Aspectos epidemiológicos da hepatite B e fatores prognósticos da cirrose em pacientes com hepatite B crônica na Amazônia Ocidental

Cirley Maria de Oliveira Lobato

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

**São Paulo
2011**

53135/2011

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título: Aspectos epidemiológicos da hepatite B e fatores prognósticos da cirrose em pacientes com hepatite B crônica na Amazônia Ocidental, Faculdade de Saúde Pública, USP, 2011.

Dedico este estudo, em primeiro lugar a quem me ajudou em todos os momentos,

Ao Deus Pai, o Grande Eu Sou
Ao Deus Filho, Jesus Cristo
Ao Deus Espírito Santo, o Grande Consolador

Dedico também, juntamente com este versículo bíblico, que me deu esperança, me fortaleceu e me ajudou a seguir em frente;

Às minhas filhas Geórgia Helena e Julie Beatriz

“Não temas, porque Eu sou contigo; não te assombres, porque Eu sou teu Deus; Eu te fortaleço e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça. Eis, que envergonhados e confundidos serão todos os que se indignaram contra ti; tornar-se-ão em nada, e os que contenderem contigo, perecerão. Buscá-los-ás, porém não os acharás; os que pelejarem contigo, tornar-se-ão em nada, e como coisa que não é nada, os que guerrearem contigo. Porque Eu, o Senhor teu Deus, te tomo pela tua mão direita, e te digo: Não temas, Eu te ajudo. Não temas, tu verme de Jacó, povozinho de Israel; Eu te ajudo, diz o Senhor, e o teu redentor é o Santo de Israel. Quando passares pelas águas, estarei contigo e quando pelos rios, eles não te submergirão; quando passares pelo fogo, não te queimarás, nem a chama arderá em ti. Porque Eu sou o Senhor teu Deus, o Santo de Israel, o teu Salvador”.

Isaias 41:10-13 e 43:2-3

E,

Aos meus pais Francisco Maria da Silva Lobato e Maura de Oliveira Lobato (Póstuma) que em vida me ensinaram a lutar por um objetivo e antes de partirem, me incentivaram a não desistir.

AGRADECIMENTOS

Ao Pai, ao Filho e ao Espírito Santo, que sempre nos momentos de angústia, de dúvidas, de saudades, na sua Palavra encontrava força e a certeza para prosseguir.

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman meu orientador, que ousou acreditar na realização deste estudo e a trabalhar com novas idéias e conceitos, correndo os riscos inerentes a esta atitude. Meus sinceros agradecimentos, pois com seu profundo conhecimento científico contribuiu e me estimulou a ver os fatos com olhar em epidemiologia e Saúde Pública.

Ao Prof. Dr. Raymundo Paraná, que sempre me incentivou a dar mais um passo, deu-me oportunidade de crescimento no aprendizado sobre hepatites, pelas valiosas sugestões e críticas oferecidas durante o meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Martins Netto, que foi fundamental nas ultimas análises, me ensinou a perder o medo do SPSS (Ufaaa!!!!)

À Prof^a. Dra. Maria Isabel Schinoni que sempre foi um canal para fazer as coisas acontecerem e deu sugestões preciosas na reta final deste estudo

Ao Prof. Dr. Pascoal Muniz e Prof^a. Dra. Raimunda Araruna, pelas palavras de incentivo e conforto.

Ao Prof. Dr. Sebastião Afonso Viana Neves, que sempre sonhou e na realização de seus sonhos, realizou o sonhos de muitos acrianos.

Aos colegas de trabalho do Serviço de Assistência Especializada, na pessoa do Augusto, Enf. Edna Gonçalves, Ana Gurgel, Ir. Ana Moura, Ir. Raimunda, Dany, e todo o grupo do SAME pela colaboração, apoio, amizade e paciência que tiveram comigo durante o levantamento dos dados nos prontuários dos pacientes.

À Dra. Janaina Mazaro, ao Antonio Hipólito que sempre foram solícitos, quando precisava de alguma informação no LACEN.

À Monica Abreu, que pelo seu entusiasmo e persistência fez a diferença na luta pelos portadores de hepatite do Estado do Acre.

Ao meu amigo Silvio Ferreira, sua esposa Janice e filhos que sempre estiveram presente, nos momentos aqui em São Paulo, longe de minhas filhas.

Aos meus irmãos na fé, do Ministério Madureira, na pessoa do Pastor Waldemar e Pastor Sebastião e irmãos da Congregação Vitória I, que me sustentaram em oração.

Ao Presbítero Hercules, sua esposa Missionária Ofanir, e a Diaconisa Estefânia Pontes, que se empenharam para ficar e cuidar de minhas filhas, em uma das minhas ausências.

Ao Diácono José Lopes e sua esposa Missionária Ellen Cristina (carinhosamente Tina), pelo apoio, pelas longas madrugadas em vigília intercedendo por mim, pelo cuidar das minhas filhas na conclusão deste trabalho. Somente Deus poderá recompensá-los

À Almira, minha secretária, que não mediu esforços para ajudar no cuidar da Geórgia Helena e Julie Beatriz, nas minhas viagens para São Paulo.

À Dona Raimunda Alencar e família que me acolheram, ajudaram nos momentos finais deste trabalho.

Aos colegas da Universidade Federal do Acre, Nailton, Thiago, Suleima, Raquel, que sempre estiveram dispostos a me ajudar diante de duvidas relacionado à estatística.

Aos pacientes que decidiram participar deste estudo, o qual sem a colaboração deles, não seria possível realizá-lo.

Às pessoas que tiveram papel fundamental para que o convênio USP/UFAC se realizasse, dando possibilidade de realizar o DINTER, em especial à Profª Dra. Neia Schor, Prof.Dr. Delsio Natal.

À Profª Ducélia Mota Lopes, que com carinho e seu toque especial fez com que o texto ficasse aprazível à leitura.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, ou dando sugestão, ou criticando, ou simplesmente torcendo para que tudo desse certo.

Aos meus irmãos Carlos, Cristina, Celiney, Celso, Cezar e Cinthia que mesmo distante fisicamente, sempre tinham uma palavra amiga, um gesto de ternura, uma mensagem.... Amo a todos e quantas saudades!!!!!!

Às minhas filhas Geórgia Helena e Julie Beatriz, que com todo amor, compreenderam os muitos não, as ausências e, podemos juntas agradecer a Deus e dizer VENCEMOS.

Que toda Honra e toda Glória sejam dadas a Deus.

RESUMO

Introdução: Vários fatores têm sido apontados como associados à progressão da hepatite B crônica para cirrose, entre eles o genótipo, mutações do VHB, status do HBeAg, infecção concorrentes com o VHD, HIV, VHC, assim como o uso de álcool, alterações metabólicas e idade em que ocorreu a infecção. No entanto, essa questão ainda não foi estudada na Amazônia Ocidental brasileira, área hiperendêmica de hepatite B. **Objetivo:** descrever os aspectos clínico-epidemiológicos e investigar fatores associados à progressão da cirrose numa coorte de pacientes com hepatite crônica pelo vírus B residente no estado do Acre, atendidos em serviço especializado entre 2000 e 2009. **Métodos:** estudo de coorte retrospectiva, abrangendo 672 pacientes com hepatite crônica pelo vírus B matriculados no Serviço de Assistência Especializada, Rio Branco, Acre, na Amazônia Ocidental, selecionados no período de 2000 a 2009 e acompanhados até 2010. Os dados foram obtidos mediante consulta a prontuários, complementados por entrevista, exames físicos e laboratoriais. Os casos de cirrose hepática foram confirmados pela presença de fibrose, formação de nódulos parenquimatosos regenerados ou em regeneração ao exame anatomopatológico (F3 e F4) e/ou pela presença de sinais de descompensação hepática ou de hipertensão portal demonstrada através da ultrassonografia abdominal e endoscopia. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram hepatocarcinoma, coinfecção com o HIV no momento da primeira avaliação. As variáveis de interesse foram: sócio-demográficas; características relativas à transmissão, aspectos clínicos e laboratoriais. Inicialmente, descreveram-se as características dos pacientes mediante comparações de proporções e médias aplicando-se para variáveis categóricas o teste do qui quadrado e exato de Fisher; e para as variáveis contínuas o teste de Kruskal-Wallis. Para a investigação dos fatores, associados à evolução para cirrose, a variável dependente foi a cirrose hepática e as independentes as exposições de interesse, estimaram-se as

odds ratio não ajustadas e ajustadas e os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC_{95%}) pela regressão logística condicional. **Resultados:** O tempo médio de acompanhamento foi de 52,7±12,8 meses; 8,5% (57/672) dos pacientes evoluíram para cirrose, com uma taxa de incidência de 26,8/1000 pessoa ano. Mostraram-se independentemente associados à evolução para cirrose: pertencer ao sexo masculino (OR=2,2; IC95%: 1,1 – 3,7); co-infecção com VHC (OR= 4,6; IC95%: 1,2–17,8); co-infecção pelo VHD na presença de HBeAg (OR = 4,0; IC95%:1,3-11,9); co-infecção pelo VHD na presença de Anti HBe (OR = 7,1; IC95%:1,2-17,8), presença de gama GT >2 LSN (OR = 2,7; IC95%:1,3-5,4). **Conclusão.** O presente estudo apontou o risco elevado de progressão da hepatite B crônica para cirrose, identificou marcadores laboratoriais prognósticos de evolução para cirrose, assim como seus principais preditores na área de estudo, salientando a importância de políticas públicas com foco no controle dessa infecção, assim como de condutas clínicas voltadas ao monitoramento de complicações das formas crônicas relacionadas à co-infecção com VHC e VHD.

Palavras chave: Hepatite B crônica; cirrose, fatores de progressão, hepatite Delta, Amazônia ocidental.

ABSTRACT

Introduction: Progression to cirrhosis in chronic hepatitis B patients has been associated with several factors including HBV genotype and mutations, HBeAg status, concurrent HDV, HIV and HCV infection, alcohol use, metabolic disorders and age at HBV infection. This health condition has not yet been investigated in the western Brazilian Amazon, a hyperendemic area for hepatitis B. **Objectives:** To describe clinical and epidemiological characteristics and to assess factors associated with progression to cirrhosis in a cohort of chronic hepatitis B patients. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted involving 672 chronic hepatitis B patients attending a specialized care center in the city of Rio Branco, state of Acre, western Brazilian Amazon. All patients were selected between 2000 and 2009 and followed up until 2010. Data were obtained from medical records and collected through interviews, physical examinations and laboratory tests. Liver cirrhosis was pathologically confirmed by the presence of fibrosis and regenerative or regenerating parenchymal nodules (F3 and F4) and/or clinically by signs of liver decompensation or portal hypertension seen in abdominal ultrasound and endoscopy. Patients with hepatocarcinoma and HIV coinfection in the screening evaluation were excluded from the study. The study variables included sociodemographic, disease transmission and clinical and laboratory characteristics. Patient characteristics were described using proportions and means and the chi-square test and Fisher's exact test were performed for categorical variables and the Kruskal-Wallis was performed for continuous variables. For the assessment of factors associated with progression to cirrhosis the dependent variable was liver cirrhosis and the independent variables were the exposures of interest. Crude and adjusted odds ratios and their related 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using conditional logistic regression. **Results:** The mean follow-up was 52.7 ± 12.8 months; 8.5% (57/672) of patients progressed to cirrhosis with an incidence rate of 26.8 per 1,000 person-years. The following factors were independently associated with progression to cirrhosis: male sex (OR=2.2, 95% CI: 1.1–3.7); HCV coinfection (OR=4.6, 95% CI: 1.2–17.8);

HDV coinfection and HBeAg positive (OR=4.0, 95% CI: 1.3–11.9); HDV coinfection and anti-HBe positive (OR=7.1, 95% CI: 1.2–17.8); and gamma GT >2 ULN (OR=2.7, 95% CI: 1.3–5.4). **Conclusions:** The present study found a high risk of progression to cirrhosis in chronic hepatitis B patients and identified prognostic laboratory markers of progression to cirrhosis as well as its main predictors in the study area. There is a need for public policies focused on HBV infection control, as well as clinical actions for monitoring complications in chronic HCV patients coinfecting with HCV and HDV.

