

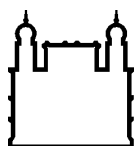
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Doutorado em Medicina Tropical

**Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM.**

**ANA ISABEL COELHO DIAS DA SILVA**

Rio de Janeiro  
Abril de 2017



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***ANA ISABEL COELHO DIAS DA SILVA***

Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM.

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz  
como parte dos requisitos para obtenção do título  
de Doutor em Epidemiologia

**Orientador (es):** Prof. Dr. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues  
Prof. Dr. Martha Cecilia Suárez Mutis

**RIO DE JANEIRO**

Abril de 2017

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

S586 Silva, Ana Isabel Coelho Dias da

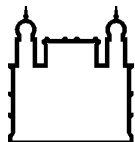
Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM / Ana Isabel Coelho Dias da Silva. – Rio de Janeiro, 2017.  
xvii, 118 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2017.

Bibliografia: f. 76-85

1. Vírus da Hepatite B. 2. Índios. 3. Epidemiologia. 4. Vacinação HB.  
5. Imunização HB. I. Título.

CDD 616.3623



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

**AUTORA: ANA ISABEL COELHO DIAS DA SILVA**

**Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM.**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr<sup>a</sup> Lia Laura Lewis-Ximenez**  
**Prof. Dr<sup>a</sup> Martha Cecília Suárez Mutis**

**Aprovada em: 17/04/2017**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Vanessa Salete de Paula - Presidente/Instituto Oswaldo Cruz**

**Prof. Dr. Carla Magda Allan Santos Domingues – Membro/Coordenação-Geral do PNI, Ministério da Saúde - Brasil**

**Prof. Dr. Paulo Cesar Peiter - Membro/Instituto Oswaldo Cruz**

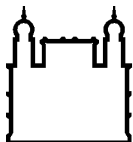
**Prof. Dr. Flávia Ferreira Fernandes – Membro/ Hospital Geral de Bonsucesso**

**Prof. Dr. Marcos Aurélio Horta - Membro/Vice-Presidência Fiocruz - RJ**

**Prof. Dr. Natália Motta de Araújo - Suplente/Instituto Oswaldo Cruz**

**Prof. Dr. Andrea Sobral de Almeida - Suplente/ Escola Nacional de Saúde Pública**


Rio de Janeiro, 05 de abril de 2017



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

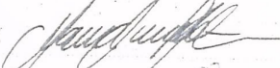
Ata da defesa de tese de doutorado em Medicina Tropical de **Ana Isabel Coelho Dias da Silva**, sob orientação da Dr<sup>a</sup>. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues. Ao décimo sétimo dia do mês de abril de dois mil e dezessete, realizou-se às treze horas, no Auditório Emmanuel Dias/FIOCRUZ, o exame da tese de doutorado intitulada: **“Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM”** no programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências - área de concentração: Diagnóstico, Epidemiologia e Controle, na linha de pesquisa: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr<sup>a</sup>. Vanessa Salete de Paula - IOC/FIOCRUZ (Presidente), Dr<sup>a</sup>. Carla Magda Allan Santos Domingues - PNI/DF; Dr. Paulo Cesar Peiter - IOC/FIOCRUZ; Dr<sup>a</sup>. Flavia Ferreira Fernandes - HFB/RJ, Dr. Marco Aurélio Pereira Horta - INI/FIOCRUZ e como suplentes: Dr<sup>a</sup>. Natalia Motta de Araujo – IOC/FIOCRUZ e Dr<sup>a</sup>. Andrea Sobral de Almeida – ENSP/FIOCRUZ. Após arguir a candidata e considerando que a mesma demonstrou capacidade no trato do tema escolhido e sistematização da apresentação dos dados, a banca examinadora pronunciou-se pela aprovação da defesa da tese de doutorado. De acordo com o regulamento do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, a outorga do título de Doutora em Ciências está condicionada à emissão de documento comprobatório de conclusão do curso. Uma vez encerrado o exame, a Coordenadora do Programa, Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis, assinou a presente ata tomando ciência da decisão dos membros da banca examinadora. Rio de Janeiro, 17 de abril de 2017.

Dr<sup>a</sup>. Vanessa Salete de Paula (Presidente da Banca): 

Dr<sup>a</sup>. Carla Magda Allan Santos Domingues (Membro da Banca): 

Dr. Paulo Cesar Peiter (Membro da Banca): 

Dr<sup>a</sup>. Flavia Ferreira Fernandes (Membro da Banca): 

Dr. Marco Aurélio Pereira Horta (Membro da Banca): 

Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis (Coordenadora do Programa): 

Dedicatória  
Ao meu lindo e guerreiro filho; adolescente, mas ainda  
“tão pequenino”; compreendeu minhas ausências e  
compartilhou, com muito carinho, dessa trajetória

***João Gabriel Dias da Silva Ribeiro.***

## AGRADECIMENTOS

Ao Divino Espírito Santo por sempre iluminar meu caminho, minha história e minha vida.

A Lia Laura Lewis–Ximenez, minha orientadora, pelo carinho de sempre nas curvas da caminhada, na ousadia de nadar no Rio Negro, nas maratonas de campo, na organização do banco e na escrita final; puxou meu juízo, desorganizou para depois organizar; mas sempre com companheirismo, acolhimento e amizade; você mora na minha alma, porque essa parte ninguém tira e não para de funcionar, permanecerá para sempre. Obrigada, sempre!

A segunda orientadora Martha Cecilia Suárez Mutis, pessoa meiga, simples e amiga, me fez forte para os devaneios da caminhada; você orquestrou todo o movimento; seja de longe ou perto sua semente estava ali. Agradeço seu apoio, disponibilidade, sugestões valiosas e relação amiga; sem elas nada teria sentido!

A Reinaldo Souza dos Santos, meu anjo, meu talismã, meu alicerce... iluminando meu caminho com sugestões valiosas, dando autonomia e segurança na caminhada; sempre compartilhando seu conhecimento, conselhos, motivando quando eu caía e/ou precisava. Super amigo...super Reinaldo!

À Equipe do ambulatório de hepatites virais da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro que integraram a parte assistencial do projeto: Liazinha, Paulo, Kleber, Aboelita, Carol, Peliganga e todos os outros que fizeram parte desta expedição.

Ao Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, Brasil, pelo financiamento da ida ao campo do projeto: “Perfil de imunização com marcadores sorológicos de Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM. – Fase 1”, cujo trabalho de campo foi incorporado a esta tese.

Aos meus pais, Wilson Rui Dias da Silva (*in memoriam*) e Terezinha de Jesus, que me ensinaram a ter confiança, fé e sabedoria e, com maestria, fizeram ver a doce forma de ser e superar os obstáculos na caminhada da vida; meu respeito, orgulho e eterna gratidão.

A todos os meus irmãos que me permitiram diluir as dificuldades desta caminhada junto ao Doutorado, sem eles a chegada seria difícil!

À minha família amada, Ronald e João Gabriel, agradeço por serem parte de mim.

À vice-Presidência de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, pelo financiamento da ida ao campo do projeto: “Perfil de imunização com marcadores sorológicos de Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM. – Fase 2”, cujo trabalho de campo foi incorporado a esta tese.

Ao Exército Brasileiro, aqui representado pelo General Barros da Amazônia, pela contribuição valiosa e importante no apoio logístico e deslocamento no trabalho de campo; sempre exercendo o companheirismo e fidalguia com sabedoria e maestria; agilizando nossas idas as comunidades mais difíceis. Nos ensinando e mostrando o “braço forte e mão amiga” da corporação.

À Dona Ilma, Coordenadora da Distrito Sanitário Especial Indígena-DSEI do Alto Rio Negro - ARN de São Gabriel da Cachoeira, AM, pela acolhida na nossa chegada.

Ao profissional do Dsei-ARN Ângelo Quintela, pelo companheirismo, dedicação e responsabilidade durante todo trabalho de campo.

Aos Índios de São Gabriel da Cachoeira, AM; pela participação na pesquisa e apoio ao seu desenvolvimento. Sem eles nada seria registrado; minha admiração, respeito e carinho; quanta gratidão!

Agradeço à Anna Beatriz de Sá Almeida, Barbara Oliveira e Gisela da Costa, minhas amigas de longa data, por manterem os laços mesmo com todo o meu isolamento nesse período e muitas vezes aceitarem me carregar para que eu pudesse caminhar com “tranquilidade”; A Gi, que me fez forte, não só com as caronas (que ajuda!), mas como amiga de sempre. Obrigada!

Às amigas que surgiram na caminhada final, Jessica de Oliveira, Vivian Franco e Mônica Palma, todas do Laboratório de Doenças Parasitárias – LABDP, souberam escutar quando precisava, socializaram e floriram meu caminho. Obrigada lindas!

As amigas da sala que encontrei na caminhada da escrita; obrigada, Andrea, Valdenir e Valdemir, por ter sido sempre tão bons comigo. São pessoas especiais que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui.

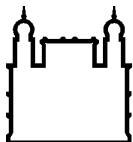
A turma da secretaria do departamento de Edemias Samuel Pessoa, sem o acolhimento de vocês os dias, certamente, seriam mais pesado.



Ao Instituto Oswaldo Cruz - IOC e ao Programa de Pós-graduação *stricto sensu* da Medicina Tropical, que me deu um voto de confiança e a oportunidade de estudar nessa instituição; me fez reviver o campo e crescer imensamente.

Por último, e não menos importante, agradeço aos membros que participaram da banca examinadora desse estudo e na defesa da tese; obrigada pelos comentários e sugestões!

*“A Esperança não é vencer a esperança é não cansar”  
(Wilson Rui Dias da Silva – in memoriam)*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

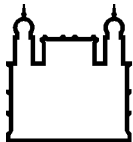
### **Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM.**

#### **RESUMO**

#### **TESE DE DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL**

**Ana Isabel Coelho Dias da Silva**

A infecção da hepatite B acomete mundialmente 240 milhões de pessoas; apresenta elevado índice de mortalidade e grande impacto na saúde global. No Brasil, esse agravo ainda requer atenção em região como a Amazônia; as primeiras indicações de vacina contra hepatite B teve início nessa região. A carência de dados sobre HBV após 20 anos da inclusão da vacina HB nessa região motivou a busca de informações para estimar a prevalência para o segmento do curso da infecção, determinar o perfil de hepatite B, através dos marcadores sorológicos e de imunização pós-vacina na população indígena do município de São Gabriel da Cachoeira, AM. Para alcançar esses objetivos foi realizado um estudo exploratório utilizando dados secundários obtidos das expedições de 2007/2008 realizados pela equipe do Laboratório de Hepatites Virais do Instituto Oswaldo Cruz, da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, ligada ao Ministério da Saúde do Brasil, e registros de vacina HB no Distrito Sanitário Especial Indígena do Alto Rio Negro. Participaram 2011 indígenas dos quais 1953 foram testados para HBsAg, 1543 desses para anti-HBs e/ou anti-HBc e 411 foram testados apenas para detecção do HBsAg. A positividade para o HBsAg foi em 45/1953 (2,3%) indivíduos e 16 tiveram positividade para o anti-HBc distribuídos entre 19 Polos Base e 194 aldeias indígenas onde 60% eram do sexo feminino e 40% masculino, a idade variou de 03 dias a 95 anos (média de 26,3), com padrões de elevada endemicidade (> 60%). Os dados de imunização contra o HBV tiveram um total de 1209/2011 registros recuperados e os demais 802/2011 sem dados. A primeira dose de vacina HB nos  $\leq$  a dois 2 meses de idade foi observado em 12,5% indivíduos e 87,5% foram imunizados após dois meses de idade. Apesar da ênfase da vacinação no recém-nascido (<24 horas) somente 10/1209 (0,83%) indivíduos foram imunizados. Três ou mais doses foram administradas a 1200 indígenas. Entre os 1209 índios com status de imunização conhecido, a prevalência de anti-HBs protetores e o status de exposição, anti-HBc e HBsAg foi de 43,6%, 38,8% e 1,8%, respectivamente, e para aqueles com estado de vacinação desconhecido, 41,9%, 40,7% e 2,9%, respectivamente. A prevalência de indivíduos susceptíveis (negativa para todos os marcadores sorológicos) foi de 18,2%, idêntica para os dois grupos ( $\leq 2$  e  $> 2$  meses). O anti-HBc foi mais prevalente no grupo que recebeu a primeira dose de vacina após os dois meses de idade, variou de 16% a 100% nos diferentes "Polo Bases", mostrando assim que alguns têm padrões endêmicos elevados (> 60%). Ressaltamos que o Polo Base onde ocorreram os dois casos fatais de hepatite B fulminante, o HBsAg foi observado em 3,64%. Anti-HBs protetora diminuiu ao longo do tempo e mais prevalente entre aqueles que tinham completado vacinação com menos de cinco anos. Concluímos que o HBV tem alta edemicidade nesta região e que a vacinação não está sendo realizada nas primeiras horas de vida.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### **Immunization profile and serological markers of Hepatitis B in the indigenous population of Alto Rio Negro in the municipality of São Gabriel da Cachoeira-AM.**

#### **ABSTRACT**

#### **PHD THESIS IN MEDICINA TROPICAL**

**Ana Isabel C. Dias da Silva**

The hepatitis B infection affects 240 million people worldwide; Presents a high mortality rate and a great impact on global health. In Brazil, this aggravation still requires attention in region such as the Amazon; The first indications for hepatitis B vaccine began in this region. The lack of data on HBV after 20 years of inclusion of the HB vaccine in this region motivated the search for information to estimate the prevalence for the segment of the course of the infection, to determine the profile of hepatitis B, through serological markers and post-vaccination immunization In the indigenous population of the municipality of São Gabriel da Cachoeira, AM. To achieve these objectives, an exploratory study was carried out using secondary data obtained from the 2007/2008 expeditions carried out by the team of the Laboratory of Viral Hepatitis of the Oswaldo Cruz Institute, of the Oswaldo Cruz Foundation of Rio de Janeiro, linked to the Brazilian Ministry of Health, and Records of HB vaccine in the Indigenous Special Sanitary District of the Upper Rio Negro. Participated in 2011 indigenous of which 1953 were tested for HBsAg, 1543 of these for anti-HBs and / or anti-HBc and 411 were tested only for HBsAg detection. The positivity for HBsAg was 45/1953 (2.3%) individuals and 16 had anti-HBc positivity distributed between 19 poles base and 194 indigenous villages where 60% were female and 40% male, age varied From 03 days to 95 years (mean of 26.3), with patterns of high endemicity (> 60%). The data on immunization against HBV had a total of 1209/2011 records retrieved and the remaining 802/2011 no data. The first dose of HB vaccine at  $\leq$  two months of age was observed in 12.5% individuals and 87.5% were immunized after two months of age. Despite the emphasis of vaccination on the newborn (<24 hours) only 10/1209 (0.83%) individuals were immunized. Three or more doses were administered to 1200 natives. Among the 1209 Indians with known immunization status, the prevalence of anti-HBs protectors and the status of exposure, anti-HBc and HBsAg was 43.6%, 38.8% and 1.8%, respectively, and for those With unknown vaccination status, 41.9%, 40.7% and 2.9%, respectively. The prevalence of susceptible individuals (negative for all serological markers) was 18.2%, identical for both groups ( $\leq$ 2 and > 2 months). Anti-HBc was more prevalent in the group receiving the first dose of vaccine after two months of age, ranging from 16% to 100% in the different Polo Bases, thus showing that some have high endemic patterns (> 60%). . We note that the Base Pole where the two fatal cases of fulminant hepatitis B occurred, the HBsAg was observed in 3.64%. Protective anti-HBs decreased over time and more prevalent among those who had completed vaccination under the age of five. We conclude that HBV is highly edematous in this region and that vaccination is not being performed in the first hours of life.

# ÍNDICE

## RESUMO XI

|   |            |
|---|------------|
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>XII</b> |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1.1 A Estrutura e Genótipos do HBV .....                                    | 2          |
| 1.1.2 Patogênese da hepatite B.....   | 6          |
| 1.1.3 Manifestações Clínicas da hepatite B .....                              | 7          |
| 1.1.4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B .....                            | 9          |
| 1.1.5 Tratamento e formas de transmissão para o vírus da hepatite B.....      | 12         |
| 1.1.6 Aspectos Epidemiológicos da hepatite B .....                            | 14         |
| 1.1.7 Políticas e Programa Nacional das Hepatites Virais .....                | 17         |
| 1.1.8 Prevenção e Controle da hepatite B .....                                | 17         |
| 1.2. Vacinação e o Programa Nacional de Imunizações no Brasil.....            | 21         |
| 1.3. A saúde dos Povos Indígenas no Brasil .....                              | 25         |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b>  | <b>30</b>  |
| <b>3 OBJETIVOS</b>  | <b>32</b>  |
| 3.1 Objetivo Geral .....  | 32         |
| 3.2 Objetivos Específicos .....   | 32         |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>   | <b>33</b>  |
| 4.1 Contexto do estudo.....   | 33         |
| 4.2 Área de Estudo .....  | 34         |
| 4.3 População Estudada.....   | 35         |
| 4.4 Fonte de Dados .....  | 36         |
| 4.5 Variáveis do Estudo .....   | 39         |
| 4.6 Análise de Dados.....   | 41         |
| 4.7 Aspectos Éticos .....   | 41         |
| <b>5 RESULTADOS</b>   | <b>42</b>  |
| <b>6 DISCUSSÃO</b>  | <b>64</b>  |
| <b>7 CONCLUSÕES</b>   | <b>75</b>  |
| <b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>   | <b>77</b>  |
| <b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>   | <b>78</b>  |
| <b>10 ANEXOS</b>  | <b>88</b>  |
| 10.1 Parecer Comitê de Ética .....  | 88         |
| 10.2 Artigos encaminhados para publicação.....                                | 93         |
| 10.3 Fluxo da organização de trabalho para imunização de HBV no Dsei-ARN..... | 120        |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                   |  |           |
|-------------------|--|-----------|
| <b>Figura 1.1</b> | Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite B  | <b>03</b> |
| <b>Figura 1.2</b> | Ciclo replicativo do vírus da hepatite B   | <b>04</b> |
| <b>Figura 1.3</b> | Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da hepatite B   | <b>05</b> |
| <b>Figura 1.4</b> | Resumo dos marcadores sorológicos do HBV   | <b>07</b> |
| <b>Figura 1.5</b> | Marcadores do vírus da hepatite B  | <b>12</b> |
| <b>Figura 1.6</b> | Prevalência mundial de infecção pelo HBV em adultos em 2005  | <b>16</b> |
| <b>Figura IV</b>  | Polos Base de Saúde Indígena do Município de SGC, AM, Brasil   | <b>50</b> |
| <b>Figura V</b>   | População/participantes segundo Polo Base de saúde indígena; São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil  | <b>58</b> |
| <b>Figura VI</b>  | Marcadores sorológicos para hepatite B segundo Polo Base de saúde indígena, São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil                           | <b>60</b> |
| <b>Figura VII</b> | Imunização e marcadores sorológicos para hepatite B segundo Polo Base de saúde indígena, Município de São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil | <b>63</b> |
| <b>Figura 4.1</b> | Descrição da cobertura nacional de 3 doses de vacina contra o HBV no Brasil, conforme relatório da UNICEF e OMS entre 1980 e 2013          | <b>56</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                   |   |           |
|-------------------|---|-----------|
| <b>Tabela 4.1</b> | Distribuição de casos positivos e negativos para HBV da população estudada entre sexo, gestantes e Polo Base; São Gabriel da Cachoeira - AM, Brasil     | <b>44</b> |
| <b>Tabela 4.2</b> | Distribuição do anti-HBc positivos e negativos por Etnia entre os indígenas de SGC - AM.  | <b>45</b> |
| <b>Tabela 4.3</b> | Distribuição de anti-HBs e anti-HBc positivos e negativos por faixa etária entre os indígenas participantes, São Gabriel da Cachoeira - AM              | <b>46</b> |
| <b>Tabela 4.4</b> | Tempo entre a data de nascimento e a primeira dose de vacina para HB.   | <b>48</b> |
| <b>Tabela 4.5</b> | Primeira dose da vacina HB, dentro de 2 meses do nascimento versus mais de 2 meses de nascimento, comunidade indígena de São Gabriel da Cachoeira, AM   | <b>49</b> |
| <b>Tabela 4.6</b> | Distribuição dos marcadores sorológicos com imunização para Hepatite B dos índios de São Gabriel da Cachoeira, AM                                       | <b>52</b> |
| <b>Tabela 4.7</b> | Distribuição da susceptibilidade, proteção e exposição dos casos indígenas estudados por Base Polo do Dsei-ARN, São Gabriel da Cachoeira-AM, Brasil     | <b>53</b> |
| <b>Tabela 4.9</b> | Distribuição geográfica das visitas realizadas pela Calha do Rio e Polo Base pelo esquema de vacinação contra o HBV no Alto Rio Negro Dsei, AM - Brasil | <b>62</b> |

## LISTA DE QUADROS

|                   |   |           |
|-------------------|---|-----------|
| <b>Quadro 1.1</b> | Distribuição mundial dos genótipos e sub-genótipos do vírus da hepatite B                   | <b>06</b> |
| <b>Quadro 1.2</b> | Taxa de incidência/deteccção da hepatite B segundo ano de notificação. Brasil, 2002 a 2015. | <b>19</b> |
| <b>Quadro 4.1</b> | Interpretação dos resultados para o diagnóstico da hepatite B.                              | <b>40</b> |
| <b>Quadro 4.2</b> | Organograma entre os participantes do estudo com marcadores sorológicos do HBV.             | <b>43</b> |
| <b>Quadro 4.3</b> | Organograma da imunização do HBV nos indivíduos que participaram do estudo.                 | <b>47</b> |
| <b>Quadro 4.4</b> | Organograma dos testes sorológicos para HBV entre as gestantes que participaram do estudo.  | <b>55</b> |



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|              |  |
|--------------|--|
| Anti-HBc     | Anticorpo contra a proteína do “core” do vírus da hepatite B                                     |
| Anti-HBe     | Anticorpo contra a proteína “e” do vírus da hepatite B   |
| Anti-HBs     | Anticorpo contra a proteína “s” do vírus da hepatite B   |
| BCP          | Promotor Basal do “core” do inglês <i>Basal Core Promoter</i> -                                  |
| CTA          | Centro de Testagem e Aconselhamento  |
| DNA          | Ácido desoxirribonucleico do inglês <i>Desoxyribonucleic Acid</i>                                |
| DP           | Desvio Padrão  |
| Eia ou elisa | Ensaio imunoenzimático ( <i>Enzyme immunoassay</i> ou <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ) |
| ESF          | Estratégia de Saúde da Família   |
| HBcAg        | Proteína do Core do Vírus da Hepatite B  |
| HBeAg        | Proteína “e” do Vírus da Hepatite B  |
| HBsAg        | Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B  |
| IC 95%       | Intervalo de Confiança de 95%  |
| IFN - 2      | Interferon   |
| Meia         | Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas  |
| Orf          | Sequencia Aberta de Leitura do Inglês <i>Open Reading Frame</i>                                  |
| PCR          | Reação em cadeia pela polimerase ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )                            |
| Peg-Inf      | Interferon peguilado do Inglês <i>Pegylated interferon</i>                                       |
| RNAse H      | Ribonuclease H   |
| VrHB-IB      | Vacina recombinante contra a Hepatite B  |
| %            | Porcentagem  |
| ASI          | Agente de saúde Indígena   |
| AM           | Estado do Amazonas   |
| CEP          | Comitê de ética em pesquisa  |
| Cenep        | Centro Nacional de Epidemiologia   |
| DP           | Desvio padrão  |
| Dsei         | Distrito sanitário especial indígena   |
| F            | Sexo feminino  |
| M            | Sexo Masculino   |
| Funai        | Fundação Nacional do Índio   |
| Funasa       | Fundação Nacional de Saúde   |
| Ibge         | Instituto brasileiro de geografia e estatística  |
| Fiocruz      | Fundação Nacional de Saúde   |
| N            | Número de indivíduos   |
| OMS          | Organização mundial da saúde   |
| ONG          | Organização não governamental  |
| OR           | Odds ratio   |
| Psfi         | Programa de saúde da família Indígena  |
| SMS          | Secretaria Municipal de Saúde  |
| SUS          | Sistema Único de Saúde   |
| WHO          | Organização Mundial de Saúde - <i>World health organization</i>                                  |
| Unicef       | Fundo das Nações Unidas para a Infância  |
| HBV          | Vírus da hepatite B  |
| HB           | Vacina contra hepatite B   |

# 1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de possíveis casos de hepatite aguda viral foi anterior à era cristã, designada na época como “icterícia epidêmica”, descrito por Hipócrates 2400 anos atrás.<sup>1</sup> A forma de transmissão parenteral desse agravo e a suspeita da existência de mais de um agente causador de hepatite só foi evidenciada no final do século XIX; a partir da segunda metade do século XX; foram identificados os diferentes vírus causadores das hepatites virais, que possuem em comum o tropismo pelo fígado, esses vírus são, atualmente, denominados de hepatite A, B, C, D e E.<sup>2</sup>

O vírus da hepatite B (HBV) foi o primeiro vírus hepatotrópico a ser identificado. Em 1963, o médico Baruch Blumberg junto com seus colegas descobriu o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), designado inicialmente como antígeno Austrália.<sup>3,4</sup> Esta descoberta teve grande repercussão mundial pois iria assegurar transfusões livre deste agente e a produção de vacinas.<sup>5,6</sup>

Durante décadas antes da descoberta de Blumberg, um vírus desconhecido nas amostras de sangue e plasma tinha sido a causa suspeita de hepatite pós-transfusional.<sup>7,8</sup> O reconhecimento e identificação do antígeno da Austrália como um marcador de hepatite viral, e a sua inclusão nos protocolos de triagem de bancos de sangue, a partir de 1994, culminou na redução da incidência de hepatite pós-transfusional.<sup>9</sup> Estudos retrospectivos também associaram a presença do antígeno Austrália com cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC).<sup>10,11</sup> A descoberta do antígeno da Austrália possibilitou o desenvolvimento eventual de uma vacina que foi a responsável pela importante redução da carga global da infecção pelo HBV.<sup>12,13</sup> Em 1976, Baruch Blumberg foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina pela descoberta do HBV.

Apesar das décadas de trabalho que se passaram entre a descoberta do HBV e o nosso entendimento atual do vírus, muitos aspectos do ciclo de vida e da patogênese do HBV permanecem obscuros. Estudos atuais tem demonstrado a importância de um melhor entendimento da biologia e patogênese; bem como os diferentes desfechos clínicos relacionados com o HBV.<sup>14</sup>

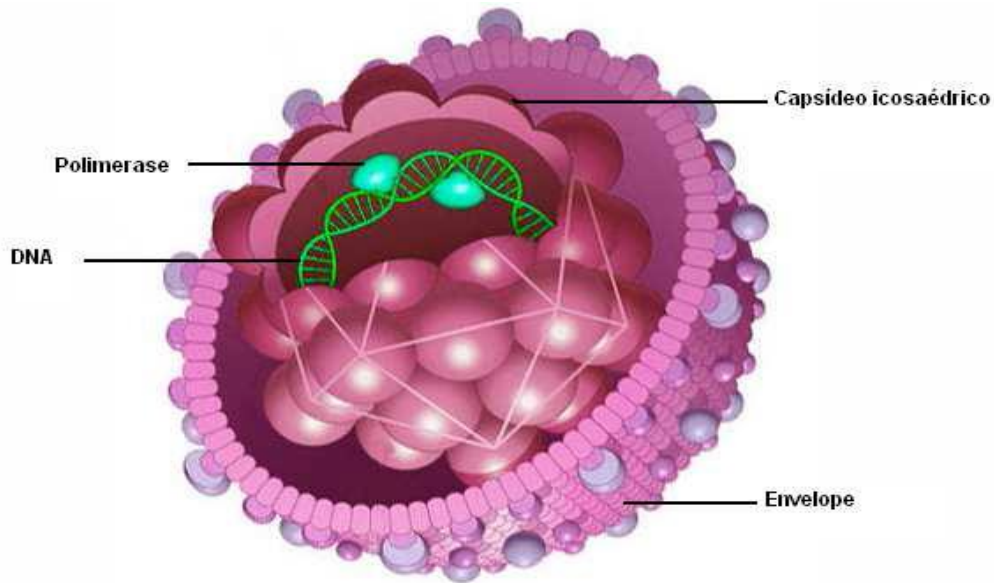
Embora a descoberta do HBV humano tenha ocorrido na década de 1960, pesquisas recentes mostraram que o vírus da hepatite B está presente a aproximadamente 82 milhões de anos de idade. O vírus da hepatite B mais antigo conhecido foi identificado a partir do DNA de aves infectadas do período Mesozóico. Embora existam múltiplas teorias da origem do HBV, parece que a infecção de mamíferos é um evento muito mais recente. O salto para os seres humanos, em particular, pode ter sido apenas cerca de 40.000 anos atrás. Apesar do cronograma evolutivo, o HBV atual é notavelmente semelhante a esses antigos vírus da hepatite B.<sup>15,16</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que aproximadamente um terço da população mundial (2 bilhões) já teve contato com o HBV da qual 240 milhões (5%) são portadores crônicos, sendo 2 milhões no Brasil, com alta endemicidade na região Amazônica.<sup>17,18</sup> O HBV é um patógeno humano hepatotrópico, apresenta um grande impacto na saúde pública global e apesar de cursar de forma silenciosa, pois na maioria das vezes é assintomático, o desfecho da doença depende da idade em que ocorreu a infecção, com 90% de cronicidade em recém-nascidos. Os portadores crônicos, por sua vez, podem evoluir para doenças com formas de lesão mínima ou formas mais graves da hepatite, como a cirrose hepática ou hepatocarcinoma.<sup>19,20</sup> Atualmente, é considerada uma das principais etiologias de cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo uma das principais causas de óbito por câncer hepático em todo o mundo.<sup>21</sup>

### **1.1.1 A Estrutura e Genótipos do HBV**

O vírus da hepatite B (HBV) é o protótipo da família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus*. Seu genoma é um DNA circular parcialmente duplo relaxado com quatro regiões abertas de leitura sobrepostas (ORFs): pré-S / S (proteínas de superfície), pré-C / C (pré-core/core), X (co-ativador de transcrição) e P (DNA polimerase), com aproximadamente 3.200 nucleotídeos.<sup>8,12,22</sup> A partícula viral completa, ou partícula de Dane, possui 42nm de diâmetro, sendo formada externamente por um envelope lipídico contendo as proteínas de superfície, e internamente, por um nucleocapsídeo icosaédrico formado pelas proteínas do core e o material genético.<sup>23,24</sup> Partículas subvirais esféricas ou tubulares também são encontradas no soro de indivíduos infectados pela hepatite B.<sup>25,26</sup> (Figura 1.1).

Figura 1.1 – Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite B.

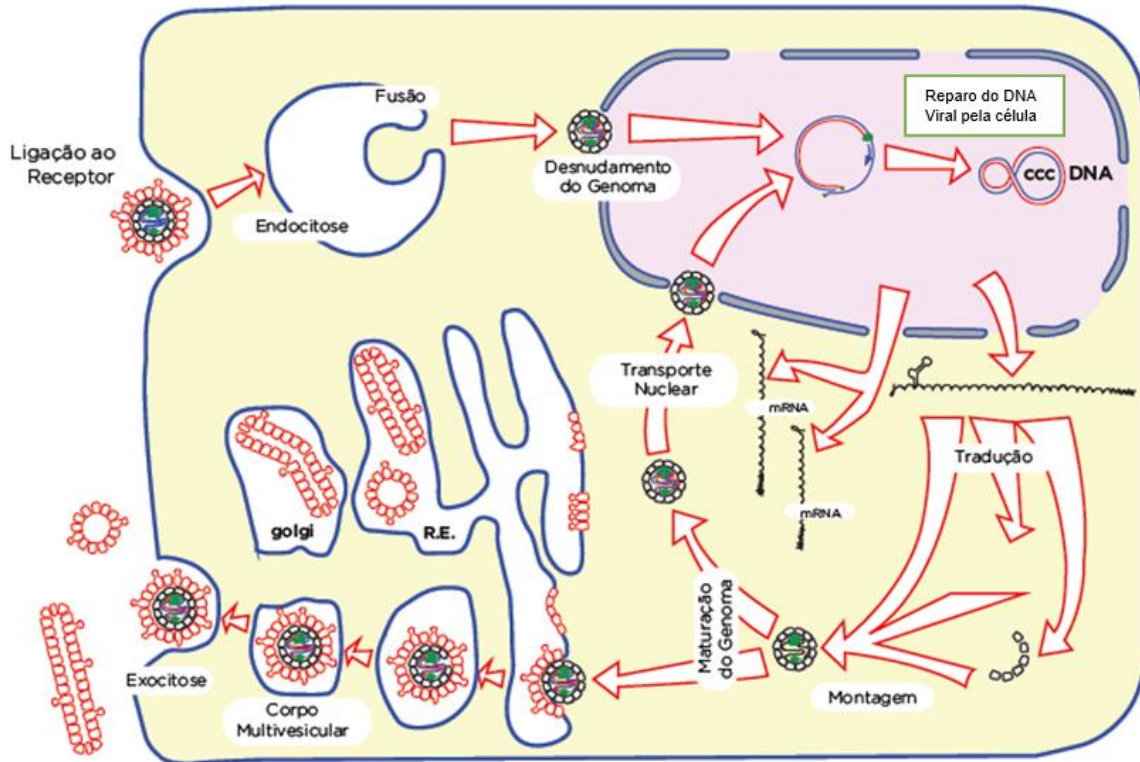


Fonte: <http://microbiologybytes.wordpress.com>

A estrutura interna do HBV é composta pelo nucleocapsídeo formado pela proteína do core (HBcAg) e encerra no seu interior o genoma do vírus e a enzima DNA polimerase/transcriptase reversa. O HBeAg pode ser detectado simultaneamente ou logo após o aparecimento do HBsAg, embora desapareça mais rápido (Figura 1.1).

Apesar do vírus da hepatite B ser um vírus de DNA, ele utiliza uma estratégia de replicação da transcriptase reversa via RNA, esse processo replicativo viral é responsável por erros espontâneos; nessa etapa, da transcriptase reversa, os erros ocorrem devido à ausência de revisão, permitindo uma substituição dos nucleotídeos do genoma viral e conseqüentemente a produção de cepas variadas (Figura 1.2).

**Figura 1.2.** Ciclo replicativo do vírus da hepatite B



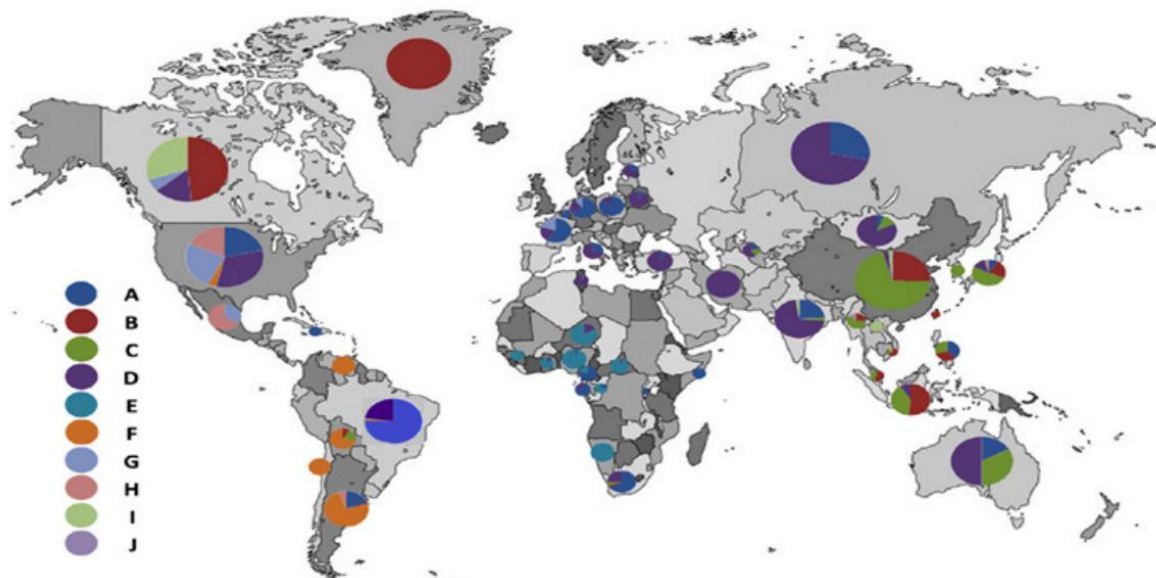
Fonte: Adaptado de Gerlich, 2013.

Quando a sequência genômica das cepas for superior a 8% são classificadas como genótipos, menores desse valor e superior a 4% passam a ser subgenótipos e abaixo de 4% são considerados como mutantes.<sup>28</sup>

A distribuição dos genótipos e subgenótipos do HBV segue um padrão etno-geográfico característico: os genótipos A e D são onipresentes, mas, predominam na Europa e na África; Os genótipos B e C estão presentes na Ásia e Oceania. Os subgenótipos D1-D4 são prevalentes na Europa, África e Ásia. O E na África, F nas Américas Central e Sul, G é onipresente e o H na América Central. O genótipo I mais raro pode ser encontrado no Laos, no Vietnã, na Índia e na China, e o genótipo J foi observado no Japão e Ryukyu (Quadro 1).<sup>29,30</sup> O genótipo mais prevalente é do tipo C, que está associado a um curso de doença mais progressivo e também é menos responsivo à terapia baseada em interferon (IFN).<sup>31</sup> (Figura 1.3 e Quadro 1.1).

