr Opin Virol.* 2014;4:50-7.

Gong W, Liu X, Zhu B. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis.* 2016;8(6):E408-11.

Gravelle CR, Hornbeck CL, Maynard JE, Schable CA, Cook EH, Bradley DW. Hepatitis A: report of a common-source outbreak with recovery of a possible etiologic agent. II. Laboratory studies. *J Infect Dis.* 1975;131(2):167-71.

Hirschi S, Biondini D, Ohana M, Solis M, D'Urso A, Rosner V, et al. Herpes simplex virus 2 hepatitis in a lung transplant recipient: a diagnostic challenge. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(6):904-8.

IBGE. Cidades - IBGE. 2016. [Available from: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>].

IBGE. Pesquisa Nacional de Saneamento - 2008. 2010. [Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45351.pdf>]

ICTV. ICTV Taxonomy History - Hepatitis A 2013 [Available from: http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20130654&taxa_name=Hepatitis%20A%20virus].

IOC, FIOCRUZ. Centros de referência do IOC. 2017 [Available from: <http://www.dbbm.fiocruz.br/dbbmioc/ioc/IOC95/v07.htm>].

Jacobsen KH, Koopman JS. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Int J Epidemiol.* 2005;34(3):600-9.

Jain A, Kaushik R, Kaushik RM. Malarial hepatopathy: Clinical profile and association with other malarial complications. *Acta Trop.* 2016;159:95-105.

Jayakumar S, Chowdhury R, Ye C, Karvellas CJ. Fulminant viral hepatitis. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):677-97.

Kim SJ, Si J, Lee JE, Ko G. Temperature and humidity influences on inactivation kinetics of enteric viruses on surfaces. *Environ Sci Technol.* 2012;46(24):13303-10.

Kimura M., Jia, ZJ, Nakayama N & Asakawa S (2008): Ecology of viruses in soils: Past, present and future perspectives, *Soil Science and Plant Nutrition*, 54:1, 1-32

Kotwal G, Cannon JL. Environmental persistence and transfer of enteric viruses. *Curr Opin Virol.* 2014;4:37-43.

Kunno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. *Liver*. 1997;17(3):129-32.

Kury CM, Pinto MA, Silva JP, Cruz OG, Vitral CL. Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. *Cad Saude Publica*. 2016;32(11):e00175614.

Lee HW, Chang DY, Moon HJ, Chang HY, Shin EC, Lee JS, et al. Clinical Factors and Viral Load Influencing Severity of Acute Hepatitis A. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130728.

Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang*. 1994;67 Suppl 4:19-23; discussion 4-6.

Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem*. 1997;43(8 Pt 2):1494-9.

Lima LR, De Almeida AJ, Tourinho RoS, Hasselmann B, Ximenez LL, De Paula VS. Evidence of hepatitis A virus person-to-person transmission in household outbreaks. *PLoS One*. 2014;9(7):e102925.

Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2007;38(3):265-8.

Liu GD, Hu NZ, Hu YZ. Full-length genome of wild-type hepatitis A virus (DL3) isolated in China. *World J Gastroenterol*. 2003;9(3):499-504.

Makker J, Bajantri B, Nayudu SK. Secondary Syphilis With Hepatitis and Nephrotic Syndrome: A Rare Concurrence. *J Clin Med Res*. 2016;8(7):550-4.

Manso CF, Polo D, Vilariño ML, Romalde JL. Genotyping of hepatitis A virus detected in bivalve shellfish in Galicia (NW Spain). *Water Sci Technol*. 2010;61(1):15-24.

Mantovani SA, Delfino BM, Martins AC, Oliart-Guzmán H, Pereira TM, Branco FL, et al. Socioeconomic inequities and hepatitis A virus infection in Western Brazilian Amazonian children: spatial distribution and associated factors. *BMC Infect Dis.* 2015;15:428.

Marcos LA, Bussalleu A, Terashima A, Espinoza JR. Detection of antibodies against *Fasciola hepatica* in cirrhotic patients from Peru. *J Helminthol.* 2009;83(1):23-6.

Marques VA. Prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite D (HDV) em pacientes com hepatite B no Rio de Janeiro e caracterização molecular do genoma completo do HDV / Prevalence of antibodies to hepatitis D virus (HDV) in patients with hepatitis B in Rio de Janeiro and molecular characterization of the complete genome of HDV. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] – Instituto Oswaldo Cruz; 2013.

Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2012;86(11):1027-34; quiz 10-2.

Mehnert DU, Queiroz APS, Pauli V; Monezi TA, Hársi CM. Virus: a new parameter for determination of water quality. *Virus Reviews and Research* 6: 67, 2001.

Melhem NM, Jaffa M, Zaatari M, Awada H, Salibi NE, Ramia S. The changing pattern of hepatitis A in Lebanese adults. *Int J Infect Dis.* 2015;30:87-90.