Words key: Chronic hepatitis B; cirrhosis, progression of factors, Delta hepatitis, western Brazilian Amazon.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 ASPECTOS CLÍNICOS	21
1.2 IMUNOPATOGENIA	24
1.3 CARACTERÍSTICA DO AGENTE (VHB)	26
1.4 EPIDEMIOLOGIA	30
1.5 FATORES DE RISCO PARA AS FORMAS GRAVES	32
1.6 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHB	39
1.7 TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA	41
1.8 IMUNOPROFILAXIA DA HEPATITE B	43
1.9 CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO VHB NO BRASIL	44
1.10 VÍRUS DA HEPATITE DELTA	50
1.11 HISTÓRIA DO ACRE: Um elo para entender as características da infecção pelo vírus da hepatite B e delta no estado	55
2 HIPÓTESE	61
3 OBJETIVOS	62
4 MATERIAL E MÉTODO	63
4.1 TIPO DE ESTUDO	63
4.2 ÁREA DE ESTUDO	63
4.3 LOCAL DO ESTUDO	65
4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	66
4.5 CONCEITOS E DEFINIÇÕES	66
4.5.1 Definição de caso no estudo	66
4.5.2 Conceitos	67
4.5.2.1 Infecção pelo VHB	67

4.5.2.2	Infecção crônica pelo VHB	67
4.5.2.3	Imunotolerância ao VHB	67
4.5.2.4	Portador inativo do VHB	67
4.5.2.5	Hepatite crônica pelo VHB	67
4.5.2.6	Cirrose hepática	68
4.5.2.7	Tratamento da hepatite B crônica	68
4.5.3	Técnicas Laboratoriais	69
4.5.3.1	Testes bioquímicos	69
4.5.3.2	Testes imunológicos e moleculares	70
4.5.3.3	Análise histológica	70
4.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	71
4.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	71
4.8	FONTE DE DADOS	71
4.9	PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	72
4.10	VARIÁVEIS DO ESTUDO	73
4.11	CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS	73
4.12	ANÁLISE DOS DADOS	73
4.13	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	74
5	RESULTADOS	76
5.1	FORMAÇÃO DA COORTE ESTUDADA	76
5.2	RESULTADO DA COORTE DE PORTADORES DO VHB	77
5.2.1	Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo	77
5.2.2	Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo, segundo história de tratamento	82

5.2.3 Descrição das características dos indivíduos portadores crônico do VHB sem cirrose à entrada do estudo, mono infectado ou com dupla infecção com o VHD	88
5.2.4 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB, que evoluíram para cirrose durante o acompanhamento	92
5.2.4.1 Incidência de cirrose	92
5.2.4.2 Análise bivariada	93
5.2.4.3 Análise multivariada	99
5.2.5 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB, que evoluíram para cirrose segundo história de tratamento	101
5.2.6 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB, sem cirrose à entrada do estudo, que evoluíram para carcinoma hepatocelular	105
6 DISCUSSÃO	106
7 CONCLUSÕES	120
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	122
APÊNDICES E ANEXOS	
Apêndice 1. Termo de Responsabilidade	134
Apêndice 2. Questionário	135
Apêndice 3. Características sociodemográficas, na avaliação inicial, dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	149
Apêndice 4. Características sociodemográficas, na avaliação inicial dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	150
Apêndice 5. Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	151
Apêndice 6. Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência	152

Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Apêndice 7 Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil 153

Apêndice 8. Historia de ingestão de álcool dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil. 154

Anexo 1. Glossário de termos técnicos usados na infecção pelo VHB. 155

Anexo 2. Critérios diagnósticos para o VHB 155

Anexo 3. Perfil sorológico da coinfeção aguda pelos VHB e VHD 155

Anexo 4. Perfil sorológico da superinfecção aguda pelo VHD em diferentes padrões sorológicos de portadores do VHB 156

Anexo 5. Sistema de graduação de atividade necroinflamatória, fibrose e cirrose 156

Anexo 6. Critérios diagnósticos para HCC – Associação Européia para Estudo de Doença do Fígado-ASLD 156

Anexo 7. População Residente por Faixa Etária e Ano, período: 2000 - 2009 157

Anexo 8. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC até 2007 157

Anexo 9. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC em 2008 e 2009. 158

Anexo 10. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC a partir 2010. 158

Anexo 11. Algoritmos de tratamento da hepatite B cronica segundo Protocolo Clinico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Co-infecções, MS (2010). 159

Anexo 12. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – COEP/FSP 163

Anexo 13. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – FUNDHACRE 164

Anexo 14. Currículo Lattes 165

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

VHB	Vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HBctotal	Anticorpo IgG do antígeno Core do VHB
VHC	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida
AST	Aspartatoaminotransferase
ALT	Alalinoaminotransferase
GGT	Gama glutamil-transpeptidase
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo do antígeno e
Anti-HBs	Anticorpo do antígeno de superfície
VHD	Vírus da hepatite delta
VHB-DNA	DNA do vírus da hepatite B
VHD-RNA	RNA do vírus da hepatite delta
PCR	Reação em cadeia de polimerase
HVB	Hepatite pelo vírus B
HDAg	Antígeno do vírus delta
AntiHDlgM	Anticorpo IgM do antígeno do vírus delta
AntiHDlgG	Anticorpo IgG do antígeno do vírus delta
AntiVHC	Anticorpo do vírus da hepatite C
HCC	Carcinoma hepatocelular
AFP	Alfafetoproteína
LACEN	Laboratório central
SAE	Serviço de Assistência Especializada
HBC	Hepatite B crônica
HDC	Hepatite delta crônica
HC	Hepatite crônica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Equivalência aproximada das classificações mais usadas no estadiamento das hepatites crônicas	41
Tabela 2	Taxa de mortalidade por hepatite viral no Brasil e no Acre de 2003 a 2005	47
Tabela 3	Características dos pacientes portadores crônicos do vírus da hepatite B, selecionados para o estudo que cumpriam ou não os critérios estabelecidos por esta pesquisa, cadastrados no serviço de Assistência Especializada de 2000 a 2009, Rio Branco, Acre.	77
Tabela 4	Características sociodemográficas dos portadores crônico do vírus da hepatite B, segundo história de tratamento. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	83
Tabela 5	Características virais e da evolução clínica dos portadores crônicos do vírus da hepatite B, segundo história de tratamento. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	86
Tabela 6	Características bioquímicas no início do seguimento, segundo história de tratamento, dos portadores crônicos do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	87
Tabela 7	Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos sorológicos, histopatológico e clínico. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	89
Tabela 8	Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos bioquímicos e ultrassonográfico iniciais. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	91
Tabela 9	Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos bioquímicos e ultrassonográfico no final do seguimento. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	92
Tabela 10	Distribuição dos casos de infecção crônica pelo VHB, pessoa-ano e taxa de incidência de cirrose de 2000 a 2009, Rio Branco, Acre, Brasil.	92

Tabela 11	Análise bivariada dos fatores associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	94
Tabela 12	Análise bivariada relativa aos exames sorológicos e histopatológicos associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil	95
Tabela 13	Análise bivariada relativa aos marcadores bioquímicos iniciais associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	97
Tabela 14	Análise bivariada relativa aos marcadores bioquímicos durante o acompanhamento, associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	98
Tabela 15	Análise bivariada relativa aos exames ultrassonográficos iniciais e durante o acompanhamento, associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	99
Tabela 16	Modelo final da análise multivariada para investigação de fatores associados à evolução para cirrose entre pacientes com hepatite crônica pelo vírus B para cirrose hepática.	100
Tabela 17	Características sorológicas e histopatológicas dos pacientes que evoluíram para cirrose, segundo história de tratamento. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	103
Tabela 18	Características bioquímicas no início e no final do seguimento dos pacientes que evoluíram para cirrose, segundo história de tratamento. no Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	História natural da infecção pelo VHB adquirido perinatalmente ou durante a infância	22
Figura 2	VHB- Replicação e evolução da infecção crônica	23
Figura 3	Resposta celular imune para o VHB	25
Figura 4	VHB-Virion e organização genômica	26
Figura 5	Vírus da hepatite B	27
Figura 6	Ciclo replicativo do VHB	28
Figura 7	Distribuição dos genótipos do VHB no Mundo	29
Figura 8	Padrão sorológico e clínico após infecção aguda pelo VHB	39
Figura 9	Medicamentos aprovados para o tratamento da infecção crônica pelo VHB ao longo do tempo	43
Figura 10	Distribuição do VHB e delta com respectivos genótipos no Brasil	48
Figura 11	Distribuição do vírus da hepatite delta no Mundo	51
Figura 12	História natural da superinfecção pelo VHD	53
Figura 13	Localização do Estado do Acre na Amazônia Brasileira e suas regionais	59
Figura 14	Número de pacientes cadastrados no ambulatório de hepatites do SAE, com diagnóstico de hepatopatia crônica até dezembro de 2009	72
Figura 15	Possível modo de contágio dos portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	79
Figura 16	Provável tipo de exposição ao vírus da hepatite B dos portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Gasto anual de cinco estágios evolutivos da hepatite B crônica, em diferentes países	32
Quadro 2	Fatores de risco para progressão da infecção pelo VHB	33
Quadro 3	Genótipo do VHB, mutações e relevância clínica	34
Quadro 4	Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB	40
Quadro 5	Sistema de escore de graduação de atividade inflamatória e fibrose hepática-SCORE METAVIR	41
Quadro 6	Relação entre genótipo do VHD, sua distribuição geográfica e clínica	54

1. INTRODUÇÃO

Infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) constitui um relevante problema de saúde pública em todo o globo, dois bilhões de pessoas, no mundo, já entraram em contato com o VHB, estima-se que 360 milhões de indivíduos sejam portadores crônicos, com 1,2 milhões de mortes anualmente por doença hepática relacionada ao VHB (OCAMA et al., 2005), sendo 50 mil por hepatite aguda e de 200 e 300 mil, respectivamente, por cirrose ou câncer de fígado (EASL, 2003; PERZ et al., 2006).

Dos 360 milhões de portadores crônicos do VHB, distribuídos ao redor do mundo, 18 milhões estariam também, infectados pelo vírus da hepatite delta (VHD), predominantemente na Bacia Mediterrânea europeia e norte-africana. Na América do Sul, a infecção pelo VHD está restrita à região Amazônica. No Brasil, nas áreas hiperendêmicas para o VHB, a prevalência do anti delta total, varia de 1,7% a 66,6% dependendo da população estudada (BENSABATH et al., 1987; DE PAULA et al., 2001; FONSECA, 2002; VIANA et al., 2005).

No Brasil, em 2002, foi criado o Programa Nacional para prevenção e controle das hepatites virais (PNHV), com missão de reduzir a incidência das hepatites virais e melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença, através de ações de prevenção, vigilância, controle e assistência, no território nacional, respeitando os princípios e as diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), diminuindo o impacto negativo desse agravo, que mata milhares de brasileiros (MS, 2002).

Os conhecimentos a respeito da infecção pelos VHB, VHC e delta, o desenvolvimento de arsenal diagnóstico e terapêutico eficiente, na última década, tem ocorrido de forma acelerada, permitindo o aprimoramento dos programas voltados para o monitoramento, controle, prevenção e assistência, criando condições para queda da morbimortalidade.

Para fortalecer a construção de políticas públicas de saúde, o Brasil necessita de estudos sobre a história natural da infecção pelo VHB, que estimem a incidência de cirrose, que verifiquem as características dos vírus circulantes e sua evolução clínica, que descrevam o padrão de resposta ao tratamento, tendo com isto, dados que possam subsidiar condutas clínicas e intervenções de saúde pública.