No Brasil, a origem dos principais genótipos circulantes pode ser atribuída aos Índios (HBV/F), aos colonizadores europeus (HBV/A2 e HBV/D), e aos escravos retirados à força do sudeste da África (HBV/A1) no meio do século XIX. Os genótipos A e D encontram-se distribuídos globalmente, sendo os mais prevalentes neste País.<sup>32, 33,34</sup>

Figura 1.3. Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da HB.



Fonte: Adaptado de Shi et al, 2013.

## Quadro 1.1. Distribuição mundial dos genótipos e sub-genótipos do vírus da hepatite

B.

| Genotypes   | Sub-genotypes   |
|---|---|
| A: Europa Oriental (Polónia, República Checa, Bulgária, Hungria), Europa Central (Espanha, Itália), África Central, Marrocos, Índia, Guadaluajara, Jalisco, Gâmbia, Nigéria, Haiti, Congo, Ruanda, Camarões, Japão, Filipinas, EUA, Canadá, México, Argentina, Brasil | A1 África Austral e Oriental, Índia, Brasil, Filipinas<br>A2 África do Sul, Bulgária, Brasil, Marrocos<br>A4-7 Gâmbia, Nigéria, Haiti, Congo, Ruanda, Camarões  |
| B: China, Indonésia, América Latina (imigrantes asiáticos), Vietnã, Taiwan, Hong Kong, Filipinas, Tailândia, Canadá   | B2 Sul da China, Taiwan<br>B3 Indonésia<br>B5 Taiwan, Philippines<br>B7 Indonesia<br>B2-5 Vietnam   |
| C: China, Indonésia, Vietnã, América Latina (imigrantes asiáticos), Coreia do Sul, Hong Kong, Japão, Filipinas, Índia, Tailândia, Canadá  | C1 China Indonésia, Japão, Tailândia<br>C2 China, Japão, Tailândia<br>C3 Japão, Tailândia<br>C4 Tailândia, Australia<br>C5 Philippines, Tailândia<br>C5-16 Vietnam  |
| D: Arábia Saudita, Sudeste da Europa, Índia, Rússia, Bielorrússia, Roménia, Hungria, Sérvia, Croácia, Lituânia, Roménia, Bulgária, Europa Central, (Itália, Espanha), Tunísia, Canada, Central e Sul da África, Mongólia, Paquistão, Austrália                        | D1 África do Norte, Golfo Pérsico (Irã, Síria, Turquia), Índia, Paquistão, Paquistão, Arábia Saudita<br>D2, D3, D4, D9 Índia, Turquia<br>D3 África do Sul<br>D4 África Central, Austrália<br>D7 Norte da África<br>C1 Sul da China, Índia<br>C2 Northern China<br>D1 Bulgária<br>D2 Albania, Russia, Estonia, Siberia, Rússia oriental<br>D3 Sérvia |
| E: África Ocidental, África Central, Arábia Saudita   | F1 América Central, América do Sul Oriental<br>F2 Venezuela, Brasil (F2a)<br>F3 Panama, Colombia, Venezuela<br>F4 Bolívia, Argentina, Brasil  |
| D: Guadaluajara, Jalisco, México, Argentina, Turquia, EUA   | -   |
| F: América Latina (Brasil, Argentina), Tunísia, Espanha   | -   |
| H: Índios e mestiços no México, EUA   | -   |
| G: USA, Canada  | -   |
| I: Vietnã, Canada, Laos, India, China   | -   |
| J: Japão, Ryukyu  | -   |
| Recombinant A/D and A/E: Africa   | -   |

Fonte: Adaptado de Pilar Nannini, Etienne M Sokal e Croagh (2014)

### 1.1.2 Patogênese da hepatite B

A lesão hepática relacionada ao HBV é causada principalmente por mecanismos imunes, mediados pela lise dos hepatócitos infectados pelos linfócitos T citotóxicos. A resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos associados ao HBV é importante para determinar a evolução da infecção aguda pelo HBV.<sup>24</sup>

Na infecção pelo HBV, o curso clínico da doença se inicia com o aparecimento do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) no sangue indicando infecção pelo HBV, seja ela aguda ou crônica. A alta concentração de vírus infeccioso no sangue durante o período de detecção do HBeAg faz com que a presença deste marcador esteja diretamente relacionada com infecciosidade. Os anticorpos formados contra o antígeno do nucleocapsídeo HBeAg são os primeiros a

serem detectados; níveis elevados de anti-HBc IgM aparecem no início da doença e declinam ao longo de seis meses enquanto que o anti-HBc IgG permanece detectável por toda a vida, independentemente da evolução para a recuperação ou cronicidade. Na fase de convalescência observa-se a soroconversão do HBeAg para o anti-HBe, bem como o desaparecimento do HBsAg e aparecimento do anti-HBs. A detecção de anti-HBc e anti-HBs numa amostra HBsAg negativa representa um quadro de infecção passada, com consequente imunidade ao HBV.<sup>8</sup> (figura 1.4).

Figura 1.4. Marcadores Sorológicos e definições de caso de hepatite B.

| Condição de caso                         | HBsAg | Anti-HBc | Anti-HBc IgM | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBs |
|--|-------|----------|--------------|-------|----------|----------|
| Susceptível                              | (-)   | (-)      | (-)          | (-)   | (-)      | (-)      |
| Incubação                                | (+/-) | (-)      | (-)          | (-)   | (-)      | (-)      |
| Hepatite B aguda                         | (+)   | (+)      | (+)          | (+/-) | (+/-)    | (-)      |
| Final da fase aguda / janela imunológica | (-)   | (+)      | (-)          | (-)   | (+)      | (-)      |
| Hepatite B fase crônica                  | (+)   | (+)      | (-)          | (+/-) | (+/-)    | (-)      |
| Hepatite B curada                        | (-)   | (+)      | (-)          | (-)   | (+)      | (+)*     |
| Imunizado por vacinação                  | (-)   | (-)      | (-)          | (-)   | (-)      | (+)      |

Legenda: (+) positivo (-) negativo

\*Em alguns casos de hepatite B curada, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos.

Fonte: Secretaria de Vigilância/MS

### 1.1.3 Manifestações Clínicas da hepatite B

Embora a maioria dos indivíduos não desenvolvam sintomas quando infectados pelo vírus da hepatite B, adultos e crianças com idade superior a 5 anos são mais propensos a ter sintomas. Na fase aguda de infecção 70% das crianças desenvolvem sintomas da infecção e em menos de 30% dos indivíduos adultos; desaparecendo de um a três meses após início do quadro clínico. Os sintomas da hepatite B aguda, quando presentes, podem incluir: febre, fadiga, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, urina escura, colúria, dor nas articulações, e icterícia (cor amarela na pele ou dos olhos). A história natural da infecção pelo HBV



não está totalmente entendida; depende de aspectos relacionados ao vírus em si e, especialmente, ao hospedeiro.<sup>31</sup>

O vírus da hepatite B quando entra em contato com o indivíduo pode apresentar formas clínicas oligo/assintomática, com manifestações clínicas ausentes ou bastantes leves e atípicas, ou sintomática que tem as manifestações clínicas típicas com alguns sinais e sintomas característicos da HB citados no parágrafo anterior. A fase aguda (hepatite aguda) tem seus aspectos clínicos e virológicos limitados aos primeiros seis meses da infecção e a persistência do vírus após este período caracteriza a cronificação da infecção. O HBV têm potencial para desenvolver formas crônicas variando em função de alguns fatores ligados aos vírus e outros ligados ao hospedeiro; de 5% a 10% dos casos em adultos cronificam. Todavia, esta taxa chega a 90% para menores de 1 ano e 20% a 50% para crianças de 1 a 5 anos. Pessoas com qualquer tipo de imunodeficiência também têm maior chance de cronificação após uma infecção pelo HBV.<sup>37</sup>

Alguns autores descrevem que clinicamente, a infecção crônica pelo HBV pode ser dividida em quatro fases, <sup>38-40</sup> embora nem todos os pacientes evoluam para doença hepática grave. 1. A fase de imunotolerante que é caracterizada pelos altos títulos de DNA do vírus da HB (> 100.000 cópias / mL), a presença de HBeAg e pouca doença hepática. Esta fase pode durar décadas, principalmente em pacientes que foram infectados pelo HBV na fase perinatal, mas, é tipicamente curta ou ausente quando foi adquirido na infância e idade adulta. 2. A fase de imunoreativo que também tem níveis elevados de HBV, embora geralmente menos do que está presente na fase tolerante imunológica, como também a expressão de HBeAg; porém, é caracterizada por doença hepática mais avançada com aumento da inflamação e progressão da fibrose.<sup>41</sup> Quanto maior a duração desta fase, maior é a frequência e gravidade das crises de HBV, elas estarão associadas ao desenvolvimento de cirrose e HCC. Tipicamente, esta fase pode durar de várias semanas a anos e isto, provavelmente representa tentativas imunológicas para conter os níveis do HBV.<sup>42</sup> A soroconversão de HBeAg para anti-HBe é considerada um resultado clínico importante nesta da fase. 3. A fase "portador inativo" que é caracterizada por múltiplas alterações onde existe uma perda de expressão do HBeAg correspondente a uma maior presença de anti-HBe. A soroconversão espontânea de HBsAg para anti-HBs e níveis baixos para níveis indetectáveis de DNA sérico de HBV também são marcas desta fase.<sup>38-40,43</sup> Esta fase pode

potencialmente ser mantida indefinidamente e está associada a um desfecho clínico favorável; no entanto, alguns indivíduos na fase de portador inativo entram numa fase de "reativação" durante a qual a replicação de HBV pode acontecer espontaneamente ou como resultado de imunossupressão.<sup>8</sup>

Em última análise, alguns autores relatam que para muitos pacientes, o resultado final de uma infecção crônica pelo HBV é o desenvolvimento do HCC associado ao HBV.<sup>44,45</sup> Embora temos sete opções terapêuticas que, atualmente, estão aprovadas para o tratamento de HBV crônico, nenhuma delas provou ser bem-sucedida na obtenção de uma "cura absoluta" ou uma perda completa de DNA de HBV. Além disso, alguns autores afirmam que os longos tratamentos com as terapias anti-HBV podem levar, eventualmente, ao desenvolvimento de mutações do HBV que são resistentes a estas terapias. Devido a isso, orientações específicas foram desenvolvidas para quando e que tipo de terapia antiviral para HBV.<sup>38,40</sup>

É importante destacar que a seroconversão de HBeAg está associada ao desfecho favorável a longo prazo e com menor risco de desenvolver cirrose ou HCC.<sup>8</sup> Embora a associação entre infecções crônicas pelo HBV e HCC esteja bem estabelecida, ainda há lacunas no nosso entendimento sobre como a infecção crônica do HBV pode levar ao desenvolvimento de HCC. A alta prevalência mundial de infecções crônicas por HBV, as limitadas opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento de infecções crônicas por HBV, o aumento da incidência global de HCC, a alta taxa de mortalidade de indivíduos com HCC e a estreita correlação entre infecções crônicas pelo HCC têm despertado um interesse considerável na compreensão da biologia do HBV e na elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento do HCC associado ao HBV.<sup>46,47</sup>

#### **1.1.4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B**

Os métodos imunológicos de diagnóstico foi possível desde a década de 80- para estabelecer se o indivíduo está infectado ou imune à infecção pelo HBV. O anti-HBc (anticorpos contra o HBcAg) é o primeiro anticorpo a surgir após o contato com a partícula viral, frequentemente durante a fase aguda ou sem mesmo nenhuma sintomatologia; o HBsAg isolado, ou seja, sem o anti-HBc ou outros marcadores, é o primeiro marcador sorológico que se torna positivo e é um indício que o indivíduo

pode ainda desenvolver a doença clínica; podendo se tornar crônica quando o HBsAg persiste por mais de seis meses. <sup>48</sup>A infecção terá sua resolução quando observamos a presença do anti-HBs (anticorpos contra o HBsAg) e o anti-HBc sem o HBsAg. No entanto, essa situação apenas indica que o sistema imune do indivíduo foi capaz de combater a replicação do vírus, mas, há a possibilidade de reativação em ocasiões em que ocorra um comprometimento do sistema imune.<sup>27</sup>

Como mencionado, a detecção de antígenos ou anticorpos relacionados ao HBV são utilizados atualmente em triagens laboratoriais e inquéritos sorológicos, através de imunoenaios como o ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), utilizando-se kits comerciais específicos para cada marcador.<sup>49</sup>

A hepatite B oculta é definida como a detecção do ADN do HBV no soro ou no tecido hepático de pacientes negativos para o AgHBs.<sup>50</sup> Algumas pesquisas ainda questionam a existência da hepatite B oculta e suas implicações clínicas. Porém, existem evidências científicas que comprovam que a hepatite B oculta é uma entidade clínica.<sup>51</sup> A existência de mutantes de escape diagnóstico, assim como a não eficiente detecção do HBsAg quando em níveis muito baixos, levam a problemas diagnósticos que podem ser corrigidos através de testes baseados no genoma viral, passando a ser, atualmente, uma ferramenta adicional, tendo a reação em cadeia de polimerase (PCR) a mais famosa e utilizada entre os ensaios de detecção indireta.<sup>52</sup>

Diversos marcadores sorológicos e moleculares para o HBV são utilizados como indicadores para estabelecer os estágios da infecção nos indivíduos infectados tais como: 1) anticorpos específicos contra o HBV; 2) antígenos e 3) ácidos nucleicos virais. O HBsAg (antígeno de superfície do HBV) – pode ser detectado por meio de testes rápidos ou laboratoriais, é o primeiro a surgir e pode ser detectável em torno de 30 a 45 dias após a infecção pela HBV e pode permanecer detectável por até 120 dias nos casos de hepatite aguda. Ao persistir além de 6 meses, caracteriza a infecção crônica; sendo considerado um marcador de triagem em bancos de sangue desde 1994, junto com o anti-HBc. O HBsAg é detectável, em torno de 30 a 45 dias, podendo permanecer por até 120 dias e está presente nas infecções agudas e crônicas. O anti-HBs, anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV, quando presente nos títulos adequados (pelo menos 10UI/mL), este marcador confere imunidade ao HBV. O seu surgimento, normalmente, está associado ao desaparecimento do HBsAg, funcionando como um

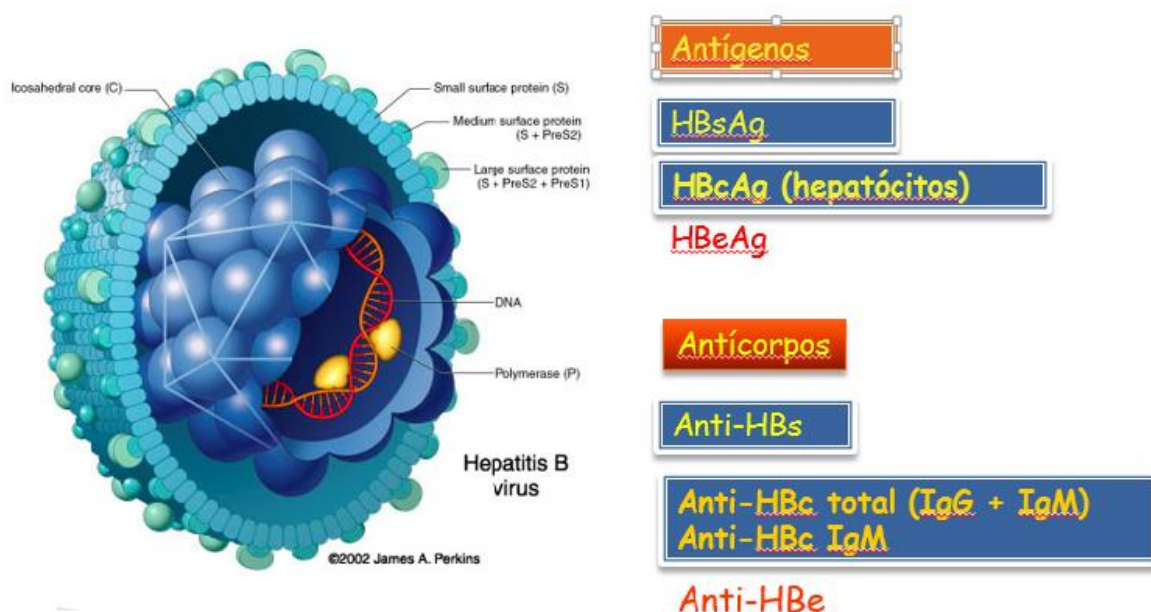
indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas que tomaram a vacina contra o HBV.

O anti-HBc IgG (anticorpos IgG contra o antígeno do core do HBV, marcador que indica contato presente ou prévio ao HBV, permanecendo detectável até o fim da vida nos indivíduos com história pregressa da infecção, e, concebe papel importante, como marcador, para estudos epidemiológicos; já o anti-HBc IgM, anticorpos da classe IgM contra o antígeno do core do HBV, é marcador de infecção recente, confirma o diagnóstico de hepatite B aguda. Esse marcador pode persistir por até seis meses após o início da infecção. O anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, anti-HBs, indica imunidade contra o HBV, detectável geralmente entre 1 a 10 semanas após o desaparecimento do HBsAg; o anti-HBs são neutralizantes e capazes de mediar imunidade preventiva, sendo induzidos pela vacinação ou infecção prévia, conferindo proteção contra o vírus.

O HBeAg, antígeno “e” do HBV, é indicativo de replicação viral e, quando reagente têm maior risco de transmissão, portanto, de alta infectividade; este marcador está presente na fase aguda, surge após o aparecimento do HBsAg e pode permanecer por até 10 semanas. O pico de detecção dos antígenos virais (HBeAg e HBsAg) acontecem após um período de seis semanas. A presença dos antígenos virais é variável e, dependendo da fase da doença, poderão não ser detectados. O anti-HBe, representa o anticorpo contra o antígeno “e” do HBV, sendo um marcador sorológico de bom prognóstico na hepatite aguda pelo HBV e verificado com a detecção da soroconversão do HBeAg. Na hepatite crônica pelo HBV, a presença do HBeAg indica replicação viral ativa da doença, e pode indicar maior probabilidade de uma evolução para cirrose. A soroconversão HBeAg para anti-HBe indica alta probabilidade de resolução da infecção nos casos agudos. Na hepatite crônica pelo HBV a presença do anti-HBe, de modo geral, indica baixa replicação do vírus, ou seja, menor atividade da doença e, com isso, menor chance de desenvolvimento de cirrose.<sup>29, 37</sup>

A estrutura e a representação esquemática dos marcadores do vírus da hepatite B podem ser observados na Figura (1.3 e 1.4) e Tabela 1.

Figura 1.3. Marcadores do vírus da hepatite B.



Fonte: <http://microbiologybytes.wordpress.com>

### 1.1.5 Tratamento e formas de transmissão para o vírus da hepatite B

A variabilidade do acesso aos serviços de saúde e do impacto significativo da hepatite B nos cenários nacional e internacional, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV) do Ministério da Saúde, com o apoio decisivo do Comitê Técnico Assessor (CTA), criaram em 2006 o primeiro protocolo clínico de tratamento para Hepatite B; buscando os profissionais que atuam na saúde e o cumprimento das políticas de saúde pública e a colaboração de todos os envolvidos para o enfrentamento dessa infecção.<sup>53-54</sup>

O objetivo dos tratamentos com os fármacos serve para reduzir o risco da progressão da doença hepática, cirrose e HCC. O tempo para o início do tratamento é baseado nos níveis de alanina aminotransferase (ALT), na positividade do HBeAg, níveis de HBV-DNA, histologia do fígado, história familiar de cirrose e HCC ou doença hepática coexistente. O limite superior do normal para os níveis de ALT em crianças ainda não foi estabelecido.

As terapias anti-HBV que estão disponíveis para adultos são consideradas eficazes e seguras, poucas licenciados para uso no grupo pediátrico; alguns desses medicamento, tais como: o IFN- $\alpha$  que pode ser utilizado em crianças com idade > 1 ano, lamivudina (LAM) em crianças com idade > 3 anos e adefovir dipivoxil em crianças com idade > 12 anos; algumas dessas terapias têm consistentemente eventos adversos; como exemplo, a terapia com IFN- $\alpha$  está associada a hipersensibilidade, febre, fadiga, diarreia, alopecia, sintomas gripais, insônia, complicações psiquiátricas e comprometimento transitório do crescimento. Estudos apontam que estão a ser investigadas novas abordagens antivirais que visam várias etapas e componentes do ciclo de vida do HBV, com a esperança de conseguir uma cura funcional da infecção ou a erradicação viral completa.<sup>36,55</sup>

Embora existam tratamentos para a infecção crônica pelo HBV, a resistência aos fármacos anti-HBV atualmente disponíveis, que se desenvolve devido ao surgimento de mutantes de HBV, é um dos principais inconvenientes da continuação da terapia análoga de nucleós(t)idos. Além disso, os tratamentos antivirais existentes podem controlar, mas não eliminar completamente o HBV devido à persistência do cccDNA localizados no núcleo dos hepatócitos; esta persistência do cccDNA continua a ser um obstáculo importante para o tratamento e a cura das infecções crônicas pelo HBV.<sup>56-59</sup>

As formas de transmissão do HBV é semelhante ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), o HBV possui diversos mecanismos de transmissão; ele é transmitido através do contato com sangue e fluídos corpóreos (saliva, leite e sêmen) de indivíduos infectados, como o parenteral, sexual, compartilhamento de objetos contaminados (agulhas, seringas, lâminas de barbear, escovas de dente, alicates de manicure), utensílios para colocação de piercing e confecção de tatuagens e outros instrumentos usados para uso de drogas injetáveis e inaláveis; há também o risco de transmissão através de acidentes perfuro-cortantes, procedimentos cirúrgicos e odontológicos e hemodiálises sem as adequadas Normas de Biossegurança. O vírus da hepatite B possui também a via de transmissão vertical (da mãe para o bebê), geralmente, a transmissão ocorre no momento do parto. A transmissão vertical do HBV ocorre em 70% a 90% dos casos de mães com elevada replicação viral (HBeAg positivas), forma de contágio comum nas zonas hiperendêmicas; naquelas com baixa replicação viral (HBeAg negativas) a probabilidade de transmissão varia entre 30% a 50%.<sup>37</sup>

A prevenção da transmissão materno-infantil pode ser obtida com a vacinação dos recém-nascidos, medida adotada pelos Programas Nacionais de Imunização desde 1989 nessas áreas; além de campanhas mundiais que tem como iniciativa em seus projetos ações voluntárias para erradicar a hepatite B do mundo, com campanhas em prol da vida.<sup>60-62</sup>

### **1.1.6 Aspectos Epidemiológicos da hepatite B**

A prevalência de infecção pelo HBV varia acentuadamente em subgrupos geográficos e populacionais. De acordo com Ott et al, em 2012, apresentou a distribuição do HBV dividida em quatro categorias conforme a prevalência do HBsAg sendo a endemicidade definida como: 1) elevada quando HBsAg > 8%; 2) intermediária elevada com HBsAg de 5-7%; 3) intermediária baixa com HBsAg de 2-4% e 4) baixa com prevalência < 2%. A região de maior endemicidade para o HBV é a África subsariana ocidental, seguida pela África Subsariana não ocidental, Ásia Central, Sudeste Asiático, China e Oceania com endemicidade intermediária elevada (5-7%). América Latina, Europa Oriental, África do Norte, Médio Oriente, Turquia, Afeganistão, Paquistão, Índia e Austrália tem uma endemicidade intermediária baixa (2-4%) e os EUA e Canadá, América Central, Brasil e Europa Ocidental com baixa prevalência de <2% (Figura 1.6).<sup>63</sup>

A África apresenta uma endemicidade alta para o HBV (6% da população em geral são portadores crônicos), na África subsaariana, onde as infecções ocorrem principalmente antes da adolescência, com transmissão de mãe para filho ou através da transmissão horizontal entre crianças. Zimbabwe e Burkina Faso são as regiões com maior prevalência de HBsAg (25% e 14,5%, respectivamente). A Península Arábica, incluindo a Arábia Saudita, o Iêmen, Omã, Bahrein, Emirados Árabes Unidos e Kuwait, tem uma prevalência de HBsAg que varia de 1,5% a >8%. Na região árabe do Levante, que compreende a Síria, o Iraque, o Líbano, a Jordânia e a Faixa de Gaza, a prevalência de HBsAg varia entre 0,6% na população geral do Iraque e 3,8% entre os doadores de sangue na faixa de Gaza.<sup>64</sup>

Um percentual de 75% das pessoas cronicamente infectadas com o HBV reside nos países da Ásia-Pacífico e a maior prevalência é entre os pacientes mais jovens com idades entre 18-25 anos (2,73%), em comparação com aqueles com idades entre 26-35 anos (2,13%), 36-45 anos (2,03%) e 46-58 anos (1,71%). As infecções pelo HBV são adquiridas perinatalmente ou durante a primeira infância;

assim, os indivíduos infectados geralmente têm uma longa fase de tolerância imunológica com mínima alteração histológica e progressão da doença.<sup>29</sup> Na China, em 1995, foi promulgada a "Lei sobre os cuidados de saúde materno-infantil", que levou à detecção de cerca de 270.000 a 540.000 pessoas com infecção pelo HBV. Desde 2003, quando o cumprimento desta lei tornou-se voluntário e não obrigatório, foi relatada uma taxa reduzida de infecção pelo HBV, levando a um diagnóstico entre 10.800 e 21.600 novas infecções por HBV por ano, entre as quais cerca de 30-50% ocorreu através da forma perinatal e do contato na primeira infância.<sup>65</sup>

No Brasil, entre o período 1999 e 2011 o número de casos notificados de hepatite B foram de 120.343; a taxa passou de 0,3%, em 1999, para 6,9%, em 2010. A região Sul registra os maiores índices desde 2002, seguida do Norte. As taxas observadas nessas duas regiões, em 2009, foram de 14,3% e 11,0% por 100 mil habitantes, respectivamente. A análise por região demonstra que o Sudeste concentra 36,6% dos casos, seguido do Sul, com 31,6% das notificações. Nesse período, tanto o país, quanto as regiões apresentaram crescimento das taxas de incidência (número de casos novos a cada 100 mil habitantes).<sup>66</sup>

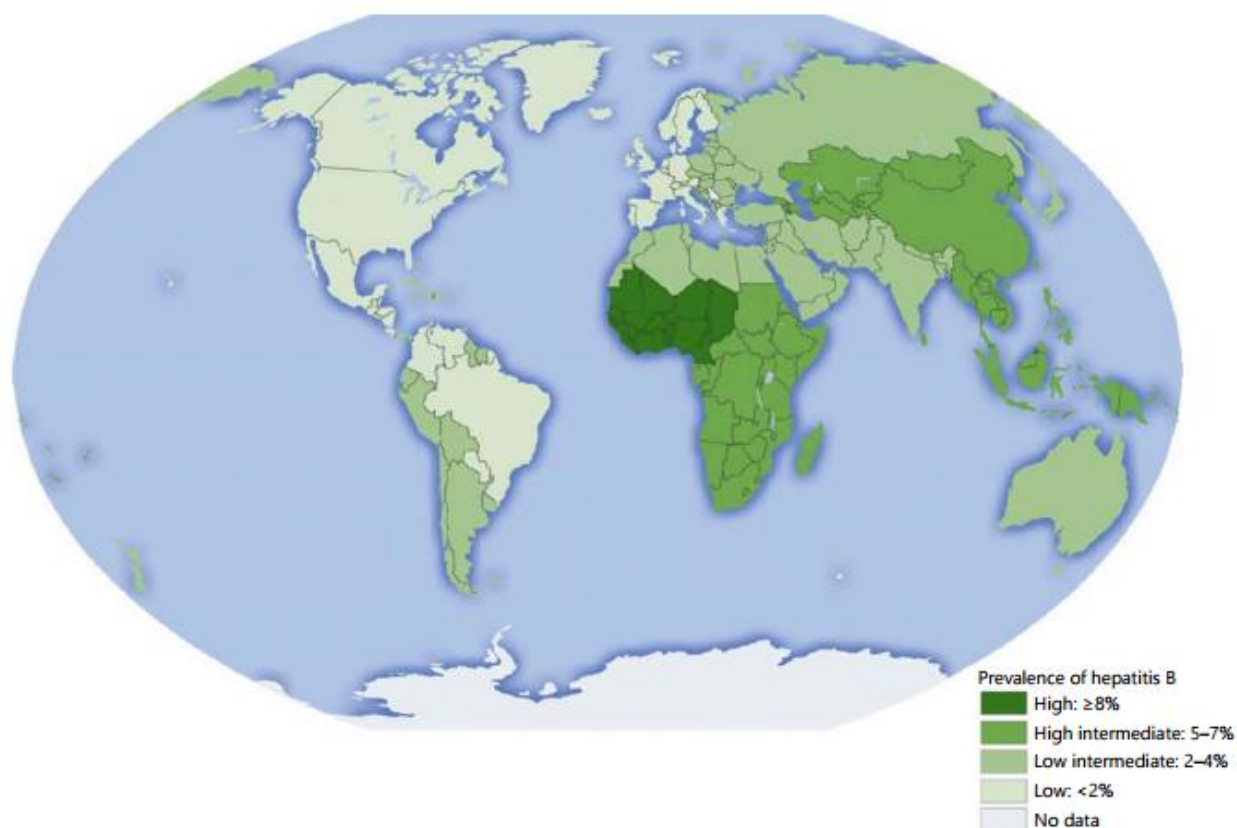
Apesar da disponibilidade de uma vacina eficaz e tratamentos antivirais, a infecção do HBV crônico ainda é um problema de saúde pública em todo o mundo. De acordo com o Centro de Controle de Doenças e Prevenção - CDC (Atlanta, EUA), mais de 350 milhões de pessoas têm esta infecção crônica ao longo da vida, e quase um milhão de mortes ocorrem por ano devido as complicações, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC), 25% das pessoas que adquirem HBV na infância desenvolverão cirrose ou hepatocarcinoma na idade adulta.<sup>67</sup> O risco de desenvolver a infecção crônica pelo HBV está diretamente ligado a Idade da infecção, variando cerca de 90% quando a Infecção ocorre perinatalmente até 6 meses de idade e 20-60% quando a infecção ocorre entre as idades de 6 meses e 5 anos. Atualmente, países de renda média têm o maior número de casos com complicações e óbitos relacionados à hepatite B.<sup>68</sup>

A hepatite viral é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. De acordo com um relatório recente, o número absoluto de mortes atribuídas à hepatite viral aumentou substancialmente entre 1990 e 2013. Em maio de 2016, a Assembleia Mundial da Saúde adotou a primeira Estratégia Global do Setor de Saúde para a Hepatite Viral, 2016-2021 ", que tem os objetivos globais de reduzir as novas infecções por hepatite viral em 90% e reduzir os casos de morte por



hepatite viral em 65% até 2030.<sup>69</sup> A resposta da Assembleia Mundial da Saúde à hepatite viral é o investimento em quatro intervenções principais. Elas são: 1) vacinação; 2) prevenção da transmissão vertical (por meio da vacinação do recém-nascido, o reforço dos testes pré-natal e da utilização de medicamentos antivirais), 3) prevenção da transmissão parenteral (garantindo medidas universais durante intervenções médicas, acesso a equipamento de injeção estéril e qualidade de sangue transfundida), e 4) disponibilidade de novos medicamentos orais bem tolerados e novos regimes de tratamento para indivíduos com infecção pelo vírus HB.<sup>70</sup>

Figura 1.6. Prevalência mundial de infecção pelo HBV em adultos em 2005



Fonte: Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST (2012).

### **1.1.7 Políticas e Programa Nacional das Hepatites Virais**

O Programa Nacional de Hepatites Virais foi criado no Brasil em 2002 e em 2009 integrou-se ao Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS. Isso permitiu, a partir das afinidades programáticas, potencializar o controle desses agravos, para alcançar maior impacto nos indicadores de saúde. Em 2010 foi publicado o documento “Hepatites virais: desafios para o período 2011-2012”, que estabeleceu metas para o controle dessas doenças no Brasil.<sup>71</sup> As ações programáticas desenvolvidas pelo Ministério da Saúde foram intensificadas pela reestruturação organizacional do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, que aprofundou a integração do controle dos três agravos e promoveu avanços em relação às metas estabelecidas.

No Brasil as informações sobre as hepatites virais, doenças de notificação compulsória regular (em até sete dias), devem ter todos os casos suspeitos, confirmados e surtos, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), utilizando-se a Ficha de Investigação das Hepatites Virais. As fichas devem ser encaminhadas ao nível hierarquicamente superior ou ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica, seja ele municipal, regional, estadual ou federal. Além desse Sistema, também podemos encontrar dados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), porém, sabemos que o número de casos notificados se encontra bem abaixo das estimativas, e por serem doenças silenciosas, o diagnóstico, muitas vezes, passa a ser despercebido.<sup>71</sup>

### **1.1.8 Prevenção e Controle da hepatite B**

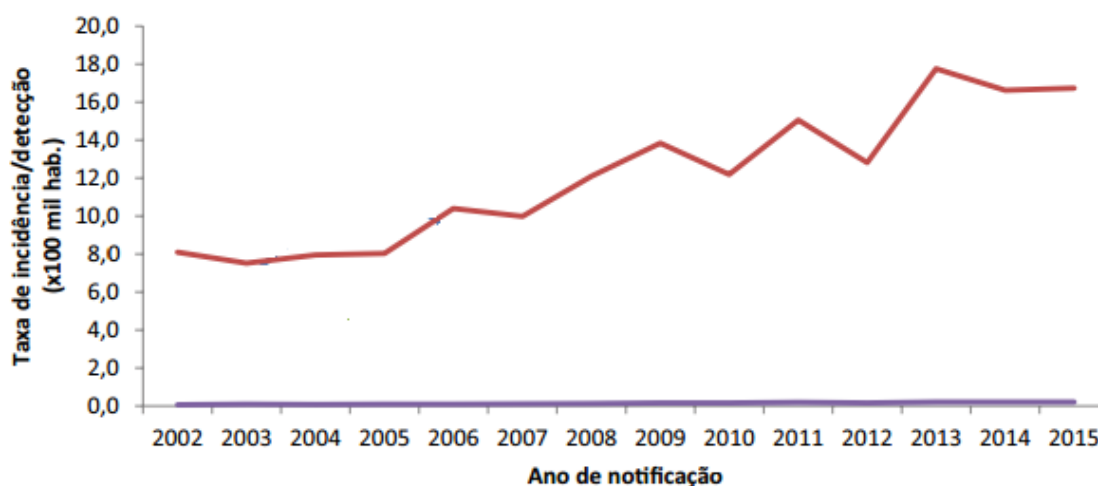
Os programas de prevenção da hepatite B tem o objetivo de reduzir os índices das infecções aguda e crônicas e, conseqüentemente, as doenças hepáticas relacionada a esse vírus. A infecção pelo HBV pode ser prevenida por medidas de controle rigoroso nas doações de sangue, órgãos, e outros; apesar delas serem capazes de reduzir ou até mesmo eliminar um potencial risco de transmissão, a medida preventiva mais eficaz consiste na vacinação contra hepatite B.<sup>72</sup>

A OMS, em 1991, recomendou que todos os países incluíssem a vacina contra hepatite B nos programas de vacinação infantil e, posteriormente, isto foi evidenciado como uma intervenção que protege os indivíduos em mais de 95% do

risco de desenvolvimento de infecção crônica e, conseqüentemente, de cirrose e carcinoma hepatocelular relacionados a esse vírus.<sup>73</sup> A OMS, em 2016, reforçou a estratégia global do setor voltada para as hepatites virais, com base na prevenção e controle dessa infecção, abrangendo os anos de 2016 a 2021. A estratégia descreve a contribuição para combater a hepatite viral alinhando a outros planos globais de saúde, tendo como meta a redução da incidência da infecção, dos casos de infecção crônica e as mortes pela doença. Essa estratégia deve explorar novos caminhos que inclui a sensibilização do público, avanços medicamentosos e tecnologias; fortalecendo o compromisso da equidade em saúde, como também, define um conjunto de ações prioritárias em apoio dos países participantes. Para o alcance dos objetivos foi considerado cinco componentes; dentre eles, a prevenção visou estruturar a triagem sorológica e o aconselhamento para hepatite B, como também a vacinação contra o HBV.<sup>69</sup>

O Brasil, o quinto maior país do mundo, com uma população estimada em quase 200 milhões, tem um padrão endêmico misto para o HBV, cuja prevalência varia de baixa (com menos de 2% para portadores crônicos) a intermediária (2% a 7% portadores crônicos).<sup>74,75</sup> O Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais de 2016 apresentou os resultados do período de 1999 a 2015, com um total de 196.701 casos confirmados de hepatite B no Brasil, onde 14,3% foram encontrados na região Norte; verificando-se um leve incremento na proporção de casos nessa região. A taxa de detecção da hepatite B apresentou tendência de aumento ao longo dos anos.<sup>76</sup> (Quadro 1.2)

Quadro 1.2. Taxa de detecção da hepatite B segundo ano de notificação. Brasil, 2002 a 2015.



Fonte: adaptado de Sinan/SVS/MS.

A região AMAZONAS!!!

De acordo com um inquérito realizado no Brasil entre 2005 e 2009 nas cinco microrregião das capitais brasileiras foi considerado um país de baixa prevalência para as hepatites; embora esse último estudo tenha mostrado uma prevalência baixa do HBsAg no Brasil, há registros, especificamente para a região Norte, de elevada endemicidade, chegando a quase 10% na Amazônia.<sup>77</sup> Uma das limitações desse inquérito foi a sua abrangência ser apenas nas capitais, excluindo outros municípios, principalmente aqueles rurais mais distantes das capitais, que vivem em áreas remotas.