Melhem NM, Talhouk R, Rachidi H, Ramia S. Hepatitis A virus in the Middle East and North Africa region: a new challenge. *J Viral Hepat.* 2014;21(9):605-15.

Melnick JL. Poliomyelitis virus in urban sewage in epidemic and nonepidemic times. *AJIL J. Hyg.* 1947, 45:240-53

Mériglier E, Coudroy R, Agius G. [Fatal fulminant varicella-zoster virus hepatitis in a female patient with Crohn's disease treated by an anti-TNF-alpha agent]. *Med Mal Infect.* 2014;44(10):484-6.

Metcalf TG, Melnick JL, Estes MK. Environmental virology: from detection of virus in sewage and water by isolation to identification by molecular biology--a trip of over 50 years. *Annu Rev Microbiol.* 1995;49:461-87.

Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):63-79.

Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016.

Olivé G, Buti M, Ignacio Esteban J, Cotrina M, Esteban R, Guardia J. [Prevalence and incidence of hepatitis A in patients with hepatitis B and C]. *Med Clin (Barc).* 2000;115(7):254-5.

Ozawa S, Privor-Dumm LA, Nanni A, Durden E, Maiese BA, Nwankwo CU, et al. Evidence-to-policy gap on hepatitis A vaccine adoption in 6 countries: Literature vs. policymakers' beliefs. *Vaccine.* 2014;32(32):4089-96.

Parashar D, Khalkar P, Arankalle VA. Survival of hepatitis A and E viruses in soil samples. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11):E1-4.

PNUD, Pinheiro FJ, IPEA. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2013. [Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>]

Poddar B, Saigal S, Kumar A, Singh RK, Azim A, Gurjar M, et al. Factors associated with outcome in acute liver failure in an intensive care unit. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(3):172-8.

Prado T, Fumian TM, Miagostovich MP, Gaspar AM. Monitoring the hepatitis A virus in urban wastewater from Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(2):104-9.

Prado T, Miagostovich MP. Environmental virology and sanitation in Brazil: a narrative review. *Cad Saude Publica.* 2014;30(7):1367-78.

Proctor, L. M. & Fuhrman, J. A. Viral mortality of marine bacteria and cyanobacteria. *Nature* 343, 60–62 (1990).

Rachakonda V, Gabbert C, Raina A, Li H, Malik S, DeLany JP, et al. Stratification of risk of death in severe acute alcoholic hepatitis using a panel of adipokines and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(11):2712-21.

Ramesh BY, Chaitanya V, Sonia B. Dengue fever with co-infections: A case series in children. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*; 2014. p. 62-4.

Raschi E, De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol.* 2015;7(13):1761-71.

Rihana NA, Kandula M, Velez A, Dahal K, O'Neill EB. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2014;2014:879535.

Rizvi M, Azam M, Ajmal MR, Shukla I, Malik A. Prevalence of leptospira in acute hepatitis syndrome and assessment of IL-8 and TNF-alpha level in leptospiral hepatitis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011;105(7):499-506.

Rukunuzzaman M. Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(2):121-7.

Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):125-31.

Santos MD, Gomes-Gouvêa MS, Nunes JD, Barros LM, Carrilho FJ, Ferreira AeS, et al. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res.* 2016;224:6-11.

Saúde Md. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2016. [Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf]

Saúde Md. Programa Nacional de Imunizações: Ministério da Saúde; 2016 [Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>]

Scholz E, Heinrich U, Flehmig B. Acid stability of hepatitis A virus. J Gen Virol. 1989;70 (Pt 9):2481-5.

Schuelter-Trevisol F, Custódio G, Silva AC, Oliveira MB, Wolfart A, Trevisol DJ. HIV, hepatitis B and C, and syphilis prevalence and coinfection among sex workers in Southern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(4):493-7.

SEBRAE. Painel regional: Rio de Janeiro e bairros. 2015. Disponível em: http://www.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/UFs/RJ/Anexos/Sebrae_INFREG_2014_CapitalRJ.pdf2015. Último acesso em 08/03/2017.

Silva PeC, Vitral CL, Barcellos C, Kawa H, Gracie R, Rosa ML. [Hepatitis A in the city of Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological pattern and socio-environmental variables. Cross-analysis of SINAN and population census data]. Cad Saude Publica. 2007;23(7):1553-64.

SINAN NET - DATASUS [Internet]. 2016. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hepabr.def>]

Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2016;388(10049):1081-8

Stapleton JT, Lemon SM. Neutralization escape mutants define a dominant immunogenic neutralization site on hepatitis A virus. J Virol. 1987;61(2):491-8.

Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J Infect Public Health*. 2016;9(4):389-95.

Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int*. 2011;31(5):595-605.

Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol*. 2012;47(8):849-61.

Suttle CA. Marine viruses--major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(10):801-12.

Suttle, C. A., Chan, A. M. & Cottrell, M. T. Infection of phytoplankton by viruses and reduction of primary productivity. *Nature* 347, 467–469 (1990).