Em nosso País, estudo de coorte de indivíduos infectados pelo VHB inexistente. Este estudo de coorte tem como aspecto inovador em nosso meio, o fato de analisar os fatores preditores de progressão para cirrose, na infecção crônica pelo VHB, da taxa de incidência de cirrose, permitindo a comparação com os já identificados na literatura, além do fato de que sido desenvolvido na região Norte do País, local de alta prevalência de infecção pelo VHB e VHD. Além disso, pode também auxiliar na discussão a respeito dos recursos necessários para garantir que a maior parte dos infectados pelo VHB tenha acesso e boa adesão aos tratamentos disponíveis, de forma a prevenir ou prolongar ao máximo o tempo de evolução para cirrose.

Também suscita a necessidade de o Serviço de Assistência Especializada se transformar em um centro de referência e treinamento, onde possa dispor de dados uniformizados para podermos estudar a história natural da hepatite B e Delta no nosso meio, de observarmos a influência do tratamento sobre este agravo e de contribuir para o planejamento dos programas de controle da hepatite B e prevenção do vírus delta em pacientes portadores crônicos do VHB.

Embora não seja objetivo deste estudo, podemos, através dele, verificar o impacto da política brasileira de prevenção e controle das hepatites através do SUS, que disponibiliza a vacinação contra o VHB desde a década de 80, em algumas regiões da Amazonia Legal (Boca do Acre e Lábrea) e apartir da década de 90 para as outras regiões do Brasil, inicialmente nas áreas de alta prevalência e depois para toda a população brasileira menor de um ano de idade, com ampliação da faixa etária ao longo do tempo, e os medicamentos para o tratamento da hepatite B crônica com acesso gratuito e universal (MS, 2002; MS, 2003).

1.1 ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo VHB segue um curso clínico de uma hepatite aguda ictérica ou anictérica, evoluindo para cura ou para cronificação. A progressão da forma crônica da doença depende de vários fatores relativos ao agente, hospedeiro e outros fatores. Entre os fatores relacionados ao agente, temos a replicação viral, definida pela presença de alto nível da carga viral ($>10^5$ - 10^6 cópias/ml ou 200 mil - 2 milhões UI) ou HBeAg positivo, genótipos, mutações e infecção concorrente com o vírus C, delta e HIV; do hospedeiro, temos a idade à época da infecção, sexo e características do sistema imune do indivíduo, determinando a expressão da doença. Quanto a outros fatores, temos o consumo pesado de álcool, fatores metabólicos e hepatotoxinas como a aflotoxina e tabaco (LOK & McMAHON, 2007; FATTOVICH et al., 2008).

Fundamentada na interação vírus-hospedeiro, a história natural da hepatite B pode ser dividida em quatro fases: a) imunotolerância- ocorre quando a transmissão é perinatal, podendo permanecer por uma a quatro décadas, b) clareamento viral ou imunoativa, que ocorre após a transmissão horizontal entre crianças ou na fase adulta ou tardiamente nas pessoas que adquiriram a infecção verticalmente (maternal), c) sem ou baixa replicação viral, d) reativação, considerada por alguns autores como um fenômeno biológico característico dos hepadnavirus (EASL, 2003; LOK & McMAHON, 2007; FATTOVICH et al., 2008; LIAW & CHU, 2009; LIAW, 2009; HADZIYANNIS, 2011), Figura 1.

A história natural da hepatite B crônica difere de acordo com o momento da aquisição da infecção: se perinatal, pós-natal ou na idade adulta, com taxa de soroconversão do HBeAg para antiHBe ao ano, de 2% a 5%, 14% a 16% e de 65% respectivamente (FATTOVICH et al., 2008; LIAW, 2009; HADZIYANNIS, 2011). A hepatite crônica B pode ser separada em duas formas distintas, baseada na presença do HBeAg no soro (vírus B selvagem) ou na ausência do HBeAg e presença do Anti-HBe (vírus B selvagem residual ou mutante pré-core/Core). Essas formas podem evoluir

para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (DESMET et al., 1994; FATTOVICH et al., 2003; FATTOVICH et al., 2008; LIAW & CHU, 2009; HADZIYANNIS, 2011).

A proporção de pacientes com hepatite B crônica HBeAg positivo que evoluem para cirrose hepática é de 0,5% a 5%, enquanto que os HBeAg negativo atinge proporções de 8% a 10% (LEE, 1997; LOK & McMAHON, 2007; LIAW & CHU, 2009). Evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular é mais freqüente quando a infecção ocorre no período perinatal (RUIZ-MORENO et al., 1999) e naqueles com hepatite crônica HBeAg negativo (FATTOVICH, 2003; HADZIYANNIS & PAPTAEODORIDIS, 2006; LIAW & CHU, 2009).

Figura 1. Historia Natural da infecção pelo VHB adquirido perinatalmente ou durante a infância.

A fase de reativação é similar em todos os aspectos da fase de imuno clareamento, exceto pelo status do HBeAg. Na infecção adquirida na idade adulta usualmente estão presentes a fase de imuno clareamento ou fase de reativação. Os eventos durante a fase de imuno clareamento e de reativação podem levar para cirrose ou carcinoma hepatocelular(HCC). HBeAg-antígeno e, antiHBe-anticorpo e, pré C pre-core. BCP promoter core basal. ALT-alanina aminotransferase.

Fonte: Liaw & Chu, 2009. Adaptado para o português

A história natural da cirrose é caracterizada por uma fase pré-clínica, denominada cirrose compensada, seguida por uma fase de progresso rápido, marcada pelo desenvolvimento de complicações, incluindo hipertensão portal ou disfunção hepática, denominado de cirrose descompensada (D'AMICO et al., 2006). A descompensação da cirrose ocorre em 4% ao ano e a evolução para carcinoma hepatocelular em 2% a 3%, sendo que o portador inativo também pode evoluir para carcinoma hepatocelular em 0,02% a 0,2% dos casos. Tanto a cirrose descompensada quanto o carcinoma hepatocelular podem evoluir para morte em torno de 3% ao ano (FATTOVICH et al., 2008; LIAW & CHU, 2009), Figura 2.

Figura 2. VHB replicação e evolução da infecção crônica.

O curso natural da infecção pelo vírus B pode ser modificado pela associação com o vírus delta (VHD) que depende do vírus da hepatite B (VHB) para sua replicação e pode ocorrer na forma de co-infecção, quando a infecção ocorre simultaneamente com o VHB ou superinfectando um portador do VHB. No primeiro caso, o paciente tenderá a desenvolver uma doença aguda, mais grave, aumentando o risco de evolução para formas

fulminantes, com taxa de cronificação em torno de 5%. Já na superinfecção, o portador do VHB fará uma agudização causada pelo VHD com maior probabilidade de cronificação (mais de 90%) e evolução mais grave da doença com rápida progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (BENSABATH et al., 1983; FATTOVICH et al., 2008).

1.2 IMUNOPATOGENIA

O vírus da hepatite B é um típico vírus não citopático que induz lesão tissular de variável severidade pela estimulação da resposta imune protetora, podendo simultaneamente, causar dano e proteção, eliminando o vírus intracelular pela destruição das células infectadas, quando é eficiente, ou conduzindo para uma doença necroinflamatória persistente, quando não o é (FERRARI et al., 1990). Entretanto, a destruição das células infectadas parece não ser o único mecanismo implicado na eliminação viral intracelular. Estudos em animais infectados pelo VHB e em hepatite humana mostram a importância do mecanismo não citolítico de proteção antiviral, através da estimulação das citocinas B (GUIDOTTI et al., 2001).

A resposta celular imunomediada (celular e humoral), expressada na fase precoce da infecção pelo VHB, pode influenciar na subsequente evolução da hepatite B, com a eliminação ou não do vírus, associada à inativação viral intracelular produzida por citocinas (interferon gama e fator de necrose tumoral) liberados pelas células linfomononucleares (RAPICETTA et al., 2002). Sem dúvida, a recuperação está associada com a eficiente ativação de mecanismo da imunidade inata, que parece ser responsável pela inibição precoce da replicação viral. Ocorre que os hepatócitos durante a fase aguda expressam em sua superfície um complexo formado por peptídeos do core (HBcAg) do VHB e proteínas da classe I do HLA. Uma ativação subsequente de células T específica para o VHB é crucial para complementar o efeito da imunidade inata e permitir o controle completo da replicação viral, através do reconhecimento pelo linfócito T citotóxico do complexo de peptídeos do core/MHC classe I que ao

atacar o hepatócito infectado, produz a lise hepatocítica. Entretanto, o controle da infecção pode não ser completo sem o desenvolvimento rápido e eficiente de anticorpos neutralizantes anti-envelope (Anti-HBs), que são necessários para eliminar as partículas virais livres e inibir a transmissão do vírus de célula para célula (CHIARI&FERRARI, 1995; GANEM & PRINCE, 2004). Nos pacientes com hepatite B crônica, não ocorre expressão da classe I do HLA, a resposta celular T, específica para o VHB, é fraca ou indetectável no sangue periférico e as células T são atraídas para dentro do fígado infectado, onde são diluídas entre as células T virais não-específicas e células não T, que são a população celular predominante no infiltrado intra-hepático. A alta carga viral e o antígeno “e”, podem ser os principais responsáveis pela hiporesponsividade das células T, típicos em pacientes crônicos, pelo esgotamento da resposta de células T e expansão de células T capaz de produzir citocinas Th2 (FERRARI et al., 1990; BERTOLETTI et al.1997; JUNG et al., 1991; GANEM & PRINCE, 2004) (Figura 3).

Figura 3. Resposta celular imune para o VHB.

1.3 CARACTERÍSTICAS DO AGENTE (VHB)

O vírus da hepatite B (VHB) pertence à família *Hepadnaviridae*, é um vírus DNA, com 42nm de diâmetro. Possui um genoma com 3200 nucleotídeos e se apresenta sob forma de partículas infecciosas ou partículas de DANE e partículas não infecciosas esféricas ou alongadas, que se formam devido à produção excessiva das proteínas de superfície (KIILD-LJUNGGREN et al., 2002; GANEM & PRINCE, 2004; HATZAKIS et al., 2006, RIZZETO & CIANCIO, 2008), (Figura 4).

Figura 4. VHB- Virion e organização genômica

Fonte: Rizzeto & Ciancio, 2008, adaptado para o português.

Quatro antígenos são produzidos pelo genoma do VHB com seus respectivos anticorpos. A região préS-S do genoma codifica três antígenos de superfície com diferentes códon de iniciação. A proteína do envelope viral (proteína S) forma o Antígeno HBs ou antígeno de superfície (HBsAg), a proteína M (préS2), cuja função é desconhecida e a proteína L (préS1), que acredita-se desempenhar um papel chave na ligação do vírus com os receptores da célula do hospedeiro, montagem do vírion e sua liberação da célula. As proteínas do envelope contêm epítomos neutralizantes que induzem à produção de anticorpos. Os epítomos são identificados na região

S e pré S2. Os epítomos na proteína S estão situados na região hidrofílica, região conhecida como determinante "a". Os anticorpos anti-HBs dirigidos contra esses epítomos neutralizam o vírus. A referida região é afetada por numerosas mutações. Uma simples substituição nesta região poderá originar importantes modificações no determinante "a" que escapará ao reconhecimento dos anticorpos anti-HBs circulantes (Figura 5).

Figura 5. Vírus da Hepatite B

Fonte: <http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>

A região do préC-C, codifica o antígeno HBc, nucleocapsídeo que protege o genoma viral, possui o Antígeno HBc ou proteína do core e o Antígeno HBe (fração circulante da proteína do core), marcador de replicação ativa e de infectividade, (KIID-LJUNGGREN et al., 2002), embora o HBeAg não seja necessário para a replicação viral, a despeito dos mutantes que não sintetizam o HBeAg e continuam replicando (GANEM & PRINCE, 2004). A região P é específica para polimerase viral, uma enzima multifuncional que envolve a síntese do DNA e encapsulamento do RNA.