A importância do conhecimento da prevalência do HBsAg, em áreas de difícil acesso e populações específicas, auxilia tanto no conhecimento sobre o meio de transmissão, como no direcionamento de políticas públicas de conscientização e imunização.<sup>78-81</sup>

A vacina contra HB foi introduzida no Brasil em 1989 na região altamente endêmica da Amazônia; em 1998 foi incorporado ao calendário nacional de vacinação infantil, financiado pelo governo.<sup>79</sup> Atualmente, a vacina HB disponível desde 1982, recomendada pela OMS em 1991 para todos os recém-nascidos, tem sido a forma mais eficaz para o controle e prevenção do HBV. Após a vacinação, a taxa de soro-proteção aumentou nos países que aderiram a vacina como estratégia

de prevenção e foi observado um declínio constante na prevalência do HBsAg em crianças com idade entre 0 a 12 anos.

O Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, buscou responder o enfrentamento das hepatites virais frente a alguns desafios, especificamente em áreas remotas; em 2002/2003 a Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, instituiu através da Portaria Ministerial Nº 2080, no âmbito do SUS, o Programa Nacional para prevenção e controle das hepatites virais (PNHV). Esse programa teve como objetivo de ampliar a detecção das hepatites virais, reduzir o surgimento de novos casos e reduzir a taxa de mortalidade da hepatite B crônicas; ele foi desenvolvido de forma articulada entre as três esferas do governo, visando ampliar a capacidade de resposta do SUS, com ações em todo território nacional.

## 1.2. Vacinação e o Programa Nacional de Imunizações no Brasil

No Brasil, país de dimensões continentais, considerando as diferenças regionais, culturais, climáticas, topográficas, entre outros, o procedimento de normas é importante para a exequibilidade de Políticas Públicas. Nesse contexto, o Programa Nacional de Imunizações – PNI foi formulado na década de 70 e é parte integrante do Programa da Organização Mundial de Saúde; tem como missão erradicar ou manter sob controle todas as doenças que podem ser prevenidas por meio de vacinas; é fundamental a articulação entre as três esferas do Sistema Único de Saúde – SUS, e, neste âmbito, tendo como principal aliado as secretarias estaduais e municipais de saúde. O PNI conta hoje com 35 mil salas de vacina em todo território brasileiro; tendo como política atual do governo a inclusão social em todos países.<sup>82</sup>

Em 1992, o PNI foi marcado pela implantação do sistema de controle de hepatites virais no Brasil. No ano seguinte, foram notificados 42.321 casos, onde a maior frequência foi do vírus tipo A, seguido do B e do C. A realidade epidemiológica das hepatites virais no Brasil era muito diversa entre as regiões do país, especificamente para a hepatite B em que encontramos áreas de alta, média e baixa prevalência.<sup>61</sup> Nesse mesmo período a orientação do PNI foi de aprimorar a coleta, com informações por município, para conhecer melhor o problema no país. Nesse histórico, de 30 anos do PNI, duas providências importantes foram tomadas, uma foi a implantação dos Centros de Referências para Imunológicos Especiais (Cries), desde 1993, e a outra a criação do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI), em 1991; sendo o primeiro, unidades de vacinação públicas e gratuitas que oferecem produtos especiais, e o segundo, composto por membros nomeados pelo Ministro da Saúde – MS, com finalidade de assessoramento.<sup>83</sup> Além disso, foi ampliada a oferta da vacina para todas as crianças abaixo de um ano de idade, com ênfase na vacinação contra hepatite B em recém-nascidos. Nesse cenário, tivemos um ponto importante quanto a descentralização das ações junto ao PNI; apresentando um novo perfil gerencial, com integração entre os três níveis — municipal, estadual e federal —, que discutem juntos normas, definições, metas e resultados, propiciando a modernização continuada de sua infraestrutura e operacionalização. Em 1999 o Ministério da Saúde junto com o PNI disponibilizou um Manual para a Vacinação do povos indígenas.<sup>84</sup>

No Brasil, a forma de registro dos dados de vacinação efetuada é através do Sistema próprio do PNI, o SI-PNI. Esse sistema foi desenvolvido para possibilitar aos gestores envolvidos no PNI uma avaliação dinâmica dos imunobiológicos aplicados e do quantitativo populacional vacinado, agregados por faixa etária, período de tempo e área geográfica.

O fluxo de informação compreende a geração de informação a partir dos serviços de saúde (centro, unidade e posto de saúde), que, por sua vez, as remetem para as secretarias municipais de saúde e para uma entidade regional de controle de dados. A instância regional repassa os dados vacinais para a central estadual onde as informações são consolidadas para toda a unidade federada, e repassadas para o PNI em Brasília.<sup>82</sup>

### ***1.2.1 Conservação dos Imunobiológicos/Rede de Frio/ monitoramento e controle da temperatura***

A Rede de Frio é o sistema utilizado pelo Programa Nacional de Imunização mundial, que tem o objetivo de assegurar que os imunobiológicos disponibilizados sejam mantidos em condições adequadas de transporte, armazenamento e distribuição, permitindo que eles permaneçam com suas características iniciais até o momento da sua administração. Alterações de temperatura (excesso de frio ou calor) podem comprometer a potência imunogênica, o que pode acarretar a redução ou a falta do efeito esperado.

A Rede de Frio refere-se à estrutura técnico-administrativa (normatização, planejamento, avaliação e financiamento) direcionada para a manutenção adequada da Cadeia de Frio. A sala de vacinação é a instância final da Rede de Frio, onde os procedimentos de vacinação propriamente ditos são executados. Todas as vacinas devem ser armazenadas entre +2°C e +8°C, sendo ideal +5°C.<sup>82,85</sup>

A OMS considera que a vacina HBV é relativamente estável ao calor e sofre apenas uma pequena perda de potência podendo ser armazenados durante dois a seis meses a 37° Celsius, devido a sua estabilidade térmica; porém apresenta vulnerabilidade aos danos causados pelo congelamento durante o armazenamento e transporte.<sup>25,85</sup>

Alguns autores relatam os resultados dos testes de potência para a vacina contra hepatite B, em local típico de campo durante um mês (temperatura média 27 ° Celsius, intervalo 25 °- 32 °); a vacina sofreu uma queda de 1% na potência (amostras da cadeia de frio 100% de potência relativa.<sup>82,86</sup>

A utilização de instrumentos que realizam o registro contínuo das temperaturas máxima e mínima registradas nos equipamentos durante determinado período de tempo, como o Termômetro de momento, com máxima e mínima, utilizado em refrigeradores domésticos e caixas térmicas de uso diário são recursos utilizados para o monitoramento e o controle da temperatura dos equipamentos de refrigeração e das caixas térmicas que irão armazenar/acondicionar os imunobiológicos. Na sala de vacinação, o armazenamento dos imunobiológicos é feito em equipamentos como os refrigeradores domésticos e em insumos como as caixas térmicas.<sup>82</sup>

### **1.2.2 Vacinação e atenção básica**

A Política Nacional de Atenção Básica, em 2006 caracterizou a atenção básica como um “conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento e a manutenção da saúde”.

A estratégia da Saúde da Família indígena – ESFI, implementada a partir de 1994, foi adotada para organizar e fortalecer esse primeiro nível de atenção. É muito importante a integração das Equipes de Saúde da Família Indígena com a equipe da sala de vacina. Estas equipes são responsáveis pela verificação das cadernetas e a situação vacinal da comunidade e, caso necessário, encaminhar para as unidades de saúde para iniciar o esquema vacinal, conforme o calendário de vacina.

Com o objetivo de fortalecer as ações de vacinação junto a uma população sabidamente vulnerável o MS estabeleceu para a população indígena um calendário diferenciado (Portaria Ministerial nº 1.946, de 19 de julho de 2010). Porém, a complexidade para a realização dessas ações nas áreas indígenas, principalmente naquelas de difícil acesso geográficoproavelmente dificultem a prática deste calendário.<sup>74</sup>



### **1.2.3 Calendário Nacional de Vacinação**

Os serviços de saúde oferecem vacinas no seu dia a dia de atendimento de acordo com a definição do calendário de vacina, onde encontramos: Os tipos de vacina, O número de doses do esquema básico e dos reforços, Idade para administração de cada dose, e, O intervalo entre as doses.

O PNI define calendários de vacina com orientações específicas para crianças, adolescentes, adultos, gestantes, idosos e indígenas. A proteção para criança tem como objetivo de proteger o mais precocemente possível. O PNI recomenda que a primeira dose da vacina contra o vírus da hepatite B seja administrada preferencialmente nas primeiras 12 horas de nascimento, ou na primeira visita ao serviço de saúde; a segunda nos primeiros dois meses subsequentes com a Pentavalente (A vacina Pentavalente é uma vacina combinada tipo injetável. Ela é uma união da vacina Tetravalente com a vacina Hepatite B, ou seja, a partir de agora ao invés de duas aplicações será necessário apenas uma injeção para que se imunize a criança contra as cinco doenças cobertas pela vacina: Difteria, Tétano, Coqueluche, Meningite e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b e a Hepatite B); a terceira no quarto mês com a Pentavalente e a quarta aos seis meses também com a Pentavalente. O PNI faz avaliação da cobertura vacinal com as doses aplicadas no 2, 4 e 6º mês, não considerando a dose zero para a avaliação.

Nos prematuros, menores de 36 semanas de gestação ou em recém-nascidos a termo de baixo peso (menor de 2 Kg), seguir esquema de quatro doses: 0, 1, 2 e 6 meses de vida. Na prevenção da transmissão vertical em recém-nascidos (RN) de mães portadoras da hepatite B administrar a vacina e a imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG), disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE, nas primeiras 12 horas ou no máximo até sete dias após o nascimento<sup>25</sup>. Estudo realizado na região amazônica e Colômbia mostra que houve uma redução de 60-75% da prevalência da infecção por HBV e hepatite B, quando a vacinação foi introduzida.<sup>26</sup>

### 1.3. A saúde dos Povos Indígenas no Brasil

O Brasil, quinto maior país do mundo, apresenta uma população de aproximadamente de 207.216.696 de indivíduos em 2017, dos quais 0,2% (374 mil) são populações indígenas, distribuídas em 222 etnias alocadas em 582 terras indígenas que cobrem 11% do país. A população indígena atual é menos de 1/10 daquela de cinco séculos atrás, esta extinção foi o resultado de um processo de colonização (guerras e da política de assimilação) ou em decorrência de doenças trazidas pelos europeus.<sup>87,88</sup>

Os povos indígenas inicialmente foram assistidos pelos missionários, desde o início da colonização portuguesa, de forma integrada às políticas dos governos. As expedições colonizadoras, o trabalho forçado, o confinamento e a mudança para atividades sedentárias dizimaram grande parte desta população, ao longo dos 500 anos da nossa história. A expansão econômica do Brasil em direção às regiões Norte e Centro-Oeste provocou diversos massacres de índios e elevados índices de mortalidade por doenças transmissíveis. Para enfrentar esta situação, em 1910, foi criado o Serviço de Proteção ao Índio e Trabalhadores Nacionais (SPI), órgão vinculado ao Ministério da Agricultura, destinado a proteger os índios. Nas décadas seguintes o movimento foi conturbado e com elevados índices de mortalidade.

Em 1950, o Ministério da Saúde criou o Serviço de Unidades Sanitárias Aéreas (Susa), como principal objetivo a execução de ações básicas de saúde à população rural, em áreas de difícil acesso, e também à população indígena, permanecendo quase ao final da década de 60, sendo substituído pela Fundação Nacional do Índio (Funai). Com a crise econômica ocorrida na década de 1970, a Funai passou a enfrentar dificuldades de ordem financeira para manter a organização do serviço de atenção à saúde, que pudesse contemplar a grande diversidade e dispersão geográfica dessa população. Em 1988, a Constituição Brasileira estipulou o reconhecimento e o respeito das organizações socioculturais dos povos indígenas, estabelecendo a competência privativa da União para legislar e tratar a questão indígena. Definiu os princípios gerais do Sistema Único de Saúde (SUS), posteriormente regulamentados pela Lei nº 8.080/1990, e estabeleceu que a direção única e a responsabilidade da gestão federal do Sistema para o Ministério da Saúde. Por deliberação da VIII e IX Conferências Nacionais de Saúde, foram realizadas em 1986 a “I Conferência Nacional de Proteção à Saúde do Índio”, e em

1993 a “II Conferência Nacional de Saúde para os Povos Indígenas”, com intuito de debater sobre a saúde indígena. A partir dos debates realizados, foi elaborada uma proposta para um modelo diferenciado de atenção à saúde dos povos indígenas, baseado na estratégia de Distritos Sanitários Especiais Indígenas, como forma de garantir o direito universal e integral à saúde. Após alguns anos a responsabilidade pela coordenação das ações de saúde indígena foi transferida da Funai para o Ministério da Saúde em 1999, onde foi estabelecido, oficialmente, os Distritos Sanitários Especiais Indígenas - Dsei como base de organização dos serviços de saúde; esses Dsei's são subsistema, do Sistema Único de Saúde, para a atenção a saúde indígena brasileira que fornece atendimento médico a essas comunidades.<sup>89,90</sup>

As populações indígenas são acometidas não somente por doenças nativas (malária por *P. vivax*, hepatite, infecções respiratórias e intestinais), mas também por doenças como o sarampo, varicela, tuberculose, influenza, doenças sexualmente transmissíveis, malária por *P. falciparum*, etc; algumas delas dizimando sociedades indígenas inteiras, chegando a matar centenas de milhares de indígenas.<sup>91</sup>

As doenças imunopreveníveis representam para o Brasil, logo no início do século XX, uma das principais causas de morte; no entanto, as ações de imunização modificaram esse cenário em todo o país. Dentre elas, tivemos a efetiva redução da difteria, que tinha uma elevada incidência entre as crianças e que levou a uma redução dos casos, após a vacina, nas últimas décadas do século XX.<sup>92,93</sup> O sarampo, foi relatado por Waldman em 1999 como sendo a mais importante, em termos de severidade, em saúde pública no Brasil, onde acometeu milhões de crianças no país; após a introdução da vacina foi observado um declínio da incidência desse agravo e hoje temos a eliminação do sarampo.<sup>94</sup> O tétano também apresentou uma tendência no declínio entre os anos de 1982 e 2001. A febre amarela silvestre, que tem seu ciclo de transmissão entre os primatas das florestas tropicais tinha tido uma redução entre 1971 e 2000, relatado pela Funasa em 2004 e atualmente fomos surpreendidos com surtos desse agravo em quatro estados do país. Porém, sabemos que o declínio da morbimortalidade está intimamente ligado ao desenvolvimento das vacinas e estratégias de ação, organizadas e operacionalizadas pelo PNI.<sup>94,95</sup>

As populações indígenas que vivem em áreas remotas do Brasil passam por um cenário diferente quanto a redução da frequência das doenças infecciosas; elas

ainda persistem como uma das principais causas de morte entre essa população; conforme relatado por alguns autores; como exemplo temos a tuberculose que apresentou uma incidência média de 2.5 por 100 mil habitantes entre 1991 a 2002 nos índios Surui, do estado de Rondônia.<sup>96-98</sup> Em 2001, Braga e colaboradores, descreveram a ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B - HBV e delta em sete grupos indígenas do estado do Amazonas com elevada prevalência e distribuição, de forma, heterogeneia entre as calhas de rios que leva a essas comunidades; e atribuiu fatores como a distribuição geográfica das comunidades e o contato Inter étnico como formas associadas para a circulação do vírus.<sup>99</sup>

Alguns autores, no Brasil, descreveram que a taxa de morbimortalidade em comunidades indígenas perpassa por fatores multicausais que envolve aspectos socioculturais, organização dos serviços, a difícil rotina do trabalho das equipes de saúde para efetivar vacinação em área indígena, efeitos adversos da vacina, idade e intervalos das doses da população a ser vacinada. Porém, todos relatam o efeito positivo das vacinas.<sup>95,96</sup> Marcos Pellegrini, na década de 90, relatava que, entre os índios da etnia Yanomami, mesmo sem o conhecimento dos imunobiológicos a vacina teve, aos poucos, sua aceitação. Nunes descreveu a redução do HBV após a implantação da vacina nas aldeias indígenas Apyterewa e Xingu entre os portadores desse agravo, principalmente entre as crianças menores de 10 anos; demonstrando que a vacinação além de ser um fator de proteção contra esse vírus, também é possível alterar o cenário mesmo com os fatores desfavoráveis descritos anteriormente.<sup>100</sup>

A ocorrência de agravos que poderiam ser significativamente reduzidas com o estabelecimento de ações sistemáticas e continuadas de atenção básica à saúde nestas comunidades, fez com que as medidas fossem intensificadas pelo Ministério da Saúde com importantes modificações; uma delas foi em 1999 a transferência das responsabilidades do sistema público de saúde indígena da Fundação Nacional do Índio - FUNAI para a Fundação Nacional de Saúde - FUNASA. Após essa passagem, foi criada a figura do Distritos Sanitário Especial indígena na década de 90, que é um espaço étnico-cultural dinâmico, geográfico, populacional e administrativo bem delimitado, que não guarda relação direta com os limites dos estados e municípios onde estão localizadas as terras indígenas. Visa promover a reordenação da rede de saúde e das práticas sanitárias, e desenvolver atividades administrativo-gerenciais necessárias à prestação da assistência com controle

social; devem prestar atenção básica à população indígena aldeada, mediante atuação de Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (EMSI), nos moldes do Programa Saúde da Família (PSF). Esses serviços devem ser integrados e articulados à rede do Sistema Único de Saúde - SUS, de forma hierarquizada, tendo como instância regional os Polos-base. Nesta época foram criados 34 Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) para atendimento de toda a população indígena brasileira atuando nas ações de atenção básica à saúde.<sup>101</sup>

Apesar dos programas e incentivos continuados pelo governo federal, os Dsei's vem pronunciando várias dificuldades, mostrando inclusive um aumento de índices epidemiológicos na mortalidade geral em algumas regiões e cobertura vacinais para menores de um ano com menos de 25%, relatados em junho/2005 pelo DSEI-ARN (Rio Negro).<sup>91</sup> O processo de distritalização para as populações indígenas não tem avaliação mais global até o presente, sobre as diferentes formas existentes das práticas. Os diversos projetos de saúde implantados nas áreas indígenas dificultam a ter um olhar de como os serviços de saúde podem ser melhor organizados.<sup>100,101</sup> No estudo proposto, os dados sobre o perfil de vacinação contra HB em particular, das comunidades indígenas assistidas pela equipe médica do DSEI-ARN apresenta formas de registro diversificada; a forma de registro em campo é feita em papel e, na cidade, feita em livro e depois transportada pra o SI-PNI.

Atualmente, a execução das ações de Atenção Básica está sendo feita em parceria, via convênio, entre a Secretaria Especial Indígena, o DSEI, a Prefeitura do município, e o Exército. O DSEI/ARN atende a uma população estimada 30.074 indígenas distribuída em mais de 500 comunidades e 19 Polos Bases de referências para o distrito, que tem acesso aos serviços assistenciais através de quatro diferentes calhas do Rio Negro. Há sete Pelotões Especiais de Fronteiras do Exército – PEFs/Exército em algumas comunidades e possui uma variação de empresas contratadas.

Os registros de dados de vacinação contra HB são realizados pelos técnicos da equipes de saúde do Dsei\_ARN, de forma manual nos boletins de campo. O fluxo dessa informação compreende a geração de informação a partir dos Polos Base, que, por sua vez, as remetem para os técnicos locais do Dsei, e posteriormente transportados para o Sistema de Informação de Saúde Indígena - SIASI e para o SI-API-PNI; nesse segundo sistema os dados são repassados para a Secretaria

Especial Indígena e para a Secretaria Municipal de Saúde – SMS; as informações são consolidadas e repassadas para o PNI em Brasília.

Na década de 90 foram identificadas altas taxas de prevalência entre populações indígenas na região amazônica; após medidas de prevenção e controle da hepatite B houve um declínio para intermediárias, e, baixas após a introdução da vacinação contra o HBV. Porém, Braga e colaboradores descreveu em 2001 que a região Nordeste apresentava alta taxa de endemicidade no Amazonas.<sup>99</sup>

Os dados consultados para avaliar a vacinação contra HB nesse estudo foram os registros em livros e em banco de dados locais do Dsei-ARN.

## 2 JUSTIFICATIVA

O município de São Gabriel da Cachoeira (AM) testemunha o crescimento desordenado de sua cidade-sede e demais aglomerados urbanos. Deste processo surge uma série de problemas sociais, econômicos e ambientais que atinge, em especial, a população indígena jovem.<sup>102</sup> Parte do problema reside no êxodo rural das populações em busca de oportunidades de estudo e trabalho não sendo um fenômeno que atinge, apenas, este município; mas todos os centros distritais, provocando impactos semelhantes sobre a saúde da população e o meio ambiente. O Distrito Sanitário Indígena do Rio Negro (DSEI-ARN), está subdividido por área de atuação é responsável pela saúde dos indígenas deste município, tem história de dificuldades na área de saúde especialmente no que se refere ao diagnóstico de algumas patologias. Por situar-se em topografia desfavorável e em áreas geográficas distantes, apresenta infraestrutura básica precária, limitações de gestão tornando as ações de saúde de difícil execução.<sup>86,103</sup> Em 2006, a equipe de saúde local do DSEI-ARN notificou, após confirmação do diagnóstico, ao Laboratório das Hepatites Virais do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro – LAHEP/Fiocruz, dois óbitos por hepatite fulminante e um caso de sífilis congênita nesta população, o que alarmou os responsáveis e levou a buscar uma solução junto ao LAHEP/Fiocruz para prevenir a ocorrência de novos casos. Outro problema grave relatado pela equipe de saúde foi à dificuldade no acesso a exames sorológicos, devido à distância e qualidade de conservação de sangue coletado, impossibilitando qualquer ação mais específica e imediata. O LAHEP/Fiocruz realizou entre 2007 e 2008 ações assistenciais no município a pedido do DSEI-ARN que envolveram testes rápidos, coleta de sangue para realização de exames sorológicos no LAHEP/Fiocruz, avaliações médicas, orientação à equipe de trabalho e capacitação dos técnicos de saúde. As intervenções assistenciais foram realizadas durante várias expedições e os resultados foram entregues a comunidade em tempo hábil para contribuir para a melhoria da saúde da população indígena. Dada a dificuldade de acesso geográfico dos povos indígenas do DSEI-ARN, a investigação da circulação do HBV foi realizada através de testes específicos em amostras biológicas obtidas por coletas de sangue e testes rápidos *in loco* na ocasião das expedições realizadas pela equipe do LAHEP/Fiocruz. Foram resgatados dados da

vacinação realizada pelo DSEI-ARN com a finalidade de ter um entendimento do perfil de imunização dessa população para subsidiar políticas públicas de saúde em promoção, prevenção e tratamento da hepatite B em áreas remotas do Brasil.

Diante desse contexto, o presente trabalho buscou determinar a prevalência sorológica e imunização do HBV, de modo a ampliar o conhecimento sobre a distribuição geográfica dessa infecção na região Norte do Brasil. Os resultados contribuirão para o monitoramento do HBV, bem como, para estimular a intensificação nas medidas de controle e prevenção à população que vivem em áreas remotas; buscando sempre a sensibilização desse público alvo, favorecendo o diagnóstico precoce; contribuindo com informações para alcançar a equidade em saúde, em consonância com as estratégias de ações prioritárias para o setor saúde sobre a hepatite viral no período 2016-2021 desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Determinar o perfil sorológico de hepatite B e do status da imunização contra o HBV nos povos indígenas do município de São Gabriel da Cachoeira, Alto rio Negro, Amazonas.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Estimar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B por meio de teste sorológicos na população atendida pelo DSEI-ARN.
- Avaliar o perfil de imunização para o vírus da hepatite B na população alvo de estudo;
- Verificar se a distribuição espacial influencia na prevalência dos marcadores sorológicos e na vacinação para hepatite B por Polo Base da saúde indígena de São Gabriel da Cachoeira, AM.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Contexto do estudo

No ano de 2006, o Laboratório de Referência Nacional para as Hepatites Virais do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (LAHEP/IOC/FIOCRUZ) do Rio de Janeiro, ligada ao Ministério da Saúde MS/Brasil, atendeu a uma solicitação do Distrito Sanitário Especial Indígena do Alto Rio Negro (Dsei-ARN) para fornecer apoio laboratorial, assistencial e emergencial aos povos indígenas daquele distrito, após dois casos fatais que foram confirmados de HB, com o objetivo de gerar subsídios para prevenir novos episódios. No final de 2008, a expedição foi encerrada e os resultados laboratoriais entregues pelos médicos aos índios individualmente e aos técnicos do Dsei-ARN com orientações dos resultados obtidos, concomitantemente foi elaborado os relatórios para a **Fundação Nacional de Saúde** (FUNASA) do MS/Brasil. Em 2014 os dados das expedições de 2007-2008, após a aprovação do Comitê de Ética, passaram a constituir os dados secundários do projeto de pesquisa “Perfil de imunização e marcadores sorológicos da Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro do município de São Gabriel da Cachoeira-AM.

Os resultados do presente trabalho de tese são fruto desse projeto desenvolvido com o objetivo de estudar a circulação do vírus da hepatite B e as ações de prevenção contra este agravo de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Imunização (PNI). Foi também investigada a acessibilidade à vacina contra o vírus da hepatite B visando levantar informações que permitam um melhor entendimento do perfil de imunização dessa população, como também subsidiar políticas públicas de saúde em promoção, prevenção e tratamento do HBV em áreas remotas do Brasil.

Desta forma, esta tese apresenta os resultados de dados obtidos de 2011 indivíduos em que os marcadores sorológicos específicos para hepatite B foram analisados, incluindo dados de imunização pós vacina HB e a epidemiologia espacial dos casos encontrados; para contribuir com dados relevantes para o PNI.

## 4.2 Área de Estudo

Este estudo foi realizado no Município de São Gabriel da Cachoeira situado a noroeste do estado do Amazonas, a uma distância fluvial de 1061 km de Manaus, próximo à fronteira com a Colômbia e Venezuela. Cercado de floresta Amazônica por todos os lados está incluído na maior bacia de águas pretas do mundo.<sup>68</sup> Tem importância geopolítica confirmada pela presença crescente de militares (Figura IV) e por se encontrar na faixa de fronteiras internacionais com a Colômbia e a Venezuela.

A região do rio Negro possui cinco terras indígenas, que foram demarcadas e homologadas pela Sexta Assembleia Geral da Fundação das Organizações Indígenas do Rio Negro (FOIRN) em 1998 (Instituto Socioambiental/ISA, 2006) com uma dimensão de aproximadamente 109.000 km<sup>2</sup>, cujo território é o terceiro maior do país.<sup>104</sup> Nestas terras habitam indígenas, de 23 etnias diferentes, distribuídos em 520 aldeias ao longo do Rio Negro e seus afluentes, caracterizando a região como sendo a que tem o maior povo indígena do país. A população alvo do presente estudo está composta por todos os moradores das aldeias indígenas do Município São Gabriel da Cachoeira.

Os Distritos Sanitários foram implantados no Brasil a partir de 1987,<sup>93</sup> começando pelo Distrito da área Yanonami; posteriormente foram sendo implantados outros de acordo com as formações das equipes, gestores e parcerias iniciadas com as ONG's; a região do Alto Rio Negro possui características bastante peculiares quanto aos povos indígenas que ali habitam - tais como a extensão territorial e as dificuldades de acesso às comunidades indígenas -, apresentando-se como grande desafio à elaboração de uma proposta de Distrito Sanitário adequada a esse território. O DSEI Alto Rio Negro foi fruto de intenso trabalho de articulação interinstitucional, que se vem consolidando desde 1997, a partir da II Conferência de Municipal de Saúde. Dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, o Distrito Sanitário Especial Indígena do Rio Negro - DSEI-ARN presta atendimento básico à população indígena, por meio de equipes multidisciplinares de trabalhadores de saúde indígenas, de acordo com o Programa de Saúde da Família Indígena. Os DSEI's têm "Polo Bases", que são os centros de referência locais espalhadas ao longo dos rios.<sup>101-109</sup>

O distrito é responsável pelo atendimento de 30.000 índios, concentrados em sua maioria no município de São Gabriel da Cachoeira, com etnia predominante Baré e outras etnias .

A metodologia deste estudo será apresentada em três partes, sistematizadas visando a publicação de três artigos.

1) Hepatite B em uma região indígena da Bacia Amazônica Brasileira.

2) Perfil de Imunização e anti-HBs da hepatite B em área Indígena da Amazônia Brasileira.

3) Epidemiologia espacial dos marcadores sorológicos e imunização pós vacinal da hepatite B na atenção à saúde indígena do Distrito Especial Indígena do Alto Rio Negro, Amazonas - Brasil. Foram realizados tabelas e mapas graduados por Polo Base no programa ArcGIS; essa plataforma de mapeamento e análise fornece ferramentas para desenvolver o raciocínio analítico e de mapeamento e baseia-se em informações de localização.

### **4.3 População Estudada**

Os dados do presente trabalho são da população indígena do município de São Gabriel da Cachoeira, que foram atendidos pelo LAHEP/FIOCRUZ e apresentaram registros de dados para os marcadores e imunização para o vírus da hepatite B. Esta reserva indígena abriga 25 grupos étnicos distribuídos entre as 520 aldeias indígenas ao longo desse rio e seus afluentes.

#### 4.3.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo de fonte secundárias, sendo a primeira fonte do banco de dados do Ambulatório de Hepatites Virais da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro e a segunda fonte, dos registros de vacinação contra hepatite B, realizado no Distrito Sanitário Especial Indígena do Alto Rio Negro, AM.

4.3.2 Critérios de inclusão foram todos aqueles que participaram de testes sorológicos e/ou vacinação.

4.3.3 Critérios de exclusão todos aqueles que não participaram dos testes sorológicos e que apresentaram perdas.

## 4.4 Fonte de Dados

### 4.4.1. Sorologia

As amostras iniciais colhidas foram testadas para os seguintes marcadores sorológicos da hepatite B: HBsAg, anticorpos contra o antígeno core HBcAg (anti-HBc), anticorpos de superfície da hepatite B (anti-HBs). As amostras positivas para HBsAg foram ainda testadas para anticorpos anti-HBc IgG e IgM da hepatite B, HBeAg, anticorpo de hepatite B "e", anticorpos de hepatite D (anti-HDV), anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) e carga viral de HBV DNA. Foram utilizados para análises dos dados os marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc IgM e total, HBeAg e anti-HBs. As amostras colhidas foram encaminhada ao LAHEP/Fiocruz/RJ analisados.

### Detecção dos Marcadores Sorológicos

#### HBsAg

Para detectar o antígeno de superfície (HBsAg) do HBV, o LAHEP/Fiocruz/RJ utilizou testes rápido do VIKIA®HBsAg bioMérieux (Marcy L'Etoile, França); teste imunocromatográfico rápido (ou de fluxo lateral) para a detecção qualitativa do antígeno de superfície do HBV no soro humano, plasma ou sangue total. Ele pode ser usado para a clivagem pré-natal ou transfusão e durante a infecção aguda ou crônica do vírus da hepatite B, de acordo com o protocolo do fabricante bioMérieux (França). Além desse teste

Os Participantes que apresentaram amostras sanguíneas foram testadas para os marcadores sorológicos HBV: HBsAg, anti-HBs e anti-HBc (IgG e IgM), utilizando-se *kits* comerciais. As amostras HBsAg foram testadas ainda para os marcadores HBeAg e anti-HBe.

**HBsAg:** na detecção deste marcador, utilizou-se o teste AxSYM HBsAg, da ABBOT Laboratório do Brasil LTDA; esse teste é um imunoenensaio enzimático por micropartículas, de terceira geração utilizada na detecção qualitativa do Antígeno de Superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) no soro ou plasma humano. As Micropartículas Revestidas com Anti-HBs e os Anti-HB Biotinilados são combinados em um poço RV; quando o HBsAg está presente na amostra, ele se liga ao Anti-HBs revestido. Micropartículas e Anti-HBs Biotinilados, formando um complexo anticorpo-antígeno na reação da mistura. Uma porção da mistura reacional é transferida para a

célula de matriz. As micropartículas se ligam irreversivelmente à matriz de fibra de vidro e o conjugado de Anti-Biotina: Alcalina Fosfatase é distribuído na Matriz e liga-se a qualquer anticorpo ligado a micropartículas do complexo. A célula da matriz é lavada para remover materiais não ligados as micropartículas. Depois, adiciona-se o substrato fosfato de 4-metilboneliferilo, o alcalino Fosfatase, produzindo o produto fluorescente. Este produto fluorescente é medido pelo MEIA, Montagem óptica.

**Anti-HBs:** a detecção do marcador anti-HBs qualitativo foi realizada utilizando testes AxSYM AUSAB, da ABBOT Laboratório do Brasil LTDA; esse teste é um imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA, princípio de Ligação entre anti-HBs na amostra e antígeno de superfície recombinante da hepatite B) para a determinação quantitativa do Anticorpo para o Antígeno de Superfície do vírus da Hepatite B (anti-HBs) em soro ou plasma humano. O complexo formado é detectado por anti-biotina: fosfatase alcalina conjugado. A Matrix Cell é lavada com Matrix Cell para remover materiais não ligado às micropartículas. O substrato, MUP, é adicionado e um produto é formado. Existe uma relação direta entre a concentração de antiAxSYM AUSAB SSED.

**Anti-HBc:** a detecção do anti-HBc total foi realizada por meio de reagentes comerciais do AxSYM CORE. Esse teste, baseia-se no Imunoensaio de enzimas de Micropartículas (MEIA) para a determinação qualitativa do anticorpo para o Antígeno do Core do vírus da hepatite B (anti-HBc) em soro ou plasma humano. Todos os reagentes AxSYM CORE necessários para um teste são pipetados pela sonda de amostragem em vários poços de um vaso de reação (RV). O VD é imediatamente transferido para o centro. Pipetagem adicional é feito pelo processamento da sonda. As micropartículas revestidas de antígeno (rHBcAg) são combinadas num RV; quando o anti-HBc está presente na amostra, ele se liga ao rHBcAg, formando um complexo anticorpo-antígeno na mistura reacional. Uma porção da mistura reacional é transferida para a célula da matriz. As micropartículas se ligam irreversivelmente à matriz de fibra de vidro. Anticorpo do Vírus da Hepatite B Antígeno do Núcleo (Humano): Alcalino. O conjugado de Fosfatase é distribuído sobre a célula da matriz e liga-se com os locais antigénicos rHBcAg nas micropartículas que não são Ligado com anti-HBc a partir da amostra. A célula da matriz é lavada para remover materiais não ligados as micropartículas. Adiciona-se o substrato fosfato de 4-metilboneliferilo. Esse produto fluorescente é medido pelo MEIA montagem óptica.

**HBeAg:** utilizamos o kit AxSYM HBe 2.0, é um imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA) para a determinação qualitativa do antígeno e do vírus da hepatite B (HBeAg) em soro ou plasma humano e é indicado como auxiliar no diagnóstico e monitoramento da infecção pelo vírus da hepatite B. A célula matriz é tratada com solução aquosa e a porção da mistura reacional é transferida para a célula matriz. As micropartículas se ligam irreversivelmente à matriz de fibra de vidro e o anticorpo anti-Hepatite B e Antígeno (Rato, Monoclonal): Alcalino. O Conjugado de Fosfatase é distribuído na célula matriz e qualquer complexo anticorpo-antígeno ligado à micropartícula, formando um Anticorpo-antígeno-anticorpo. A célula matriz é lavada para remover materiais não ligados às micropartículas; adiciona-se o substrato fosfato de 4-metilboneliferilo (MUP) e o conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de Fosfato a partir do substrato, produzindo o produto fluorescente, 4-metilumbeliferona. Este produto fluorescente é medido pelo MEIA. Os resultados foram observados de acordo com a relação do valor da MEIA e do valor do *cut-off*, sendo consideradas positivas as amostras com *cut-off* < 1,0.

**Anti-HBe:** utilizamos o kit AxSYM anti-HBe 2.0, é um imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA) para a determinação qualitativa do anticorpo, para o anticorpo para o antígeno e do vírus da hepatite B (anti-HBe) em soro ou plasma humano e é indicado como auxiliar no diagnóstico e monitoramento da infecção pelo vírus da hepatite B. A célula matriz é tratada com solução aquosa e uma porção da mistura de reação é transferida para a célula matriz. As micropartículas se ligam irreversivelmente da matriz de fibra de vidro. O conjugado anticorpo para antígeno do vírus da Hepatite B: fosfatase alcalina é dispensado sobre a célula Matriz e ligasse com qualquer complexo anticorpo-antígeno ligado as microplacas formando um anticorpo-antígeno-anticorpo. A célula matriz é lavada com solução de lavagem da célula matriz para remover materiais não ligados às micropartículas. Adiciona-se o substrato fosfato de 4-metilboneliferilo (MUP). O conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de fosfato a partir do substrato produzindo o produto fluorescente, 4-metilumbeliferona. Esse produto fluorescente é medido pelo conjunto óptico MEIA. Os resultados foram observados de acordo com a relação do valor da absorbância da amostra e do valor do *cut-off*, sendo consideradas positivas as amostras com *cut-off* < 1,0.

A base de dados da análise foi obtida através dos registros dos exames sorológicos, realizados em expedição passada, por integrantes do LAHEP/Fiocruz e posteriormente uma busca ativa, junto ao DSEI-RN/SGC/AM.