Tahaei SM, Mohebbi SR, Zali MR. Enteric hepatitis viruses. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(1):7-15.

Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2016.

Taneja S, Borakokty A, Duseja A, Dhiman RK, Chawla Y. Acute Liver Failure Caused by Hepatitis A Virus with Dengue Coinfection. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(2):164.

Tesapirat L, Wanlapakorn N, Chieochansin T, Poovorawan Y. Parvovirus b19 infection presenting as acute hepatitis and transient anemia in a previously healthy child. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46(2):226-30.

Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(2):a021345.

Tourinho RS, de Almeida AJ, Villar LM, Murat PG, Capelin GJ, Castro AR, et al. Cross-Sectional Study of Hepatitis A Virus Infection in the Pantanal Population before

Vaccine Implementation in Brazil: Usage of Non-Invasive Specimen Collection. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7357-69.

UNHCR. Inter-agency Multi Sectoral Statistical Dashboard - June 2016. 2016:[2 p.]. [Available from: <http://data2.unhcr.org/en/documents/details/49743>].

Urueña A, González JE, Rearte A, Pérez Carrega ME, Calli R, Pagani MF, et al. Single-dose Universal Hepatitis A Immunization in One-year-old Children in Argentina: High Prevalence of Protective Antibodies up to 9 Years After Vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1339-42.

Van Effelterre T, Marano C, Jacobsen KH. Modeling the hepatitis A epidemiological transition in Thailand. *Vaccine*. 2016;34(4):555-62.

Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, de Paula VS, Purdy MA, Xia G, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-43.

Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. V ed: Editora Atheneu 2015. p. 493-683.

Vieira CB, Mendes AC, Guimarães FR, Fumian TM, Leite JP, Gaspar AM, et al. Detection of enteric viruses in recreational waters of an urban lagoon in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(6):778-84.

Vilani RM, Machado CJ. The impact of sports mega-events on health and environmental rights in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015;31 Suppl 1:39-50.

Villar LM, De Paula VS, Gaspar AM. Seasonal variation of hepatitis A virus infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(5):289-92.

Vitral CL, da Silva-Nunes M, Pinto MA, de Oliveira JM, Gaspar AM, Pereira RC, et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. *BMC Infect Dis.* 2014;14:458.

Vitral CL, Gaspar AM, Souto FJ. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(2):119-27.

Vitral CL, Ospina FL, Artimos S, Melgaço JG, Cruz OG, de Paula VS, et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(5):652-8.

Vitral CL, Souto FJ, Gaspar AM. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:22-5.

Volchkova E, Umbetova K, Belaia O, Sviridova M, Dmitrieva L, Arutyunova D, et al. Co-infection of dengue fever and hepatitis A in a Russian traveler. *IDCases.* 2016;5:67-8.

Wang M, Fu P, Yin Y, He M, Liu Y. Acute, Recent and Past HEV Infection among Voluntary Blood Donors in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161089.

Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics.* 2005;16:70-4.

Ximenes RA, Martelli CM, Amaku M, Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM, et al. Modelling the force of infection for hepatitis A in an urban population-based survey: a comparison of transmission patterns in Brazilian macro-regions. *PLoS One.* 2014;9(5):e94622.

Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, Alessio L, Adinolfi LE, Sagnelli E, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):11941-53.

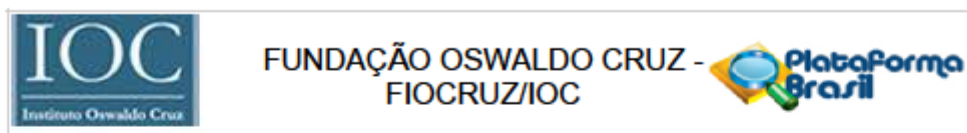
Zhang X, An J, Tu A, Liang X, Cui F, Zheng H, et al. Comparison of immune persistence among inactivated and live attenuated hepatitis a vaccines 2 years after a single dose. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2322-6.

Zhang X, Ke W, Xie J, Zhao Z, Xie D, Gao Z. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2010;4(3):615-20.

Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology.* 2003;227(3):617-22.

10 ANEXOS

ANEXO I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FIOCRUZ.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil clínico, laboratorial e epidemiológico das hepatites agudas no Rio de Janeiro.