A DNA Polimerase é a enzima de replicação do vírus, que ocorre através da transcrição reversa, utilizando-se de um tutor RNA para sintetizar o seu DNA complementar. As mutações que são encontradas em vírus DNA clássicos, a maioria surge nesta etapa. O vírus pode integrar uma parte de

seu genoma (cccDNA) ao genoma do hepatócito, podendo este processo estar relacionado ao poder oncogênico que o VHB possui. A proteína X (HBx) modula o sinal de transdução da célula hospedeira ou pode afetar direta ou indiretamente o hospedeiro e expressão viral. A atividade da proteína X é requerida para a replicação in vivo e propagação do vírus, (GANEM&PRINCE, 2004), (Figura 6).

Figura 6. Ciclo replicativo do VHB.

O vírus da hepatite B possui sete genótipos baseado na divergência de 8% nas seqüências de bases, com diferente distribuição geográfica e associados a diferentes mutações na região pré-core, core promoter basal que ocorrem durante a soroconversão do HBeAg para anti-HBe. As cepas mutantes pré-core escapam da sensibilização das células CD4/CD8 contra o HBeAg, as cepas mutantes Pré-S escapam dos anticorpos neutralizantes anti-HBs e surgem após grandes programas de vacinação ou após transplante de fígado (OKAMOTO et al., 1988; NORDER et al., 1994;

1.4 EPIDEMIOLOGIA

A distribuição global do VHB, baseada na prevalência do HBsAg, e seu padrão de transmissão variam nas diferentes partes do globo, sendo definidas como de alta ($\geq 8\%$), moderada (2-7%) e baixa ($< 2\%$) prevalência. O risco de desenvolver infecção crônica pelo VHB após a exposição varia de 70% a 90% quando a infecção é adquirida no período perinatal (vertical), de 20% a 50% quando adquiridas na infância precoce (horizontais, antes dos cinco anos) e de 1% a 3% nas infecções adquiridas na idade adulta (a menos que o indivíduo seja imunossuprimido, onde o risco é maior) (WHO, 2002; ALTER, 2003).

O VHB encontra-se presente nos fluidos corpóreos e é transmitido através da exposição percutânea ou da mucosa aos materiais ou equipamentos contaminados com fluidos que contem o VHB. Transmissão parenteral, perinatal, sexual e horizontal (contato interpessoal domiciliar), são as principais formas de transmissão, sua frequência difere, de acordo com o padrão de prevalência do VHB (WHO, 2002; ALTER, 2003; BRASIL, 2003; LOBATO et al., 2006; UCMAN et al., 2007; ALI et al., 2009).

FATTOVICH et al., (2008) estimaram a incidência de progressão da infecção crônica pelo vírus B para cirrose, carcinoma hepatocelular, descompensação e mortalidade a ela associada em estudos longitudinais, realizados na Ásia e Europa, levando em consideração o estágio da doença e área geográfica. Tal estudo apontou que, nos portadores inativos, independentemente de sua área geográfica, a incidência para cirrose situava-se abaixo de 0,1/100 pessoas ano; entre os com hepatite crônica, dependendo do status do HBeAg, a incidência foi de 1,6/100 pessoas/ano nos países do leste Asiáticos e 3,8 nos países Europeus, com incidência acumulada em cinco anos de 8% e 17% entre os que apresentavam o HBeAg positivo. Quando HBeAg negativo, a incidência foi de 2,8 na Ásia e 9,7 na Europa, sendo a incidência acumulada em 5 anos de 13% e 38%, respectivamente.

Quanto à progressão para carcinoma hepatocelular, nos estudos conduzidos nos países do Oriente Asiático a incidência foi de 0,2/100 pessoas/ano entre os portadores inativos, 0,6 entre os com hepatite crônica sem cirrose e 3,7 nos indivíduos com cirrose compensada sendo a incidência acumulada em cinco anos, respectivamente, de 1%, 3% e 17%, com média de idade no diagnóstico de 59 anos (FATTOVICH et al., 2008). Nos estudos Europeus e nos Estados Unidos, a incidência é 0,02/100 pessoas/ano nos portadores inativos, 0,3 nos pacientes com hepatite crônica sem cirrose e 2,2/100 pessoa-ano naqueles com cirrose compensada, correspondendo em cinco anos, a incidência acumulada de carcinoma hepatocelular de 0,1%, 1% e 10%, sendo a média de idade no diagnóstico de 63 anos (FATTOVICH et al., 2008).

A incidência de descompensação hepática e ou hemorragia por varizes gastresofágicas foi de 3-4/100 pessoas/ano em pacientes no estágio inicial de cirrose em ambos os estudos (Asiático e Europeu) com incidência acumulada em cinco anos de 15%. A média de idade variou de 55 a 60 anos. Quanto à taxa de mortalidade associada à hepatite B, esta foi de 0,03/100 pessoa/ano entre os portadores inativos e, menor que 0,1/100 pessoa-ano, naqueles com hepatite crônica sem cirrose nos estudos europeus e asiático (FATTOVICH et al., 2008).

Já nos pacientes com cirrose compensada, a taxa de mortalidade associada à hepatite B é de 3,3 e 2,9/100 pessoas/ano na Europa e Ásia, respectivamente, sendo a taxa acumulada em cinco anos de 15% e 14%, respectivamente. Na cirrose descompensada, a taxa aumenta de 70% para 80% em cinco anos. As taxas de mortalidade aumentam quanto maior for o número de complicações (FATTOVICH et al., 2008).

O impacto econômico associado à hepatite crônica pelo vírus B [Quadro 1] é importante, pois, em áreas endêmicas o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular em fase precoce da vida, compromete justamente o período economicamente produtivo dos pacientes. O custo do tratamento dos pacientes com hepatite B é elevado, aumentando de forma drástica nos estágios mais avançados da doença pela elevada frequência de

intercorrências clínicas e mortalidade associada à cirrose e o HCC. Os gastos elevam-se de acordo com o estágio evolutivo da hepatite crônica, sendo os procedimentos e medicamentos os componentes principais do gasto (CASTELO et al., 2007).

Quadro 1. Gasto anual segundo o estágio clínico da hepatite B crônica, em diferentes países.

País ano de estudo	Hepatite crônica	Cirros Compen- sada	Cirrose Descom- pensada	Carcinoma Hepato- celular	Trans- plante hepático	Total
	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$	US\$
França ¹ -2001	1477	1532	11948	12637	114281	141875
Austrália ² -2001	1019	1152	9885	9713	119332	141101
Reino Unido-2001	3956	4416	17642	18624	94306	138944
Itália ¹ -2001	2487	2902	9813	9424	88535	113161
Estados Unidos-2000	761	227	11459	7533	86552	106532
Canadá ⁴ -2001	1921	1921	3405	9849	86900	103996
Hong Kong-2000	810	1321	7490	15618	65961	91200
Coreia do Sul-2001	248	679	1419	3044	67156	72546
Cingapura-2003	410	671	8794	7036	49353	66264
Espanha ¹ -2001	4589	5401	7151	5041	34006	56188
Brasil ⁵ -2005	987	1411	8809	1905	334948	48060
China -2002	142	185	1701	4740	-	6768

Fonte: Castelo, 2007, ¹Cambio:• US\$1=0,74; ²Cambio: US\$1=AUD\$1,21; Cambio:US\$1=0,50; Cambio:US\$1=CAD\$1,14 Cambio:US\$1=R\$2,50

1.5 FATORES DE RISCO PARA FORMAS GRAVES

A hepatite B crônica é uma doença progressiva, com risco de desenvolvimento de cirrose em até cinco anos em pacientes com hepatite crônica ativa, com aumento de incidência de carcinoma hepatocelular primário. Isto tudo ocorre dentro de um complexo e variado padrão clínico e uma heterogeneidade de progressão da doença, que é resultado da inflamação hepática e subsequente fibrose, com variação de espectro clínico, bioquímico e histológico entre o portador inativo e o com hepatite crônica, com ou sem marcadores de replicação viral (HBeAg e HBV-DNA), condicionado à interação vírus-hospedeiro, sendo importante nesta evolução; os fatores virais (diversidade de genomas, mutações e carga viral), os fatores do hospedeiro (idade, alteração de transaminases, estadiamento histológico, exacerbações (flares) recorrentes) e fatores externos (álcool, drogas - hepatotoxinas e co-infecção com VHD, HIV e

VHC) (FATTOVICH et al., 1999; FATTOVICH, 2004; LIN & KAO, 2008; LIAW, 2009; ALAM et al., 2011; BEKKU et al., 2011), [Quadro 2].

Na hepatite B crônica aproximadamente 10% a 20% dos pacientes têm a cirrose como a primeira manifestação clínica. Cerca de 20% a 30% daqueles que não têm cirrose, na fase inicial da doença, podem desenvolvê-la dez anos após, acompanhada com suas complicações (carcinoma hepatocelular, ascite, encefalopatia e hemorragia digestiva por varizes de esôfago) podendo evoluir para morte em consequência do estágio final da doença hepática (BENVEGNI et al., 2004).

Quadro 2 - Fatores de risco associados à progressão da infecção crônica pelo VHB

Fatores virais	Fatores do hospedeiro	Fatores externos
VHB-DNA elevado	Idade avançada	Álcool
Mutações	ALT persistentemente elevada	Drogas
Genótipos	Flares recorrentes	Co-infecção com VHD, VHC, HIV
	Estadiamento histológico	

Fonte: Fattovich, 2004, Fattovich et al., 2008

Os fatores que têm impacto sobre a progressão da hepatite crônica para cirrose e carcinoma hepatocelular nos diversos estudos são: idade maior que 40 anos, pelo maior tempo de infecção e de doença hepática; sexo masculino, apresentando risco três a seis vezes maior; explicado possivelmente pelo papel protetor do estrogênio nas mulheres, a severidade da fibrose (F3>F1 ou F2); repetidas exacerbações com falência da supressão do VHB; com alaninoaminotransferase (ALT) persistentemente elevadas (elevações intermitentes das aminotransferase 10 vezes ou mais o limite normal ou mais do que duas vezes o valor do baseline) ou com elevações sem normalização das transaminases (HUO et al., 2000; FATTOVICH et al., 2002; SHIMIZU et al., 2007).

As mutações do VHB estão associadas com dano hepático mais severo, sendo que as do core promoter (BCP – A1762T/G1764A) estão relacionadas com maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular

independentemente do genótipo e carga viral (LIU et al., 2006a; LIU et al., 2006b). A carga viral maior ou igual a 10^4 é forte preditor de risco para evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, independente do nível de ALT e status do HBeAg (ILOEJE et al., 2006; CHEN et al., 2006).

A influência do genótipo sobre a evolução clínica e à resposta a terapia antiviral tem sido apontada por vários estudos, especialmente entre os genótipos A e D, sendo que o D estaria associado à maior risco de evolução para hepatite crônica HBeAg negativo e a pior resposta ao interferon quando comparado com o genótipo A (CHU et al., 2005; KAO et al., 2002; MAYERAT et al., 1999; WAI et al., 2002, HADZIYANNIS, 2011). O genótipo C causa doença mais grave do que o B, sendo preditor de desenvolvimento de cirrose (CHU et al., 2005) e carcinoma hepatocelular (YU et al., 2005). O genótipo D está associado com doença hepática progressiva quando comparado ao genótipo A (THAKUR et al., 2002; SANCHEZ-TAPIAS et al., 2002) [Quadro 3]. Quanto aos genótipos F e H pouco se conhece da sua importância sobre a evolução clínica da hepatite crônica B, parece que o genótipo F apresenta comportamento distinto daquelas associadas aos demais genótipos, com evolução precoce para cirrose e HCC, principalmente quando associado ao VHD (ARAUZ-RUIZ et al., 2002; PARANÁ et al., 2006).