#### **4.4.2 Dados de vacina contra HB**

O levantamento dos dados de vacinação HB na população estudada foi realizado no Dsei-ARN através dos livros de registro, cartão de vacina e pastas existentes dos Polos Base; coletados na ocasião da coleta dos soros e posteriormente no levantamento dos dados de vacina HB junto ao Dsei-ARN. Para cada amostra, foram obtidos dados demográficos (idade, sexo, grupo étnico, estado de gravidez, aldeia indígena e Polo Base, vacinação HB, data da vacina HB, tempo entre as doses, idade da 1ª dose). A vacinação contra o HBV foi solicitada para os indivíduos que apresentaram susceptibilidade à infecção pelo HBV (negativo para todos os marcadores), independente de imunizações prévias. Todos esses testes foram realizados no LAHEP/Fiocruz. Foram consideradas as três ou mais vacinas HB desde a 1ª dose aplicada ao nascer e as subsequentes.

As coordenadas geográficas do Polos indígenas de São Gabriel da Cachoeira foram disponibilizadas pelo exército Brasileiro situado, no município e outra parte pelo Dsei do Alto Rio Negro. susceptibilidade entre a população estudada,

#### **4.5 Variáveis do Estudo**

As variáveis analisadas foram idade, sexo, etnia, "Polo Base", resultados laboratoriais dos marcadores sorológicos para o HBV, dados sobre imunização: vacinação contra o vírus de hepatite B, desagregando pelo número de doses aplicadas e o tempo de aplicação do esquema vacinal. A idade foi categorizada em cinco grupos: 0 a 10, 11 a 20, 21 a 30, 31 a 40, 41 a 50 e mais de 50 anos de idade, e, para avaliar a resposta vacinal da HB em  $\geq 2$  meses ou  $\leq 2$  meses no recebimento da 1ª dose da vacina; em cada um deles ambos os gêneros estavam presentes.

A interpretação para cada marcador sorológico da HB foi estabelecida de acordo com o quadro abaixo (Quadro 1). A infecção presente é identificada com o marcador HBsAg; o anti-HBs, indica imunidade contra HBV após exposição prévia ou imunidade após vacinação; anti-HBc indica infecção presente ou passada e



suscetibilidade é caracterizada pela ausência dos marcadores sorológicos, HBsAg, anti-HBc e anti-HBs (Quadro 4.1).

Quadro 4.1. Interpretação dos marcadores para o diagnóstico do HBV no estudo.

| <b><u>Interpretação</u></b>         | HBsAg | anti-HBs | anti-Hbc - total* | anti-HBc IgM |
|-------------------------------------|-------|----------|-------------------|--------------|
| Infecção aguda                      | +     | -        | +                 | +            |
| Recuperação com imunidade           | -     | +        | +                 | -            |
| Imunizado por vacinação             | -     | +        | -                 | -            |
| Susceptível - Recomendada vacinação | -     | -        | -                 | -            |

Fonte: Adaptado da Figura 1.4

\* não será contemplados no estudo

O Polo Base, calha do rio, tempo de deslocamento e meio de locomoção foram utilizadas para verificar as diferenças geográficas e locais; e a epidemiologia espacial dos marcadores sorológicos e de vacinação contra HB.

Com base nos marcadores sorológicos da hepatite B, os sujeitos do estudo foram categorizados em três grupos: 1. Suscetíveis, 2. Imunizados e os 3. Expostos à infecção pelo HBV. Os suscetíveis apresentavam resultados negativos para anti-HBs, anti-HBc e HBsAg, os imunizados foram positivos para anti-HBs e negativos tanto para anti-HBc como para HBsAg e os expostos foram positivos para anti-HBc ou HBsAg.

A população estudada foi distribuída em dois grupos geográficos de acordo com o seu diferente acesso fluvial ao Polo Base, de acordo com as calhas do Rio Negro; o primeiro grupo denominado "Içana" continha cinco Polos Base (Camarão, Canadá, São Joaquim, Tucumã, Tunuí), todas com acesso fluvial do Rio Içana, afluente noroeste do Rio Negro; a segunda denominada "Abaixo da Içana", composta por 14 Polo Bases (Estrada, Ilha das Flores, São Gabriel da Cachoeira (SGC), Itapereira, Taracuí, São José II, Caruru do Tiquié, Pari Cachoeira, Yauaretê, Pato, Médio Waupés, Cumati, Cucui e Caruru do Waupés). O acesso a esses PB é fluvial pelo rio Rio Negro e dois afluentes, Tiquié e Uaupés. O estado de imunização foi categorizado em dois grupos para aqueles que receberam uma ou mais doses da vacina da HB; Grupo 1: primeira dose da vacina HB administrada com dois meses de idade ou antes e, Grupo 2: primeira dose administrada após dois meses de idade,

essa classificação foi de acordo com o tempo ao nascer em que o indivíduo recebeu a dose.

#### **4.6 Análise de Dados**

Os dados foram tabulados no programa SPSS versão 20,0 e no programa State. O teste qui-quadrado e o teste t foram utilizados para identificar diferenças significativas entre as variáveis mencionadas e comparar os resultados da população estudada; para verificar a significância dos resultados ( $p \leq 0,05$ ). Para estimar a associação entre um fator de risco e o desfecho utilizamos também o risco relativo (RR), calculando entre o grupo exposto ao HBV e o controle para ver a relação (ratio) da probabilidade do evento ocorrer no grupo exposto contra o grupo de controle (não exposto).

#### **4.7 Aspectos Éticos**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz - CEP / IOC / Fiocruz e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS). CAAE: 06226313.0.0000.5248; parecer nº 775.738.

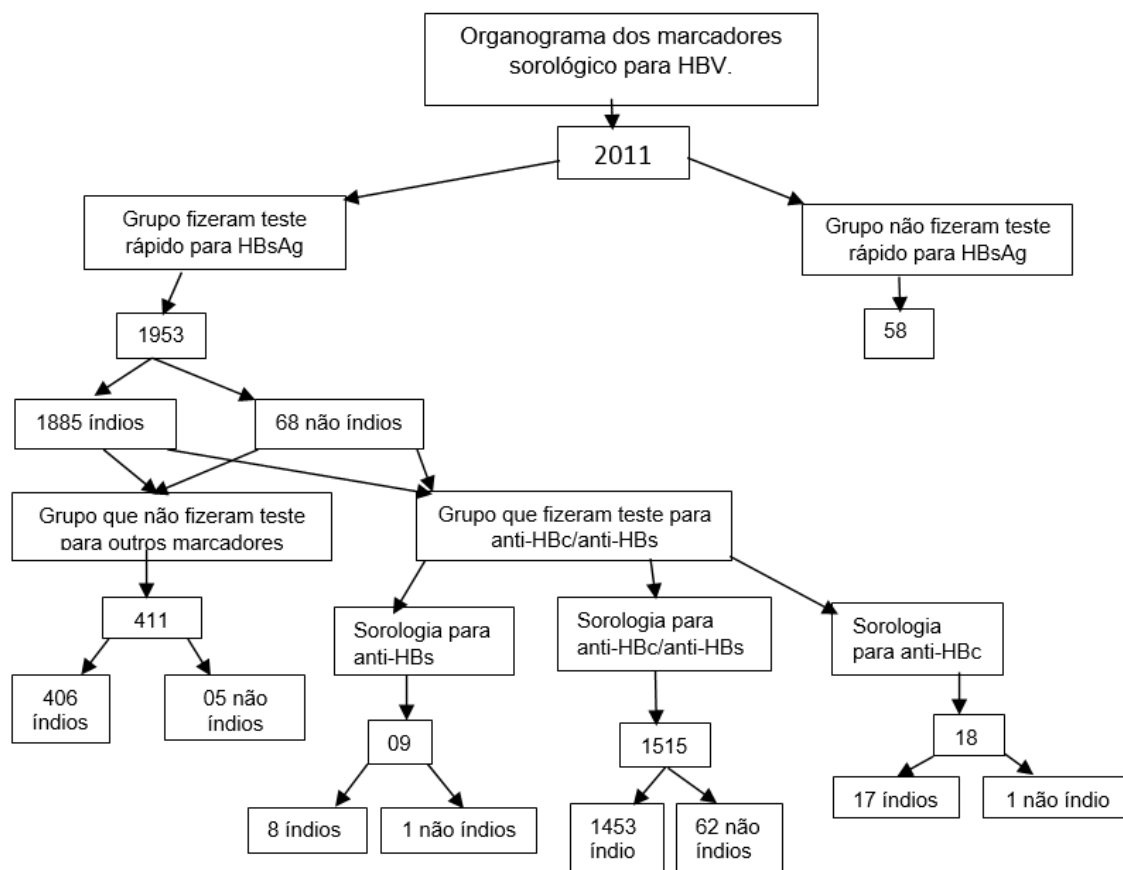
## 5 RESULTADOS

### 5.1. Hepatite B em uma região indígena da Bacia Amazônica brasileira.

Os 2011 indivíduos que se encontravam no banco de dados eram provenientes de 194 aldeias indígenas dos quais 1953 foram testados para HBsAg através de testes rápidos in-loco ou testes sorológicos com amostras de sangue coletados em campo. Quanto ao gênero 772/1953 (39,5%) eram homens e 1181/1963 (60,5%) mulheres, destas (385) estavam grávidas (32,6%). A idade variou de 3 dias a 95 anos (média  $26,3 \pm 17,4$  anos, mediana 24 anos), com 64,3% de indivíduos menor do que 30 anos. A população indígena representava 96,5% (1885/1953) da população analisada para HBsAg, enquanto que as não indígenas 3,5% (68/1953). Foram identificados 25 grupos étnicos, sendo 57,2% representados por quatro grupos étnicos principais, Tukano, Hupda, Tariana e Desana.

Verificou que 1543/1953 (79,0%) indivíduos foram submetidos a testes sorológicos para anti-HBc e/ou anti-HBs, enquanto que 410/1953 restantes foram submetidos apenas a testes rápidos para detecção de HBsAg. Dos 1543 submetidos a testes sorológico para anti-HBc e/ou anti-HBs, 1516/1543 foram testados para ambos anti-HBc e anti-HBs, 18 apenas para anti-HBc e 9 apenas para anti-HBs, totalizando 1543 indivíduos testados para anti-HBc e 1525 para anti-HBs.

## Organograma dos participantes do estudo com marcadores sorológicos HBV.



A infecção pelo HBV, confirmada com a detecção de HBsAg, foi identificada em 45/1953 (2,3%) indivíduos; sendo 40 índios e 5 não-índios que trabalhavam ou viviam em regiões indígenas. A distribuição de HBsAg por Polo Base mostrou que 66,7% (30/45) dos casos de HBV foram identificados em Patos, Carurú do Waupés e Yauaretê. A maioria dos indivíduos infectados eram do sexo masculino (29/45) e entre as 16/45 mulheres infectadas, cinco estavam grávidas. Testes adicionais foram realizados em 35/45 casos de HBV; destes, 2 HBeAg positivo, 3 anti-delta positivo e 14 tinham DNA de HBV detectável. Nenhuma amostra foi positiva para anti-HBc IgM ou anti-HCV (Tabela 4.1).

Tabela 4.1. Distribuição de casos positivos e negativos para hepatite B da população estudada entre sexo, gestantes e Polo Base; São Gabriel da Cachoeira - Amazonas, Brasil.

| Indio            | HBsAg* |      |    |       | Anti-HBs |       |      |      | Anti-HBc |      |     |      |
|------------------|--------|------|----|-------|----------|-------|------|------|----------|------|-----|------|
|                  | -      |      | +  |       | -        |       | +    |      | -        |      | +   |      |
|                  | n      | %    | n  | %     | n        | %     | n    | %    | n        | %    | n   | %    |
| Não              | 63     | 3,3  | 5  | 11,1  | 24       | 6,9   | 38   | 3,2  | 52       | 5,6  | 10  | 1,7  |
| Sim              | 1845   | 96,7 | 40 | 88,9  | 322      | 93,1  | 1140 | 96,8 | 876      | 94,4 | 595 | 98,3 |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 605 | 100  |
| <b>Sexo</b>      |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| F                | 1165   | 61,1 | 16 | 35,6  | 179      | 51,7  | 611  | 51,9 | 529      | 57,0 | 266 | 44,0 |
| M                | 743    | 38,9 | 29 | 64,34 | 167      | 48,33 | 567  | 48,1 | 399      | 42,9 | 339 | 48,1 |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 594 | 100  |
| <b>Gestante</b>  |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| Não              | 783    | 67,3 | 12 | 26,7  | 165      | 47,7  | 569  | 93,1 | 501      | 54,0 | 237 | 39,2 |
| Sim              | 381    | 32,7 | 4  | 8,9   | 14       | 4,0   | 42   | 6,9  | 28       | 3,0  | 29  | 4,8  |
| <b>Total</b>     | 1164   | 100  | 45 | 100   | 179      | 100   | 611  | 100  | 529      | 100  | 266 | 100  |
| <b>Polo-Base</b> |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| Camarão          | 15     | 0,8  | 0  | 0     | 0        | 0     | 1    | 0,1  | 1        | 0,1  | 0   | 0    |
| Canadá           | 29     | 1,5  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Caruru do Tiquié | 53     | 2,8  | 3  | 6,7   | 9        | 2,7   | 22   | 1,9  | 18       | 2    | 13  | 2,1  |
| Caruru do Waupés | 384    | 20,1 | 11 | 24,4  | 69       | 19,9  | 313  | 26,6 | 234      | 25,2 | 154 | 25,5 |
| Cucuí            | 11     | 0,6  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Cumati           | 14     | 0,7  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Estrada          | 15     | 0,8  | 1  | 2,2   | 4        | 1,2   | 4    | 0,3  | 3        | 0,3  | 5   | 0,8  |
| YauaretëYauarete | 335    | 17,5 | 12 | 26,7  | 64       | 18,5  | 260  | 21,9 | 217      | 23,4 | 110 | 18,2 |
| Ilha das Flores  | 16     | 0,8  | 0  | 0     | 0        | 0     | 6    | 0,5  | 2        | 0,2  | 4   | 0,7  |
| Itapereira       | 17     | 0,9  | 0  | 0     | 0        | 0     | 3    | 0,3  | 0        | 0    | 3   | 0,5  |
| Médio Waupés     | 19     | 1    | 0  | 0     | 2        | 0,6   | 8    | 0,7  | 4        | 0,4  | 6   | 1    |
| Pari Cachoeira   | 61     | 3,2  | 2  | 4,4   | 1        | 0,3   | 13   | 1,1  | 5        | 0,5  | 9   | 1,5  |
| Patos            | 538    | 28,2 | 7  | 15,6  | 149      | 43,1  | 372  | 31,3 | 332      | 36,0 | 191 | 32,0 |
| São Gabriel **   | 62     | 3,2  | 3  | 6,7   | 22       | 6,4   | 35   | 2,9  | 47       | 5,1  | 9   | 1,5  |
| São Joaquim      | 23     | 1,2  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| São José II      | 106    | 5,5  | 4  | 8,9   | 13       | 3,8   | 50   | 4,2  | 19       | 2,0  | 45  | 7,4  |
| Taracua          | 126    | 6,6  | 1  | 2,2   | 12       | 3,5   | 80   | 6,7  | 38       | 4,1  | 51  | 8,4  |
| Tucumã           | 26     | 1,4  | 1  | 2,2   | 0        | 0     | 1    | 0,1  | 1        | 0,1  | 1   | 0,2  |
| Tunuí            | 58     | 3    | 0  | 0     | 1        | 0,3   | 10   | 0,8  | 7        | 0,8  | 4   | 0,7  |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 605 | 100  |

\*HBsAg obtido através do teste rápido e/ou sorologia. \*\*São Gabriel da Cachoeira

O anti-HBc foi detectado em 605/1533 indivíduos (39,5%), sendo 339/605 (56%) homens e 266/605 (44%) mulheres. A maioria dos indivíduos anti-HBc reagente 455/605 (75,2%) eram proveniente de três principais Polo Bases, Patos, Caruru do Waupés e Yauaretë; quanto aos grupos étnicos 458/605 (75,7%) estavam

representados pelos cinco grupos étnicos: Hupda, Tukano, Tariana, Kubeo e Dessana (Tabela 4.2).

Tabela 4.2. Distribuição do anti-HBc positivos e negativos por Etnia entre os indígenas de SGC - AM.

| ETNIA        | anti-HBc   |       |            |      | TOTAL       |
|--------------|------------|-------|------------|------|-------------|
|              | Neg        | %     | Pos        | %    |             |
| ARAPASSO     | 3          | 30,0  | 7          | 70,0 | 10          |
| BANIWA       | 10         | 66,7  | 5          | 33,3 | 15          |
| BARÉ         | 8          | 88,9  | 1          | 11,1 | 9           |
| CURIPACO     | 2          | 100,0 | 0          | 0,0  | 2           |
| DESANA       | 86         | 56,6  | 66         | 43,4 | 152         |
| DOW          | 1          | 33,3  | 2          | 66,7 | 3           |
| HUPDA        | 116        | 47,3  | 129        | 52,7 | 245         |
| KUBEO        | 92         | 57,9  | 67         | 42,1 | 159         |
| PIRA-TAPUYA  | 71         | 72,4  | 27         | 27,6 | 98          |
| SIRIANO      | 5          | 55,6  | 4          | 44,4 | 9           |
| TARIANA      | 134        | 65,0  | 72         | 35,0 | 206         |
| TATUYO       | 6          | 85,7  | 1          | 14,3 | 7           |
| TUKANO       | 213        | 62,8  | 126        | 37,2 | 339         |
| TUYUCA       | 44         | 61,1  | 28         | 38,9 | 72          |
| WANANA       | 82         | 58,2  | 59         | 41,8 | 141         |
| YANOMAMI     | 2          | 66,7  | 1          | 33,3 | 3           |
| YURUTI       | 1          | 100,0 | 0          | 0,0  | 1           |
| Ñ INDIO      | 52         | 83,9  | 10         | 16,1 | 62          |
| <b>TOTAL</b> | <b>928</b> |       | <b>605</b> |      | <b>1533</b> |

A prevalência de anti-HBc aumentou conforme a idade, variando de 2,8%, entre os menores de 11 anos, para 82,5%, para os maiores de 50 anos ( $p < 0,001$ ). Entre os 68 indivíduos não indígenas, 62 foram testados para anti-HBc, sendo 10/62 (16.1%) reativos (Tabela 4.3).

O anti-HBs foi reagente em 1178/1524 (77,3%) indivíduos. Nestes, o perfil do anti-HBc, entre esses anti-HBs reagentes, foram negativos para 651, positivos para 520 e 7 desconhecidos. Observamos que a positividade para anti-HBs foi maior entre as duas primeiras faixas etárias, no entanto, quando acompanhado de anti-HBc positivo, verificou-se um aumento na frequência entre indivíduos maiores de 20 anos de idade. Em contraste, frequências mais elevadas de perfis sorológicos anti-HBs positivos / anti-HBc-negativos foram observadas nos grupos etários mais

juvenes. Entre os indivíduos não indígenas, 31 (50%) dos 62 testados apresentavam reativos para anti-HBs isolado e 21 (33.9%) eram suscetíveis com todos os marcadores sorológicos negativos (Tabela 4.3).

Tabela 4.3. Distribuição de anti-HBs e anti-HBc positivos e negativos por faixa etária entre os indígenas participantes, São Gabriel da Cachoeira - AM.

| Faixa etária | HBsAg |       |    |     | Anti-HBs |      |      |      | Anti-HBc |      |     |      |
|--------------|-------|-------|----|-----|----------|------|------|------|----------|------|-----|------|
|              | -     |       | +  |     | -        |      | +    |      | -        |      | +   |      |
|              | n     | %     | n  | %   | n        | %    | n    | %    | n        | %    | n   | %    |
| 0 - 10       | 414   | 100,0 | 0  | 0,0 | 111      | 27,9 | 286  | 72,0 | 383      | 97,2 | 11  | 2,8  |
| 11 - 20      | 418   | 98,8  | 5  | 1,2 | 100      | 31,8 | 214  | 68,2 | 246      | 78,1 | 69  | 21,9 |
| 21 - 30      | 404   | 96,7  | 14 | 3,3 | 41       | 16,1 | 213  | 83,5 | 136      | 53,1 | 120 | 46,9 |
| 31 - 40      | 318   | 97,5  | 8  | 2,5 | 34       | 15,7 | 179  | 84,0 | 81       | 37,7 | 134 | 62,0 |
| 41 - 50      | 163   | 97,0  | 5  | 3,0 | 27       | 17,5 | 124  | 82,1 | 47       | 30,7 | 106 | 69,3 |
| ≥ 51         | 192   | 93,7  | 13 | 6,3 | 33       | 16,9 | 162  | 83,1 | 35       | 17,5 | 165 | 82,5 |
| <b>Total</b> | 1909  |       | 45 |     | 346      |      | 1178 |      | 928      |      | 605 |      |

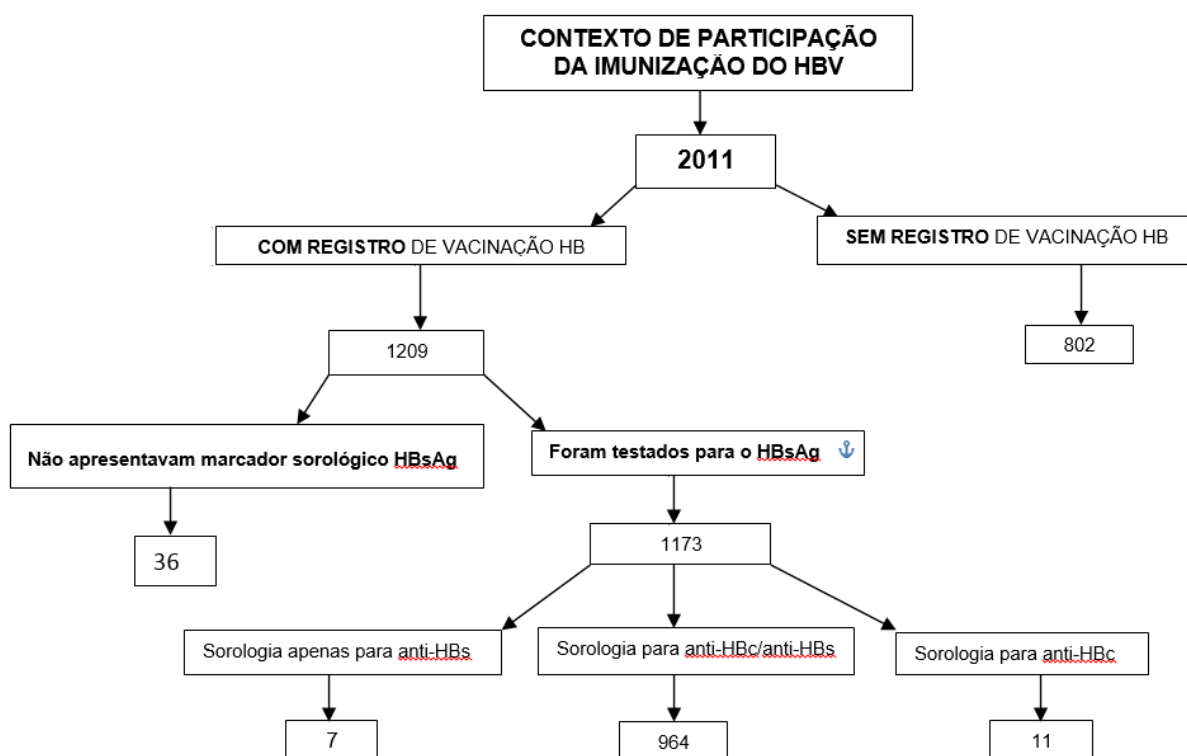
A distribuição de HBsAg, anti-HBc e anti-HBs isolados variou significativamente de acordo com o sexo. Os homens apresentaram maior prevalência de HBsAg (3,8% versus 1.4%,  $p = 0,001$ ), anti-HBc (45,9% versus 33,5%,  $p < 0,001$ ), enquanto as mulheres apresentaram maior prevalência de anti-HBs isolados (57,0% versus 43,0 %,  $P = 0,032$ ) (Tabela 4.1).

Além disso, entre os 1516 indivíduos testados para HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, 275 (18,1%) foram identificados como suscetíveis à infecção pelo HBV (negativo para os três testes). Destes, 73% ( $n = 200$ ) tinham menos de 20 anos de idade, e 45% ( $n = 123$ ) residiam no entorno do Polo Base de Patos.

## 5.2. Vacinação para hepatite B e anti-HBs em área Indígena da Amazônia Brasileira

Dos 2011 indivíduos deste estudo, os dados de vacinação foram obtidos para 1209/2011 (60,12%); sendo todos índios nativos, 512 (42,35%) foram do sexo masculino, 697 (57,65%) do sexo feminino, idade média de 27,83 (DP  $\pm$  17,18) e idades variando de 1 mês a 79 anos de idade, 802/2011 não apresentavam registro de imunização (independente se tinham sido vacinados ou não) (Quadro4.3).

Organograma de vacinação contra HB nos indivíduos que participaram do estudo.



\*No grupo sem registro de imunização para HBV (por qualquer razão), buscamos olhar, nos que fizeram os testes sorológicos os resultados para HBV.

Olhando, inicialmente e isoladamente, o tempo em dias entre a data de nascimento e a primeira dose da vacina para o HBV nos registros de imunização, apresentada em quatro faixas e representadas em dias, observamos que 151/1209 (12,5%) estavam entre 0-60 dias, 114/1209 (9,4%) entre 61-180, 117/1209 (9,7%) entre 181-730 dias e 827/1209 (68,4%)  $\geq$ 731 dias (tabela 4.4).



Tabela 4.4. Tempo entre a data de nascimento e a primeira dose de vacina para HB.

|                                 | n    | %    |
|---------------------------------|------|------|
| 0-60 dias                       | 151  | 12,5 |
| 61-180 dias                     | 114  | 9,4  |
| 181-730                         | 117  | 9,7  |
| >=731                           | 827  | 68,4 |
| Não vacinados e/ou sem registro | 802  | 39,8 |
| TOTAL                           | 2011 | 100  |

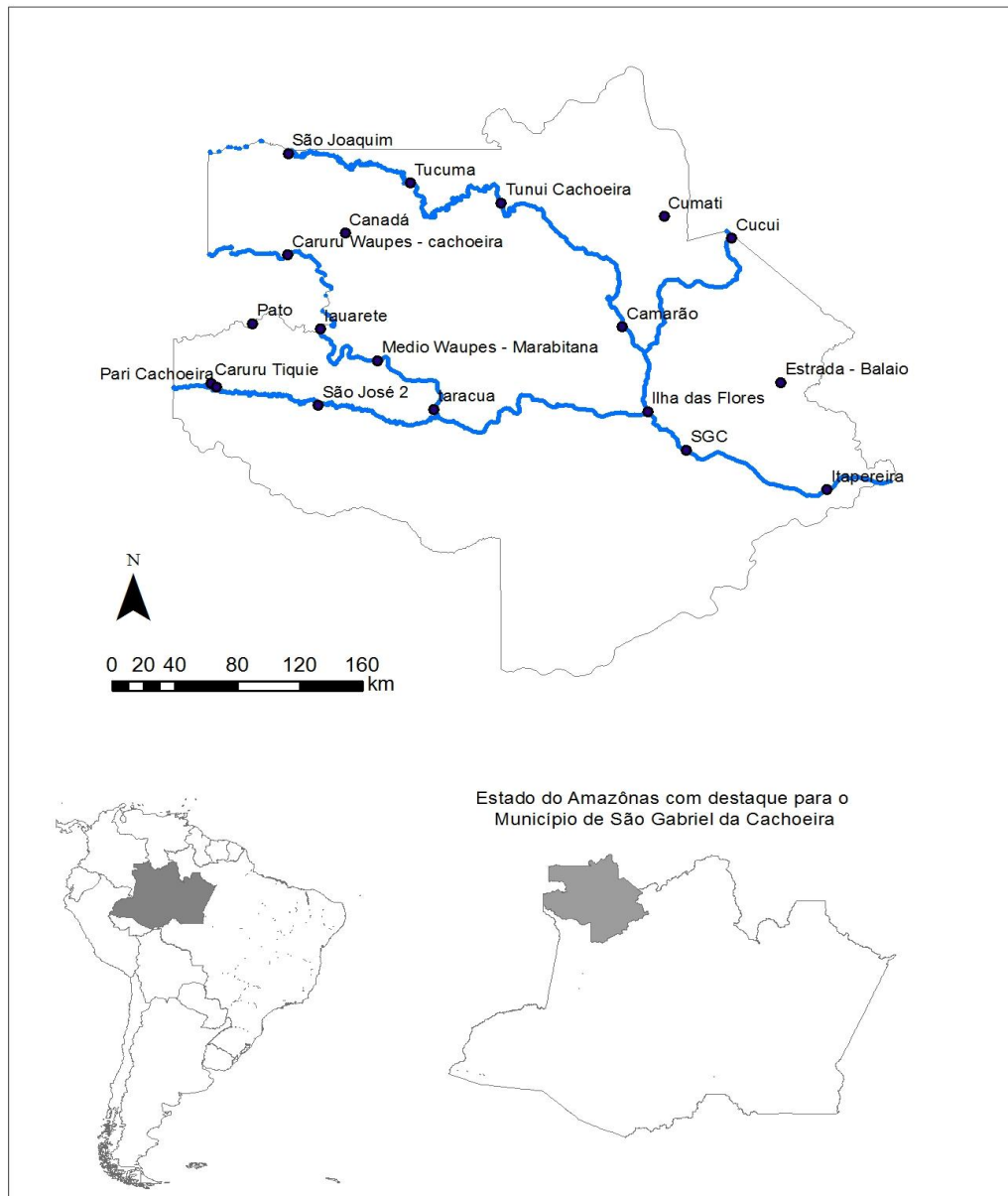
Detalhando mais os registros de vacinação por idade, observamos que a primeira dose de vacina HB foi aplicada em indivíduos com idade igual ou inferior a 2 meses em 151 (12,49%) e acima de 2 meses em 1058 (87,51%). Aqueles que foram vacinados antes de 2 meses, 10/1209 (0,83%) receberam a vacina dentro de 24 horas, 11/1209 (0,91%) 48 horas e 3/1209 (0,25%) 72 horas após o nascimento e os restantes 127/1209 (10,50%) entre 4 dias e 2 meses. Indivíduos com idades inferiores a 11 anos a menos representavam o grupo com maior probabilidade de receber a primeira dose de vacina HBV antes de 2 meses (RR = 18,35,  $\chi^2$  325,30,  $p < 0,00001$ ), mas foi semelhante entre os sexos (Tabela 5). Além disso, encontramos 1200/1209 (99,26%) índios que tinham completado pelo menos três doses de vacina HB, considerando a dose zero (dose ao nascer) como a primeira dose. O estado de vacinação revelou que 17 dos 19 Polo Bases (17/19) tinham dados documentados, 11 Polo Bases com a primeira dose de vacina HB antes de 2 meses após o nascimento em menos de 10% da população do estudo (Tabela 4.5) e seis Polos Base entre 12,5% a 25,81%.

O restante da população estudada 802/2011 (39,88%) que não dispunha de informações de vacinação, 279 (34,79%) eram do sexo masculino, 523 (65,21%) do sexo feminino e a média da idade foi de  $27,82 \pm 17,18$  (faixa etária: 1 mês a 95 anos). A ausência de dados de vacinação foi observada em todos os Polos Base, porém 8/19 (42%) Polos Base não tiveram informações sobre mais de 50% dos indivíduos estudados (Camarão, Canadá, Carúú do Tiquié, São Gabriel da Cachoeira, Taracuá, Tucumã e Tunuí) (Figura IV).

Tabela 4.5. Primeira dose da vacina HB, dentro de 2 meses do nascimento versus mais de 2 meses de nascimento, comunidade indígena de São Gabriel da Cachoeira, AM.

| Characteristics  | N    | First dose HB-vaccination |             |            |      |
|------------------|------|---------------------------|-------------|------------|------|
|                  |      | ≤ 2 months                |             | > 2 months |      |
|                  |      | n                         | %           | n          | %    |
| Gender           |      |                           |             |            |      |
| Male             | 512  | 66                        | 12,9        | 446        | 87,1 |
| Female           | 697  | 85                        | 12,2        | 612        | 87,8 |
| <b>TOTAL</b>     |      | 151                       |             | 1058       |      |
| Age category     |      |                           |             |            |      |
| 0-10             | 318  | 131                       | 41,2        | 187        | 58,8 |
| 11-20            | 247  | 17                        | 6,9         | 230        | 93,1 |
| 21-30            | 222  | 2                         | 0,9         | 220        | 99,1 |
| 31-40            | 193  | 1                         | 0,5         | 192        | 99,5 |
| 41-50            | 113  | 0                         | 0,0         | 113        | 100  |
| > 50             | 116  | 0                         | 0,0         | 116        | 100  |
| <b>TOTAL</b>     | 1209 | 151                       |             | 1058       |      |
| <b>Polo Base</b> |      |                           |             |            |      |
| Canada           | 11   | 0                         | 0,0         | 11         | 100  |
| Caruru do Tiqué  | 12   | 2                         | <b>16,7</b> | 10         | 83,3 |
| Caruru do Waupés | 353  | 48                        | <b>13,6</b> | 305        | 86,4 |
| Cucui            | 6    | 0                         | 0,0         | 6          | 100  |
| Cumati           | 11   | 1                         | 9,1         | 10         | 90,9 |
| Estrada          | 16   | 2                         | 12,5        | 14         | 87,5 |
| Yauaretë         | 187  | 41                        | <b>21,9</b> | 146        | 78,1 |
| Ilha das Flores  | 14   | 0                         | 0,0         | 14         | 100  |
| Itapereira       | 13   | 0                         | 0,0         | 13         | 100  |
| Médio Waupés     | 15   | 0                         | 0,0         | 15         | 100  |
| Pari Cachoeira   | 34   | 0                         | 0,0         | 34         | 100  |
| Patos            | 393  | 53                        | <b>13,5</b> | 340        | 86,5 |
| São Joaquim      | 16   | 0                         | 0,0         | 16         | 100  |
| São José II      | 8    | 1                         | <b>12,5</b> | 7          | 87,5 |
| Taracua          | 49   | 2                         | 4,1         | 47         | 95,9 |
| Tucumã           | 13   | 0                         | 0,0         | 13         | 100  |
| Tunui            | 58   | 1                         | 1,7         | 57         | 98,3 |
| <b>TOTAL</b>     | 1209 | 151                       |             | 1058       |      |

Figura IV. Polos-Base de Saúde Indígena do Município de São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil.



Fonte: Souza-Santos, R e Dias-Silva, AIC

## **Os marcadores sorológicos da hepatite B para exposição (HBsAg e/ou anti-HBc) com dados de vacinação.**

Para os 1209 indígenas com dados de vacinação, 1173/1209 (97%) foram testados para HBsAg e 975/1209 (81%) para anti-HBc, cujo resultado positivo foi detectado em 22 (1,8%) e 378 (38,8%) indígenas, respectivamente. Entre aqueles HBsAg positivos, todos haviam recebido a primeira dose de vacina HB após dois meses de idade, idade média nesta primeira dose de vacina HB administrada foi de  $29,87 \pm 18,63$  anos (idade mínima de 8 meses e máximo de 67 anos). Entre aqueles testados para anti-HBc, a idade média à qual a primeira dose de vacina HB foi administrada foi significativamente mais elevada entre os anti-HBc positivos dos que foram negativos (39,9 versus 16,2;  $t = -241222$ ,  $p < 0.00001$ ). Os indivíduos que receberam a primeira dose de vacina após 2 meses de idade tiveram uma prevalência de 44,6% para anti-HBc, enquanto que aqueles que foram vacinados com 2 meses ou menos de idade foi de 1,6%. O risco relativo de ser anti-HBc positivo foi de 28,3 (95% IC 7,1 - 112,1,  $\chi^2 = 85,75$ ,  $p < 0,0001$ ) para aqueles que receberam a primeira dose de vacina HB após os 2 meses de idade. Observamos variações na prevalência de anti-HBc entre os diferentes Polo Base (38,8% a 100%) para aqueles que receberam a primeira dose de vacina após os 2 meses de idade. Razões de prevalência elevadas (acima de 60%) foi observado nos seis Polos Base: Estrada, Ilha das Flores, Itapereira, Médio Waupés, Pari Cachoeira e Taracuí (Figura IV). Apesar de 1173 indígenas terem sido submetidos a testes para HBsAg e 975 a anti-HBc, apenas 964 foram submetidos aos três testes sorológicos, HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, cujos resultados estão descritos na tabela 4.6.