Pesquisador: LIA LAURA LEWIS-XIMENEZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50230015.0.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.358.971

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo, que utilizará somente dados secundários oriundos de prontuários médicos e livro de registro de resultados de exames laboratoriais de pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais (AHV/Fiocruz) de 1997 a 2015. As informações obtidas serão armazenadas em um banco de dados (Access 2007 - Microsoft Office) e separados em dois grandes grupos: hepatites agudas graves e hepatites agudas não graves. A frequência de determinados parâmetros clínicos, laboratoriais (data de surgimento da icterícia, comorbidades, resultados de exames bioquímicos, carga viral, medicamento utilizado, entre outros) e epidemiológicos (sexo, idade, escolaridade, profissão, possível via de infecção, entre outros) serão avaliados com o auxílio de ferramentas estatísticas para a construção do perfil das hepatites agudas no estado. Estas informações se encontram sob guarda da pesquisadora responsável pelo projeto, sendo garantido o sigilo e a confidencialidade dos dados. Não haverá, portanto, nenhuma intervenção ou qualquer risco físico aos participantes do estudo. Além disto, o grande número de pacientes (cerca de 2500) dificulta o contato e localização dos mesmos, tendo em vista que alguns destes atendimentos foram realizados há 18 anos, sendo grandes as chances de que as informações para contato estejam desatualizadas. Por fim, descartar estes dados seria uma grande perda, principalmente em relação às hepatites agudas

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Mangulhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 1.358.971

graves, que é um quadro patológico raro.

Critério de Inclusão:

Segundo a pesquisadora principal: "Serão incluídos neste estudo dados de pacientes do AHV com diagnóstico de hepatite aguda (de qualquer etiologia). No entanto, para as hepatites agudas virais, serão adotados critérios de elegibilidade de acordo com cada tipo de vírus. Para as infecções por HAV e HEV, por exemplo, serão considerados casos agudos os que tiverem reatividade respectivamente para anti-HAV IgM e anti-HEV IgM. Para HBV serão aceitos os dados de pacientes que possuírem reatividade para anti-HBc IgM. Em relação às infecções pelo HCV, serão incluídos os pacientes com soroconversão de anti-HCV há menos de seis meses, pacientes icterícos com anti-HCV negativo concomitante com carga viral positiva e níveis de ALT elevados pelo menos 5 vezes acima do valor da normalidade e os casos de pacientes com acompanhamento de carga viral que apresente um perfil compatível com infecções agudas, independentemente dos marcadores sorológicos. Os casos graves de hepatites agudas serão aqueles em que o valor do tempo de protrombina (TAP) for menor ou igual a 40% e a relação normalizada internacional (INR) maior ou igual a 1,5. Dentre estes, alguns pacientes podem apresentar ainda sinais de encefalopatia, sendo classificados como pacientes com hepatite fulminante. Qualquer outro caso viral que não se encaixe neste perfil de TAP e INR ou de encefalopatia será considerado hepatite viral aguda não grave."

Critério de Exclusão:

Segundo a pesquisadora principal "Serão excluídos os pacientes de diagnóstico incerto."

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos dos pacientes atendidos no AHV nos últimos 18 anos podem demonstrar mudanças no perfil das hepatites agudas no Rio de Janeiro, especialmente as de etiologia viral, devido a mudanças de comportamento da população, ações governamentais, avanços científicos, entre outros fatores que ocorreram nas duas últimas décadas.

Objetivo Primário:

Caracterizar o perfil dos pacientes com hepatite aguda atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais (AHV/LAHEP) durante os últimos 18 anos.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepflocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 1.358.971

Objetivo Secundário:

1. Estabelecer a prevalência das diferentes etiologias das hepatites agudas.
2. Identificar fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos associados às hepatites virais agudas nos pacientes atendidos no AHV.
3. Comparar o perfil destas infecções agudas com o perfil de outros países, descritos na literatura científica.
4. Comparar as hepatites agudas graves e não graves sob os aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para os participantes da pesquisa são mínimos, uma vez que serão utilizados apenas dados secundários dos prontuários médicos e livro de registros de resultados de exames laboratoriais, mantendo sempre em sigilo a identidade dos pacientes.

Benefícios:

Este projeto auxilia na avaliação da eficácia das ações públicas de controle das hepatites virais no Rio de Janeiro ao longo das últimas duas décadas, amplia a disponibilidade de informações sobre as hepatites agudas graves aplicadas à realidade do estado (informação escassa em publicações sobre o tema), possui baixo custo de realização e poucos riscos aos participantes do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está muito bem fundamentado, claro em seus propósitos e a equipe é altamente qualificada.

A pesquisadora principal argumenta que: "os dados dos pacientes atendidos no AHV nos últimos 18 anos podem demonstrar alterações no perfil das hepatites agudas no Rio de Janeiro, especialmente as de etiologia viral, devido a mudanças de comportamento da população, ações governamentais, avanços científicos, entre outros fatores que ocorreram nas últimas duas décadas."

A pesquisadora principal solicita ao comitê de ética a dispensa de termo de consentimento livre

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepflocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 1.358.971

e esclarecido, argumentando que o presente projeto utilizará apenas dados secundários e os pacientes não serão identificados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

1- Folha de rosto devidamente assinada, 2-Projeto de pesquisa detalhado, 3- cronograma atualizado, 4- orçamento da pesquisa e 5- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_591851

Recomendações:

O projeto deverá ser desenvolvido na forma como foi apresentado e Aprovado pelo CEP Fiocruz/IOC.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está em conformidade com a Resolução CNS 466/2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP Fiocruz/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/2012, manifesta-se por APROVAR o projeto de pesquisa CAAE: 50230015.0.0000.5248 após a deliberação do Comitê na 210ª Reunião Ordinária, comunicando que:

Apresentar relatórios parciais (anuais) e relatório final do projeto de pesquisa é responsabilidade indelegável do pesquisador principal.