Quadro 3. Genótipo do VHB, mutações e relevância clínica

Genótipo	Subtipo	Frequência de Mutação†		Clínica
		PC	BCP	
A	Adw2, ayw1	Incomum (C1858)	Comum	Responde ao interferon- A melhor que o D Aa associado a CHC em adultos jovens
B	Adw2, ayw1	Comum (T1858)	Comum	Seroconversão HBeAg idade precoce - B>C Doença hepática mais severa - Ba >Bj Melhor resposta ao tratamento- Bj>Ba
C	adw2, adrq+, adqr-, ayr, adr	Comum (T1858)	Comum	Doença hepática mais severa – C>B
D	ayw2, ayw3, ayw4	Comum (T1858)	Comum	Maior risco de hepatite crônica HBeAg negativo e cirrose – D>A
E	ayw4	ND	ND	Não se conhece
F	adw4-, adw2, ayw4	Incomum (T1858)	ND	Não se conhece
G	adw2	Muito comum inserção	ND	Não se conhece
H	adw4			Não se conhece

Fonte: Locarnini et al, 2003, adaptado. †PC = mutação Precore(G1896A); BCP = mutação base core promoter (A1762T, G1764A); comum (+ de 50% dos isolados);incomum (menos de10% dos isolados); muito comum (maioria dos isolados); ND = não descrito.

O tratamento antiviral da hepatite B crônica pode prevenir a progressão da doença hepática, principalmente nos pacientes que têm uma resposta sustentada, com supressão da carga viral, normalização das transaminases, seroconversão do HBeAg para anti-HBe, (BRUNETTO et al., 2002; LOK & McMAHON, 2007).

A infecção concorrente com outras hepatites é de 10% a 15% para o vírus C, principalmente nas áreas onde as duas infecções são endêmicas. Para o vírus delta, estima-se que 5% dos pacientes com infecção crônica pelo vírus B têm o vírus D e com o HIV existe uma variação de 5% a 10% no Oeste Europeu e Estados Unidos para 20% a 30% na Ásia e parte da África Sub-Sahariana (SHEEN et al., 1994; FATTOVICH et al., 2008). No Brasil, a infecção concorrente do VHB com HIV, mostra uma variação de 3,8% a 24,3% (SOUZA et al. 2004; BRAGA et al., 2006; ZAGO et al., 2007), para o vírus C e vírus D, no Brasil como um todo, se desconhecem os dados.

O efeito das infecções concorrentes sobre o risco de progressão da doença hepática, em portadores crônicos do VHB, precisa ser mais bem entendido, a despeito de um grande número de estudos, tanto transversal como de caso-controle sobre o assunto, mostrando dados conflitantes sobre qual dos vírus seria o mais supressor. Os mecanismos que regulam a interação viral, não estão completamente definidos, alguns estudos mostram que a etnia, o genótipo, as mutações, teriam um papel importante em determinar a dominância viral, mas, o que esses estudos concordam é o risco do paciente com infecção crônica pelo VHB desenvolver cirrose é maior naqueles com infecção associada ao VHC e VHD (FONG et al., 1991; LIAW, 1995; POTISSO et al., 1996; SAGNELLI et al., 2000; JARDI et al., 2001; FATTOVICH et al., 2008; YURDAYDIN et al., 2010; NGUYEN et al., 2011).

O risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é duas vezes maior entre os pacientes com infecção concorrente com o vírus C e três vezes maior com o vírus delta (FATTOVICH et al., 2008). Quando em associação com o HIV, estudos antes da era tratamento anti-retroviral (TARV) mostravam que a imunodeficiência relacionada ao HIV, modificava a história

natural da infecção crônica pelo vírus B, com elevada replicação viral, baixa taxa de soroconversão do HBeAg e rápida progressão para cirrose. Após a introdução do TARV, os estudos mostram nos pacientes cirróticos co-infectados com VHB e HIV uma maior taxa de descompensação hepática, mas não de carcinoma hepatocelular, (PUOTI et al., 2006), porém o risco de morte relacionado à doença hepática diminui quando a lamivudina faz parte da terapia combinada (PUOTI et al., 2006).

Outros fatores como álcool, alterações metabólicas e hepatotoxinas (tabaco, aflotoxinas) parecem ter seu papel na progressão da infecção crônica pelo vírus B. Estudos mostram risco de dois a três vezes maiores de desenvolver carcinoma hepatocelular naqueles pacientes que fazem ingestão pesada de álcool (> 60g/dia) (DONATO et al., 2006). Não existem evidências conclusivas da possível associação entre esteatose hepática e progressão da fibrose na hepatite crônica B. Alguns estudos não mostram associação enquanto que outros mostram um risco de duas vezes maior de progressão para cirrose (GORDAN et al., 2005; THOMOPOULOS et al., 2006).

O impacto da diabetes e obesidade na progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular foram avaliados em alguns estudos, mostrando em relação à diabetes um risco de cinco vezes maior para cirrose e de 2,5 para carcinoma hepatocelular (El-SERAG et al., 2006; DAVILA et al., 2005; HUO et al., 2000).

A obesidade abdominal central, resistência à insulina e adipocinas profibrogênicas estão fortemente relacionadas entre si e recente estudo demonstrou sua influência no desenvolvimento de fibrose em pacientes com hepatite B crônica (BONDINI et al., 2007). As hepatotoxinas (tabaco e aflotoxinas) podem aumentar o risco de carcinoma hepatocelular em 1,5 e 3,0 vezes, respectivamente, em homens infectados pelo VHB (YANG et al., 2002; MING et al., 2002; CHEN et al., 2006).

A cirrose hepática tem como característica a alteração da arquitetura hepática, com formação de septos fibrosos ao redor de nódulos parenquimatosos regenerados ou em regeneração, com comprometimento

da microcirculação e anatomia vascular, em consequência da inflamação hepática. Apresenta uma fase pré-clínica (cirrose compensada) seguida por uma fase de progressão rápida (cirrose descompensada) devendo ser considerada duas versões separadas da doença, diferindo na apresentação clínica, mortalidade e preditores de morte (GINES et al., 1987; GARCIA-TSAO et al., 2008).

A história natural da cirrose compensada, de etiologia viral, tem sido matéria de grande interesse e freqüentes controvérsias. A magnitude e o tipo das complicações que ocorrem a cada tempo, nos diferentes subgrupos, assim como, a influência de fatores como, associação com outros vírus, o efeito do tratamento com medicamentos como o interferon, constituem alguns exemplos das controvérsias. A cirrose pode ser complicada por hipertensão portal, falência hepática ou carcinoma hepatocelular, os quais explicam juntos, 80% da morbidade e mortalidade associada ao VHB (GINES et al., 1987; GARCIA-TSAO et al., 2008).

Nos indivíduos com cirrose compensada, a característica bioquímica à época do baseline pode indicar uma doença hepática de longa duração (albumina, bilirrubinas e plaquetas), sendo importantes preditores do carcinoma hepatocelular, da ocorrência de descompensação e mortalidade associada à hepatite B (FATTOVICH et al., 2002, BEKKU et al., 2011). O papel da herança genética é sugerido pelo maior risco de carcinoma hepatocelular em pessoas com história de carcinoma hepatocelular na família (YU et al., 2000).

Estudos com pacientes recrutados nos diferentes estágios da cirrose, usualmente, permite identificar casos de hipertensão portal e suas manifestações (ascite e sangramento por ruptura de varizes de esôfago) como a causa mais freqüente de transição entre cirrose compensada, descompensada e morte relacionada ao fígado. Além disso, tais eventos têm reflexos sobre a taxa de sobrevivência do indivíduo que varia de 52 a 82% em cinco anos. Mas recentemente, o carcinoma hepatocelular, também tem sido implicado como uma das primeiras complicações que ocorre, marcando a descompensação da doença hepática, (BENVEGNI et al., 2004).

O diagnóstico da cirrose pode ser clínico-laboratorial ou pelo uso de técnicas de imagem e histopatológico, sendo que, a biópsia hepática constitui o padrão ouro para a diferenciação entre cirrose compensada e hepatite crônica. Porém é um procedimento invasivo, caro e não isento de riscos, além do que existem possibilidades de erros de amostragem e variabilidade inter-observador. Através das técnicas de imagem, o diagnóstico presuntivo de cirrose pode ser feito pela presença de bordo hepático irregular, diminuição hepática, dilatação de veia porta e ou esplênica na ultrassonografia, hipertensão portal com varizes de esôfago ou de fundo gástrico na endoscopia (YANG et al., 1988; CHEN et al., 2008). Como evidência laboratorial de doença hepática crônica avançada, temos diminuição de albumina, TAP alargado e aumento de bilirrubinas e gama GT. Estas enzimas são utilizadas nos diversos teste não invasivo de diagnóstico de cirrose (CHEN et al., 2008; PARK et al., 2010; LEE et al., 2011). Já no exame histológico, padrão ouro, é caracterizado pela presença de nódulos regenerativos ou em regeneração (F3 e F4). A cirrose pode ser classificada em estágios de acordo com o Score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) que varia de 5 a 15, estando baseada na presença e severidade da ascite e encefalopatia hepática, prolongamento do tempo da protrombina (TAP), nos níveis séricos de bilirrubinas e albumina. De acordo com seu score é classificado em três classes: Child A, B e C com scores CPT 5-6, 7-9 e 10-15, respectivamente, (PAPATHEODORIDIS et al., 2005).

A gama glutamil transpeptidases, marcadora de lesão hepatocelular de alta sensibilidade, porém com baixa especificidade, uma vez que pode está alterada por uso de medicações, álcool e várias doenças sistêmicas, é um dos marcadores biológicos usado em teste não invasivo para diagnóstico de cirrose, (PRATT et al., 2000; DUFOUR et al., 2000; RANTALA et al., 2000; SUKUGAWA et al., 2004; PARK et al., 2010; LEE et al., 2011).

1.6 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHB

O diagnóstico da infecção pelo VHB [Quadro 4] é feito pela investigação da presença no sangue dos marcadores sorológicos (antígenos e anticorpos) desse agente, após um período de incubação de quatro a 12 semanas. Na resolução da hepatite B o HBsAg e HBeAg desaparecem e os anticorpos (anti-HBs, anti-HBe) começam a ser detectados. A persistência do antígeno de superfície (HBsAg) por mais de seis meses define o portador crônico (FATTOVICH, 2008; LIAW & CHU, 2009), Figura 8.

Figura 8. Padrão Sorológico e clínico após infecção aguda pelo VHB.

O ensaio VHB-DNA apropriado para a avaliação da infecção crônica pelo VHB não está bem definido. Um valor arbitrário de $>10^5$ cópias/ml foi definido como sendo critério diagnóstico para a hepatite B crônica. Os principais problemas com esta definição é que os testes de quantificação do VHB-DNA não estão standatizados, com diferentes níveis de limite de

detecção e, os pacientes podem apresentar flutuações dos níveis do VHB-DNA (CHU et al., 2002; LOK & McMAHON, 2007).

Quadro 4. Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB

Marcadores	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc*	Anti-HBs	VHB-DNA
Infecção crônica VHB	+	+	-	+	-	+
Infecção oculta VHB	-	-	-	+	-	+
Portador Inativo VHB	+	-	+	+	-	+
Pré-core mutante	+	-	+	+	-	+
Infecção passada	-	-	+/-	+/-	+	-

AntiHBcTotal (+) positivo, (-) negativo Fonte: Fonseca, 2007, adaptado

O diagnóstico da agressão hepática é feita através do exame histopatológico, que é o padrão ouro. Vários modelos para a classificação da agressão hepática foram propostos. O primeiro foi o de Knodell, Índice de Atividade Histológica (HAI) de 1981, que faz uma descrição semiquantitativa da lesão hepática. Em 1994, o grupo de Ishak, propôs uma revisão do modelo de Knodell, modificando-o para uma escala contínua de valores para descrever o grau de atividade e o estagio da fibrose separadamente. Em 1991 Scheuer propõe um sistema de avaliação (Score Scheuer) menos complexo que o HAI, avalia separadamente a atividade portal/periportal, atividade lobular e fibrose, atribuindo um maior peso para o componente portal.