Tabela 4.6. Distribuição dos marcadores sorológicos com vacinação contra Hepatite B em 964 indígenas submetidos concomitantemente aos testes sorológicos para HBsAg, anti-HBc e anti-HBs de São Gabriel da Cachoeira, AM.

| Vacinação contra HB                  | Marcadores sorológicos HBV |            |           |            |      |            | HBsAg+ | %         |     |
|--------------------------------------|----------------------------|------------|-----------|------------|------|------------|--------|-----------|-----|
|                                      | Anti-HBc -                 |            | Anti-HBc+ |            | %    |            |        |           |     |
|                                      | Nº                         | Anti-HBs+  | %         | Anti-HBs - |      | %          |        |           |     |
| <b>1<sup>st</sup> dose da vacina</b> |                            |            |           |            |      |            |        |           |     |
| ≤ 2 meses idade                      | 130                        | 79         | 60,8      | 49         | 37,7 | 2          | 1,5    | 0         | 0,0 |
| > 2 meses idade                      | 834                        | 341        | 40,9      | 126        | 15,1 | 367        | 44,0   | 12        | 1,4 |
| <b>TOTAL</b>                         | <b>964</b>                 | <b>420</b> |           | <b>175</b> |      | <b>369</b> |        | <b>12</b> |     |
| <b>Tempo após a vacinação</b>        |                            |            |           |            |      |            |        |           |     |
| Incompleto                           | 66                         | 31         | 46,9      | 4          | 6,1  | 31         | 50,8   | 2         | 3,0 |
| ≤ 5 anos                             | 250                        | 136        | 54,4      | 28         | 11,2 | 86         | 34,4   | 1         | 0,4 |
| 5 – 10 anos                          | 529                        | 205        | 38,8      | 105        | 19,8 | 219        | 41,4   | 9         | 1,7 |
| > 10 anos                            | 119                        | 48         | 40,3      | 38         | 31,9 | 33         | 27,7   | 0         | 0,0 |
| <b>TOTAL</b>                         | <b>964</b>                 | <b>420</b> |           | <b>175</b> |      | <b>369</b> |        | <b>12</b> |     |

### Persistência do anticorpo anti-HBs

Os resultados para o marcador sorológico anti-HBs estavam disponíveis para 971/1209 (79,9%), dos quais 753/971 (77,6%) foram positivos. Entre os testados simultaneamente para anti-HBs e anti-HBc (n = 964), 420/964 (43,6%: IC 95%: 40,5 – 46,7) foram anti-HBs positivos isoladamente, representando resposta de vacina protetora e 175/964 (18,2 %: IC 95% 15,8 - 20,7) foram negativos para todos os marcadores sorológicos para o HBV (tabela 5). Entre os índios que foram negativos para o marcador sorológico anti-HBc, a prevalência e o título de anti-HBs diminuíram ao longo do tempo após a conclusão das 3 doses de vacinação HB. O tempo máximo documentado após a vacinação foi de 16 anos e o mínimo de 1 mês. Os indivíduos foram estratificados em três grupos de acordo com o tempo decorrido após a conclusão da vacinação: zero a 5 anos, 5,1 a 10 anos e 10,1 a 16 anos. Para esses três grupos a prevalência de anti-HBs foi, respectivamente, 54,4%, 38,8% e 40,3%. A prevalência de anti-HBs diferiu significativamente entre aquelas que completaram a vacinação 0 a 5 anos e aquelas acima de 5 anos ( $\chi^2 = 16,71$ ,  $p < .0001$ ). O título médio de anti-HBs para os três grupos foi respectivamente de 190,7

mUI / ml, 171,3 mUI / ml e 122,6 mUI / ml ( $p = 0,02$ ). No sexo feminino foi mais frequente a presença de anti-HBs positivo após a vacinação, ( $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,056$ ), 73.9% versus 66.4%, e para produzir maiores títulos médios ( $p = 0,03$ ). Os títulos médios de anti-HBs foram significativamente diferentes entre aqueles que receberam a primeira dose de vacina 2 meses ou antes de idade e aqueles após 2 meses (71,26 mUI / ml versus 148,26 mUI / ml,  $p < 0,0002$ ). No entanto, ao se estratificar por tempo após a conclusão da vacinação, a diferença significativa foi perdida entre aqueles que tinham completado a vacinação ao longo de 10 anos. (Tabela 4.6)

Dos 2011 indivíduos, 1535 apresentavam perfis sorológicos para hepatite B, dos quais 611/1535 (39,8%) foram considerados exposição, proteção pós vacinação em 650/1535 (42,4%) e 274/1535 (17,9%) eram susceptíveis (Tabela 4.7).

Tabela 4.7. Distribuição da susceptibilidade, proteção e exposição dos casos indígenas estudados por Base Polo do Dsei-ARN, em São Gabriel da Cachoeira-AM, Brasil.

| Polo-Base        | Investigados<br>n | Anti-HBs <sup>-</sup> e Anti-HBc <sup>-</sup> |              | Anti-HBs <sup>+</sup> e Anti-HBc <sup>-</sup> |              | Anti-HBc <sup>+</sup> e/ou HBsAg <sup>+</sup> |              |
|------------------|-------------------|---|--------------|---|--------------|---|--------------|
|                  |                   | Suceptíveis                                   |              | Proteção                                      |              | Exposição                                     |              |
|                  |                   | n   | %            | n   | %            | n   | %            |
| Camarão          | 1                 | 0   | 0,0          | 1   | 100,0        | 0   | 0,0          |
| Caruru do Tiquié | 31                | 7   | 22,58        | 11  | 35,48        | 13  | 41,94        |
| Caruru do Waupés | 387               | 53  | 13,70        | 180   | 46,51        | 154   | 39,79        |
| Estrada          | 8                 | 2   | 25,00        | 1   | 12,50        | 5   | 62,50        |
| Yauaretê         | 327               | 52  | 15,90        | 165   | 50,46        | 110   | 33,64        |
| Ilha das Flores  | 6                 | 0   | 0,00         | 2   | 33,33        | 4   | 66,67        |
| Itapereira       | 3                 | 0   | 0,00         | 0   | 0,00         | 3   | 100,00       |
| Médio Waupés     | 10                | 0   | 0,00         | 4   | 40,00        | 6   | 60,00        |
| Pari Cachoeira   | 16                | 0   | 0,00         | 5   | 31,25        | 11  | 68,75        |
| Patos            | 523               | 123   | 23,52        | 208   | 39,77        | 192   | 36,71        |
| SGC*             | 57                | 19  | 33,33        | 27  | 47,37        | 11  | 19,30        |
| São José II      | 64                | 8   | 12,50        | 11  | 17,19        | 45  | 70,31        |
| Taracua          | 89                | 9   | 10,11        | 28  | 31,46        | 52  | 58,43        |
| Tucumã           | 2                 | 0   | 0,00         | 1   | 50,00        | 1   | 50,00        |
| Tunuí            | 11                | 1   | 9,09         | 6   | 54,55        | 4   | 36,36        |
| <b>TOTAL</b>     | <b>1535</b>       | <b>274</b>                                    | <b>17,85</b> | <b>650</b>                                    | <b>42,35</b> | <b>611</b>                                    | <b>39,80</b> |

### Marcadores de hepatite e estado de vacinação desconhecido

Entre os 802/2011 indivíduos que não tinham vacinação documentada, **551** haviam sido testados para HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, 222 exclusivamente para HBsAg, 7 para HBsAg e anti-HBc e 22 não foram testados para nenhum marcador.

Em resumo 780/802 foram testados para HBsAg, 558/802 para anti-HBc e 551 para anti-HBs. HBsAg foi positivo em 23 indivíduos deste grupo; as prevalências de anti-HBc (227/558) e anti-HBs (424/551) foram 40,7% (IC 95%: 36,7 – 44,8) e 77,0% (IC 95%: 73,3 - 80,3), respectivamente. O anti-HBs isolado (230/551) foi detectado em 41,7% (IC 95% 37,7-46,0) e 18,0% foram suscetíveis (99/551) à infecção pelo HBV, por apresentarem todos os marcadores sorológicos negativos.

## **Gestantes**

Entre os 407 gestantes identificadas no banco de dados 385/407 (94.6%) foram submetidos a testes sorológicos HBsAg, sendo cinco positivos 5/385 (1,3%) e destas duas tinham sorologias positivas para anti-delta. A idade média das 385 gestantes foi 26,94 (desvio padrão  $\pm$  7,48) com idade variando entre 9 a 47 anos. Anti-HBc e anti-HBs foi testado em 56 e 55, respectivamente. A frequência de resultados positivos para anti-HBc e anti-HBs foram 50% (28/56) e 74,6% (41/55), respectivamente. Dos 55 gestantes testados para anti-HBs, 6/55 (10.1%) eram suscetíveis para o HBV, pois apresentavam resultados também negativos para anti-HBc. Quanto ao perfil de vacina HB, verificamos que somente 190/385 (49,35%) tinham registros e todos estes haviam completado as três doses da vacina HB. Entre as cinco HBsAg positivas, duas haviam sido imunizados contra HB. Três das quatro gestantes HBsAg positivas haviam sido submetidos a testes moleculares para HBV DNA, onde encontramos três casos com HBV DNA detectado, não foi realizado PCR para ver genotipagem. (Quadro 4.4).

Quadro 4.4 Organograma dos testes sorológicos para HBV entre as gestantes que participaram do estudo.

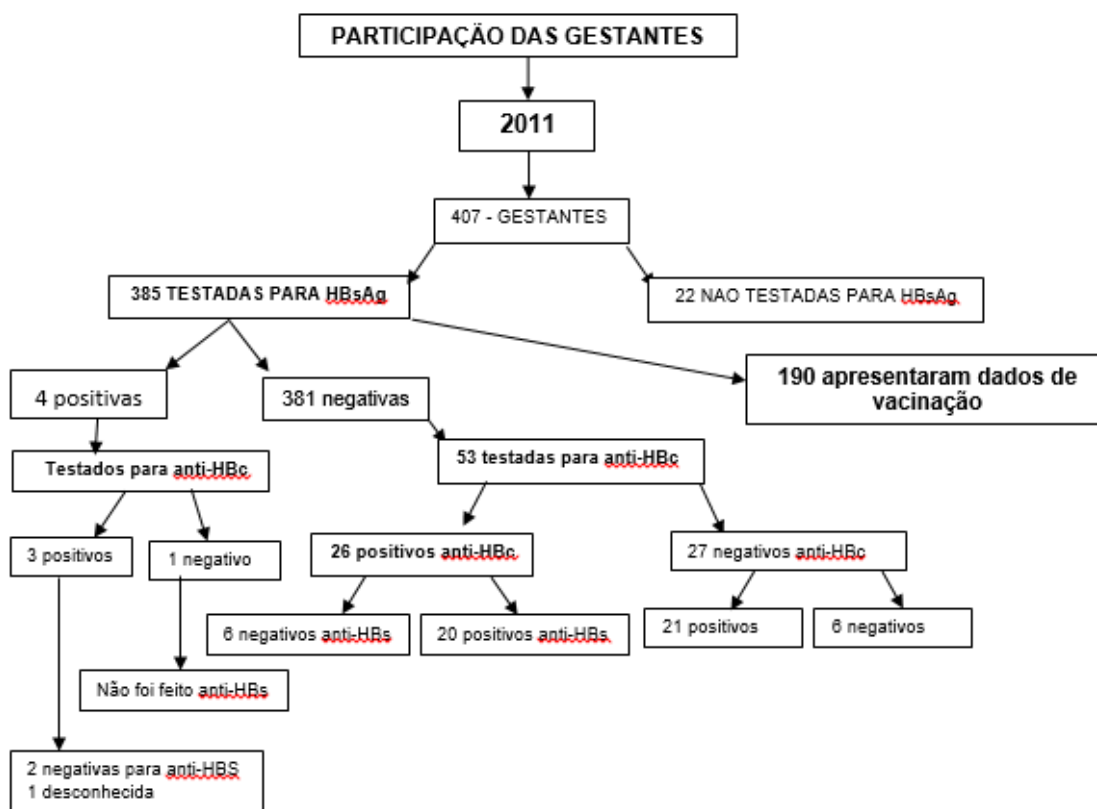




Figura 4.1. Descrição da cobertura nacional de 3 doses de vacina contra o HBV no Brasil, conforme relatório da UNICEF e OMS entre 1980 e 2013.

| Brazil  |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
|---|---|------|-------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|---|---|----------------|----|----|-----------------|----|----|
| <b>2013</b>   |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Births.....   | 2,995,000   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Surviving infants.....  | 2,937,000   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Total population.....   | 200,362,000   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Infant mortality rate (per 1,000 live births).....  | 12  |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Under-five mortality rate (per 1,000 live births).....  | 14  |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Gross national income per capita (PPP, US\$).....   | 11,690  |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Percentage of routine EPI vaccines financed by government.....                                  | 100   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Home-based vaccination records (percent).....   | ...   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| National coverage rates (%) (WHO/UNICEF estimates, 2013)  |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
|   | 2013  | 2012 | 2011        | 2010                    | 2009 | 2008 | 2007 | 2006 | 2005 | 2000 | 1995 | 1990 | 1980      |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| BCG   | 99  | 99   | 99          | 99                      | 99   | 99   | 99   | 99   | 99   | 99   | 99   | 79   | 56        |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTP1  | 99  | 99   | 99          | 99                      | 99   | 99   | 98   | 98   | 97   | 99   | 85   | 86   | 62        |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTP3  | 95  | 97   | 99          | 98                      | 98   | 98   | 97   | 97   | 96   | 98   | 81   | 66   | 37        |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| HepBB   | 95  | 95   | 95          | 95                      | 95   | 95   | 95   | 95   | 94   | 99   | ...  | ...  | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| HepB3   | 95  | 97   | 98          | 96                      | 99   | 96   | 99   | 99   | 92   | 94   | 10   | 0    | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Hib3  | 95  | 97   | 97          | 96                      | 98   | 99   | 98   | 97   | 96   | 90   | 0    | 0    | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| rota (last)   | 89  | 86   | 87          | 83                      | 86   | 81   | 80   | 47   | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| PcV3  | 93  | 89   | 82          | 24                      | 0    | 0    | ...  | ...  | ...  | ...  | ...  | ...  | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Pol3  | 99  | 99   | 99          | 99                      | 99   | 99   | 99   | 99   | 98   | 99   | 79   | 58   | 69        |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| MCV1  | 99  | 99   | 99          | 99                      | 99   | 99   | 99   | 99   | 99   | 99   | 87   | 78   | 57        |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| MCV2  | 74  | 74   | 71          | 53                      | 55   | 56   | 49   | 55   | 61   | 95   | ...  | ...  | ...       |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| PAB   | 93  | 93   | 92          | 92                      | 92   | 92   | 92   | 92   | 67   | 92   | 78   | 63   | 0         |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| District coverage (as reported)   |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| <b>2013 2012</b>  |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Number of districts in country  | 5565 5565   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Percentage of districts reporting   | ... 100   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTP3: proportion of districts with coverage (%)   | <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>below 50%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Between 50-79%</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>at 80% or above</td> <td>84</td> <td>83</td> </tr> </table> |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      | below 50% | 1 | 1 | Between 50-79% | 15 | 16 | at 80% or above | 84 | 83 |
| below 50%   | 1   | 1    |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Between 50-79%  | 15  | 16   |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| at 80% or above   | 84  | 83   |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| MCV1: proportion of districts with coverage at 95% or above (%)                                 | 75 61   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTP1-DTP3 drop-out rate: proportion of districts that have achieved a rate of less than 10% (%) | ... 83  |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| Immunization schedule   |   |      |             |                         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| BCG   | birth   |      | MenC_conj   | 3, 5, 15 months         |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| CHOLERA   | >= 2 years (x2 doses)   |      | MMR         | 12, 15 months           |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DT  | 2, 4, 6, 15 months  |      | OPV         | 6, 15 months; 4 years   |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTaP  | 2, 4, 6, 15 months  |      | Pneumo_conj | 2, 4, 6, 12 months      |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTwP  | 15 months; 4 years  |      | Pneumo_ps   | >2 years                |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| DTwPHibHep  | 2, 4, 6 months  |      | Rabies      | x5 doses                |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| HepA  | 12 months   |      | Rotavirus   | 2, 4 months             |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |
| HepB  | birth   |      | Td          | >7 years (x3); 14 years |      |      |      |      |      |      |      |      |           |   |   |                |    |    |                 |    |    |

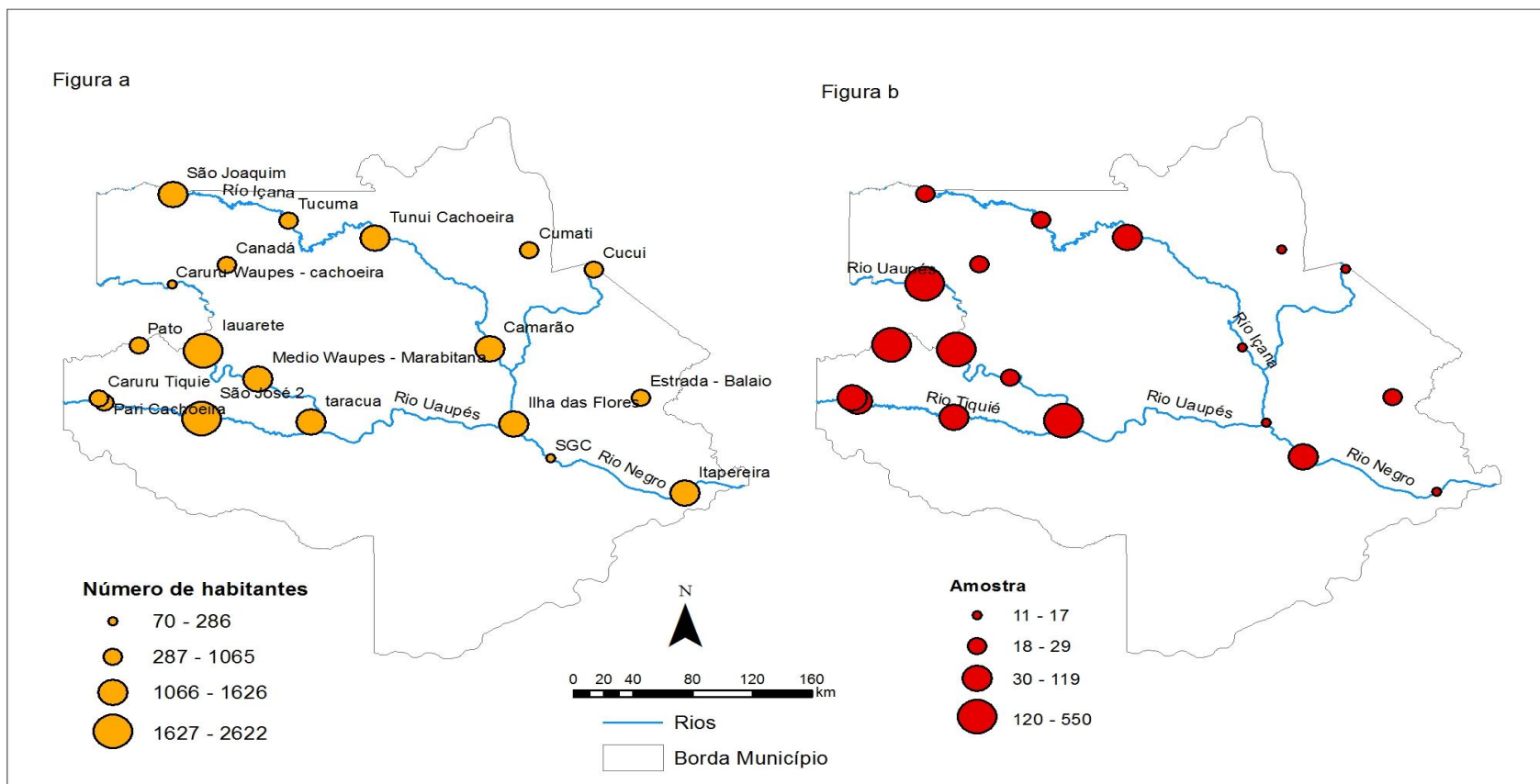
### **5.3. Epidemiologia espacial dos marcadores sorológicos, imunização e vacinação contra hepatite B na saúde indígena do Distrito Especial Indígena do Alto Rio Negro, Amazonas - Brasil.**

Os índios estavam distribuídos em 19 Polos Base, todos com locais geográficos distintos; seis oeste, três noroeste, um norte, três nordeste, um leste e três sudoeste de São Gabriel da Cachoeira - SGC, (Figura I); Tempo de viagem por voadeiras a motor para estes Polos Base variou de 2.4 a 23 horas.

Saindo de SGC e tomando a direção Noroeste do município pelo Rio Negro conseguimos ter acesso a 17/19 Polos Base – PB (Ponto de referência dos Dsei's). Sendo que, alguns precisam entrar pelas calhas Içana, Waupés e Tiquié deste Rio; o PB Itapereira, sentido abaixo do Rio, localiza-se ao sudeste de SGC (Figura IV). O consumo de gasolina e a distância foram associados ao tempo de deslocamento.

Conforme observamos anteriormente na tabela 4.7, Patos foi o Polo Base, dentre eles, com maior número de atendimento 550 (28,5%), seguido por Caruru do Waupés 40 (20,8%) e no laureté 355 (17,8%) (Figura V e Tabela 4.8).

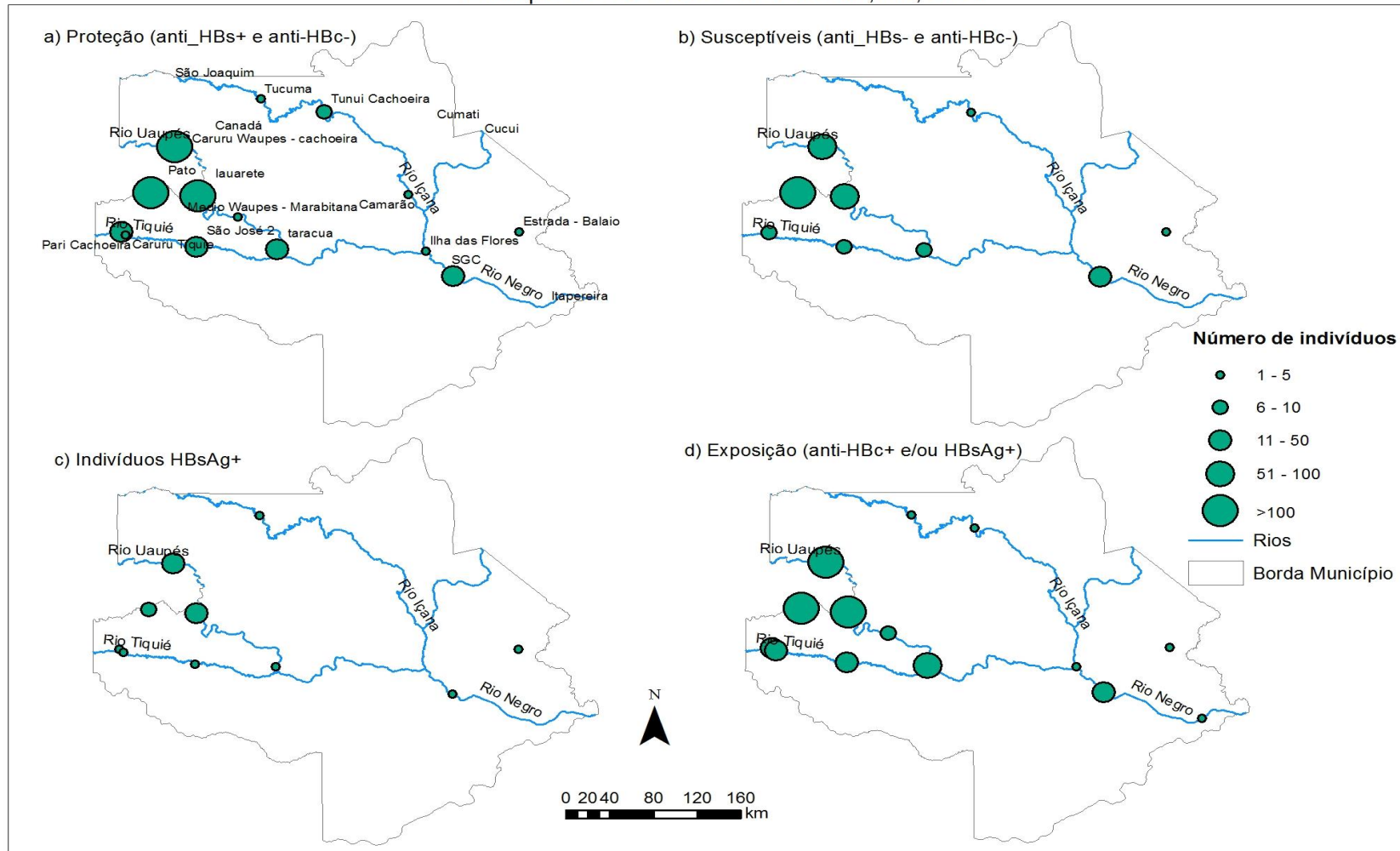
Figura V. População e indivíduos amostrados segundo pólo-base de saúde indígena, Município de São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil.



Identificamos maior número de indivíduos com os marcadores de proteção (anti-HBs<sup>+</sup> e anti-HBc<sup>-</sup>), susceptíveis (anti-HBs<sup>-</sup> e anti-HBc<sup>-</sup>), com o HBV (HBsAg<sup>+</sup>) e exposição (anti-HBc<sup>+</sup> e/ou HBsAg<sup>+</sup>), na localização mais oeste do município, entre os Rios Tiquié e Waupés; ressaltamos que para o acesso a estes PB temos como ponto de parada o Polo Base Taracuí (Figura VI).

Analisando a Tabela 8 identificamos uma grande variação nos percentuais dos casos susceptíveis, proteção e exposição entre os Polos Base. Considerando os percentuais de exposição (anti-HBc<sup>+</sup> e/ou HBsAg<sup>+</sup>), notamos que, exceto o Polo Base Camarão, 9 deles apresentaram percentuais  $\geq 40\%$  e cinco  $< 40\%$ ; ressaltamos que nos Polos Estrada, Ilha das Flores, Itapereira, Médio Waupés, Tucumã e Tunui, tiveram no marcador de exposição menos que 10 indivíduos participantes, fazendo com que os percentuais fossem elevados. Contudo, nos outros PB Caruru do Waupés, Iauaretê, Patos, São José II e Taracuí, apresentaram maior número de indivíduos para o mesmo marcador (exposição), correspondendo a, respectivamente, 154 (39,8%), 110 (33,6%), 192 (36,7%), 45 (70,3%) e 52 (58,4%) (Tabela 8). Estes últimos PB estão localizados nas calhas do Rio Waupés e Tiquié; Tendo o Polo Base Taracuí situado na junção dessas duas calhas acima citada, sendo, portanto, ponto de parada para os viajantes com destinos aos outros PB desta localização. (Figura IV e VI).

Figura VI. Marcadores sorológicos para hepatite B segundo pólo-base de saúde indígena, Município de São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil.



As rotas de acesso, para a maioria dos PB, eram fluviais, sete próximas ao Pelotão de Fronteiras - PF do Exército brasileiro, alguns dos PF possui pequenas pista de pouso para avião monomotor; apenas um PB tem acesso de carro. As equipes de saúde se locomovem em pequenas voadeiras de metal para atender a população (Voadeira é uma embarcação movida a motor com estrutura e casco de metal, com alumínio, a maioria composta com motor de popa) pelo rio Negro e suas Três calhas, Içana, Waupés e Tiquié. A ocorrência de três fatores importantes no rio negro - dispersão da população, longas distâncias a serem percorridas e uma limitação de peso na embarcação para assistir à comunidade, fazem com que as ações e os riscos do trabalho dificultem as idas e retornos a estas localizações remotas. O tempo médio do percurso para o deslocamento as comunidades foi de 11hs. O consumo de combustível e uma distância estão associados ao tempo de deslocamento. A mobilidade da maior parte da população indígena se dá por canoas e a acessibilidade aos serviços de saúde acaba se restringindo ao Polos Bases; Exceto quando a necessidade de remoção por questão de saúde, sendo feita com uma embarcação do distrito sanitário especial indígena do município de São Gabriel da Cachoeira, AM - Brasil.

Quanto a distribuição da imunização para o vírus da hepatite B por Polo Base, entre os indígenas que tomaram as três doses da vacina, Patos, Caruru do Waupés, e Yauaretê foram os que apresentaram maior número de registro; 393, 349 e 182. O tempo de deslocamento destes Polos até São Gabriel é de 15 a 16hs. (Tabela 4.9). Esses Polos estão localizados nas calhas dos Rios Tiquié e Waupés. (Figura VII).

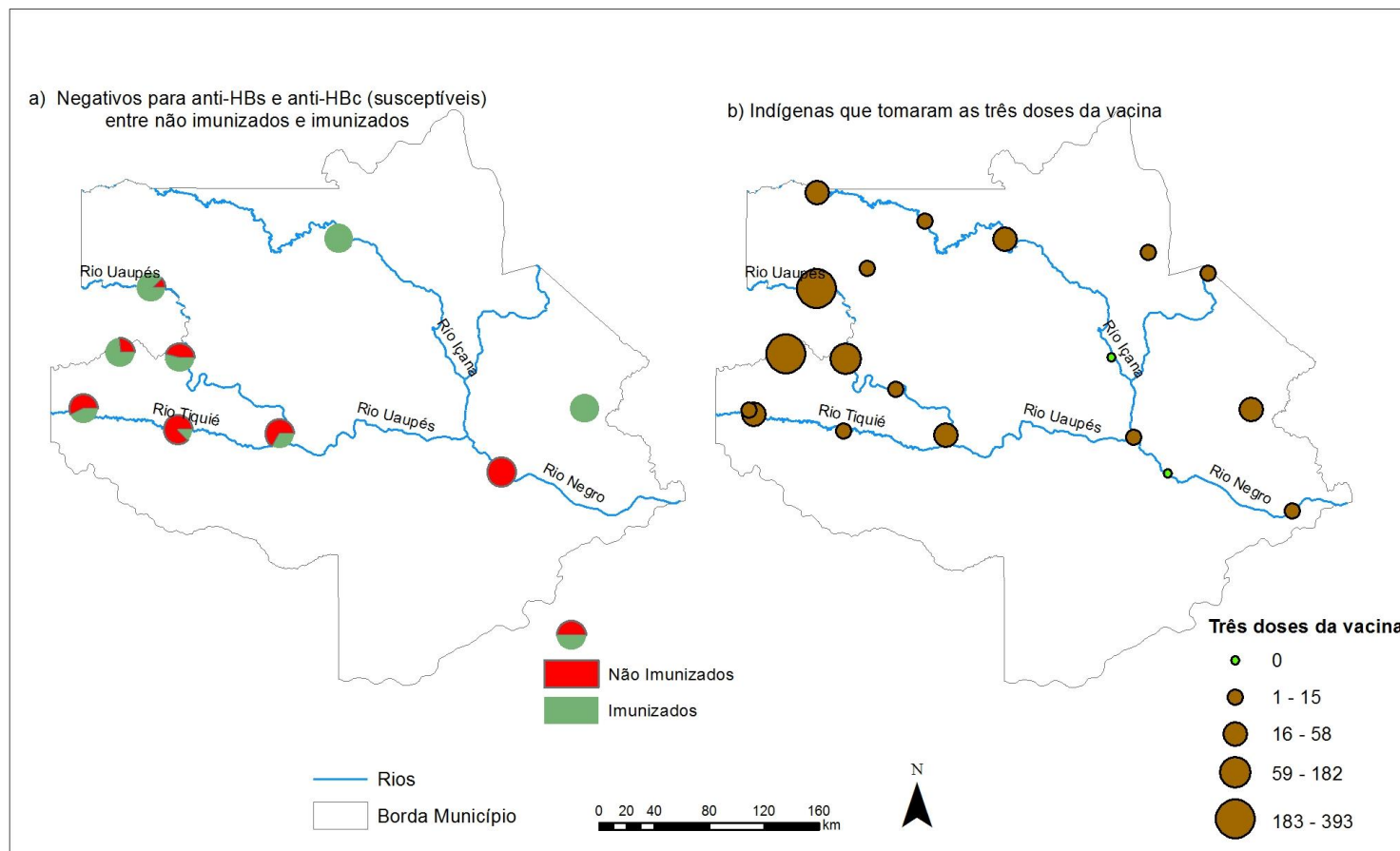
A distribuição apenas com a localização geográfica dos casos de hepatite B, de acordo com o acesso fluvial das comunidades, mostrou uma espacialização dos casos georeferenciados vivendo abaixo da calha do rio Içana 1840/2011 (91,5%). Dentre esses, 650/1535 (42,3%) tinham anticorpos protetores após imunização; 611/1535 (39,8%) com estatuto de exposição e 274/1535 (17,9%) sendo "susceptíveis" à infecção pelo HBV (Tabela 4.8 e figura VI).

Tabela 4.9. Distribuição geográfica das visitas realizadas pela Calha do Rio e Polo Base pelo esquema de vacinação contra o HBV no Alto Rio Negro Dsei, AM - Brasil.

| Polo_Base        | Calha_Rio | N_Hab.       | N_Atend     | Temp_Desl.* | Esquema_Imunização |      |             |      | MARCADORES SOROLÓGICOS |             |             |            |            |            |
|------------------|-----------|--------------|-------------|-------------|--------------------|------|-------------|------|------------------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
|                  |           |              |             |             | S/ dados           |      | Três Doses  |      | HBsAg                  |             | anti-HBs    |            | anti-HBc   |            |
|                  |           |              |             |             | n                  | %    | n           | %    | pos                    | neg         | pos         | neg        | pos        | neg        |
| Camarão          | Içana     | 1355         | 15          | 2,4         | 15                 | 1,9  | 0           | 0    | 0                      | 15          | 1           | 0          | 1          | 0          |
| Canadá           | Içana     | 961          | 29          | 15          | 18                 | 2,2  | 11          | 0,9  | 0                      | 29          |             | 0          |            |            |
| São Joaquim      | Içana     | 1347         | 23          | 18          | 7                  | 0,9  | 16          | 1,3  | 0                      | 23          |             | 0          |            |            |
| Tucumã           | Içana     | 933          | 27          | 15          | 14                 | 1,7  | 13          | 1,1  | 1                      | 26          | 1           | 0          | 1          | 1          |
| Tunuí            | Içana     | 1261         | 78          | 6           | 20                 | 2,5  | 58          | 4,8  | 0                      | 58          | 10          | 1          | 4          | 7          |
| Caruru do Tiquié | Tiquié    | 710          | 16          | 3           | 44                 | 5,5  | 11          | 0,9  | 3                      | 53          | 22          | 9          | 13         | 18         |
| Pari Cachoeira   | Tiquié    | 897          | 63          | 3           | 29                 | 3,6  | 33          | 2,8  | 2                      | 61          | 13          | 1          | 9          | 5          |
| São José II      | Tiquié    | 1974         | 119         | 15          | 111                | 13,8 | 7           | 0,6  | 4                      | 106         | 57          | 13         | 45         | 19         |
| Caruru do Waupés | Waupés    | 830          | 405         | 1           | 52                 | 6,5  | 349         | 29,2 | 11                     | 385         | 314         | 69         | 154        | 235        |
| Yauaretê         | Waupés    | 2622         | 355         | 2,4         | 168                | 20,9 | 182         | 15,2 | 12                     | 335         | 250         | 64         | 110        | 217        |
| Médio Waupés     | Waupés    | 1334         | 19          | 10          | 4                  | 0,5  | 15          | 1,3  | 0                      | 19          | 8           | 2          | 6          | 4          |
| Patos            | Waupés    | 843          | 550         | 16          | 156                | 19,5 | 393         | 32,9 | 7                      | 538         | 372         | 149        | 191        | 332        |
| Taracua          | Waupés    | 1312         | 128         | 16          | 79                 | 9,9  | 48          | 4    | 1                      | 126         | 80          | 12         | 51         | 38         |
| Cucuí            | Rio Negro | 1065         | 11          | 23          | 5                  | 0,6  | 6           | 0,5  | 0                      | 10          |             | 0          |            |            |
| Cumati           | Rio Negro | 1060         | 14          | 15          | 3                  | 0,4  | 11          | 0,9  | 0                      | 14          |             | 0          |            |            |
| Estrada          | Rio Negro | 914          | 22          | 0           | 6                  | 0,7  | 16          | 1,3  | 1                      | 15          | 5           | 4          | 5          | 3          |
| Ilha das Flores  | Rio Negro | 1379         | 16          | 6           | 2                  | 0,2  | 14          | 1,2  | 0                      | 16          | 6           | 0          | 4          | 2          |
| Itapereira       | Rio Negro | 1626         | 17          | 15          | 4                  | 0,5  | 13          | 1,1  | 0                      | 17          | 3           | 0          | 3          | 0          |
| SGC*             | Rio Negro | 70           | 64          | 9           | 64                 | 8    | 0           | 0    | 3                      | 62          |             | 0          |            |            |
| <b>TOTAL</b>     |           | <b>22493</b> | <b>1971</b> |             | <b>802</b>         |      | <b>1196</b> |      | <b>45</b>              | <b>1908</b> | <b>1142</b> | <b>324</b> | <b>597</b> | <b>881</b> |

Legenda: \*Tempo de deslocamento do Porto do centro de São Gabriel da Cachoeira - SGC até o Polo Base.

Figura VII. Imunização e marcadores sorológicos para hepatite B entre indígenas, segundo pólo-base de São Gabriel da Cachoeira, AM, Brasil.





## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Marcadores sorológicos para Hepatite B

Este estudo analisou o perfil sorológico para HBV em 1885 indígenas e 68 não indígenas localizadas no município de São Gabriel da Cachoeira, representando 8,1% da população indígena total. Dezoito dos 19 Polo Bases e 35,3% das aldeias indígenas foram identificadas no estudo. Todos os 23 grupos étnicos foram incluídos, juntamente com outras duas entidades étnicas, Yanomami e Tatuyu. Os Yanomamis pertencem a outra região indígena brasileira localizada no estado de Roraima, Brasil, e os Tatuyu vieram da Colúmbia, provavelmente visitaram ou casaram com um dos nativos de uma das comunidades indígenas.