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à apreciação do CEP Fiocruz/IOC.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_591851.pdf	15/10/2015 12:39:02		Aceito

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 1.358.971

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Set_2015.doc	15/10/2015 12:38:32	LIA LAURA LEWIS- XIMENEZ	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_CEP.PDF	15/10/2015 12:38:59	LIA LAURA LEWIS- XIMENEZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Dezembro de 2015

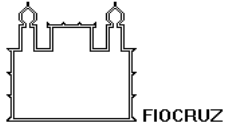
Assinado por:

José Henrique da Silva Pilotto
(Coordenador)

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepflocruz@ioc.fiocruz.br

Página 05 de 05

ANEXO II – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DO ANO 2000 (AHV)



***Centro de Referência Nacional para Hepatites Virais
Departamento de Virologia/ Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.***

Questionário Epidemiológico

2000

Seção A

IDENT: _____

CR: _____

DATA: ____/____/____

I. Identificação

Estas perguntas são relacionadas com a sua identidade e como entrar em contato com você caso seja necessário.

1. Qual é a data do seu nascimento? (mês, data, ano) ____/____/____.
2. Quantos anos você tem neste momento? _____
3. Você é ...
 - ① solteiro
 - ② casado, morando com alguém como se estivesse casado
 - ③ divorciado, separado, desquitado ou
 - ④ viuvo?
 - ⑨ não sabe ou sem dados
4. Que cor você diria que melhor descreve a pessoa que você está entrevistando?
 - ① branco
 - ② pardo
 - ③ preto
 - ④ amarelo (oriental)
 - ⑤ ou outro, especifique? _____
 - ⑨ não sabe ou sem dados
5. Sexo: 1 M
2 F
9 sem dados
6. Você mora no município do Rio de Janeiro?
 - ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ não sabe ou sem dados
7. Se a resposta foi SIM, que bairro você mora?

8. Se você não mora nesta cidade, em que cidade você reside?

9. Qual é o seu endereço completo?

10. Qual é o seu CEP?? □□□□□ -□□□ marcar 99999-999 para NÃO sabe
11. Há quanto tempo você mora neste endereço?
 - ① menos de 1 mês
 - ② de 1- 3 meses
 - ③ de 4 - 6 meses
 - ④ de 7 meses - 2 anos
 - ⑤ mais do que 2 anos
 - ⑨ não sabe

12. Onde é que você nasceu?? _____

AC – Acre	AL – Alagoas	PR – Paraná	ES – Espírito Santo	GO – Goiás
AP – Amapá	BA – Bahia	RS – Rio Grande do Sul	MG – Minas Gerais	MT – Mato Grosso
AM – Amazonas	CE – Ceará	SC – Santa Catarina	RJ – Rio de Janeiro	MS – Mato Grosso do Sul
PA – Pará	MA – Maranhão	SP – São Paulo	DF – Distrito Federal	
RO – Rondônia	PB – Paraíba	RN – Rio Grande do Norte		
RR – Roraima	PE – Pernambuco	SE – Sergipe		
TO – Tocantins	PI – Piauí	ⓐ Outro país		

Qual o número do seu telefone? _____

Sessão B

III DADOS CLÍNICOS E MÉDICOS

As perguntas que seguem referem-se à sua saúde.

14. Você está sendo acompanhado por algum médico?

① SIM, especifique o nome _____

② NÃO

③ não sabe ou sem dados

15. A clínica ou hospital no qual você está sendo acompanhado é? ...

① particular

② publico especificar se, _____

③ NÃO se aplica (caso pergunta nº 14 seja NÃO)

④ não sabe ou sem dados

Gostaria de saber qual foi o motivo ou o diagnóstico dado por seu médico para explicar a sua vinda para este local.

16. Foi devido à hepatite?

① SIM → marcar ③ para as perguntas 22 - 27.

② NÃO → marcar ③ para as perguntas 17 - 21.

③ NÃO sabe → marcar ③ para as perguntas 17 - 21.