O *Metavir Score* (**Quadro 5**) foi proposto pelo Grupo de Estudo Frances Cooperativa-Metavir (BEDOSSA et al., 1994a, BEDOSSA et al., 1994b). Ele prevê pontuações distintas para a avaliação da atividade histológica e para o estágio de fibrose, refletindo uma combinação da necrose lobular, inflamação portal, necrose piecemeal (fragmentada) e necrose em ponte. A atividade é classificada de A0 a A3 (atividade ausente a intensa atividade) e a fibrose F0 a F4 (ausência de fibrose a cirrose respectivamente).

No Brasil, o Consenso Nacional das Hepatites Crônicas da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), é utilizado em alguns serviços (GAYOTTO et al., 2007), (Tabela 1).

Quadro 5. Sistema escore de graduação de atividade inflamatória e fibrose hepática – SCORE METAVIR.

Graus	Atividade Portal/Periportal-A	Atividade Lobular	Fibrose-F
0	Não ou mínima	Não	Não
1	Inflamação portal (HCP)	Inflamação sem necrose	Espaço porta alargado
2	Necrose periférica leve (HCA leve)	Necrose focal ou corpos acidófilos	Septos periportais ou porta-porta com arquitetura intacta
3	Necrose periférica moderada (HCA moderada)	Intensa lesão celular focal	Fibrose com distorção da arquitetura distorcida sem cirrose
4	Necrose periférica intensa (HCA intensa)	Lesão inclui necrose em ponte	Provável ou cirrose definida

Bedossa et al. The French METAVIR Cooperative Study Group, 1994

Tabela 1. Equivalência aproximada das classificações mais usadas no estadiamento das hepatites crônicas

Alteração Arquitetural (Fibrose)*			Atividade inflamatória**		
SBP 2000	Metavir 1994	Ishak 1995	SBP, 2000 e Ishak, 1995		Metavir 1994
			Atividade Periportal	Atividade Parenquimatosa A	
0	0	0	0 ou 1	0	0
1	1	1 ou 2	0 ou 1	1 ou 2	1
2	2	3	2	0-1	1
3	3	4 ou 5	2	2	2
4	4	6	2	3-4	3
			3	0-2	2
			3	3-4	3
			4	0-4	3

*na classificação de ISHAK, o escore de fibrose vai até 6, enquanto no METAVIR e na SBP vai até 4. **correspondendo a atividade periportal e parenquimatosa independentemente para SBP e ISHAK, e um misto de periportal e lobular para METAVIR, na classificação de METAVIR, o escore de atividade vai até 3, enquanto no ISHAK e SBP vai até 4.

Fonte: SBI, 2006, adaptado

1.7 TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA

Atualmente, a eficácia do tratamento da hepatite B crônica a longo prazo é limitada. Fatores como a idade do paciente, a severidade da doença, a probabilidade de resposta e a possibilidade de efeitos adversos e complicações devem ser considerados antes de decidir o tratamento (EASL, 2002).

O objetivo final do tratamento da hepatite B crônica é prevenir a cirrose, a descompensação hepática e o carcinoma hepatocelular, através

da supressão sustentada da replicação do VHB e remissão da doença hepática. (LOK & McMAHON, 2007).

Nos pacientes que respondem ao tratamento, que apresentam resposta sustentada, é cada vez maior a evidência de que, o tratamento antiviral pode prevenir a progressão da doença hepática. O desfecho no tratamento da hepatite crônica B incluem normalização dos níveis séricos de ALT (Resposta bioquímica - RB), VHB-DNA indetectável, perda do HBeAg com ou sem a detecção do anti-HBe (resposta virológica - RV) e melhora histológica (resposta histológica - RH). Existe ainda, como padrão de resposta ao tratamento, o paciente não-respondedor primário, *breakthrough* virológico e bioquímico (elevação do VHB-DNA e das transaminases após alcançar resposta inicial durante o curso do tratamento) e relapso (EASL, 2001; LOK & McMahon, 2007).

São sete os fármacos disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica: o interferon alfa (convencional e peguilado), a lamivudina, o entecavir, o tenofovir, o adefovir e a telbivudina (Figura 9). Eles têm demonstrado ser capazes de reduzir a concentração do VHB-DNA, das transaminases e melhorar a histologia hepática (KEEFFE et al., 2006). Enquanto o interferon é administrado com duração pré-definida os análogosnucleosi(ti)deos geralmente são administrados até que os desfechos específicos sejam conseguidos. A diferença está relacionada com o efeito imuno modulador do interferon (YUEN & LAI, 2011).

Os pacientes HBeAg positivos conseguem uma supressão viral sustentada em 50% a 90% quando a suspensão do tratamento ocorre após a soroconversão do HBeAg. Já nos HBeAg negativo, os relapsos são freqüentes mesmo com a supressão do VHB-DNA com níveis indetectáveis em ensaio de Reação em cadeia de polimerase (PCR) por mais de ano. Deste modo, o desfecho para parada do tratamento não é claro.

A maior preocupação com o tratamento por longo tempo com os análogosnucleosi(ti)deos é seleção de cepas mutantes resistentes ao antiviral. A taxa com os quais este mutantes são selecionados está relacionada com o nível sérico de VHB-DNA pré-tratamento, rapidez da

supressão viral, duração do tratamento e exposição prévia à terapia com análogonucleosí(tí)deos, (BARTHOLOMEUSZ et al., 2006). A incidência de resistência genotípica também varia com a sensibilidade do método usado para detecção dos mutantes resistentes e da população que está sendo testada.

Entre os análogonucleosí(tí)deos aprovados para terapia da hepatite crônica B, a lamivudina está associada a maior e o entecavir e o tenofovir com a menor taxa de resistência em pacientes virgens de tratamento (*naïve*).

Figura 9. Medicamentos aprovados para o tratamento da infecção crônica pelo VHB ao longo do tempo.

1.8 IMUNOPROFILAXIA DA HEPATITE B

A vacinação contra o vírus B foi uma estratégia utilizada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) na década de 80 com o objetivo de controlar a infecção pelo VHB levando em consideração os padrões de transmissão nos diferentes países. Foi indicada inicialmente para todas as crianças ao nascimento nas áreas endêmicas. Em 2000, 116 países já tinham adicionado a vacina da hepatite B em seus programas de imunização. (CDC, 2004).

Países com alta, baixa e intermediária endemicidade que implantaram a vacinação universal contra o vírus B observaram uma diminuição dos casos de hepatite B aguda em adultos e de carcinoma hepatocelular em crianças, e uma menor prevalência de portadores crônicos do HBsAg entre crianças e adolescentes (WONG et al., 1994; LEE & KO, 1997; HARPAZ et al., 2000; POOVORAWAN et al., 2011).

O impacto econômico dos programas de vacinação universal ainda necessita melhor avaliação, porque as complicações da infecção crônica pelo VHB permanecem por muitos anos. Entretanto, vários estudos de custo-efetividade mostram economia mesmo nos países de baixa e intermediária endemicidade (exemplo: Bélgica, Itália, Espanha, EUA), onde se observa uma redução na incidência da hepatite B após a recomendação da vacinação para todos os recém nascidos e adolescentes em 1991 e 1996 respectivamente (DAVIS, 2005), contrapondo a estratégia de vacinação apenas de grupos de maior exposição, onde o custo/efetividade não é tão expressivo (FERREIRA et al., 2006), como em países de alta endemicidade com diminuição da morbi-mortalidade pela hepatite pelo VHB, dos gastos em tratamento e a prevenção da infecção concomitante com o vírus da hepatite delta (HARPAZ et al., 2000; POOVORAWAN et al., 2011).

A imunização dos recém-nascidos previne tanto a transmissão vertical como a horizontal e sua subsequente cronificação (FERREIRA et al., 2006), pois esta se relaciona inversamente com a idade.

A necessidade de doses de reforço, 15 anos após a vacinação inicial e o impacto da vacinação universal na seleção de escape mutantes S é um campo aberto para estudo, devido a sua importância na mudança do perfil epidemiológico da hepatite B.

1.9 CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO VHB NO BRASIL

No Brasil a prevalência de infecção pelo VHB aumenta do Sul para o Norte do País (Figura 10). A região Sul é considerada como área de baixa endemicidade, as regiões Nordeste, Centro - Oeste e Sudeste são de

moderada endemicidade. A região da Amazônia Legal, o estado do Espírito Santo e oeste de Santa Catarina e oeste do Paraná são considerados de alta endemicidade (MS, SVS, 2008).

Na região Amazônica a taxas de portadores crônicos do VHB ainda é uma das mais altas (3% a 20%), atingindo crianças e adultos jovens, embora se observe uma diminuição da prevalência, como a que ocorreu em Labrea, após a introdução da vacina da hepatite B (BENSABATH et al., 1987; FONSECA et al., 1988; SOUTO et al., 1998; BRAGA et al., 2001; Braga et al., 2004; VIANA et al., 2005; KATSURAGAWA et al., 2010). Na região Norte, na bacia Amazônica, o padrão epidemiológico das infecções pelos vírus B e Delta não é uniforme, localizando-se principalmente nos vales dos rios Juruá, Purus e Madeira, na Amazônia Ocidental e no vale do rio Tapajós na Amazônia Oriental (BENSABATH et al., 1983; FONSECA et al., 1988; BRAGA et al., 2001, VIANA et al., 2005).

Na Amazônia Ocidental, em portadores crônicos assintomáticos do VHB, foi encontrada uma prevalência de 24% a 34 % de Anti-VHD (marcador do vírus da hepatite Delta) e para os pacientes com doença crônica de 84,6% a 94,7% de Anti-VHD (BENSABATH et al., 1983, BRAGA et al., 2001).

Aparentemente o vírus apresenta elevada infectividade atingindo especialmente indivíduos jovens ainda nos primeiros anos de vida. Os pacientes podem evoluir para formas de hepatite fulminantes (Febre Negra de Lábrea) ou formas crônicas, que se associam as características histopatológicas graves no fígado, com curso rápido e progressivo, evoluindo para cirrose, insuficiência hepática e morte (FONSECA et al., 1985; BENSABATH et al., 1987; ANDRADE et al., 1992; FONSECA et al., 1994; BRAGA et al., 2001).

Estudos no estado do Acre, sobre a prevalência de hepatite B, ainda são incipientes, temos o de VIANA et al. (2005), realizado em doze municípios, de base populacional, que mostra uma prevalência de HBsAg de 3,3%, perfil de endemicidade intermediária, porém, os dados oficiais disponíveis são os obtidos através da ficha de notificação do SINAN, com

base no ano de notificação, independente da data do diagnóstico, confirmados segundo os critérios normatizados pelo Ministério da Saúde. Ainda existem subnotificação e limitações na qualidade de informação, segundo o Programa Nacional de Hepatite Virais do Ministério da Saúde, a taxa de detecção do VHB no Acre em 2000, foi de 46,7 por 100.000 habitante/ano e em 2009 foi de 111,8 por 100.000 habitante/ano. (SINAN/SVS/MS, 2011).

Mas pode-se observar que dependendo da população estudada, e do marcador sorológico avaliado, a prevalência do VHB no Acre, varia de 54,8% a 66,1% para o marcador de contato (anti-HBcTotal) e de 3,3% a 21,1% de portadores crônicos (HBsAg), sendo que o sexo masculino, baixa escolaridade, adulto jovem, história de hepatite na família, compartilhamento de escova de dente são fatores importantes (de PAULA et al., 2001; LOBATO et al., 2003a; LOBATO et al., 2003b; VIANA et al., 2005; LOBATO et al., 2006).