O maior número de indivíduos observados na base de dados foi do sexo feminino (60%) devido à iniciativa de cuidados de saúde que realiza testes rápidos entre as índias grávidas, 54% da população grávida tinha sido testada para o HBV. As medidas profiláticas, vacina HBV e imunoglobulina foram administradas com sucesso a todas as crianças nascidas de mães infectadas durante este trabalho de 2007/2008. Maiores porcentagens do sexo feminino foram identificadas em grupos etários entre 11 e 40 anos, explica-se pelo fato que as expedições foram voltadas para as gestantes indígenas, refletindo os principais grupos com idade reprodutiva. Nos grupos menores de 11 anos e maiores de 40, teve uma distribuição semelhante para o sexo masculino e feminino. As idades de 3 meses a 40 anos representaram 80% dos participantes do estudo, enquanto aqueles com mais de 41 anos representaram 20%, provavelmente porque os indivíduos mais velhos estavam mais envolvidos em outras atividades no momento da coleta.

Neste cenário, vale ressaltar que as expedições tinham como objetivo principal oferecer as gestantes indígenas no campo a testagem imediata de HBsAg, o qual foi realizado através dos testes rápidos. Sendo assim, a coleta de sangue para a realização de outros marcadores sorológicos foi um objetivo secundário realizado concomitantemente em quase todos (1543/1953 - 79%) as populações locais indígenas submetidas a testes rápidos. Maior números não foram alcançados devido as dificuldades na acessibilidade de todos os Polos bases e a logística envolvida na coleta, processamento, armazenamento e envio de amostras biológicas coletadas para Fiocruz.

Neste estudo também incluiu-se indivíduos não-indígenas que trabalhavam em áreas indígenas. A inclusão deste grupo foi especialmente importante para descrever os possíveis impactos de populações não nativas na infecção pelo HBV; cinco casos de infecção crônica pelo HBV foram detectados entre eles que trabalham ou viviam em regiões indígenas, nenhum dos quais estavam ciente do seu estado sorológico. É importante notar que quatro eram profissionais de saúde indígena, brasileiros e um era um profissional europeu da região do Mediterrâneo, onde o HBV e o HDV são endêmicos. Estes cinco indivíduos não-indígenas, foram negativos para o vírus delta. É importante ressaltar que o vírus delta é comum neste município e estes indivíduos estavam em risco de adquirir delta, o que poderia favorecer as formas graves com rápida progressão para superinfecção como a cirrose hepática. Reforçando a recomendação da testagem para hepatite B em todos os indivíduos que forem trabalhar em áreas endêmicas para HBV.<sup>110</sup>

A soroprevalência para o HBsAg de toda a população estudada foi de 2,3% (45/1953), e para a população indígena foi de 2,1% (40/1885), identificada em 10 dos 19 "Polo Bases". A prevalência de HBsAg variou de 0,79% a 6,25%, o que reflete uma endemicidade baixa a intermediária para a infecção pelo HBV. A mudança no padrão de elevada para intermediária endemicidade pelo HBV na região amazônica, de acordo com vários autores foi similarmente demonstrada neste estudo.<sup>86,53</sup> Estudos realizados na região Amazônica antes de 2005 demonstrou soroprevalências para HBsAg que variaram entre intermediária a elevada enquanto que os estudos realizados após o ano 2005 variaram entre baixa a intermediária, confirmando um declínio do HBsAg após a inclusão de vacinas nesta região. Neste trabalho, os resultados foram semelhantes daqueles encontrados após o ano 2005 onde nenhum polo base teve HBsAg > 8%.<sup>110,111</sup>

Nas regiões de intermediária endemicidade para a infecção pelo vírus da hepatite B, estima-se que 10-60% apresentam marcadores sorológicos de exposição (anti-HBc positivo e HBsAg negativo), enquanto que em regiões altamente endêmicas estes valores situam-se na faixa de 70-90%.<sup>72</sup> Neste estudo a exposição ao HBV variou de 0 a 70% nos diferentes Polo Bases, mostrando que apesar de ter se detectado poucos casos de infecção ativa (HBsAg+) alguns possuem padrões de elevada endemicidade (> 60%) pelo perfil de anti-HBc. Vale ressaltar que, dentro o Polo Base São Jose II, onde ocorreram os dois casos fatais de hepatite fulminante mencionados anteriormente, o HBsAg foi observado em 3,64%. No entanto, à

exposição ao HBV (anti-HBc positivo e HBsAg negativo) apresentou a maior prevalência (70,3%) nestas localidades, mostrando ser uma área de maior risco ao HBV provavelmente por ser um Polo Base de passagem e próximo à fronteira. Aproximando o olhar neste Polo Base, observamos que uma determinada aldeia apresentou uma elevada prevalência de HBsAg e anti-HBc, 10,1% e 81,8%, respectivamente. Esse achado evidencia claramente uma taxa heterogênea da prevalência do HBV entre as diferentes aldeias indígenas localizadas no município de São Gabriel da Cachoeira. O perfil heterogênea dos marcadores HBsAg e anti-HBc dentro de uma mesma região entre diferentes aldeias tem sido reportado por outros autores desde 1960. Braga et al, em 2012, também evidenciou resultados heterogêneos, este achado foi justificado devido falhas no programa de imunização em conseguir imunizar grupos de risco mais propensos.<sup>79</sup> Assim, acreditamos que exista fatores peculiares para algumas aldeias que favorecem a sua exposição ao HBV.

Quanto a distribuição desigual de HBV entre os gêneros, a prevalência maior de HBsAg observado entre indivíduos do sexo masculino, foi também observado em outros estudos populacionais.<sup>112-114</sup> Este achado pode ser esclarecido pelo fato do sexo masculino ser mais propenso a se tornar um portador crônico, enquanto que a maior prevalência de anti-HBc pode ser devido ao seu comportamento de elevado risco.<sup>112-114</sup> Já a maior prevalência de anti-HBs isolado entre as mulheres pode ser devido as iniciativas de imunização brasileiro durante o pré-natal. O aumento da frequência de infecção pelo HBV com à idade demonstra claramente o papel da transmissão sexual e a introdução da vacinação contra o HBV em 1988 pelo Programa Nacional de Imunização. A vacinação em especial parece ter tido um papel importante nos últimos 10 anos nesta região, pois nenhum caso de infecção ativa foi detectado em indivíduos menores de 11 anos e o marcador sorológico de exposição (anti-HBc) foi quase 10 vezes menor de que os indivíduos da faixa etária entre 11 e 20 anos de idade.

A população não-indígena mostrou uma prevalência de 50% (31/62) para anti-HBs isolado, sugerindo imunidade após a imunização e 34% (21/62) eram suscetíveis à infecção pelo HBV. Esses números são preocupantes, pois a maioria eram profissionais de saúde e a vacinação contra o HBV é rotineiramente oferecida àqueles que atualmente trabalham em áreas endêmicas para a infecção pelo HBV.

Dados de imunização para este grupo não foram investigados limitando as nossas observações para este grupo.<sup>115</sup>

## **6.2 Vacinação contra hepatite B e anti-HBs**

A literatura tem demonstrado a importância da vacinação contra o HBV em recém-nascidos na prevenção das diferentes formas de transmissão, é segura, eficaz e recomendada pela OMS desde 1974, atualmente integrada em programas nacionais de imunização infantil em 185 países.<sup>116,117</sup> A primeira dose deve ser administrada nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido para garantir elevada taxa de proteção (80% a 95%), essencial para prevenir a transmissão materno infantil (vertical), porém não implementada em todos os países altamente endêmicos. Na África, por exemplo, o relatório da vacinação global da OMS para 2014, estimou que 87,5% dos países africanos incluíram a vacina contra o HBV, mas apenas 8,3% aderiram às doses de recém-nascidos (primeiras 24 horas). A Ásia, por outro lado, implementou a vacinação em 100% de seus países; no entanto, 78% dos recém-nascidos são contemplados.<sup>118-120</sup>

O PNI do Brasil tem cumprido com as recomendações de vacinação contra o HBV da OMS em todo o país desde 1998 e em regiões indígenas a partir de 1989.<sup>121</sup> Apesar desta orientação, as doses aplicadas oportunamente em recém-nascidos são pouco frequentes na população indígena estudada, onde apenas 0,83% receberam esta primeira dose ao nascer. Este cenário mudou ligeiramente, pois observamos que entre as crianças com idade inferior a 10 anos, 2,8% (9/318) receberam a dose como recém-nascido, 6,9% (22/318) receberam a primeira dose menos de 72 horas e 41,2% (131/318) receberam antes de 2 meses. As doses de vacina em recém-nascidos nos indivíduos com mais de 19 anos de idade foram achados raros e esperados (0,4%), uma vez que as amostras coletadas neste estudo foram obtidas 18 a 19 anos após a vacinação ter sido introduzida nesta região.

No Brasil a cobertura vacinal, considerando três doses contra a hepatite B, em alguns estados brasileiros, varia de 59,9% a 74,9%; O que indica uma cobertura baixa e inferior a recomendada pelo Ministério da Saúde e diferentemente relatado pela UNICEF/OMS onde as figuras atingem 99% de cobertura vacinal com 3-doses

completas em 2007.<sup>122-125</sup> Além disto, observamos que existem poucos estudos em populações indígenas da Amazônia sobre os marcadores do vírus e imunização pós vacina da HB.<sup>110,111</sup>

Na população estudada 39,5% (605/1533) haviam tido contato prévio com o HBV, sendo alguns (45/1953) portadores crônicos (HBsAg positivo) e outros (521/2011) com marcadores sorológicos de exposição prévia (HBsAg negativos/ anti-HBc positivo), comprovando a ausência de proteção vacinal por ausência da vacinação ou por redução natural dos anticorpos anti-HBs pós vacinação. Apesar de 2 meses não ser a idade ideal para iniciar a vacinação contra o HB em regiões endêmicas para HBV, não foram identificados portadores de HBsAg entre os indivíduos que receberam a primeira dose da vacina com menos de 2 meses de idade. Porém, dois indivíduos deste grupo foram positivos para anti-HBc, onde a primeira dose de vacina HB tinha sido administrada com 22 dias e dois meses.

Apesar da recomendação da primeira dose ser administrada no recém-nascido, verifica-se que alguns países não aderiram a este protocolo. Na Ásia, por exemplo, nove países não administram a vacina ao nascer, mas, inicia a vacinação entre 6 semanas a 3 meses; 83,3% dos países africanos a primeira dose de vacina é administrada entre 2 e 6 meses de nascimento.<sup>125</sup> Um estudo realizado em Angola em 2010 entre mulheres HBsAg positivas em idade reprodutiva (não publicado, Lewis-Ximenez), identificou infecção pelo HBV em sete crianças com idade inferior a 2 anos, cinco tinham recebido esquema vacinal de três doses de vacina, exceto dois que tinham 2 meses de idade e ainda estavam para serem imunizados. Outro estudo realizado na China avaliou o perfil sorológico para hepatite B em 1634 indivíduos imunizados contra HBV 22 a 28 anos depois.<sup>126</sup> Neste estudo, os autores detectaram HBsAg em indivíduos imunizados dentro de 24 horas (3,5%), porém a prevalência foi significativamente menor quando comparado a aqueles imunizados após 24 horas (8,4%). Estes achados comprovam a importância da primeira dose ser aplicada no recém-nascido dentro das primeiras 24 horas para prevenir a transmissão vertical. Os resultados deste trabalho identificou cinco gestantes com sorologias positivas para HBsAg, dos quais quatro foram posteriormente testados para HBV DNA. Os resultados das cargas virais do HBV DNA demonstrou uma com HBV DNA não detectado e os demais detectado com cargas virais abaixo de  $\log_{10}5$ . A comunidade indígena do Polo Base Yauaretê foi a que teve um melhor percentual

27,2% (41/151) de indivíduos vacinados antes de 2 meses de idade, provavelmente devido ao melhor enquadramento estrutural nesta região.

Os profissionais de saúde em regiões indígenas questionam muitas vezes a resposta anti-HBs protetora após à vacinação contra HB entre populações indígenas. Os achados neste estudo revelam taxas de resposta protetora semelhantes às detectadas em diferentes populações, que variaram entre 7,3% a 84,2% entre 15 a 28 anos após a vacinação.<sup>127-130</sup> A proporção de títulos protetores de anti-HBs observados entre 0 e 16 anos, após vacinação, neste estudo variou de 38,8% a 54,4%; semelhante aos resultados descritos em estudos realizados na Ásia, África e Oceania, onde a prevalência de anti-HBs em diferentes populações variou de 7,3% a 47,9%, 10 a 17 anos após a vacinação contra o HBV.<sup>127,128</sup> Porém, diferiu dos estudos realizados na América do Norte e Europa, onde a prevalência de anti-HBs pós-vacinal variou de 64% a 86,4%, entre 5 a 17 após vacinação.<sup>130</sup> As diferenças observadas entre os diferentes estudos podem ter sido devido diversos fatores, como por exemplo a idade da vacinação primária, tempo percorrido entre a última dose e a titulação do anti-HBs, tempo entre as doses, entre outras.<sup>131-133</sup> Importante lembrar que apesar do desaparecimento do anti-HBs anos após a imunização, a proteção pode ser mantida na ausência de anti-HBs devido a existência da memória imunológico. Sendo assim, os indivíduos aparentemente suscetíveis com ausência de anti-HBs após as três doses de vacina contra o HBV, podem ainda estar protegidas. Vários estudos demonstraram esta resposta anamnésica após aplicar uma dose de reforço de vacina observando uma rápida produção de anticorpos anti-HBs, porém existem alguns relatos de ausência de resposta anamnésica, com possível perda de memória de resposta.<sup>127,134,135</sup> Esta última situação, pode ser preocupante especialmente em áreas de moderada a elevada endemicidade para HBV, pois existem relatos de possíveis infecções para esse vírus.

Os Polos Bases, que são centros de referência em saúde indígena, foram dotados de infraestruturas para cadeias de frio para armazenar e distribuir vacinas em suas comunidades, mas não conseguiram atender as metas do PNI para administrar doses nos recém-nascidos nas populações indígenas. As cadeias de frio não são cruciais para as vacinas HBV, uma vez que são estáveis ao calor a 37°C por 2 a 6 meses.<sup>85</sup>

O Dsei, composto por 19 Polos Bases, tem a distribuição das vacinas feita mediante a solicitação e do cronograma de entrada das equipes de saúde; onde as equipes transportavam, via fluvial, em caixa térmica com gelo reciclável. Os dados de imunização eram inseridos em livros de registro e liberados em boletins internos do Dsei para o município dos quais, eram impressos. As coberturas vacinais na comunidade indígena de São Gabriel da Cachoeira, apesar de demonstrar, nesse estudo, que está sendo realizada tardiamente, nos fez entender que o trabalho coletivo das equipes de saúde do Dsei do Alto Rio Negro, tem uma desestruturação, sobrecarga e desintegração no processo do trabalho, o que dificulta as ações de vacinação recomendadas. Adicionalmente o Dsei apresenta uma infraestrutura precária e o difícil deslocamento aos Polos Base; demonstrando que as ações acontecem distantes das condições ideais, de fato, uma superação; estes problemas estruturais já foram descritos por outros pesquisadores. Na literatura, estas dificuldades já foram apontadas, os quais são muitas vezes superadas pelos profissionais configurando com resolutividade pontual.<sup>136-138</sup> Porém, essa criatividade e motivação dos profissionais nem sempre é aproveitada e estimulada; caberia otimizá-las para favorecer as ações de saúde, garantindo qualidade de vida a essas populações que vivem em áreas remotas da Amazonas brasileira.

### **6.3 Epidemiologia Espacial**

Após estimar a prevalência do HBV e o impacto da vacinação entre os índios assistidos de São Gabriel da Cachoeira – AM, foi realizada a distribuição espacial visando identificar geograficamente onde estão localizados os achados do HBV. O estudo mostrou uma situação mais crítica no lado oeste-noroeste do município de São Gabriel da Cachoeira; onde estão distribuídos 9/19 Polos Base do Distrito Especial Indígena do Alto Rio Negro; a maioria deles estão próximo à fronteira com a Colômbia e Venezuela. Alguns autores identificam maior vulnerabilidade a exposição das doenças e riscos em regiões de fronteiras, assim como a melhoria da distribuição espacial dos serviços (coberturas e acessibilidade geográfica e aumentando a capacidade de instalação).<sup>139</sup>

Os limites de fronteiras entre países que compartilham a Amazônia, especificamente, a tríplice fronteira entre Brasil, Colômbia e Venezuela localizado no município de São Gabriel da Cachoeira – AM apresenta uma maior exposição a

risco em decorrência dos movimento do comércio, visitas entre familiares, tráfico, atividades ilegais, dentre outros. Essa situação de tríplice fronteira já tem sido demonstrado em estudo sobre interações transfronteiras e condições de vida por Suárez-Mutis e Peiter , em 2010 e 2013.<sup>140,141</sup>

Por fim, cabe ressaltar que apesar do estado do Amazonas, em particular o município de São Gabriel da Cachoeira ter passado por importantes transformações nas últimas décadas ainda é bastante isolado do restante do País, em termos de comunicação por via terrestre; também tem sido demonstrado por alguns autores as questões como acessibilidade fluvial, longa distância, dificuldade de acesso aos PB, acessibilidade aos serviços de saúde e ser região de fronteira.<sup>142</sup>

A distância geográfica das populações indígenas estudada em relação à sede do município, e o alto custo dos deslocamentos, apontam para a importância de uma estratégia mais integrada com membro da própria comunidade, na promoção de saúde dessas populações e uma gestão em rede. Em 2004, mais de 176 mil Agentes Comunitário de Saúde Indígena - ACSI atuavam no Brasil, isso foi demonstrado como uma ação eficaz na transmissão de conhecimentos, contribuindo para fortalecer a capacidade da população no enfrentamento dos problemas de saúde.<sup>143</sup>

No Brasil, a barreira financeira implica na demora do atendimento (18,1%) e as barreiras geográficas (12,7%), foram referidas como as principais dificuldades para o acesso aos serviços de saúde em 2005 e isso ainda é nossa realidade. Essas barreiras têm demonstrado claramente quando observamos em campo a irregularidade dos serviços, a falta de manutenção das estruturas e gestão continuada para as ações de saúde.<sup>97,144,145</sup>

O padrão da distribuição espacial dos marcadores sorológicos anti\_HBc, por Polos Base, na população estudada, evidencia Polos mais distantes que podem ser considerados de alta endemicidade por apresentarem um percentual acima de 40%; de acordo com o trabalho da Alter 2003. Observando os resultados desse trabalho não podemos afirmar que a intensidade da infecção pelo HBV esteja aumentando ou diminuindo; porém, a irregularidade das aplicações das doses de vacina HB e as notificações parece estar implicada como um importante fator na análise dos resultados da distribuição do HBV. A dificuldade de acesso aos serviços de saúde e, conseqüentemente a falta de diagnóstico dos casos de hepatites B em toda a



população que habitam nesta região também demonstrou influenciar neste resultado.

A distribuição Espacial das doses de vacina para a hepatite B entre aqueles poucos que tomaram mais que três doses sugerem dificuldades de acesso em alguns PB, já que elas são aplicadas na população em três idas a esse Polo; dificultando a imunidade, posto que esses imunobiológicos demandam revacinação anual. Os resultados mostram um grande percentual de crianças cuja vacinação anual contra o HBV não foi realizada corroborando com outro achado em estudo nessa população.<sup>137</sup>

Observamos, em visita realizada ao Dsei-ARN em 2015, algumas situações importantes que merecem serem refletidas para um melhor desempenho das ações de promoção em saúde que poderiam ser desenvolvidas pela gestão local, estadual e central. Dos 19 polos, 12 deles são contemplados com a questão bolsa família, perfazendo um total de 262 indígenas favorecidos com o programa; esse programa do governo, um dos programas sociais mais conhecidos em todo o Brasil, pela sua capacidade de diminuir a desigualdade social tão latente no país e pela sua ampla expansão, requer um olhar sobre a situação dos índios que vinham todos mês a cidade para buscar seus benefícios; eles ficavam acampados a margem do rio Negro esperando o dia do pagamento e, nessa situação, adquiriam bebidas alcólicas e outras formas de fragilidade que favoreciam mudanças de comportamento, aumentando os riscos de saúde; os registros com informações necessárias para atuar nas ações de vacinação acabam sendo fragmentados pelas múltiplas formas de registro; corroborando a fragilidade do modelo assistencial para populações específicas e nos coloca diante de um desafio de superar a fragilidade assistencial em saúde para as áreas remotas.

Neste estudo, verificou-se que o cenário apresentado mostra a complexidade do tema sobre o vírus da hepatite B, a dificuldade operacional para desenvolver ações e protocolos do Programa Nacional das Hepatites Virais; sustentando a necessidade de novas pesquisas para o HBV.

As limitações e vantagens do estudo mostraram pontos fortes e fracos que foram observados. O grande número de indígenas, a ampla faixa etária (meses até 95 anos de idade), e o número de gestantes (n = 386) foram pontos fortes no estudo. Por outro lado, os dados secundários analisados neste estudo, derivados da

amostragem sob demanda, constituíam uma grande limitação, uma vez que não se baseiam na população e não representam necessariamente a região, grupos étnicos ou aldeias indígenas individuais.

Além disso, também foi observado que as coberturas se mostraram baixas, para crianças menores de um ano para a vacina HB, naquelas que apresentaram o cartão de vacina, cujo marcador sorológico se manteve insatisfatória para aqueles que apresentaram o anti-HBs<sup>+</sup> com o anti-HBc e HBsAg negativos. Já para a aqueles que não apresentaram registro de vacinação as coberturas alcançadas foi expressa; porém, a variação, independente de registro de vacinação contra o vírus HB, foi de coberturas muito baixas, em crianças menores de ano. São resultados sugestivos de baixa qualidade do registro de população, particularmente das equipes de saúde, talvez pela grande rotatividade dos recursos humanos e/ou dificuldades em se ter registros nestas áreas de difícil acesso. Tal situação é fruto das condições de acesso e falta de estrutura para disponibilidade dessas informações das áreas indígenas. Ainda assim, os registros do DSEI Alto Rio Negro se mostraram mais confiáveis que os do município, para esta faixa etária. Para as crianças indígenas observou-se que, apesar das coberturas vacinais baixas no primeiro ano de vida, há um esforço para completar o esquema vacinal, obtendo-se coberturas crescentes até completar o esquema vacinal, à medida que essa população residual – não vacinada no período preconizado no primeiro ano de vida – se aproxima dos cinco anos de idade. O declínio para se obter as coberturas satisfatórias foi atribuído a problemas operacionais, de acesso geográfico, de falta de infraestrutura e de custeio das ações do DSEI, que geram descontinuidade nas ações de assistência pelas equipes de saúde.

As ações de vacinação no DSEI evidenciaram preocupação com as condições de trabalho e com o alcance de metas das coberturas vacinais, além de monitoramento periódico desses resultados, permitindo identificar necessidades de intensificação em microrregiões que estão com maior susceptibilidade nos casos de hepatite B. A necessidade de qualificação das equipes de saúde para testes rápidos e fluxo de encaminhamento, de acordo com o protocolo recomendado pelo Programa da Hepatites Virais do Ministério da Saúde – MS, e, avaliações mais regulares e consistentes dos resultados globais alcançados; a sobrecarga dos profissionais, que são obrigados a desenvolver diversas atividades simultâneas às

de vacinação também foi um outro fator observado. Nas idas recentes ao Dsei do Alto Rio Negro foi referido um problema recorrentemente, como a falta de meios de deslocamento para as aldeias, o que limita a interiorização das equipes e termina por priorizar os atendimentos emergências em detrimento da prevenção. (Fluxo de vacinação no PB em anexo).

Os povos indígenas vivem em condições de vulnerabilidade e isto tende a se agravar para o grupo de crianças menores de 1 ano, as quais não estão usufruindo devidamente dos avanços técnicos garantidos pelo esquema vacinal da hepatite B para reduzir as complicações dessas doenças imunopreveníveis. Observamos que foram feitas medidas, visando à melhoria das coberturas vacinais nas rotinas de atenção básica indígena na cidade de São Gabriel da Cachoeira, como a implantação do censo vacinal na sede do município. No DSEI, o uso do censo vacinal mostrou-se o elemento diferenciador que têm permitido dimensionar as coberturas alcançadas. Na área indígena, os profissionais enfrentam difíceis condições de operacionalização dessas ações, uma grande sobrecarga logística, e uma multiplicidade de procedimentos de atenção primária à saúde também sob sua responsabilidade, gerando um processo de trabalho com mais risco a falha e esgotamento.

Assim, recomenda-se que os gestores Federal, Estadual, Municipais e do Dsei do ARN priorizem as ações de vacinação rotineiras; com qualidade e realizadas no tempo adequado. Além disto, verificar a infraestrutura da rede de frio, em especial a sala de vacina para atender com maior efetividade a comunidade indígena nas ações de vacinação realizadas nos Polo Base.

Em associação com os achados e a prevalência da Hepatite B em áreas endêmicas e remotas, acreditamos que só será reduzida com a participação e integração dos índios e os agentes indígenas de saúde com envolvimento das instituições governamentais e não governamentais que estejam no município; além disso, o trabalho deve ser voltado a programas que priorizem investimentos para as comunidades indígenas de difícil acesso.

## 7 CONCLUSÕES

### 7.1 Prevalência e infecção

- ✓ A prevalência de exposição ao HBV foi considerada intermediária e variou entre os Polos Base, com maior identificação em Patos, Carurú do Waupés e Yauaretê; esses polos apresentaram maior detecção do anti-HBc; certamente pela localização de maior contato com outros grupos étnicos e uma maior circulação do HBV.
- ✓ 16 mulheres foram identificadas com HBsAg e cinco estavam grávidas; aumentando o risco da transmissão vertical.
- ✓ O anti-HBc isolado foi detectado em 39% da população participante do estudo, com maior prevalência nas mulheres.
- ✓ O anti-HBc aumentou com a idade, variando de 2,8 a 82,5% para os maiores de 50 anos, mostrando a mudança no perfil da idade pela infecção HBV em grupos sabidamente não contemplados com a vacina do HB ao nascer.

### 7.2. Vacinação para HB

- ✓ Entre os participantes identificados 18,1% eram susceptíveis à infecção pelo HBV (negativo para os três marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc e anti-HBs); mostrando possível ausência de vacinação ou redução de anticorpos anti-HBs pós vacina HB.
- ✓ 73% dos susceptíveis tinham menos de 20 anos de idade e 45% residiam no Polo Base de Patos. Sugerindo ações de monitoramento e prevenção mais continua e busca da participação da comunidade local, otimizando as doses da vacina HB a serem aplicadas.
- ✓ Os menores de 11 anos representavam o grupo com maior probabilidade de receberem a primeira dose da vacina HBV antes de dois meses; mostrando um melhor desempenho nas ações de imunização desde a implantação.
- ✓ Foi observado que a resposta vacinal foi mais eficiente quando administrada antes dos dois meses de idade.
- ✓ Com base nos dados apresentados, é possível inferir que as baixas coberturas vacinais encontradas na população refletem no aumento dos casos e exposição do HBV;

- ✓ A cobertura vacinal ainda é um desafio na comunidade indígena por se tratar de populações específicas e viverem em área de difícil acesso como encontrada no município de São Gabriel da Cachoeira, Amazônia Brasil.

### **7.3. Distribuição espacial**

- ✓ Os Polos Bases localizados mais oeste do município apresentaram o maior número dos casos de exposição, proteção e susceptibilidade. Talvez pela localização geográfica, próximo à fronteira, favorecendo contato com outros grupos, influencia nas práticas culturais; é possível inferir que a área mais oeste apresenta a chance do risco da infecção pelo HBV.
- ✓ Os Polos Bases de Taracua, Tucumã e Caruru do Waupês apresentaram prevalência intermediária, e os PB Estrada, Ilha das Flores, Itapereira, Médio Waupês, Pari-Cachoeira e São José II com alta prevalência; indicando que a localização mais oeste do município de São Gabriel da Cachoeira, onde apresenta maior dinâmica de contato com outros grupos étnicos, seja um dos fatores de risco para o contato com o HBV.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo poderá contribuir para alcançar a equidade em Saúde no Brasil porque vai ao encontro das ações prioritárias do setor saúde organizado pela OMS e por apresentar dados com detecção precoce, mapeamento dos casos e perfil da imunização pós vacina HB; essas ferramentas podem chegar a todos que delas necessitam para combater o HBV; poderão garantir que esses povos, localizados em áreas remotas, tenham acesso as vacinas contra HB, evitando assim, que muitas dessas pessoas desenvolvam complicações como cirrose e câncer de fígado, o que dificultaria e inviabilizaria o trabalho no campo. As perspectivas para a continuação desse trabalho está intrinsicamente ligado a futuros projetos integrados com o envolvimento do Programas Nacional de Hepatite Virais e Imunização, a Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde do Brasil; bem como o Dsei-ARN, a Secretaria Estadual da Amazonas, Secretaria Municipal de São Gabriel da Cachoeira e o Exército Brasileiro.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schimid R. History of viral hepatitis: a tale of dogmas and misinterpretations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16(7):718-722.
2. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al, editors. *Fields virology.* 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001. p. 2971-3036.
3. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977; 197(4298):17-25.
4. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Annals of Internal Medicine* 1967; 66(5):924-931.
5. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich A. A "new" antingen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191:541-546.
6. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particules in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970; 1:695-698.
7. Maccallum FO. Homologous serum hepatitis. *Proc R Soc Med.* 1946; 39(10):655-657.
8. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard M. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res.* 2016; 2:163-186.
9. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Annals of Internal Medicine* 1972; 77(5):691-699.
10. Blumberg BS, Larouze B, London WT, Werner B, Hesser JE, Millman I, et al. The relation of infection with the hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *The American Journal of Pathology* 1975; 81(3):669-682.
11. Prince AM, Szmuness W, Michon J, Demaille J, Diebolt G, Linhard J, et al. A case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 1975; 16(3):376-383.
12. Blumberg BS, Millman I. Vaccine against viral hepatitis and process. *Google Patents.* 1972 e Buynak EB, Roehm RR, Tytell AA, Bertland AU 2nd, Lampson GP, Hilleman MR. Vaccine against human hepatitis B. *JAMA* 1976; 235(26):2832-2834.
13. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *Am J Med Sci.* 1975; 270(2):395-399.
14. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012; 142(6):1360-1368.

15. Suh A, Brosius J, Schmitz J, Kriegs JO. The genome of a Mesozoic paleovirus reveals the evolution of hepatitis B viruses. *Nature communications* 2013; 4:1791.
16. Paraskevis D, Magiorkinis G, Magiorkinis E, Ho SY, Belshaw R, Allain JP, et al. Dating the origin and dispersal of hepatitis B virus infection in humans and primates. *Hepatology* 2013; 57(3):908-916.
17. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386:1546-55.
18. Souto FJ, Fontes CJ, Gaspar AM, Lyra LG. Hepatitis B virus infection in immigrants to the southern Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998; 92:282-284
19. El-Zayadi AR, Badran HM, Barakat EM, Attia Mel-D, Shawky S, Mohamed MK, et al. Hepatocellular carcinoma in Egypt: a single center study over a decade. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:5193-198.
20. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005; 25:143-154.
21. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(14):1486-1500.
22. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009; 3: 334-342
23. Hepatitis B virus. In: Jilbert AR, Mason WS. *Encyclopedia of Life Sciences.* New Jersey: Wiley; 2002. p. 1-9.
24. Baumert TF, Thimme R, Von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(1):82-90.
25. Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; 21:4626-4649.
26. Chang MH. Hepatitis B infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(3):160-167.
27. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J.* 2013; 10:239.
28. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000; 31(5):1037-1044.
29. Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5671-5679.
30. Wen WH, Chen HL, Ni YH, et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology* 2011; 53:429-436.



31. Campos MS, Schinonni MI, Freire SM. Clinical manifestations of Hepatitis B: its association with serum profile of cytokine genetic polymorphism Rev Ciênc Méd Biol. 2013; 12(Special):501-505.
32. Crispim MAE, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MMA, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. BMC Infect Dis. 2014; 14:94.
33. Brichler S, Lagathu G, Chekaraou MA, Le Gal F, Edouard A, Dény P, et al. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. J Gen Virol. 2013; 94 (Part 10):2318-2329.
34. Mello FCA, Souto FJD, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HSM, Franz HCF, et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. BMC Microbiol. 2007; 7:103.
35. Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications and corrections. Infect Genet Evol. 2013; 16: 355-361.
36. Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. Arch Dis Child 2016; 0:1-5.
37. Hepatites virais. CID 10: B15 (Hepatite A); B16 (Hepatite B); B17.1 (Hepatite C); B17.8 (Hepatite D); B17.2 (Hepatite E). In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 409-433.
38. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2011; 26(4):628-638.
39. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006; 43(2 Suppl. 1):S173–S181.
40. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. Antiviral Research 2015; 121:47-58.
41. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. Journal of Hepatology 2014; 61(6):1407-1417.
42. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Hepatology 1988; 8(3):493-496.
43. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. The New England Journal of Medicine 2004; 350(11):1118-1129
44. Bouchard MJ, Navas-Martin S. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: lessons learned and future challenges. Cancer Letters 2011; 305(2):123-143.
45. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of VHB-related hepatocarcinogenesis. Journal of Hepatology 2010; 52(4):594-604.

46. Bouchard MJ, Navas-Martin S. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: lessons learned and future challenges. *Cancer Letters* 2011; 305(2):123-143.
47. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of VHB-related hepatocarcinogenesis. *Journal of Hepatology* 2010; 52(4):594-604.
48. Glebe D, König A. Molecular virology of hepatitis B virus and targets for antiviral intervention. *Intervirology* 2014; 57(3-4):134-140.
49. Bowden S. Serological and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2006; 26(2): 97-103.
50. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34:204-206.
51. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001; 34:194-203.
52. Datta S, Chatterjee S, Veer V. Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B Virus. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40):14615-14625.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite b e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância. Prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do hiv/aids e das hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 131 p.
55. Testoni B, Durantel D, Zoulim F. Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver International* 2017; 37(Suppl. 1):33-39.
56. Cheng PN, Liu WC, Tsai HW, Wu IC, Chang TT, Young KC. Association of intrahepatic cccDNA reduction with the improvement of liver histology in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents. *Journal of Medical Virology* 2011; 83(4):602-607.
57. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology.* 2009; 49(5 Suppl):S174-S184.
58. Yang HC, Kao JH. Viral hepatitis. VHB cure--can we pin our hopes on immunotherapy? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015; 12(3):129-131.
59. Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: can we clear the virus and prevent drug resistance? *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2004; 15(6):299-305.
60. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: role of hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl 3):S574-S578.

61. Sherlock S. Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 1990; (8 Suppl):S6-S23.
62. Organização Mundial de Gastroenterologia. Guia prática da OMGE: Hepatite B. Milwaukee: OMGE; 2008.
63. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST: Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30:2212-2219.
64. Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15:1356-1361.
65. Zhang C, Zhong Y, Guo L. Strategies to prevent hepatitis B virus infection in China: immunization, screening, and standard medical practices. *Biosci Trends* 2013; 7:7-12.
66. Brasil. Ministério da Saúde. IST-Aids e Hepatites Virais. Hepatites virais em números. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatites-virais-em-numeros>.
67. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
68. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-2128.
69. World Health Organization. *Global health sector strategies on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis.* Geneva: WHO; 2016.
70. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388:1081-1088.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais: desafios para o período 2011-2012. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas\\_hepatites.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Metas_hepatites.pdf)
72. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J. Hepatol.* 2003; 39:S64-S69.
73. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden and vaccine prevention. *J Clin Virol.* 2005; 34: S1-S3.
74. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos epidemiológicos e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004; 7(4):473-487.
75. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B vírus infection. *Int J Med Sci.* 2005; 2(1):50-57.
76. Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico* 2016; 5(01).

77. Pereira LM, Ximenes RA, Moreira RC, Braga MC, Montarroyos UR. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Recife: Universidade de Pernambuco; 2010.
78. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016; 49(1):11-23.
79. Braga WSM, Castilho MC, Borges FG, Leão JRT, Martinho ACS, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(6):691-695.
80. Hoz F, Perez L, Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B vírus infection and effectiveness. *Int J Infect Dis.* 2008 Mar;12(2):183-189.
81. Park NH, Chung YH, Lee HS. Impacts of Vaccination on Hepatitis B Viral Infections in Korea over a 25-Year Period. *Intervirology* 2010; 53:20-28.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 176 p.
83. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização. Manual de vacinação para os povos indígenas. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 35 p.
85. World Health Organization. Preventing mother-to-child transmission of Hepatitis B. Operational field guidelines for delivery of the birth dose of Hepatitis B vaccine. Manila, Philippines: WHO; 2006.
86. Sutanto A, Suarnawa IM, Nelson CM Stewart T, Soewarso TI. Home delivery of heat-stable vaccines in Indonesia: outreach immunization with a prefilled single-use injection device. *Bull World Health Organization* 1999; 77:119-126.
87. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>
88. Brasil. Fundação Nacional do Índio. Relatório: Vigilância em Saúde Indígena: dados e indicadores selecionados, 2010. Brasília: DESAI; 2010.
89. Serafim MG. Situação de saúde da criança indígena no Brasil. In: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de atenção à saúde da criança indígena brasileira. Brasília: Funasa; 2004. p. 23-32.
90. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de atenção à saúde da criança indígena brasileira. Brasília: Funasa; 2004.
91. Weis B. Povos indígenas do Rio Negro denunciam colapso do serviço de saúde nas aldeias, Povos Indígenas no Brasil. ISA-Socioambiental.org [Internet]. Disponível em: <https://pib.socioambiental.org/es/noticias?id=15976>

92. Brasil. Programa Nacional de Imunizações - 30 anos. Secretaria de Vigilância a Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, 2003.
93. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. 100 anos de Saúde Pública: a visão da Funasa. Brasília: FUNASA; 2004.
94. Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA, Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da Poliomielite à reintrodução da Cólera. Informe Epidemiológico do SUS 1999; 8(3):5-47.
95. Guimarães TMR, et al. Impacto das ações de imunização pelo Programa Saúde da Família na mortalidade infantil por doenças evitáveis em Olinda, Pernambuco, Brasil. Cad. Saúde Pública 2009; 25(4):868-876.
96. Basta PC, et al. Epidemiologic aspects of tuberculosis in the Suruí Indians, Brazilian Amazon. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2004; 37(4):338-342.
97. Coimbra Jr. CEA. O Sarampo entre sociedades indígenas brasileiras e algumas considerações sobre a prática da saúde pública entre estas populações. Cad. Saúde Pública 1987; 3(1):22-37.
98. Garnelo L. Aspectos socioculturais de vacinação em área indígena. História, Ciências, Saúde – Manguinhos 2011; 18(1):175-190.
99. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) e delta (VHD) em sete grupos indígenas dos estados do Amazonas. Rev Soc Bras Med Trop. 2001; 34:349-355.
100. Nunes HM, et al. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil Cad. Saúde Pública 2007; 23(11):2756-2766.
101. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. Brasília: Departamento de Saúde Indígena; 2000.
102. Athias R, Machado M. A saúde indígena no processo de implantação dos Distritos Sanitários: temas críticos e propostas para um diálogo interdisciplinar. Cad. Saúde Pública 2001; 17(2):425-431.
103. Santos RV. et al. Saúde dos Povos Indígenas e Políticas Públicas de Saúde no Brasil. In: Giovanella L, Escorel S, Lobeto L, Noronha J, Carvalho AI, organizadores. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, CEBES; 2008. p. 1035-1054.
104. Azevedo MM. Urbanização e migração da área de São Gabriel da Cachoeira, Amazonas. Anais do XV Encontro Nacional de Estudos Populacionais, ABEP; 18-22 set. 2006; Caxambu, MG. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Estudos Populacionais; 2006.
105. Oliveira N, Machado M, Argentino S, Athias R. Considerações sobre a saúde das populações indígenas do Rio Negro. São Paulo: Associação Saúde Sem Limites; 1997.