17. Que tipo de hepatite é?
- ① hepatite A
 - ② hepatite B
 - ③ hepatite C
 - ⑧ não se aplica
 - ⑨ não sabe
18. Este resultado foi de um banco de sangue?
- ① SIM, e quando foi que você obteve este resultado? _____/_____/_____
 - ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe
19. Entrevistador deverá marcar o que melhor se aplica ao que se concerne ao quadro de hepatite?
- ① aguda (se apresentar icterícia, colúria há menos de 6 meses, mais outras sintomas)
 - ② crônica
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe
20. Você já tomou, está tomando ou vai tomar interferon para a sua hepatite?
- ① SIM, já tomei
 - ② SIM, estou tomando
 - ③ SIM, vou tomar
 - ④ NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe
21. Você tomou outro remédio para hepatite? Qual?
- _____
22. Foi devido a alguma doença do fígado?
- ① SIM , e que tipo de doença? 11 cirrose
 - 12 câncer de fígado
 - 13 esteatose hepática
 - 14 outra, especifique _____
- ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe

23. Foi devida alteração nas transaminases?
- ① SIM
- ② NÃO
- ③ NÃO se aplica
- ④ NÃO sabe
24. Foi devido a um parente infectado com hepatite?
- ① SIM
- ② NÃO
- ③ NÃO se aplica
- ④ NÃO sabe
25. Foi devido a um acidente com agulha ou outro material potencialmente contaminado?
- ① SIM, especifique a data ____/____/____
- ② NÃO
- ③ NÃO se aplica
- ④ NÃO sabe
26. Foi para fazer testes solicitados em unidade de hemodiálise?
- ① SIM
- ② NÃO
- ③ NÃO se aplica
- ④ NÃO sabe
27. Foi devido a outra doença?
- ① SIM , especifique _____
- ② NÃO
- ③ NÃO se aplica
- ④ NÃO sabe

Nos últimos 6 meses você observou ou sentiu.....

① SIM ② NÃO ③ não sabe

- | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 28. A cor da sua pele ou olhos ficaram amarela? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> icterícia |
| 29. A cor da sua urina ficou escura que nem chá preto ou "coca cola"? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> colúria |
| 30. A cor das suas fezes ficou quase branca? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> acolia |
| 31. Náuseas ou vômitos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Febre? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Dores nas juntas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Dor muscular? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. Dor ou desconforto abdominal, especialmente debaixo das costelas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. Extremamente cansada? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Caso pelo menos duas respostas acima seja SIM segue para as perguntas 37-38

37. Quando é que você começou a sentir assim? _____/_____/_____

38. Você ainda se sente doente?

① SIM

② NÃO quando é que você parou de se sentir doente? ____/____/_____.

AS PERGUNTAS 39-45 SÃO SOMENTE PARA AQUELES COM QUADRO DE
HEPATITE AGUDA

(MARQUE ▽ PARA TODOS OS OUTROS QUADROS)

6 SEMANAS ANTES DE VOCÊ FICAR DOENTE

39. Estava fazendo uso de algum tipo de remédio?

① SIM , especifique_____

② NÃO

③ NÃO se aplica

④ NÃO sabe ou sem dados

40. Você comeu marisco ou ostras?

① SIM, Onde?_____

② NÃO

③ NÃO se aplica

④ NÃO sabe ou sem dados

41. Você tomou banho de praia?

① SIM, Onde?_____

② NÃO

③ NÃO se aplica

④ NÃO sabe ou sem dados

42. Você tomou banho de cachoeira?

① SIM, Onde?_____

② NÃO

③ NÃO se aplica

④ NÃO sabe ou sem dados

43. Você tomou banho de rio, córrego, lago ou lagoa
① SIM, Onde? _____
② NÃO
③ NÃO se aplica
④ NÃO sabe ou sem dados
44. Você esteve em alguma enchente e ficou com alguma parte do seu corpo debaixo d'água?
① SIM, Onde? _____
② NÃO
③ NÃO se aplica
④ NÃO sabe ou sem dados
45. Você viajou para fora do Rio de Janeiro?
① SIM, Onde? _____
② NÃO
③ NÃO se aplica
④ NÃO sabe ou sem dados
46. Você trabalha ou freqüenta alguma creche de crianças?
① SIM
② NÃO
④ NÃO sabe ou sem dados
47. Você já teve hepatite
① SIM
② NÃO
④ NÃO sabe ou sem dados
48. O período entre o seu último caso de hepatite e o presente é menos de 1 ano?
① SIM
② NÃO
③ NÃO aplicável
④ não sabe informar.
49. Você esta se tratando ou é portadora de outra doença?
① SIM, especifique _____
② NÃO
④ NÃO sabe ou sem dados

Sessão C

Agora vou lhe fazer perguntas sobre o seu trabalho

II. DADOS SOCIOECONÔMICOS

A. *Emprego:*

50. Neste momento, você está trabalhando?

- ① SIM
- ② NÃO
- ⑨ NÃO sabe ou sem dados

51. É

- ① uma companhia, firma ou fábrica?
- ② um hospital, clínica ou serviço de saúde?
- ③ na casa de alguém?
- ④ uma loja de comestíveis tipo bar, padaria, restaurante, armazém, ou supermercado?
- ⑤ uma escola, curso, universidade ou outro tipo de instituto educacional não relacionado com saúde ?
- ⑥ ou outro tipo não mencionada? Especifique_____.
- ⑧ NÃO se aplica (pois não trabalha)