A transmissão nesta região ocorre preferencialmente de forma horizontal, predominando a disseminação intradomiciliar, com elevada prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B entre os contatos de casos índices principalmente entre os irmãos. A disseminação pode ocorrer através do compartilhamento de objetos de uso pessoal como escova de dente, nos primeiros anos de vida (BRASIL et al., 2003; LOBATO et al., 2006).

Fatores adicionais associados, como aglomeração no domicílio, elevada densidade de artrópodes e freqüentes lesões de pele, contribui para o padrão de hiperendemicidade do VHB e VHD na Amazônia (BRAGA et al., 2001).

De fato, as hepatites assumem proporções alarmantes na Amazônia, com alta taxa de cronificação, evolução para cirrose, carcinoma hepatocelular em adolescente e adulto jovem ((BENSABATH et al., 1987, Galizzi et al., 2010). A mortalidade por hepatite nesta região é cinco a 10 vezes maior do que a média do restante do País (MS-SIM, 2011). (Tabela 2)

Tabela 2. Taxa de Mortalidade por hepatite viral* no Brasil e no Acre, 2003-2005.

Ano		Virus A (VHA)	Virus B (VHB)	Virus C (VHC)	Virus Delta (VHD)
2003	Acre	0	24,4	8,14	4,88
	Brasil	0,28	2,42	5,94	0,07
2004	Acre	3,26	11,40	22,79	1,63
	Brasil	0,36	2,37	7,29	0,18
2005	Acre	1,5	20,9	28,4	3,0
	Brasil	0,3	4,3	8,3	0,1

* (por 1 milhão de habitantes/ano)

Fonte: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde

No Brasil, estudos utilizando técnicas mais sensíveis na detecção dos genótipos e subtipos do VHB demonstram haver grande variabilidade genética na distribuição geográfica do vírus com a presença também de genótipos A, D e G em populações antes não suspeitadas sugerindo a influência da afro-descendência e da europeia, onde predomina esses genótipos. Nas populações de origem indígena há predomínio do genótipo F (VIANA et al., 2005, LOBATO et al., 2006, TONETTO et al., 2009; BECKER et al., 2010)

Na região Sul, o estado de Santa Catarina, entre pacientes e funcionários de um centro de hemodiálise, foi encontrado 31% de indivíduos com genótipo A; 57% com genótipo D e 12% com genótipo F (CARRILHO et al., 2004).

Em São Paulo, REZENDE et al., (2005), avaliaram cinquenta pacientes com hepatite crônica pelo VHB, sendo identificado o genótipo D em 56% dos casos, genótipo A em 41% e genótipo F em 2%. Os pacientes que exibiam a mutação pré-core apresentaram maior gravidade de doença hepática, com maiores índices de fibrose e cirrose.

No Acre foram encontrados os genótipos A, D, G e F do VHB e o II e III do VHD (LOBATO et al., 2006, PARANÁ et al., 2006). O tipo III do VHD tem sido encontrado somente entre os Ameríndios da Bacia Amazônica, (Figura 10).

SOUZA (2008) refere que dependendo do ponto de vista de quem vê a cultura acriana, o Acre não seria o fim do mundo e sim o começo do

mundo, pois vários povos lá vieram recomeçar suas vidas, assim começou a imigração no final do século XIX, atraídos pela exploração dos seringais no auge do ciclo da borracha, com espanhóis, portugueses, alemães, sírio-libaneses, japoneses, italianos e brasileiros (principalmente nordestinos e da região sul do país), o que poderia explicar essa diversidade de genótipo encontrado nesta região, além dos específicos da região, encontrado principalmente nos indígenas nativos da região (genótipo F do VHB e III do VHD).

Figura 10. Distribuição do vírus da hepatite B e Delta com respectivos genótipos no Brasil.

Fonte: Souto, 2008, adaptado

A vacinação teve início no Brasil na década de 80, no Estado do Amazonas, em 11 municípios endêmicos da Amazônia Ocidental, abrangendo crianças de até nove anos de idade e profissionais de saúde, com três doses de vacina DNA recombinante – que passou a fazer parte do calendário básico de vacinação em todo o Estado do Amazonas, a partir de 1992. Em Lábrea 11 anos após o início da vacinação se observa a redução da prevalência do HBsAg de 15,3% para 3,3% na faixa etária de 30 e 50

anos (6,1%), seguida da faixa etária de 15 e 30 anos (5,2%) (FONSECA et al., 2002; BRAGA et al., 2004). A partir de 1998, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomendou a vacinação universal para todas as crianças ao nascimento e em 2001 estendeu para a faixa etária de menores de 20 anos de idade e acima desta idade para os denominados grupos de maior risco, que já estavam incluídos desde 1992 (MS, 2003; SI-PNI, 2008).

A vacinação contra o vírus da hepatite B foi introduzida no Acre na década de 80, em recém-nascidos e em menores de 15 anos, sendo que em 1999 foi realizada uma campanha de vacinação em massa com cobertura de aproximadamente 100% da população em todas as faixas etárias. Hoje a cobertura vacinal em menores de um ano fica em torno de 95%, não sendo homogênea em todos os municípios. Já em menores de 20 anos, a cobertura não chega a 60% (VE-PNI-AC, 2007), o que leva a possibilidade de infecção pelo VHB.

Portanto, informações sobre genótipos, mutantes (diversidade genética) do VHB e do VHD em regiões de alta endemicidade como a região Amazônica e comunidades rurais são importantes para verificar possíveis fatores e risco associados à disseminação do vírus, fatores genéticos virais (mutações) responsáveis pela falha na profilaxia ativa e passiva e auxiliar na adoção de medidas de prevenção e terapêutica.

O Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) foi criado pelo Ministério da Saúde em 2002, o protocolo para tratamento da infecção crônica pelo VHB, remontava desta data. Com o avanço tecnológico e aprovação de novos medicamentos para o tratamento do VHB, os estados com recomendações em protocolos regionais, começaram a adotá-los, independentemente da recomendação do Ministério da Saúde, o que levou a uma oferta de terapia diferenciada entre as diversas regiões. A Sociedade Brasileira de Hepatologia, em 2005 publicou o consenso sobre condutas nas hepatites B e C e a Sociedade Brasileira de Infectologia, em 2006 o I Consenso para diagnóstico e manejo da Hepatite B e (Delta), com base nas recomendações adotadas pelas associações

internacionais como a Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL) e a Americana (AASLD), que ainda hoje apresentam controvérsias em relação a quem e quando tratar. Em 27 de Outubro de 2009 foi assinado e publicado em julho de 2010 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Crônica B e coinfeções, atualizando o anterior com incorporação de novos medicamentos e orientações para tratamento da infecção crônica pelo VHD (MS/SVS, 2010).

1.10 VÍRUS DA HEPATITE DELTA

O vírus da hepatite delta parece ser na região amazônica um dos principais preditores de progressão da hepatite B crônica. Ele é um vírus que causa uma forma severa de hepatite e apresenta-se frequentemente associado com uma rápida progressão da doença. O vírus delta foi descoberto por Rizzeto et al., na década de 1970. É um vírus com características únicas, ou seja, somente causa hepatite na presença do vírus da hepatite B. Esse vírus tem sido isolado somente de humanos, é o menor vírus animal, assemelhando-se ao viróide de plantas, quanto a configuração circular do seu genoma (RNA), sua propriedade de auto-clivagem (atividade da ribozima) e a formação do RNA a partir do RNA no ciclo replicativo. Mas existem diferenças importantes, os viróides são menores (250-300 nucleotídeos de comprimento), não requerem um vírus auxiliar e não codificam para uma proteína. Recentemente, foi postulado que o vírus delta possa ter surgido da transcriptosoma humana. Pesquisa *in vitro* com genoma humano para isolar RNAs auto-clivagem revelou várias ribozimas, uma das quais é uma sequência de ribozimas conservadas de mamíferos no gene CPEB3, que pertence a uma família de genes que regulam a poliadenilação do RNA mensageiro. Esta ribozima é estruturalmente e bioquimicamente relacionada com a ribozima do VHD. A ribozima CPEB3 é encontrado apenas em mamíferos, tanto placentários como marsupiais. A hipótese é que esta ribozima possa ter aparecido há pelo menos 200 milhões de anos atrás, antes que os dois grupos divergissem, postulando-se

que o VHD surgiu da transcriptoma humana, adquirindo a proteína do antígeno delta e a ribozima auto-clivada do hospedeiro (SALEHI-ASHTIANI et al., 2006).

Com o programa de vacinação universal para o VHB, o uso de seringas descartáveis, triagem em doadores de sangue de HBsAg, e melhorias socioeconômicas levou a um controle da infecção pelo VHB e consequentemente diminuiu a infecção pelo VHD em muitas áreas endêmicas como o Sul da Europa e sudeste da Ásia. Porém, hoje, devido à migração e maiores deslocamento entre regiões este declínio atingiu seu patamar e novos casos de infecção pelo VHD surgem (ERHARDT et al., 2003; DEGERTEKIN et al., 2008; WEDEMEYER&MANN, 2010) (Figura 11).

Figura 11. Distribuição do Vírus da hepatite delta no Mundo.

Na história natural da infecção pelo vírus delta, este pode ser adquirido simultaneamente com o VHB, co-infecção ou infectando um portador crônico do vírus B, super-infecção. A infecção pelo vírus delta geralmente é associada com a supressão do vírus B, o que tem sido demonstrado pelo declínio ou desaparecimento do HBcAg no tecido hepático e diminuição dos níveis do HBsAg. A infecção do VHB/VHD está associada a um complexo e dinâmico padrão de dominância viral. A hepatite delta é considerada uma das formas mais severa de hepatite viral humana, com evolução clínica associada à rápida progressão para fibrose com descompensação hepática precoce e maior risco para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, possivelmente relacionada com o genótipo. Conhecimento sobre a patogênese da infecção pelo VHD é limitado. Observações clínicas indicam que a hepatite delta é uma doença imuno mediada, pois sua histologia não difere da histologia dos pacientes com hepatite B ou C. Mas, em outros casos, como o que ocorre no Norte da América do Sul, o VHD teria um efeito citopático, pois apresentam características histológicas incomuns e peculiares, como a presença de células em mórula e o vírus com multiplicação citoplasmática. Importante frisar que o nível de viremia do VHD não está diretamente associado com o estágio da doença hepática, somente o nível sérico do HBsAg se mostrou fracamente correlacionado com a atividade histológica da doença em pacientes com hepatite delta. Resposta imune celular contra o VHD foram descritas por alguns investigadores, e estes estudos sugerem que a quantidade e a qualidade da resposta da células T do hospedeiro podem ser associadas com o grau de controle da infecção. A variabilidade da gravidade da hepatite pelo vírus delta pode ser um reflexo da variação da resposta imune do hospedeiro ou do vírus delta, levando a uma maior propagação do vírus B nos hepatócitos. Mas como em uma doença imunomediada o vírus delta pode se apresentar de diferentes formas, desde uma doença levemente progressiva a uma de curso progressivo grave com insuficiência hepática aguda e morte no decurso de semanas ou meses. Pode também ocorrer uma rápida progressão para cirrose no prazo de dois anos em 10% a

15% dos pacientes (WU et al., 1990; FATTOVICH et al., 2000; SAGNELLI et al., 2000; RIZZETTO, 2000; JARDI et al., 2001; SU et al., 2006; ROMEO et al., 2009; YURDAYDIN et al., 2010), (Figura 12).

Figura 12. História natural da superinfecção pelo VHD.

História natural da superinfecção pelo VHD: correlação entre a replicação do vírus, nível de ALT e histologia hepática. HCA-Hepatite crônica ativa; HCP- hepatite crônica persistente. Fonte: Wu et al. 1995, adaptado para o português.