106. Federação das Organizações Indígenas do Rio Negro. Ofício n° FOIRN Convênio 1335/04, 17 jun. 2005. [acesso em: 29 abr. 2013]. Disponível em: [www.socioambiental.org/nsa/doc/17062005.html](http://www.socioambiental.org/nsa/doc/17062005.html)
107. Oliveira N, Machado M, Argentino S, Athias R. Considerações sobre a saúde das populações indígenas do Rio Negro. São Paulo: Associação Saúde Sem Limites; 1997.
108. Fundação Nacional do Índio (Brasil). Relatório: Vigilância em Saúde Indígena: dados e indicadores selecionados, 2010. Brasília: DESAI; 2010.
109. Mendes EV. Distrito Sanitário: o processo social de mudança das práticas sanitárias do SUS. São Paulo: Hucitec; 1995.
110. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e hepatite Delta (VHD) em Lábrea, rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2004; 13:35-46.
111. Souto FJD. Hepatitis B and the human migratory movements in the State of Mato Grosso, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004; 37 (Supl. II):63-68.
112. Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent hbv infection? *Emerg Microbes Infect.* 2015; 4(5):e30.
113. Stroffolini T, Esvan R, Biliotti E, Sagnelli E, Gaeta GB, Almasio PL. Gender differences in chronic hbsag carriers in italy: evidence for the independent role of male sex in severity of liver disease. *J Med Virol.* 2015; 87(11):1899-1903.
114. Lewis-Ximenez LL, Ó KMR, Ginuino CF, Silva JC, Schatzmayr HG, Stuver S, et al. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health* 2002; 2:26.
115. Souza FO, Freitas PSP, Araújo TM, Gomes MR. Vacinação contra hepatite B e Anti-HBS entre trabalhadores da saúde. *Cad. Saúde Coletiva* 2015; 23 (2):172-179.
116. Pinto LAM. Imunização nos primeiros anos de vida: as vacinas do Programa Nacional de Imunização. *Rev. Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2007; 6:19-33.
117. Organização Mundial da Saúde. Organização Panamericana de Saúde. Semana de vacinação nas Américas 2015. Disponível em: [http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com\\_content&view=article&id=284:semana-de-vacinacao-nas-americas-2015&Itemid=183](http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=284:semana-de-vacinacao-nas-americas-2015&Itemid=183)
118. World Health Organization. Immunization summary: a statistical reference containing data through 2013. Geneva: WHO; 2014.
119. Introduction of a hepatitis B vaccine into the national routine immunization programme of Japan. *Lancet* 2016; 16:1325.
120. Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. *Jama* 2013; 310(9):976.

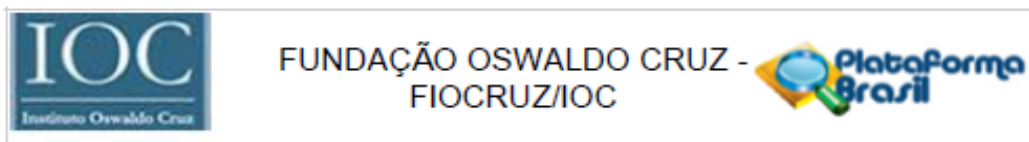
121. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto Nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. Diário Oficial da União 13 ago. 1976, Seção 1, p. 10731.
122. Assunção AA, Araújo TM, Ribeiro RBN, Oliveira SVS. Vacinação contra hepatite B e exposição ocupacional no setor saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Saúde Pública* 2012; 46(4):665-673.
123. Martins AMEBL, Barreto, SM. Vacinação contra a hepatite B entre cirurgiões dentistas. *Rev Saúde Pública* 2003; 37: 333-338.
124. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24(5):1130-1140.
125. World health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis: 2016-2021: Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO; 2016. 53 p.
126. Li H, Li GJ, Chen QY, Fang ZL, Wang XY, Tan C, et al. Long-term effectiveness of plasma-derived hepatitis B vaccine 22–28 years after immunization in a hepatitis B virus endemic rural area: is an adult booster dose needed? *Epidemiol Infect.* 2017; 145(5):887-894.
127. Gilca V, Serres G, Boulianne N, Murphy D, Ouakki M, Wals P, et al. Long-term persistence of immunity after vaccination of pre-adolescents with low doses of a recombinant hepatitis B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9(8):1685-1690.
128. Chaves SS, et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine* 2012; 30(9):1644-1649.
129. Chaouch H, et al. Impact and long-term protection of Hepatitis B vaccination: 17 years after universal Hepatitis B vaccination in Tunisia. *Epidemiol Infect.* 2016; 144:3365-3375.
130. Bagheri-Jamebozorgi M, et al. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(12):3731-3736.
131. Bialek SR, et al. Persistence of protection against hepatitis b virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis b vaccine beginning at birth a 15-year followup study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:881-885.
132. Cowie B. Markers of hepatitis B virus infection and immunity in Victoria, Australia, 1995 to 2005. *Aust N Z J Public Health* 2010; 34(1):72-78.
133. Milne A, Dimitrakakis M, Allwood Geoffrey, Lucas R, Moyes C, et al. Immunogenicity of low doses of hepatitis B Vaccine in children: a study in 650 New Zealand children. *J Medical Virology* 1987; 23:401-405.

134. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14(11):1019-1027.
135. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger I, Auerbach SB, Williams IT. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis b vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(10):881-885.
136. Faria HX, Araújo MD. Uma perspectiva de análise sobre o processo de trabalho em saúde: produção do cuidado e produção de sujeitos. *Saúde Soc.* 2010; 19(2):429-439.
137. Aguiar AP. Cobertura vacinal das crianças menores de 5 anos no município de São Gabriel da Cachoeira, AM 2004-2009. Manaus: Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Amazonas; 2011.
138. Merhy EE. Saúde: cartografia do trabalho vivo. São Paulo: Hucitec; 2002.
139. Peitter PC. Condiciones de vida, situación de la salud y disponibilidad de servicios de salud en la frontera de Brasil: un enfoque geográfico. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23(Supl.2):S237-S250.
140. Peitter PC, Franco VC, Gracie R, Xavier DR, Suárez-Mutis MC. Situação da malária na tríplice fronteira entre Brasil, Colômbia e Peru. *Cad. Saúde Pública* 2013; 29(12):2497-2512.
141. Suárez-Mutis MC, Mora CM, Pilar Pérez L, Peitter PC. Interacciones transfronterizas y salud en la frontera Brasil-Colombia-Perú. *Mundo Amazônico* 2010; 1:243-266.
142. Nogueira RJ, Peitter P, Ribeiro MAC. Mobilidade da população e fluxos econômicos. In: Iñiguez Rojas LB, Toledo LM. Espaço & doença: um olhar sobre o Amazonas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1997. p. 1.5.1-1.5.6.
143. Frazão P, Marques DSC. Influência de agentes comunitários de saúde na percepção de mulheres e mães sobre conhecimentos de saúde bucal. *Cienc Saude Coletiva* 2006; 11(1):131-144.
144. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Acesso e Utilização de Serviços de Saúde 2003. Rio de Janeiro: Centro de Documentação, IBGE; 2005.
145. Cohen-Carneiro F. condição de saúde bucal em populações ribeirinhas no Estado do Amazonas: estudo de caso. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2009.



## 10 ANEXOS

### 10.1 Parecer Comitê de Ética



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil de imunização e marcadores sorológicos de Hepatite B na população indígena do Alto Rio Negro.

**Pesquisador:** ANA ISABEL COELHO DIAS DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 06226313.0.0000.5248

**Instituição Proponente:** Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC

**Patrocinador Principal:** Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 775.736

**Data da Relatoria:** 12/08/2014

##### Apresentação do Projeto:

O município de São Gabriel da Cachoeira (AM) testemunha o crescimento desordenado de sua cidade-sede e demais aglomerados urbanos. Deste processo surge uma série de problemas sociais, econômicos e ambientais que atinge, em especial, a população indígena jovem<sup>19</sup>. Parte do problema reside no êxodo rural das populações em busca de oportunidades de estudo e trabalho não sendo um fenômeno que atinge apenas a cidade de São Gabriel da Cachoeira, mas todos os centros distritais do município, provocando impactos semelhantes sobre a saúde da população e o meio ambiente. Os projetos-piloto desenvolvidos pela Federação das Organizações Indígenas do Rio Negro (FOIRN) e pelo Instituto Sócio-Ambiental (ISA) buscam reverter essa tendência conjugando ações nas áreas de segurança alimentar, geração de renda, educação indígena, saúde, fortalecimento organizacional e na afirmação das culturas indígenas. A região do rio Negro possui cinco terras indígenas, que foram demarcadas e homologadas pela Sexta Assembléia Geral da Fundação das Organizações Indígenas do Rio Negro (FOIRN) em 1998 (Instituto Socioambiental/ISA, 2006) com uma dimensão de aproximadamente 109.000 km<sup>2</sup>, cujo território é o terceiro maior do país<sup>5</sup>. Nestas terras habitam aproximadamente 23.000 indígenas, de 23 etnias diferentes, distribuídos em 520 aldeias ao longo do Rio Negro e seus afluentes, caracterizando a região como sendo a que tem o maior povo indígena do país. A população alvo

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

Continuação do Parecer: 775.736

do presente estudo está composta por todos os moradores das aldeias indígenas do Município São Gabriel da Cachoeira. Os Distritos Sanitários foram implantados no Brasil a partir de 1987; começando pelo Distrito da área Yanonami; posteriormente foram sendo implantados outros de acordo com as formações das equipes, gestores e parcerias iniciadas com as ONGs; a região do Alto Rio Negro possui características bastante peculiares quanto aos povos indígenas que ali habitam - tais como a extensão territorial e as dificuldades de acesso às comunidades indígenas, apresentando-se como grande desafio à elaboração de uma proposta de Distrito Sanitário adequada a esse território. O DSEI Alto Rio Negro foi fruto de intenso trabalho de articulação interinstitucional, que se vem consolidando desde 1997, a partir da II Conferência Municipal de Saúde, e é localizado na região noroeste do Amazonas; fazendo divisa com a Colômbia e com parte da Venezuela. O distrito é responsável pelo atendimento de 28.074 índios, concentrados em sua maioria no município de São Gabriel da Cachoeira, com etnia predominante Baré e outras etnias. Em 2007 e 2008 foram relatados pela equipe de saúde local ao Laboratório das Hepatites Virais - LRHV da Fundação Oswaldo Cruz, dois óbitos por hepatite fulminante e um caso de sífilis congênita recentemente entre esta população, o que alarmou os responsáveis e levou a buscar uma solução junto ao LRHV para prevenir a ocorrência de novos casos. Outro problema grave relatado pela equipe de saúde foi a dificuldade no acesso a exames sorológicos, devido a distância e qualidade de conservação de sangue coletado, impossibilitando qualquer ação mais específica e imediata. As intervenções assistenciais foram realizadas na expedição e os resultados foram entregues a comunidade em tempo hábil para contribuir para a melhoria da saúde da população indígena. O programa Brasil sem Miséria pretende romper barreiras sociais, políticas, econômicas e culturais que segregam pessoas e regiões. Por outro lado, existe precariedade dos dados sobre o perfil de imunização em geral, e da hepatite B em particular, das comunidades indígenas assistidas pela equipe médica do DSEI-RN. O Laboratório de Referência Nacional para as Hepatites Virais - LRNHV/Fiocruz realizou ações assistenciais no município a pedido do DSEI-RN que envolveram Testes rápido, coleta de sangue, exames sorológicos no Laboratório de Referência para as Hepatites Virais, orientação a equipe de trabalho e capacitação dos técnicos. Os resultados obtidos das coletas de sangue e testes rápidos na ocasião das expedições realizadas pelo LRNHV junto com os dados da vacinação realizada pelo DSEI-RN faz com que o estudo proposto venha ao encontro do plano Brasil sem Miséria, de forma a contribuir para a elaboração de alternativas de superação das desigualdades sociais e étnicas; bem como subsidiar políticas públicas de saúde em promoção, prevenção e tratamento da hepatite B em áreas remotas do Brasil.

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

Página 02 de 05

Continuação do Parecer: 775.736

Dados do Laboratório Nacional de Referência para as Hepatites virais (LRHNV) do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, no Rio de Janeiro. Essas informações foram coletadas durante expedições para prestação de serviços assistenciais que ocorreram nos anos de 2007 e 2008 a pedido do DSEI-RN. Simultaneamente foram coletadas amostras de sangue que foram processadas para estudo de marcadores sorológicos para infecção com o vírus da hepatite B e delta, cujos resultados foram entregues ao DSEI-RN. Nos indivíduos que foram positivos na sorologia foram realizados adicionalmente os seguintes testes: Carga viral de HBV, anti-HCV e anti-HAV total. Em total foram coletadas e processadas aproximadamente 2000 amostras cujo análise epidemiológico ainda precisa ser realizado.

**Critério de Inclusão:**

Funcionários da Equipe de Saúde do Distrito Especial Indígena – DSEI e do Município de São Gabriel da Cachoeira responsável pela Rede de Frios.

**Critério de Exclusão:**

Funcionários do Distrito Especial Indígena – DSEI e do Município de São Gabriel da Cachoeira que não trabalham na Rede de Frios no momento da aplicação do questionário.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:**

As pessoas vacinadas com as doses recomendadas pelo PNI estão sendo efetivamente imunizadas após completar o esquema vacinal recomendado pelo PNI para povos indígenas?

**Objetivo Primário:**

Determinar os fatores que influenciam a infecção pelo vírus da hepatite B e avaliar a eficácia da imunização entre os povos indígenas do município de São Gabriel da Cachoeira, Alto rio Negro, Amazonas.

**Objetivo Secundário:**

- Verificar a prevalência de exposição da Hepatite B e Delta na população-alvo do estudo;
- Identificar o perfil de imunização para o vírus da hepatite B na população alvo de estudo;
- Correlacionar as características demográficas, espaciais e do acesso aos serviços de saúde com o

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

Continuação do Parecer: 775.736

perfil de imunização e a prevalência da exposição a hepatite B dos indivíduos da área de estudo;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os possíveis riscos e desconforto serão do constrangimento ao responderem o questionário; para evitar tal situação os nomes ou qualquer tipo de identificação serão preservados a identidade, integridade e dignidade para os participantes do estudo da pesquisa.

**Benefícios:**

O resultado deste trabalho permitirá uma Política mais adequada e qualidade da Vacina para Hepatite B para grupos que vivem em área de difícil acesso.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está suficientemente claro em seus propósitos e devidamente fundamentado. Nessa segunda versão do projeto, a pesquisadora responsável incluiu os documentos solicitados no primeiro parecer e respondeu às pendências listadas no parecer consubstanciado de número 720.348, datado de 16 de julho de 2014. Não haverá participação direta de população indígena nesse estudo. O questionário será respondido pelos funcionários do DSEI.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados a folha de rosto, projeto de pesquisa, cronograma atualizado, orçamento da pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido.

**Recomendações:**

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.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), em sua 196ª Reunião Ordinária, realizada em 26.08.2014, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
Bairro: Manguinhos 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: 775.736

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RIO DE JANEIRO, 02 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**José Henrique da Silva Pilotto**  
**(Coordenador)**

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

## 10.2 Artigos encaminhados para publicação

### ARTIGO 1

#### Hepatitis B in an indigenous region in the Brazilian Amazon Basin

##### ABSTRACT

The present study analyzed demographic characteristics among those exposed to VHB in an indigenous region located in the municipality of São Gabriel da Cachoeira, Alto Rio Negro, state of Amazonas, Brazil. Is an exploratory study conducted to investigate the prevalence of VHB between 2007 and 2008. Were used rapid “on site” tests for screening and obtaining biological specimens. Biological specimens were obtained through blood samples that were processed “on site” for serum specimens and/or for dry blood spots (DBS) on filter paper. Of the 2011 subjects from 194 indigenous villages registered in the database, 1953 had serological or rapid test results for HBsAg testing. Blood draws were performed in 1543/1953 (79.0%) for serological testing, while the remaining 411/1953 were submitted solely to rapid tests for HBsAg detection. VHB infection, confirmed with the detection of HBsAg, was identified in 45/1953 (2.3%) subjects. In this study exposure to VHB ranged from 16 to 70% in the different “Polo Bases”, thus showing a few to have high endemic patterns (>60%). It is worthy of note that, within the “Polo Base” where the two aforementioned fatal cases of fulminant hepatitis occurred, HBsAg was observed in 3.64%.

Key words: Hepatitis, Amerindians, Epidemiology

##### INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO) at least a third (2 billion) of the world’s population was exposed to the hepatitis B virus (VHB), with 350 million being chronic carriers, causing at least 780,000 deaths a year.<sup>1-3</sup> In Brazil, 15% of the population was estimated to be exposed to VHB and 1% are chronic carriers, representing an estimated 2 million infected individuals.<sup>4-6</sup>

The hepatitis B virus is a human hepatotropic pathogen of the *Hepadnaviridae* family and contains a partially double-stranded DNA. VHB is transmitted through percutaneous or mucous membrane contact of blood or body fluids of infected individuals; mother-to-child transmission also occurs, primarily during birth in up to 90% of cases, depending on the mother’s viral status, and is commonly observed in highly endemic countries. The prevalence of VHB varies greatly, with high rates of 15% to 20% observed in Africa, South Asia and China classified as highly endemic regions, where more than 8% are chronic carriers.<sup>7-10</sup>

Even though most VHB infections are asymptomatic, progression to chronic disease is age-related, as children in early childhood have a 90% chance of becoming chronic carriers. Liver disease progression in chronic carriers is determined by many viral and host factors, which may lead to severe outcomes such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma.<sup>11,12</sup> VHB transmission may be prevented through hepatitis B immunization, a recommendation included in the national infant vaccination calendar in over 184 countries worldwide.<sup>13-15</sup>

Brazil, the fifth largest country in the world with an estimated population of almost 200 million has a mixed endemic pattern for VHB, whose prevalence ranges from low (being less than 2% for chronic carriers) to intermediate (chronic carriers 2% to 7%).<sup>16,17</sup> In the 90's high prevalence rates among indigenous populations in the Amazon region were identified, declining to intermediate and low after the introduction of VHB immunization.<sup>18,19</sup> VHB immunization was introduced in Brazil in 1988 in the highly endemic Amazon region, and in 1998 nationally as part of the infant immunization calendar, financed by the government. Indigenous populations represent 0.2% (374,000) of the Brazilian population, which is distributed among 222 ethnic groups, situated in 582 indigenous territories that cover 11% of the nation.<sup>20</sup>

Despite the decline in endemic patterns observed in the Amazon basin and the inclusion of VHB immunization for more than 25 years, birth-dose immunization can be challenging in indigenous areas due to cultural beliefs, and therefore requires further an investigation to evaluate the impact of VHB vaccination in these Brazilian populations situated in remote geographic regions. The present study analyzed demographic characteristics among those exposed to VHB in an indigenous region located in the municipality of *São Gabriel da Cachoeira, Alto Rio Negro*, state of Amazonas, Brazil.

## **METHODS**

### **Type of study**

An exploratory study was conducted to investigate the prevalence of VHB in an indigenous region in the state of Amazonas, Brazil between 2007 and 2008.

### **Geographic location and study population**

The study was carried out in the Rio Negro region, which includes five indigenous territories covering an estimated area of 109,000 km<sup>2</sup>, demarcated by the government in 1998. The region holds the largest indigenous population and is drained by the Rio Negro, a northern tributary of the Amazon River basin. This indigenous reservation harbors 25 ethnic

groups distributed among the 640 indigenous villages along the Rio Negro and its tributaries, and is located within three municipalities, São Gabriel da Cachoeira, Barcelos and Santa Isabel, which together make up the Rio Negro Special Indigenous Sanitary District (DSEI-RN).<sup>21-24</sup> Within the Brazilian Health System (SUS), the DSEIs provide basic health care to the indigenous population, by means of multidisciplinary teams of indigenous health workers, along the lines of the Family Health Program. The DSEIs have "Polo bases", which are the local reference centers providing services to indigenous communities scattered along the rivers.<sup>25</sup>

The indigenous region studied is located in the municipality of São Gabriel da Cachoeira (SGC), in the northeast of the state of Amazonas (AM), Brazil, and bordered by Colombia and Venezuela, with a fluvial distance of 1061 km from the capital, Manaus. The region is surrounded by the Amazon rainforest on all sides and is part of the largest basin of black waters in the world. This extensive territory, combined with a geographic unfavorable topography for travel, represents a major challenge for the implementation of adequate health care proposals by the DSEI-RN.<sup>26, 27</sup> The district is responsible for the health care of 23,250 Amerindians from 23 ethnic groups living in 549 indigenous villages and distributed geographically between 19 health units ("Polos Bases"), which have fluvial access to four different river channels of the Rio Negro. The five "Polo Bases" that border Columbia and Venezuela are adjacent to Brazilian special units of the Brazilian armed forces.

### **Data Source**

The database analyzed was obtained as a result of collaborative efforts between DSEI-RN/SGC/AM and the National Reference Laboratory for Viral Hepatitis (LRNHV) of the Oswaldo Cruz Institute/Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil. Originating from a request by the DSEI-RN in 2006 to obtain serological profiles of the Amerindians living in its district following two fatal cases of fulminant hepatitis B infections in the region, a strategy to collect and test biological specimens for laboratory diagnosis was proposed for remote regions. This strategy introduced performing rapid "on site" tests for screening and obtaining biological specimens. Biological specimens were obtained through blood samples that were processed "on site" for serum specimens and/or for dry blood spots (DBS) on filter paper. Frozen serum and DBS were stored and eventually shipped to the LRNHV for VHB serological testing. In order to obtain these samples and to introduce rapid testing four expeditions were organized between 2007 and 2008; rapid test training and testing were performed with all results delivered to each Amerindian and to the health professionals of the DSEI-RN. Owing to the importance of VHB birth-immunization, pregnant



Amerindians were given priority in this health-care initiative. During the expeditions on-demand sampling was performed in all indigenous villages visited. Individuals with positive results on the rapid test for hepatitis B were submitted to additional blood sampling for further testing. Samples collected were tested for the following hepatitis B serological markers: hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibodies (anti-HBc), and hepatitis B surface antibodies (anti-HBs). Samples positive for HBsAg were further tested for hepatitis B core IgM antibodies (anti-HBc IgM), hepatitis B “e” antigen (HBeAg), hepatitis B “e” antibody, hepatitis D antibodies (anti-HDV), hepatitis C antibodies (anti-HCV), and VHB DNA viral load. VHB vaccination was requested for the individuals that showed susceptibility to VHB infection (negative for all markers). For each sample, secondary data was obtained regarding age, gender, ethnic group, pregnancy status, indigenous village, and “polo base”.

### **Variables analyzed**

The variables analyzed in this study were age, gender, Amerindian status, indigenous village, “Polo Base” and laboratory results. Age was categorized in five groups: 0 to 10, 11 to 20, 21 to 30, 31 to 40, 41 to 50 and over 50 years of age. Interpretation for each serological marker was as follows: HBsAg indicates infection; anti-HBs, indicates recovery and immunity against VHB after previous exposure or immunity following immunization; and anti-HBc indicates ongoing or previous infection. Results for HBsAg in this study were obtained from rapid tests or serological results from serum samples and in those with positive or indeterminate results additional blood samples were requested for further evaluation. The “Polo Base” (PB) was used to verify geographic and site differences.

### **Statistical Analysis**

The chi-squared test was used to identify significant differences between the variables mentioned above and the three major VHB serological markers (HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc).

This study was submitted to and approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz Foundation - CEP/IOC/ Fiocruz and by the National Committee for Ethics in Research (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP) of the Nacional Health Council (CNS). CAAE: 06226313.0.0000.5248.

## RESULTS

Of the 2011 subjects from 194 indigenous villages registered in the database, 1953 had serological or rapid test results for HBsAg testing. There were more women 1181 (60.5%) than men 772 (39.5%), and a sizable number of women (385) were pregnant (32.6%). Ages ranged from 3 days to 95 years (mean  $26.3 \pm 17.4$  years, median 24 years) with 64.3% being under the age of 30. Amerindians represented 96.5% (1886/1953), of whom 65.9% (1287/1953) lived in the vicinity of three “Polo Bases”, Patos, Carurú do Waupés and YauaretëYauarete, their demographic characteristics being summarized in Table 1. Twenty-five ethnic groups were identified with 57.2% being represented by four major ethnic groups, Tukano, Hupda, Tariana and Desana.

Blood draws were performed in 1543/1953 (79.0%) for serological testing, while the remaining 411/1953 were submitted solely to rapid tests for HBsAg detection. Among the 1543 subjects submitted to blood sampling, 1516/1543 were additionally tested for both anti-HBc and anti-HBs, 18 to anti-HBc alone, and 9 to anti-HBs alone, totaling 1533 subjects tested for anti-HBc and 1524 for anti-HBs.

VHB infection, confirmed with the detection of HBsAg, was identified in 45/1953 (2.3%) subjects; 40 being Amerindians and 5 non-Amerindians that worked or lived in indigenous regions. The distribution of HBsAg was similar to that of subjects by “Polo Base”, with 66.7% (30/45) of the VHB cases identified in Patos, Carurú do Waupés and YauaretëYauarete. The majorities (64.4%), of the infected subjects were males (29/45) and among the 16/45 infected females five were pregnant. Residual serum for further testing among the VHB-infected subjects was available for 35/45; of these, 2 were HBeAg positive, 2 anti-delta positive and 14 had detectable VHB DNA. No samples were positive for anti-HBc IgM or anti-HCV.

Anti-HBc was detected in 605/1533 (39.5%) subjects, 56.0% (339/605) being men, 75.2% (455/605) located within the three major “Polo Bases”, Patos, Carurú do Waupés and YauaretëYauarete, and 64.6% (391/605) represented by the four ethnic groups mentioned above. The prevalence of anti-HBc increased with age, varying from 2.8%, among those under 11 years of age, to 82.5%, for those over 50 ( $p < 0.001$ ).

Anti-HBs was positive in 1178/1524 (77.3%) subjects. In these, the following anti-HBc profile was identified: 651 negative, 520 positive, and 7 unknown. Anti-HBs positivity was greatest among the first two age groups. However, when anti-HBs and anti-HBc were analyzed together, an increase in frequency was observed among those over 20 years of age. In contrast,

higher frequencies of anti-HBs-positive/anti-HBc-negative serological profiles were observed in the younger age groups.

The distribution of HBsAg, anti-HBc, and isolated anti-HBs varied significantly according to gender. Males had a higher prevalence of HBsAg (3.8% versus 1.4%,  $p=0.001$ ), anti-HBc (45.9% versus 33.5%,  $p<0.001$ ), while females had a higher prevalence of isolated anti-HBs (57.0% versus 43.0%,  $p=0.032$ ).

Furthermore, among the 1516 subjects tested for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs, 275 (18.1%) were identified as being susceptible to VHB infection (negative for all three tests). Of these, 73% ( $n=200$ ) were under 20 years of age, and 45% ( $n=123$ ) were from the vicinity of the Patos “Polo base”.

## **DISCUSSION**

This study analyzed results from 1886 Amerindians from the indigenous region located in the municipality of São Gabriel da Cachoeira, representing 8.1% of the overall indigenous population. Eighteen of the 19 “Polo Bases” and 35.3% of the indigenous villages were identified in the study. All 23 ethnic groups were included, along with two additional ethnic entities, Yanomami and Tatuyu. The Yanomamis belong to another Brazilian indigenous region located in the state of Roraima, Brazil, and the Tatuyu came from Columbia and were most likely visiting or had “married” one of the native Amerindians.

The larger number of female subjects observed (60%) in the database was due to the health-care initiative performing rapid tests among pregnant Amerindians at the time, where approximately 54% of the pregnant population had been tested for VHB. Prophylactic measures, VHB vaccine and immunoglobulin, were successfully delivered to all infants born to infected mothers during this study. Higher percentages of females were identified in age groups between 11 and 40 years of age, reflecting the main reproductive age groups, while in those under 11 years of age and those over 40 there was a similar distribution of males and females. Ages from 3 months to 40 years of age accounted for 80% of the subjects, while those over 41 years of age represented 20%, which may have been due to their absence during the expeditions as older individuals were most likely involved in other activities.

The inclusion of non-Amerindians was especially important in describing the possible impacts of non-native populations in VHB infection. Five cases of chronic VHB infection were detected among non-Amerindians working or living in indigenous regions, none of whom were aware of their serological status prior to testing. It is important to note that four were Brazilian health professionals and one was a European non-health professional from the

Mediterranean region, where VHB and HDV are endemic. These five non-Amerindians, despite being negative for the delta virus, were at risk of acquiring delta super-infection, which may have serious disease outcomes with rapid progression to cirrhosis as the delta virus is not uncommon in this municipality.

The change in the high to intermediate endemic pattern for VHB infection in the Amazon region, according to a number of authors,<sup>6, 17</sup> was similarly shown in this study, where the overall seroprevalence for HBsAg was 2.3%, identified in 10 of the 19 “Polo Bases”. The prevalence of HBsAg ranged from 0.79% to 6.25%, all of which reflects an intermediate to low endemicity for VHB infection.

Regions moderately endemic for hepatitis B, 10-60%, are expected to be exposed to VHB infection (anti - HBc positive and HBsAg negative), compared with 70-90% in highly endemic regions.<sup>28</sup> In this study exposure to VHB ranged from 16 to 70% in the different “Polo Bases”, thus showing a few to have high endemic patterns (>60%). It is worthy of note that, within the “Polo Base” where the two aforementioned fatal cases of fulminant hepatitis occurred, HBsAg was observed in 3.64%. Nevertheless, VHB exposure had the highest prevalence (70.3%). Taking a closer look at one particular indigenous village within this “Polo Base” domain, a high prevalence for both HBsAg and anti-HBc was identified namely 10.1% and 81.8%, respectively. This finding clearly shows wide-ranging seroprevalence rates for VHB infection among the different indigenous villages located in the municipality of São Gabriel da Cachoeira.

The higher prevalence of HBsAg among males may be explained by the fact that they are more likely to become chronic carriers,<sup>29</sup> while the higher prevalence of anti-HBc may be due to their high-risk behavior. The higher prevalence of isolated anti-HBs among females may be due to Brazilian immunization initiatives during prenatal care. The increased frequency of VHB infection with age clearly demonstrates the role of sexual transmission and the introduction of VHB immunization in 1988. Despite the introduction of VHB immunization in this region, the study detected susceptible subjects, most of whom were under 20 years of age.

The non-Amerindian population showed a 50% prevalence for isolated anti-HBs, suggesting immunity following immunization and 34% were susceptible to VHB infection. These numbers are worrisome as most of those affected were health professionals; VHB immunization is routinely offered to those currently working in areas endemic for VHB infection.

A number of strengths and weaknesses may be observed in the study. The large number of Amerindians, ranging widely in age (months to 95 years of age), and the number of

pregnant women (n=386) were strengths in the study. On the other hand, the secondary data analyzed in this study derived from on-demand sampling was a major limitation as it is not population-based and did not necessarily represent the region, ethnic groups or individual indigenous villages.

Despite this limitation, the findings presented here succeeded in demonstrating the need to improve VHB birth-immunization programs in these remote Amerindian populations; however, further population-based studies should be carried out to identify “Polo Bases”, i.e. indigenous villages that require more attention for the control of VHB infection and transmission.

## REFERENCES

1. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk R T. Time trends of chronic VHB infection over prior decades: a global analysis. *J. Hepatol.* 2016; S0168-8278(16)30473-2.
2. Papastergiou V, Lombardi R, MacDonald D, Tsochatzis EA. Global epidemiology of hepatitis B virus (VHB) infection. *Curr. Hepatology Rep.* 2015; 14:171-178.
3. Souto FJ, Fontes CJ, Gaspar AM, Lyra LG. Hepatitis B virus infection in immigrants to the southern Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:282-4
4. Brasil. Ministério da Saúde. Sistemas de Informação de Agravos e Notificação. Indicadores e dados básicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
5. Brasil LM, Braga WSM, Botelho R, Castilho MC, Fonseca JCF. The Prevalence of hepatitis B virus (VHB) markers within household in the state of Amazonas, Brazil. *Hepatology* 19:45, 1994.
6. Pereira LM, Ximenes RA, Moreira RC, Braga MC, Montarroyos UR. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Recife: Universidade de Pernambuco; 2010.
7. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2(7):395-403, 2002.
8. Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15:3-6.
9. Godoy BA, Gomes-Gouveia MS, Zagonel-Oliveira M, Alvarado-Mora MV, Salzano FM, Pinho JRR, et al. High prevalence of VHB/A subgenotype in native South americans may be explained by recent economic development in the Amazon. *Infection, Genetics and Evolution* 2016; 43:354-363.
10. Andre F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1):S20-S22.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Indicadores e dados básicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
12. El Khouri M, Cordeiro Q, Luz DABP, Duarte LS, Gama MLA, Corbett CEP. Endemic hepatitis B and C vírus infection in a Brazilian eastern Amazon region. *Arq. Gastroenterol.* 2010; 47(1):35-41.
13. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: role of hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 3):S574-8.
14. Sherlock S. Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 1990 mar; (8 Suppl):S6-9. S21-3.
15. Organización Mundial de la Salud. Cobertura vacunal [Internet]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>
16. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos epidemiológicos e da prevenção. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004; 7(4):473-487.
17. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B vírus infection. *Int. J. Med. Sci.* 2005; 2(1):50-57.
18. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas dos estados do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34:349-355.
19. Braga WSM, Castilho MC, Borges FG, Leão JRdT, Martinho ACS, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev. Bras. Med. Trop.* 2012; 45(6):691-695.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>
21. Mendes EV. Distrito Sanitário: o processo social de mudança das práticas sanitárias do SUS. São Paulo: Hucitec; 1995.
22. Athias R, Machado M. A saúde indígena no processo de implantação dos Distritos Sanitários: temas críticos e propostas para um diálogo interdisciplinar. *Cad. Saúde Pública* 2001; 17(2):425-431.
23. Instituto Socioambiental. Povos indígenas do Rio Negro denunciam colapso do serviço de saúde nas aldeias, Notícias da América Latina e Caribe [Internet]. Disponível em: <http://www.socioambiental.org/nsa/detalhe?id=2024>
24. Federação das Organizações Indígenas do Rio Negro. Ofício n° FOIRN Convênio 1335/04, 17 jun. 2005. Disponível em: [www.socioambiental.org/nsa/doc/17062005.html](http://www.socioambiental.org/nsa/doc/17062005.html)
25. Fundação Nacional de Saúde. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. Brasília: Departamento de Saúde Indígena, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde; 2000.
26. Oliveira N, Machado M, Argentino S, Athias R. Considerações sobre a saúde das populações indígenas do Rio Negro. São Paulo: Associação Saúde Sem Limites; 1997.

27. Fundação Nacional do Índio (Brasil). Relatório: Vigilância em Saúde Indígena: dados e indicadores selecionados, 2010. Brasília: DESAI; 2010.
28. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J. Hepatol.* 2003; 39:S64-S69.
29. Lewis-Ximenez LL, Ó KMR, Ginuino CF, Silva JC, Schatzmayr HG, Stuver S, et al. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health* 2002; 2:26.