52. Em média, quanto é o ganho total por mês de todas as pessoas que moram com você?
Lembrar que estes números são somente aproximações

- ① menos de 1 salário mínimo (< R\$136,00) ou U\$ 74.00 cotação 03/01/2000
- ② de 1 a 4 salários mínimos (R\$ 136,00 - 544,00)
- ③ de 5 a 10 salários mínimos (R\$ 545,00 - 1.360,00)
- ④ mais de 10 salários mínimos (> R\$ 1.360,00)
- ⑨ NÃO sabe ou sem dados

B. NÍVEL EDUCACIONAL E RESIDENCIAL

As seguintes perguntas são sobre educação.

53. Em termos de escola ou educação você diria que você...

- ① não sabe ler ou escrever
- ② não terminou o primeiro grau
- ③ terminou o primeiro grau
- ④ terminou segundo grau
- ⑤ terminou a faculdade ou universidade
- ⑨ NÃO sabe ou sem dados

Agora eu vou lhe perguntar sobre a sua casa, água e esgoto.

54. De onde vem a água da sua casa?
- ① da CEDAE
 - ② poço artesiano
 - ③ rios ou córregos perto da sua casa, ou
 - ④ de outra fonte, você poderia descrever? _____
 - ⑤ de mais de uma fonte
 - ⑥ NÃO sabe ou sem dados
55. Você filtra a água que você bebe?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑥ NÃO sabe ou sem dados
56. O esgoto da sua casa vai para...
- ① um sistema de esgoto da CEDAE
 - ② uma fossa séptica que fica debaixo da sua casa
 - ③ canos que irão para rios ou lagos
 - ④ canos que irão para valas negras
 - ⑥ NÃO sabe ou sem dados

III FATORES DE RISCO PARENTERAL E SEXUAL

Agora farei perguntas sobre seus hábitos e experiências mais recentes.

Estas perguntas são sobre a sua saúde e alguns dados pessoais

57. Você já foi submetido a uma transfusão de sangue ou de plasma?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑥ NÃO sabe ou sem dados
58. Quantas vezes você já foi transfundido? _____ escrever 99 para aqueles que não foram transfundidos
59. Qual foi a data da última transfusão? _____ / _____ / _____
60. Você foi transfundido antes de 1994?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ③ NÃO se aplica
 - ⑥ NÃO sabe ou sem dados

61. Você já foi submetido a algum tipo de cirurgia?
① SIM, qual foi a data da ultima, ____/____/____.
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
62. Você já teve problemas com seu rim que necessitou hemodiálise?
① SIM
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
63. Quando é que você começou a fazer hemodiálise? ____/____/____.
64. Você já fez algum transplante?
① SIM
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
65. Em 01 semana você diria que bebe ou bebeu mais do que 28 copos de cerveja?
① SIM,
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
66. Em 01 semana você diria que bebe ou bebeu mais do que 14 doses de vodca, cachaça ou uísque?
① SIM,
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
67. Em 01 semana você diria que bebe ou bebeu mais do que 42 taças (cálices) de vinho?
① SIM,
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
68. Você já injetou algum tipo de droga que NÃO foi prescrito por seu médico tipo vitamina, cocaína?
① SIM
② NÃO
③ NÃO sabe ou sem dados
69. Caso sim, a injeção era.....
① vitamina
② tranquilizante
③ anfetamina
④ barbitúrico
⑤ esteroide (hormônio)
⑥ heroína ou cocaína
⑦ ou outra droga, especifique
- ⑧ NÃO se aplica
⑨ NÃO sabe ou sem dados

70. Quantas vezes você usou ou usa a droga?
- ① 1 a 3 vezes por dia
 - ② 4 ou mais vezes por dia
 - ③ 1 a 2 vezes por semana
 - ④ 3 a 5 vezes por semana
 - ⑤ 1 a 3 vezes por mês
 - ⑥ menos do que 1 vez por mês
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
71. Você compartilhou agulhas ou seringas nos últimos 6 meses?
- ① SIM,
 - ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
72. Você usou drogas não injetáveis?
- ① SIM , quais _____
 - ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
73. Você usa drogas com outras pessoas?
- ① SIM,
 - ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
74. Você compartilha instrumentos como canudo, cachimbo com outras pessoas?
- ① SIM,
 - ② NÃO
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
75. Você tem alguma tatuagem no corpo?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados

76. Você furou a orelha ou outra parte do seu corpo para colocar brincos?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
77. Você usa alicate de unha de outras pessoas?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
78. Você faz a barba em barbeiro?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
79. Você compartilha gilete ou lâmina de barbear de outras pessoas?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
80. Você usa a escova de dente de outras pessoas?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
81. Você já fez acupuntura?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
82. Você costuma ter rachaduras dos lábios?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
83. Você é um profissional de saúde?
- ❶ SIM,
 - ❷ NÃO
 - ❸ NÃO sabe ou sem dados
84. Que tipo de profissional de saúde você é?
- ❶ técnico de laboratório
 - ❷ auxiliar de enfermagem ou enfermeira
 - ❸ clínico
 - ❹ cirurgião

- 5 dentista
- 6 outro
- 8 NÃO se aplica
- 9 NÃO sabe ou sem dados

85. Você já teve algum acidente de trabalho que envolveu contato com material de risco?

- 1 SIM
- 2 NÃO
- 8 NÃO se aplica
- 9 NÃO sabe ou sem dados

86. Você foi vacinada contra hepatite B?

- 1 SIM, e você tomou as 3 doses de vacina
- 2 SIM, e você não tomou as 3 doses
- 3 SIM, e você ainda está tomando as vacinas
- 4 SIM, e você não sabe informar
- 5 NÃO
- 9 NÃO sabe ou sem dados

As próximas perguntas irão abordar assuntos extremamente pessoais pois são sobre sexo. Estas perguntas são feitas à todas as pessoas e suas respostas não serão divulgadas para ninguém. Você pode se recusar a responder as perguntas a qualquer momento.

87. Você tem ou já teve relações sexuais (ou você transa ou já transou com alguém)?

- 1 SIM
- 2 NÃO
- 9 NÃO sabe ou sem dados

88. Você já teve alguma doença venérea ou “doença da vida” tipo gonorréia ou sífilis?

- 1 SIM
- 2 NÃO
- 9 NÃO sabe ou sem dados

89. Em média quantas vezes você usa “camisinha” quando tem relações sexuais?

- 1 nunca
- 2 raramente
- 3 as vezes
- 4 frequentemente
- 5 sempre
- 8 NÃO se aplica
- 9 NÃO sabe ou sem dados

90. Você tem relações (transa) com...
- ① mulheres?
 - ② homens?
 - ③ mulheres e homens
 - ⑧ NÃO se aplica
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
91. O entrevistador classificaria este indivíduo como homossexual?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
92. Você tem ou faz sexo oral?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
93. Você tem ou faz sexo anal?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
94. Quantos parceiras (os) sexuais você teve nestes últimos 6 meses? ____ ____
95. Você já teve contato com alguém com hepatite?
- ① SIM
 - ② NÃO
 - ⑨ NÃO sabe ou sem dados
96. A pessoa com hepatite na qual você teve contato foi:
- ① sua mãe/pai
 - ② seu irmão ou irmã
 - ③ seu namorado ou namorada
 - ④ seu cônjuge Quanto tempo vocês estão morando juntos ? _____
 - ⑤ um amigo/amiga
 - ⑥ um parente
 - ⑦ outro
 - ⑧ não se aplica
 - ⑨ não sabe ou sem dados
97. Esta pessoa tinha que tipo de hepatite?
- ① hepatite A
 - ② hepatite B
 - ③ hepatite C

8 não se aplica

9 NÃO sabe

98. Você já fez teste para hepatite?

1 SIM

2 NÃO

9 NÃO sabe ou sem dados

99. Que resultados foram positivos?

anti-HAV IgG

HBsAg

anti-HCV(ELISA)

anti-HAV IgM

anti-HBc IgG

anti-HCV (LIA ou RIBA)

anti-HBc IgM

HCV RNA (PCR)

anti-HBs

HBeAg

anti-Hbe

8 NÃO se aplica

9 sem dados ou não sabe

EXAMES SOROLÓGICOS SOLICITADOS

anti-HAV IgG

HbsAg

anti-HCV (ELISA)

anti-HAV IgM

anti-HBc IgG

anti-HCV (LIA)

anti-HBc IgM

HCV RNA (PCR)

anti-HBs

anti-Hbe

HBeAg

HBV DNA (PCR)

Sessão D

SOMENTE PARA AQUELES COM QUADRO DE HEPATITE CRÔNICA

100. Causada pelo vírus:

1 Hepatite B

2 Hepatite C

3 Outra causa (não viral), especifique _____

101.No caso de ser hepatite crônica viral, você tem conhecimento de a quanto tempo você esta infectado (época em que o primeiro exame deu positivo para Hepatite B ou C).

① Sim, especifique o tempo: _____ anos

⑨ Não sabe

102.Você já realizou biopsia hepática?

① Sim, data do ultimo exame? _____

Resultado do ultimo exame Normal

Cirrose/Fibrose

Câncer do Fígado

Outro, especifique? _____

② Não

⑨ Não sabe

103.Você sente dor ou desconforto abdominal ou algum outro sintoma associado com doença do fígado?

① Sim, especifique _____

② Não

104.Caso você realize rotineiramente exames de transaminases os resultados são:

① Sempre normais

② Sempre elevados

③ Com flutuações (as vezes normais as vezes alteradas)

④ Não realiza rotineiramente

⑨ Não sabe