**Table I**  
**Distribution of positive and negative cases for hepatitis B of the study population between gender, pregnant women and Polo Base; São Gabriel da Cachoeira, State of Amazonas, Brazil.**

| Indigenous       | HBsAg* |      |    |       | Anti-HBs |       |      |      | Anti-HBc |      |     |      |
|------------------|--------|------|----|-------|----------|-------|------|------|----------|------|-----|------|
|                  | -      |      | +  |       | -        |       | +    |      | -        |      | +   |      |
|                  | n      | %    | n  | %     | n        | %     | n    | %    | n        | %    | n   | %    |
| No               | 63     | 3.3  | 5  | 11.1  | 24       | 6.9   | 38   | 3.2  | 52       | 5.6  | 10  | 1.7  |
| Yes              | 1845   | 96.7 | 40 | 88.9  | 322      | 93.1  | 1140 | 96.8 | 876      | 94.4 | 595 | 98.3 |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 605 | 100  |
| <b>Sex</b>       |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| Female           | 1165   | 61.1 | 16 | 35.6  | 179      | 51.7  | 611  | 51.9 | 529      | 57.0 | 266 | 44.0 |
| Male             | 743    | 38.9 | 29 | 64.34 | 167      | 48.33 | 567  | 48.1 | 399      | 42.9 | 339 | 48.1 |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 594 | 100  |
| <b>Pregnant</b>  |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| No               | 783    | 67.3 | 12 | 26.7  | 165      | 47.7  | 569  | 93.1 | 501      | 54.0 | 237 | 39.2 |
| Yes              | 381    | 32.7 | 4  | 8.9   | 14       | 4.0   | 42   | 6.9  | 28       | 3.0  | 29  | 4.8  |
| <b>Total</b>     | 1164   | 100  | 45 | 100   | 179      | 100   | 611  | 100  | 529      | 100  | 266 | 100  |
| <b>Polo-Base</b> |        |      |    |       |          |       |      |      |          |      |     |      |
| Camarão          | 15     | 0.8  | 0  | 0     | 0        | 0     | 1    | 0.1  | 1        | 0.1  | 0   | 0    |
| Canadá           | 29     | 1.5  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Caruru do Tiquié | 53     | 2.8  | 3  | 6.7   | 9        | 2.7   | 22   | 1.9  | 18       | 2    | 13  | 2.1  |
| Caruru do Waupés | 384    | 20.1 | 11 | 24.4  | 69       | 19.9  | 313  | 26.6 | 234      | 25.2 | 154 | 25.5 |
| Cucuí            | 11     | 0.6  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Cumati           | 14     | 0.7  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| Estrada          | 15     | 0.8  | 1  | 2.2   | 4        | 1.2   | 4    | 0.3  | 3        | 0.3  | 5   | 0.8  |
| Yauaretê         | 335    | 17.5 | 12 | 26.7  | 64       | 18.5  | 260  | 21.9 | 217      | 23.4 | 110 | 18.2 |
| Ilha das Flores  | 16     | 0.8  | 0  | 0     | 0        | 0     | 6    | 0.5  | 2        | 0.2  | 4   | 0.7  |
| Itapereira       | 17     | 0.9  | 0  | 0     | 0        | 0     | 3    | 0.3  | 0        | 0    | 3   | 0.5  |
| Médio Waupés     | 19     | 1    | 0  | 0     | 2        | 0.6   | 8    | 0.7  | 4        | 0.4  | 6   | 1    |
| Pari Cachoeira   | 61     | 3.2  | 2  | 4.4   | 1        | 0.3   | 13   | 1.1  | 5        | 0.5  | 9   | 1.5  |
| Patos            | 538    | 28.2 | 7  | 15.6  | 149      | 43.1  | 372  | 31.3 | 332      | 36.0 | 191 | 32.0 |
| São Gabriel *    | 62     | 3.2  | 3  | 6.7   | 22       | 6.4   | 35   | 2.9  | 47       | 5.1  | 9   | 1.5  |
| São Joaquim      | 23     | 1.2  | 0  | 0     | 0        | 0     | 0    | 0    | 0        | 0    | 0   | 0    |
| São José II      | 106    | 5.5  | 4  | 8.9   | 13       | 3.8   | 50   | 4.2  | 19       | 2.0  | 45  | 7.4  |
| Taracua          | 126    | 6.6  | 1  | 2.2   | 12       | 3.5   | 80   | 6.7  | 38       | 4.1  | 51  | 8.4  |
| Tucumã           | 26     | 1.4  | 1  | 2.2   | 0        | 0     | 1    | 0.1  | 1        | 0.1  | 1   | 0.2  |
| Tunuí            | 58     | 3    | 0  | 0     | 1        | 0.3   | 10   | 0.8  | 7        | 0.8  | 4   | 0.7  |
| <b>Total</b>     | 1908   | 100  | 45 | 100   | 346      | 100   | 1178 | 100  | 928      | 100  | 605 | 100  |

\*HBsAg obtained through the Quick test and / or serology.

\*São Gabriel da Cachoeira



**Table II**  
**Distribution of positive and negative anti-HBs and anti-HBc by age group in Sao Gabriel da Cachoeira - AM.**

| <b>Age Group</b> | <b>HBsAg</b> |          |          |          | <b>Anti-HBs</b> |          |          |          | <b>Anti-HBc</b> |          |          |          |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|-----------------|----------|----------|----------|-----------------|----------|----------|----------|
|                  | <b>-</b>     |          | <b>+</b> |          | <b>-</b>        |          | <b>+</b> |          | <b>-</b>        |          | <b>+</b> |          |
|                  | <b>n</b>     | <b>%</b> | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>n</b>        | <b>%</b> | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>n</b>        | <b>%</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
| 0 - 10           | 414          | 100.0    | 0        | 0.0      | 111             | 27.9     | 286      | 72.0     | 383             | 97.2     | 11       | 2.8      |
| 11 - 20          | 418          | 98.8     | 5        | 1.2      | 100             | 31.8     | 214      | 68.2     | 246             | 78.1     | 69       | 21.9     |
| 21 - 30          | 404          | 96.7     | 14       | 3.3      | 41              | 16.1     | 213      | 83.5     | 136             | 53.1     | 120      | 46.9     |
| 31 - 40          | 318          | 97.5     | 8        | 2.5      | 34              | 15.7     | 179      | 84.0     | 81              | 37.7     | 134      | 62.0     |
| 41 - 50          | 163          | 97.0     | 5        | 3.0      | 27              | 17.5     | 124      | 82.1     | 47              | 30.7     | 106      | 69.3     |
| ≥ 51             | 192          | 93.7     | 13       | 6.3      | 33              | 16.9     | 162      | 83.1     | 35              | 17.5     | 165      | 82.5     |
| <b>Total</b>     | 1909         |          | 45       |          | 346             |          | 1178     |          | 928             |          | 605      |          |

## ARTIGO 2

### Immunization for Hepatitis B and Anti-HBs in the Brazilian Amazonia Indigenous Area

#### ABSTRACT

Hepatitis B immunization was implemented in indigenous populations in the Amazon region of Brazil in 1989 and yet no long or short-term studies to evaluate its effectiveness among native Amerindians have been performed. This study reviewed the immunization status and hepatitis B serological profile of 2011 individuals in the indigenous region of Alto Rio Negro, São Gabriel da Cachoeira County, Amazon, Brazil, which had been tested for hepatitis B in 2007 and 2008. A total of 1209/2011 records were recovered, all native Amerindians, on immunization status for hepatitis B vaccine and the remaining 802/2011 lacked data. Immunization data: 151/1209 (12.5%) received the first dose of HB vaccine before 2 months from birth and 1058/1209 (87.51%) at least 2 months after. Timely birth doses (within 24 hours) were delivered to 10/1209, 11/1209 (0.91%) 48 hours, and 3/1209 (0.25%) 72 hours after birth. Three or more doses were delivered to 1200/1209 (99.26%) Amerindians. Among the 1209 Amerindians with known immunization status the prevalence of protective anti-HBs and exposure status, anti-HBc and HBsAg was 43.6%, 38.8%, and 1.8%, respectively, and for those with unknown immunization status, 41.9%, 40.7%, and 2.9%, respectively. The prevalence of susceptible subjects (negative for all serological markers) was 18.2%, identical for the two groups. Anti-HBc was significantly more prevalent in the group that was given the first dose of vaccine after two months of age, ranged from 16% to 100% in the different “Polo Bases”, thus showing a few to have high endemic patterns (>60%). It is worthy of note that, within the “Polo Base” where the two aforementioned fatal cases of fulminant hepatitis occurred, HBsAg was observed in 3.64%. Protective anti-HBs waned over time and significantly more prevalent among those that had completed immunization less than five years.

**Key words:** Hepatitis B virus, Amerindians, Epidemiology, primary immunization

#### INTRODUCTION

The Extended Immunization Program set up by the World Health Organization (WHO) to combat infections with a worldwide epidemiological distribution recommended in 1974 the routine use of vaccines against seven diseases in developing countries, with the vaccine against hepatitis B (VHB) being one of those recommended for children.<sup>1-2</sup>

Immunization programs are extremely effective public health strategies responsible for the worldwide eradication of smallpox and poliomyelitis in the Americas and for the significant reduction in the incidence of diphtheria, measles, rubella and hepatitis B. The vaccines prevent two to three million deaths in the world every year and are shown to constitute the form of health care with the greatest cost-benefit ratio.<sup>3</sup>

One of the worldwide public health problems is infection by the hepatitis B virus as a disease whose epidemiological profile in Brazil and the world has been changing over the past few decades.<sup>4</sup> The virus responsible for VHB infection belongs to the *Hepadnaviridae* family, whose transmission occurs through the vertical, sexual and parenteral routes; it presents tropism through the liver tissue and can lead the patient to develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma in 25% of cases.<sup>5</sup>

VHB can occur in any individual at any age, but there are groups that are considerably more vulnerable, including the newly-born of mothers carrying VHB, sexual partners of VHB carriers and indigenous populations.<sup>6</sup> The course of the disease is a silent one, and it is one of the commonest and most serious infections, owing to its high mortality and morbidity. It is the cause of over 500,000 deaths per year.<sup>7,8</sup>

According to the WHO it is estimated that around 400 million individuals have been infected by VHB, representing approximately 5% of the world's population, and that more than 500 persons die every year from its complications, making it the tenth most common cause of death in the world.<sup>9</sup>

In Brazil the National Immunization Program (PNI) of the Ministry of Health (MH) was formulated in 1973. It is quite a comprehensive program, similar to those of developed countries, in addition to presenting a good rate of vaccine coverage.<sup>10</sup>

The hepatitis B vaccine was licensed over 20 years ago; it was initially produced from the human plasma of chronic carriers of HBsAg (1st generation vaccine) and subsequently, with advances in molecular technology, replaced by the second generation vaccine consisting of recombinant HBsAg; both of them are safe and effective, affording protection against all known subtypes and genotypes of the hepatitis B virus.<sup>11</sup>

In Brazil the year 1989 saw the introduction of a vaccine to prevent hepatitis B in infants under one year of age, initially in the west of the Amazon region, and up to the age of 10 years throughout the country.<sup>12</sup> At present the hepatitis B vaccine is available for all age groups as part of the vaccination calendar of the child, adolescent and adult, and is available in the vaccination rooms of the Single Health System (SUS). In addition, every newborn

should receive the first dose soon after birth, preferably in the first 12 hours of life. If the mother has hepatitis B, the newborn should be given, in addition to the vaccine, immunoglobulin against hepatitis B in the first 12 hours of life in order to avoid transmission from mother to child. If it was not possible to begin the vaccine schema in the neonatal unit, it is recommended that the vaccination be carried out during the first visit to the public health unit. The offer of this vaccine is also extended to other, more vulnerable, groups, regardless of age, such as the indigenous populations of Brazil's Amazon region.<sup>13</sup>

The immunogenicity of the vaccine for VHB is high and induces a protective response; it is administered in three doses, with a minimum interval of one month between the first and second doses and four months between the second and third doses. In adults doses of 20µg/mL have been recommended, while in children and adolescents half that dose is used. Its administration should be by the intramuscular route (IR) in the deltoid muscle or, in children under the age of two years, in the lateral vessel of the right thigh.<sup>14</sup>

The effectiveness of the vaccine can be measured through titration of the antibodies against the surface antigen of the hepatitis B virus, the anti-HBs; after the three doses of the vaccine the detection of titers of anti-HBs of at least 10 mUI/mL is indicative of immunity against VHB<sup>15,14</sup>, and more than 90% of healthy individuals develop protective titers of anti-HBs after vaccination.<sup>16</sup> A number of factors appear to favor the lack of response to the vaccine and include the following: male gender, advanced age, administration in the dorsogluteal region, use of tobacco, obesity, chronic diseases, immunosuppression and genetic inheritance.<sup>17-21</sup>

With regard to the publication of notification on serological markers for the hepatitis B virus in an indigenous population of Brazil's Amazon region, there is a virtual lack of articles in the bibliographic data bases.

In this context the purpose of this study was to identify the demographic distribution of the profile of immunizations, doses applied of the vaccine against VHB and the profile of exposure to the hepatitis B virus among the indigenous populations of the municipality of São Gabriel da Cachoeira, Amazon, Brazil.

## **METHODS**

### **Type of Study**

This is an exploratory study concerning demographic data and the immunization profile of an indigenous population for the purpose of determining the effectiveness of vaccination for VHB in the Alto Rio Negro region of the Amazon in Brazil between 2007 and 2008.

### **Geographical location and population studied**

The immunization data in the present study are from the indigenous populations of the municipality of São Gabriel da Cachoeira, situated in the northeast of the state of Amazonas (AM), 1061 km by river from Manaus, the state capital. The region is surrounded by the Amazon forest on all sides and is part of the largest black water basin in the world. The region has the largest indigenous population, and is drained by the river Negro, an affluent of the northern basin of the river Amazon. This indigenous reserve harbors 25 ethnic groups distributed among the 640 indigenous villages along this river and its affluents. As part of Brazil's Single Health System (SUS) the Special Indigenous Health District of Rio Negro - DSEI-RN<sup>21-23</sup> provides basic health care to the indigenous population by means of multidisciplinary indigenous teams of health workers in accordance with the Family Health Program. The Special Indigenous Health Districts have "Polo Bases" which are local reference centers spread out along the rivers.<sup>24</sup>

The District is responsible for the health of 23,250 Indians from 23 ethnic groups living in 549 indigenous villages and distributed geographically between 19 community health posts, known as "Polos Bases", that have river access to four different channels of the river Negro. There are five "Polos Bases" bordering Colombia and Venezuela and they adjoin special units of the Brazilian armed forces. This extensive territory represents a major challenge for the implementation of proposals for appropriate health care provision, particularly in view of the topography, which makes traveling difficult.<sup>25-26</sup>

This paper presents the results of the 2011 individuals treated in 2007 and 2008, whose samples were sent for laboratory tests for hepatitis B by the National Reference Laboratory of Viral Hepatitis of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil.

## **Source of data**

The data base for this analysis was obtained through the register of the examinations carried out, in the past by the National Reference Laboratory of Viral Hepatitis of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, and subsequently by means of an active search, in collaboration with DSEI-RN/SGC/AM, to collect the immunization data for hepatitis B; for each sample the following demographic and immunization data were obtained: age, sex, ethnic group, state of pregnancy, indigenous village and “polo base”, susceptibility among the population studies, indigenous village, amounts of the doses of immunization given and the date of the vaccination. The samples collected initially were tested for the following serological markers of hepatitis B: surface marker of hepatitis B (HBsAg), antibodies of the hepatitis B nucleus (anti-HBc) and surface antibodies of hepatitis B (anti-HBs). The samples positive for HBsAg were also tested for anti-HBc IgM antibodies of hepatitis B, hepatitis D antibodies (anti-HDV), hepatitis C antibodies (anti-HCV) and ADN viral load of VHB. Vaccination against VHB was requested for the individuals presenting susceptibility to infection by VHB (negative for all the markers), irrespective of previous immunizations.

## **Variables analyzed**

The variables analyzed in this study were age, sex, ethnicity, “Base Pole” As variáveis analisadas neste estudo foram idade, sexo, etnia, “Polo Base”, laboratory results and immunization data, by the number of doses applied and time of application of the vaccine schema. Age was categorized in five groups: 0 to 10, 11 to 20, 21 to 30, 31 to 40, 41 to 50 and over 50 years of age, both sexes being represented in each of the groups. The interpretation of each serological marker was as follows: infection present and identified by the HBsAg marker; anti-HBs indicating immunity against VHB following previous exposure or immunity after immunization;; anti-HBc indicating past or continuous infection; and susceptibility characterized by the absence of the serological markers HBsAg, anti-HBc and anti-HBs. The “Polo Base” (PB) was used to verify the the local and geographical differences.

## **Statistical analysis**

The chi-square and Student t-test were used to identify significant differences between the above-mentioned variables.

This study was submitted to and approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz Foundation – CEP / IOC / Fiocruz and by the National Ethics in Research Committee (CONNEP) of the National Health Council (CNS). CAAE: 06226313.0. 00000.5248.

## RESULTS

### *Immunization status*

The population studied has been previously described (Ana isabel et al) which consisted of 2011 individuals from the Alto Rio Negro indigenous region located in the county of São Gabriel da Cachoeira, Amazon,. Brazil. The immunization status was obtained for 1209/2011 (60.12%) of these individuals, all being native Amerindians, of whom 512 (42.35%) were male, 697 (57.65%) female, and mean age of 27.83 (SD±17.18), with ages ranging from 1 month to 79 years of age. The first dose of HB vaccine had been delivered before 2 months from birth in 151 (12.49%) and 2 months after in 1058 (87.51%). Those who had been vaccinated before 2 months, 10/1209 (0.83%) received the vaccine within 24 hours, 11/1209 (0.91%) 48 hours, and 3/1209 (0.25%) 72 hours after birth, and the remaining 127/1209 (10.50%) between 4 days and 2 months. Delivery of first HB vaccine dose before 2 months was more likely to be observed among individuals ages 10 and under ( $RR=18.35$ ,  $\chi^2$  325.30,  $p<0.00001$ ) but was similar between genders (Table 1). Furthermore, a total of 1200/1209 (99.26%) Amerindians had completed at least three doses of HB vaccine. The immunization status according to the 19 *Polo Bases*, revealed that 17/19 had documented data, 11 delivering first HB vaccine dose before 2 months from time of birth in less than 10% of the study population (Table 1), and six delivered between 12.5% to 25.81%.

The remaining 802/2011 (39.88%) that lacked immunization information, 279 (34.79%) were males, 523 (65.21%) females, and mean age of 27.82 ±17.18 (age range: 1 month to 95 years).

Absence of immunization data was observed in all *Polo Bases*, however 8/19 (42%) had no information on more than 50% of the individuals studied (Camarão, Canadá, Carurú do Tiquié, São Gabriel da Cachoeira, Taracua, Tuuma, Tunuí) (fig 1).

### *Hepatitis B serological markers for exposure (HBsAg and/or anti-HBc)*

For the 1209 Amerindians with immunization status, 1173/1209 (97%) had been tested for HBsAg with positivity detected in 22 (1.8%) all of whom had received the first dose of HB vaccine after 2 months of age. The average age in which the first dose of HB vaccine had been delivered in this HBsAg+ group was 29.87 ± 18.63 years, with minimum age being 8 months and maximum 67 years. Anti-HBc was tested in 975, 378 (38.8%: 95% CI 35.8-41.9) being positive. The mean age at which the first HB vaccine dose was delivered was significantly higher among those anti-HBc+ (39.9 versus 16.2,  $t= -241222$ ,  $p<0.00001$ ).

Individuals receiving first dose of HB vaccine > 2 months of age had a prevalence of 44.6% for anti-HBc while those who were vaccinated ≤ 2 months of age was 1.6%. The relative risk of being anti-HBc + was 28.3 (95% CI 7.1 – 112.1,  $\chi^2=85.75$ ,  $p<0.0001$ ) for those receiving first dose of HB vaccine after 2 months of age. Variations in anti-HBc prevalence was observed among the different *Polo Bases* (38.8% to 100%) for those receiving first dose of HB vaccine after 2 months of age. Elevated prevalence ratios (greater than 60%) were observed in six *Polo Bases*: Estrada, Ilha das Flores, Itapereira, Médio Waupés, Pari Cachoeira, and Taracuá (fig. 1).

### ***Anti-HBs antibody persistence***

Anti-HBs results were available for 971/1209 (79.9%), of which 753/966 (77.6%) were positive. Among those tested simultaneously for anti-HBs and anti-HBc (n=964), 420/964 (43.6%: 95% CI 40.5 – 46.7) were anti-HBs positive alone, representing protective vaccine response, and 175/964 (18.2%: 95% CI 15.8 – 20.7) were negative for all HB serological markers (table 1). Among the anti-HBc negative Amerindians, the anti-HBs prevalence and titer decreased over time after completion of the 3-dose vaccination. The maximum time documented after vaccination was 16 years and the minimum 1-month. The population study group was stratified into three groups according to time elapsed after completion of HB vaccination: 0 to 5 years, 5.1 to 10 years and 10.1 to 16 years. For these three groups the protective anti-HBs prevalence was, respectively 54.4%, 38.8% and 40.3%. The anti-HBs prevalence differed significantly between those having completed vaccination 0 to 5 years than those over 5 years ( $\chi^2=16.71$ ,  $p < .0001$ ). The anti-HBs mean titer for the three groups was respectively 190.7mUI/ml, 171.3mUI/ml, and 122.6mUI/ml ( $p=0.02$ ). The female gender was more likely to be anti-HBs positive following vaccination, ( $\chi^2=3.89$ ,  $p=0.056$ ), 73.9% versus 66.4%, and to produce higher mean titers ( $p=0.03$ ). Anti-HBs mean titers differed significantly among those that received the first dose of HB vaccine before 2 months of age and those after 2 months (71.26 mUI/ml versus 148.26 mUI/ml,  $p<0.0002$ ). However, when stratifying by time after completion of vaccination, the significant difference was lost among those that had completed vaccination over 10 years.

### ***Hepatitis markers and unknown immunization status***

Among the 802 individuals that had no documented immunization an additional 23 were infected with VHB (HBsAg+). The prevalences of anti-HBc (227/558) and anti-HBs (424/551) were 40.7% (95% CI 36.7 – 44.8) and 77.0% (95% CI 73.3 – 80.3), respectively.



Anti-HBs alone (230/551) was detected in 41.7% (95% CI 37.7 - 46.0) and 18.0% were susceptible (99/551) to HB infection, as all serological markers were negative.

## DISCUSSION

Literature has demonstrated the importance of newborn HB immunization which is both safe and effective, recommended by WHO since 1974<sup>10</sup>, and integrated in national infant immunization programs in 185 countries.<sup>3</sup> The birth dose that is essential to prevent mother-to-child transmission and protects 80% to 95% of the infants,<sup>27</sup> has not been implemented in all highly endemic countries. In Africa, for example, the WHO global immunization summary for 2014, estimated 87.5% African countries to have included HB vaccine, but only 8.3% adhered to birth doses. Asia, on the other hand has implemented HB immunization in 100% of their countries, however, birth doses in 78%.<sup>27-30</sup> Brazil has complied with the WHO HB vaccine birth-dose recommendations nation wide since 1998, and in indigenous regions as of 1989.<sup>31</sup> Despite Brazilian immunization programs, timely birth-dose immunizations were infrequent in the indigenous population studied where only 0.83% received a birth dose. This scenario has changed slightly as 90% (9/10) of the infants receiving the birth dose and 92% (22/24) of the infants receiving the first dose less than 72 hours were under the age of 10. This age group represented the majority (86.8%) of Amerindians with first dose HB vaccines delivered before 2 months. Birth doses among individuals over 19 years of age was an expected rare finding (0.4%) since samples collected in this study were obtained 18 to 19 years after HB immunization had been introduced in this region.

In Brazil, the prevalence of complete vaccination against hepatitis B in some Brazilian states ranges from 59.9% to 74.9%; Which indicates a low coverage and lower than that recommended by the Ministry of Health<sup>32-34</sup> and there are no studies in Amazonian indigenous populations on the virus markers and immunization of hepatitis B.

The HBsAg carriers and/or anti-HBc seropositivity detected in 30.4%% (611/2011) of the study population, substantiate the lack of vaccination protection due to delayed or no immunization. Even though 2 months is not the ideal age to initiate HB immunization in highly endemic regions for VHB infection, no HBsAg carriers were identified in this group, but two individuals were positive for anti-HBc. The ages for these two cases in which the first dose of HB vaccine had been administered was 22 days and two months. It is important to mention that in 2006 two cases of fatal fulminant VHB infection occurred among this

indigenous population of São Gabriel da Cachoeira County, Amazon, Brazil, which triggered their request to perform HBsAg testing.

Despite the recommendation of birth doses, nine countries in Asia do not give birth doses,<sup>35</sup> but initiate immunization at 6 weeks to 3 months and 83.3% of the African countries deliver first dose between 2 and 6 months of birth. A study carried out (unpublished, Lewis-Ximenez) in Angola in 2010 among HBsAg-positive women of child-bearing age identified HB infection in seven infants less than 2 years of age, all of whom had received three-dose schemes of HB vaccine, except two that were 2-months old and yet to be immunized. This findings substantiates the importance of birth doses to prevent mother-to-child transmission. The indigenous community Yauarete was the *Polo Base* that delivered 27.2% (41/151) of the first VHB vaccine doses before 2 months, probably due to the better structural setting in this region. The local indigenous reference centers, *Polo Bases*, were supplied with infrastructures for cold chains to store and deliver vaccines to their communities, but nevertheless have been unable to follow the Brazilian National Immunization Program guidelines to administer birth doses. Cold chains are not crucial for HB-vaccines as they are heat stable at 37°C for 2 to 6 months.<sup>27</sup>

Health professionals in indigenous regions have many times questioned the protective anti-HBs response to HB immunization among Amerindian populations. The findings in this study reveal protective response rates similar to those detected in different populations which varied greatly between 7.3% to 84.2% between 15 to 28 years after immunization.<sup>37,38,39</sup> The proportion of protective titers of anti-HBs observed in this study 54.4% to 38.8% (0 to 16 years) was similar to results described in studies carried out in Asia, Africa and Oceania (Australia, China, Egypt, Iran, Micronesia, Saudi Arabia, Taiwan) where the prevalence for anti-HBs varied from 7.3% to 47.9%, 10 to 17 years after HB immunization but differed from studies carried out in North America and Europe where the prevalence reported varied from 64% to 86.4%. Of course these differences may have been due to several factors, age of primary immunization, scheme used, and possibly population genetic factors. Even though, 18.2% of the HB-immunized Amerindian population had no serological markers for HB, at least 50% must have immune memory which has been described in many studies to be greater than 75%.<sup>36,38,40</sup> Booster HB-vaccines were recommended to be administered to this anti-HBs negative group, however, follow-up on serological testing was not performed. The proportion of susceptibles (anti-HBs, anti-HBc and HBsAg negative markers) was identical (18.15%) among those that lacked HB immunization status.

This retrospective study had some weaknesses as serological and immunization data were absent in at least 40%. This weakness, however, was compensated for by the large number of individuals studied (n=1209) which revealed interesting findings regarding HB immunization schemes practiced in remote Amazon regions of Brazil.

During the six expeditions carried out in this indigenous region by a few co-authors in this study between 2007 and 2015, many rumors and theories were laid that could possibly explain the absence or delay of HB-immunization: Amerindians native cultural practices and beliefs on place of birth (away from home and *Polo Bases*, where the vaccines are stored), acceptance to immunize newborns, and the lack of commitment by local health professionals to deliver the vaccines.

The findings in this study stir many doubts such as: 1) is the administration of HB vaccine birth doses being delayed in other indigenous regions of Brazil as well, 2) what strategies are needed to substantially improve the administration of on-time birth dose, and 3) what is the true serological profile for HB infection among the Amerindians of the Brazilian Amazon. In conclusion, future surveys on HB-immunization in Amerindian populations are highly recommended for a more thorough understanding of the results presented in this study.

Table 1. Distribution of serological markers with immunization for Hepatitis B.

| HB-Immunization                   | HBV Serological Marker |                |                |                |                |             |             |           |     |
|-----------------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-------------|-----------|-----|
|                                   | N <sup>o</sup>         | Anti-HBc-<br>% |                | Anti-HBc+<br>% |                | HBsAg+<br>% |             |           |     |
|                                   |                        | Anti-HBs+<br>% | Anti-HBs-<br>% | Anti-HBs+<br>% | Anti-HBs-<br>% | HBsAg+<br>% | HBsAg-<br>% |           |     |
| <b>1<sup>st</sup> vaccination</b> |                        |                |                |                |                |             |             |           |     |
| ≤ 2 months                        | 130                    | 79             | 60.8           | 49             | 37.7           | 2           | 1.5         | 0         | 0.0 |
| > 2 months                        | 834                    | 341            | 40.9           | 126            | 15.1           | 367         | 44.0        | 12        | 1.4 |
| <b>TOTAL</b>                      | <b>964</b>             | <b>420</b>     |                | <b>175</b>     |                | <b>369</b>  |             | <b>12</b> |     |
| <b>Time after vaccination</b>     |                        |                |                |                |                |             |             |           |     |
| ... Incomplete                    | 66                     | 31             | 46.9           | 4              | 6.1            | 31          | 50.8        | 2         | 3.0 |
| ≤ 5 years                         | 250                    | 136            | 54.4           | 28             | 11.2           | 86          | 34.4        | 1         | 0.4 |
| 5-10 years                        | 529                    | 205            | 38.8           | 105            | 19.8           | 219         | 41.4        | 9         | 1.7 |
| > 10 years                        | 119                    | 48             | 40.3           | 38             | 31.9           | 33          | 27.7        | 0         | 0.0 |
| <b>TOTAL</b>                      | <b>964</b>             | <b>420</b>     |                | <b>175</b>     |                | <b>369</b>  |             | <b>12</b> |     |

Table 2. First dose of HB vaccine, within 2 months of birth versus over 2 months of birth.

| Characteristics     | N    | First dose HB-vaccination |      |            |      |
|---------------------|------|---------------------------|------|------------|------|
|                     |      | ≤ 2 months                |      | > 2 months |      |
|                     |      | n                         | %    | n          | %    |
| <b>Gender</b>       |      |                           |      |            |      |
| Male                | 512  | 66                        | 12.9 | 446        | 87.1 |
| Female              | 697  | 85                        | 12.2 | 612        | 87.8 |
| <b>TOTAL</b>        |      | 151                       |      | 1058       |      |
| <b>Age category</b> |      |                           |      |            |      |
| 0-10                | 318  | 131                       | 41.2 | 187        | 58.8 |
| 11-20               | 247  | 17                        | 6.9  | 230        | 93.1 |
| 21-30               | 222  | 2                         | 0.9  | 220        | 99.1 |
| 31-40               | 193  | 1                         | 0.5  | 192        | 99.5 |
| 41-50               | 113  | 0                         | 0.0  | 113        | 100  |
| >50                 | 116  | 0                         | 0.0  | 116        | 100  |
| <b>TOTAL</b>        | 1209 | 151                       |      | 1058       |      |
| <b>Polo-Base</b>    |      |                           |      |            |      |
| Canada              | 11   | 0                         | 0.0  | 11         | 100  |
| Caruru do Tiqué     | 12   | 2                         | 16.7 | 10         | 83.3 |
| Caruru do Waupés    | 353  | 48                        | 13.6 | 305        | 86.4 |
| Cucuj               | 6    | 0                         | 0.0  | 6          | 100  |
| Cumati              | 11   | 1                         | 9.1  | 10         | 90.9 |
| Estrada             | 16   | 2                         | 12.5 | 14         | 87.5 |
| Yauaretê            | 187  | 41                        | 21.9 | 146        | 78.1 |
| Ilha das Flores     | 14   | 0                         | 0.0  | 14         | 100  |
| Itapereira          | 13   | 0                         | 0.0  | 13         | 100  |
| Médio-Waupés        | 15   | 0                         | 0.0  | 15         | 100  |
| Pari Cachoeira      | 34   | 0                         | 0.0  | 34         | 100  |
| Patos               | 393  | 53                        | 13.5 | 340        | 86.5 |
| São Joaquim         | 16   | 0                         | 0.0  | 16         | 100  |
| São José II         | 8    | 1                         | 12.5 | 7          | 87.5 |
| Taracua             | 49   | 2                         | 4.1  | 47         | 95.9 |
| Tucumã              | 13   | 0                         | 0.0  | 13         | 100  |
| Tunuj               | 58   | 1                         | 1.7  | 57         | 98.3 |
| <b>TOTAL</b>        | 1209 | 151                       |      | 1058       |      |

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the staff of the BIOMérieux Company in France for the availability of the rapid tests to help the field health team to detect hepatitis B among the Indians of the community of São Gabriel da Cachoeira/AM, Brazil. We also thank the Workers' health care for their help and assistance. The National Immunization Program, Oswaldo Cruz Foundation of Rio de Janeiro and the Brazilian Ministry of Health supported this work.

## REFERÊNCIAS

1. Ada G. Vaccines and vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2000; 345(14):1042-53.
2. Campbell AL, Bryant KA. Routine childhood immunizations. *Prim. Care* 2001; 28(4):713-38.
3. Organização Mundial da Saúde. Organização Panamericana de Saúde. Semana de vacinação nas Américas 2015. Disponível em: [http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com\\_content&view=article&id=284:semana-de-vacinacao-nas-americas-2015&Itemid=183](http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=284:semana-de-vacinacao-nas-americas-2015&Itemid=183)
4. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):473-87.
5. Croagh CMN, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *WJG* 2014; 20(30):10395-10405.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Parecer Técnico Nº 04/2010/ CGPNI/DEVEP/SSVS/MS e DST-AIDS e Hepatites virais/SVS/MS. Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 13 maio 2010.
7. World Health Organization. Hepatitis B. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
8. World Health Organization. Global Health Sector Strategies for HIV, viral hepatitis, STIs, 2016-2021. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/en/>
9. Blum HE. History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Dig Dis.* 2016; 34:293-302.
10. Pinto LAM. Imunização nos primeiros anos de vida: as vacinas do Programa Nacional de Imunização. *Rev. Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2007; 6:19-33.
11. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol.* 2003; 39(Suppl 1):S70-6.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações: aspectos históricos dos calendários de vacinação e avanços dos indicadores de coberturas vacinais, no período de 1980 a 2013. *Boletim Epidemiológico* 2015; 46(30):1-13

13. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 176 p.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
15. Marval LE. Vacuna contra hepatitis B. Arch Venez Pueri y Pediatr. 2000; 63(Supl. 3):S47-S50.
16. Domingues BD, Cota GS, Silva RMM. Avaliação da resposta imunológica à vacinação para Hepatite B em profissionais de laboratórios de análises clínicas no município de Tomóteo-MG. Farmácia & Ciência 2010; 1:41-51.
17. Averhoff F. et al. Immunogenicity of hepatitis vaccines-implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. Am J Prev Med. 1998; 15:1-8.
18. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis. 2002; 2(7):395-403.
19. Kao J.H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2008; 2(4):553-562.
20. Scaramuzzi DR. Vacina contra hepatite B: diretrizes em foco. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52(5):281-291.
21. Shepard CW. et al. Hepatitis B infection: epidemiology and vaccination. Epidem Rev. 2006; 28:112-125.
22. Mendes EV. Distrito Sanitário: o processo social de mudança das práticas sanitárias do SUS. São Paulo: Hucitec; 1995.
23. Athias R, Machado M. A saúde indígena no processo de implantação dos Distritos Sanitários: temas críticos e propostas para um diálogo interdisciplinar. Cad. Saúde Pública 2001; 17(2):425-431.
24. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. Brasília: Departamento de Saúde Indígena; 2000.

25. Oliveira N, Machado M, Argentino S, Athias R. Considerações sobre a saúde das populações indígenas do Rio Negro. São Paulo: Associação Saúde Sem Limites; 1997.
26. Brasil. Fundação Nacional do Índio. Relatório: Vigilância em Saúde Indígena: dados e indicadores selecionados, 2010. Brasília: DESAI; 2010.
27. World Health Organization. Preventing mother-to-child transmission of Hepatitis B. Operational field guidelines for delivery of the birth dose of Hepatitis B vaccine. Manila, Philippines: WHO; 2006.
28. World Health Organization. Immunization summary: a statistical reference containing data through 2008. Geneva: WHO; 2010.
29. Introduction of a hepatitis B vaccine into the national routine immunization programme of Japan. *Lancet* 2016; 16:1325.
30. Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. *Jama* 2013; 310(9):976.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003. 208 p.
32. Assunção AA, Araújo TM, Ribeiro RBN, Oliveira SVS. Vacinação contra hepatite B e exposição ocupacional no setor saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Saúde Pública* 2012; 46(4):665-73.
33. Martins AMEBL, Barreto, SM. Vacinação contra a hepatite B entre cirurgiões dentistas. *Rev Saúde Pública* 2003; 37: 333-8.
34. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24(5):1130-1140.
35. World Health Organization. Immunization summary: a statistical reference containing data through 2013. Geneva: WHO; 2014.
36. Chaves SS, et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine* 2012; 30(9):1644-9.

37. Chaouch H, et al. Impact and long-term protection of Hepatitis B vaccination: 17 years after universal Hepatitis B vaccination in Tunisia. *Epidemiol Infect.* 2016; 144:3365-3375.
38. Bagheri-Jamebozorgi M, et al. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(12):3731-6.
39. Bialek SR, et al. Persistence of protection against hepatitis b virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis b vaccine beginning at birth a 15-year followup study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:881–5.
40. Li H, et al. Long-term effectiveness of plasma-derived hepatitis B vaccine 22–28 years after immunization in a hepatitis B virus endemic rural area: is an adult booster dose needed? *Epidemiol Infect.* jan. 2017. in Press.



### 10.3 Fluxo da organização de trabalho para imunização de HBV no Dsei-ARN.

Figura VIII. Fluxograma da Organização de trabalho para imunização da HB.