Estudos têm demonstrado que o curso clínico da doença não é o mesmo em diferentes regiões, isto pode estar ligado aos diferentes genótipos. Atualmente são oito genótipos do VHD, sendo que o genótipo I se distribui em todo o mundo, com um curso favorável da doença. O genótipo V a VIII é freqüente na África Central e Ocidental, o genótipo III é observado em países da América do Norte e do Sul, tais como Brasil, Colômbia, Venezuela, Peru e Equador, estando associado a uma doença particularmente grave. O genótipo II e IV é encontrado no Extremo Oriente e associado a uma doença mais leve que o genótipo I (RIZZETTO, 2000; QUINTERO et al., 2001; PARANÁ et al., 2006; SU et al., 2006; YURDAYDIN

et al. 2010) [Quadro 6]. Recente estudo no Brasil mostrou que a carga viral do VHD é menor em pacientes do genótipo A em comparação com pacientes com genótipo D ou F do VHB. Parece que no início a rápida progressão da hepatite crônica delta para cirrose está associada com alta replicação do vírus delta (KIESSLICH et al.2009). A infecção pelo VHD aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular e de descompensação hepática (FATTOVICH et al., 2000). Hoje o único medicamento de eficácia comprovada para tratamento da hepatite crônica delta é o interferon (FARCI et al.1994; WEDEMEYER&MANNS, 2010).

Quadro 6. Relação entre genótipo do VHD, sua distribuição geográfica e clínica

Genótipo VHD	Países	Clínica
I	Europa, América do Norte (IB), África, Ásia (IA)	Hepatite fulminante
II	Japão, Taiwan, Yakutia (Russia), Taiwan e Ilha de Okinawa (IIB)	Doença hepática moderada
III	América do Sul (Peru, Colômbia, Venezuela, Amazônia Ocidental – Acre, Rondônia, Amazonas)	Hepatite severa – fulminante
IV	Oeste da África: Camerão, Guiné, Costa Ivory, Congo-Brazzaville, Mali	
V a VIII	África Central e Ocidental	

Fonte: Yurdaydin et al, 2010

O Estado do Acre é considerado uma região de média prevalência para infecção pelo VHB, em que o padrão de transmissão é principalmente horizontal numa fase muito precoce da vida (Lobato et al., 2006). A associação com o VHD é freqüente nesta região, com anti-delta IgG variando de 20% a mais de 50% em algumas regiões e na população indígena (de PAULA et al., 2001; VIANA et al., 2005; Lobato et al., 2003). A suposta causa desta alta prevalência, não só no Acre, mas na Amazonia Legal, segundo Fonseca (2010), teria sido, o emprego em massa da vacina contra a febre amarela na década de quarenta e cinquenta, onde utilizaram vacinas derivadas de plasma humano, seringas e agulhas não descartáveis, um dos veículos responsáveis pela disseminação e propagação da infecção pelo VHB e vírus da hepatite D (VHD) nesta população. Outro provável

veículo de transmissão do VHB na região Amazônica, seria o uso de lancetas não descartáveis para fins de punção digital no diagnóstico da malária.

Na região Amazônica Ocidental brasileira, em especial no Estado do Amazonas, especificamente na calha do Rio Purus, e no Acre, no vale do Juruá, é descrita uma forma atípica de hepatite fulminante há mais de 60 anos. Fonseca (2010) descreve que durante estudos científicos no início da década de 80, ouviu, dos mais idosos habitantes das calhas dos rios Purus, Solimões e Juruá que tal doença dizimava famílias inteiras nas vilas, povoados e seringais, principalmente na fase do *boom da borracha*, fim do século XIX e início do século XX.

A *doença* começava abruptamente, o paciente tinha falta de paciência, tristeza e permanecia o tempo todo calado. Em torno de 24 horas, o paciente agitava-se, falando palavras desconexas e de baixo calão, quebrando tudo ao seu redor, mordendo as pessoas, chegando a *vomit*ar o *fígado*. Após tal quadro, o paciente entrava em coma profundo e, geralmente após 72 horas do início da doença, morria e interessante que, após a morte, *o defunto continuava quente por mais de seis horas e sangrando pelo nariz*.

O presente estudo tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológico, clínico e sorológico e verificar os fatores prognósticos associados à progressão da hepatite B crônica para cirrose na Amazônia Ocidental, Acre, verificando a prevalência da infecção concorrente com o vírus delta e sua associação com as formas clínicas mais graves da doença, principalmente entre os pacientes jovens com quadro avançado da doença, como cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular primário.

1.11 HISTÓRIA DO ACRE: UM ELO PARA ENTENDER AS CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO VHB E DELTA NO ESTADO.

O Acre compreende um dos 27 estados brasileiros, localizado na Amazônia Ocidental é o 15º em extensão com 164.221,36 km², correspondendo 4,26% da Região Norte, com 707.125 habitantes (IBGE,

2010). O nome Acre surgiu de “Aquiry”, que significa “rio dos jacarés”, na língua Apurinã, os habitantes originais da região banhada pelo rio que empresta o nome ao estado. Os primeiros habitantes da região eram os índios, até 1877, quando imigrantes nordestinos vieram para trabalhar nos seringais na extração da borracha.

Neves (2011), através de informações sobre os povos nativos do Acre, descreve que o povoamento do Acre provavelmente começou entre 20.000 e 12.000 anos atrás, quando grupos humanos proveniente da Ásia chegaram à América do Sul. Era o tempo dos grandes animais como o mastodonte, a preguiça gigante (*megatherium*), que serviam de base alimentar para aqueles povos nômades. “Embora não se tenha vestígios concretos da presença do homem na região durante este período, pode-se imaginar que o homem esteve aqui, junto com os animais que caçava, já que fósseis desses animais são encontrados ainda hoje nos barrancos dos rios acreanos”. A partir de 12.000 anos atrás, com as mudanças climáticas e ambientais, mudou também a forma de organização social, os grupos humanos pré-históricos da América começaram a desenvolver as primeiras experiências de domesticação de plantas e animais.

Nas terras baixas da Amazônia, iniciou-se o plantio de raízes, especialmente da mandioca, que se tornaria a base alimentar desses grupos, complementada pela caça, pesca e coleta de frutos e sementes da floresta, que marcou o surgimento, por volta de cinco mil anos atrás, do que foi chamado pelos pesquisadores de “Cultura de Floresta Tropical”. Os grupos pré-históricos amazônicos também passaram a fabricar cerâmica e a ocupar certos locais por período mais prolongados.

Dados arqueológicos do Acre, fornecidos por pesquisa realizada na região, nas décadas 70 a 90, mostram que no Acre houve duas grandes tradições ceramistas (Quinarí e Acuriá), nos dois maiores vales acreanos (Juruá e Purus) indicando que a diferenciação histórica e cultural da população dos vales do Juruá e Purus é mais antiga do que se pensava. Outra tradição pré-histórica identificada na região são os geoglifos, grandes sítios com formas geométricas e que as primeiras informações mostram que

os geoglifos parecem guardar alguma relação com as ocorrências arqueológicas do Llano de Mojos, ao norte da Bolívia, reforçando os indícios de contato entre as civilizações andinas e os povos da Amazônia ocidental.

Apesar de haver outros grupos lingüísticos, os grupos indígenas no Acre estão divididos em dois grandes grupos lingüísticos com diferenças significativas: os com predomínio das línguas Aruan e Aruak no Purus e os da língua Pano no vale do Juruá, correspondendo àquelas divisões encontradas pelos arqueólogos nas tradições Quinari e Acuriá.

No início do Século XIX, cada grupo tribal possuía território claramente definido e os relacionamentos entre esses grupos obedeciam às semelhanças étnicas, culturais e as alianças que foram sendo estabelecidas ao longo do tempo. Existem informações que indicam que havia extensas redes de comércio e comunicação cortando os vales acreanos através dos quais eles se comunicavam e trocavam seus produtos. O contato com os não índios trouxe várias doenças para os indígenas, como sarampo, gripe, mas parece que as hepatites já acometiam esta população a mais tempo. Fonseca (2010) reporta a existência, no museu de Porto Velho – Rondônia, de uma urna confeccionada pelos índios Aruak que habitaram esta região no período da descoberta do Brasil, ou seja, há mais de 500 anos atrás. A urna funerária de barro cozido representava um nativo pertencente à família Aruak e revela do ponto de vista médico alguns sinais e estigmas de cirrose hepática, tais como: ascite, umbigo protuso pelo aumento do volume abdominal (hérnia umbilical), ginecomastia e aranhas vasculares. O mesmo interroga se este seria o primeiro registro antropológico sobre a doença *cirrose hepática de provável etiologia viral* no Brasil.

Outro fato importante, que pode explicar a heterogeneidade das hepatites no estado, está relacionado com a ocupação do Acre pelos não índios, quando por volta de 1878, a borracha era um dos produtos importantes no comércio internacional, com a chegada de brasileiros, principalmente nordestinos, para a exploração da borracha (os “soldados da borracha”), em uma área sem limites definidos com a Bolívia e o Peru. Os brasileiros, juntamente com Galvez, criam então o território independente, o

Estado Independente do Acre e exigem sua anexação ao Brasil. Em 1899, a Bolívia reconhece como sua esta área, funda Puerto Alonso (Porto Acre) e começa a recolher impostos, com a finalidade de assegurar o domínio das terras, isto com o reconhecimento do governo brasileiro, pelo Tratado de Ayacucho de 1867, que marcava a fronteira entre o Brasil e a Bolívia.

Os brasileiros se revoltam e os conflitos ocorrem. Os seringalistas e seringueiros, organizados por Plácido de Castro, iniciam uma guerra em agosto de 1902 em Xapuri e termina em Puerto Alonso em 17/11/1903 com a assinatura do Tratado de Petrópolis, pelo qual o Brasil recebe a posse definitiva da região em troca de áreas no Mato Grosso, do pagamento de dois milhões de libras esterlinas e do compromisso de construir a estrada de ferro Madeira-Mamoré. Integrado ao Brasil como território, o Acre é subdividido em: Alto Acre, Alto Purus e Alto Juruá, este último desmembrado em 1912 para formar o Alto Tarauacá. Em 1920, foi Unificado e, a partir de 1934, elege representantes para o Congresso Nacional. Foi elevado à categoria de Estado pelo presidente João Goulart em 15/06/1962. Além dos nordestinos, migraram para o Acre: gaúchos, cariocas, espanhóis, italianos e sírio-libaneses.

Com uma população de 733.559 indivíduos, distribuídos nos 22 municípios, divididos em mesorregiões, sendo que a Mesorregião Vale da Acre, compreende a Regional Purus composta dos municípios Manoel Urbano, Santa Rosa do Purus e Sena Madureira; a Regional Baixo Acre composta dos municípios Acrelândia, Bujari, Capixaba, Plácido de Castro, Porto Acre, Senador Guimard e Rio Branco; Regional Alto Acre composta dos municípios Assis Brasil, Brasiléia, Eptaciolândia e Xapuri, já a Mesorregião Vale do Juruá compreende a Regional Juruá composta dos municípios Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima, Marechal Thaumaturgo, Porto Walter e Rodrigues Alves, Regional Tarauacá-Envira composta dos municípios Feijó, Jordão, Tarauacá (IBGE,2010), Figura 13.

A população indígena do Acre, cadastrada no Sistema de Informação de Saúde Indígena (SIASI/FUNASA), em 2007, é de 19.209 indígenas, distribuídos em 167 aldeias localizadas nos municípios de Assis Brasil,

Cruzeiro do Sul, Feijó, Jordão, Mâncio Lima, Manoel Urbano, Porto Walter, Marechal Thaumaturgo, Santa Rosa do Purus, Sena Madureira, Tarauacá, de etnias diversas entre as quais temos os Jaminawa, Kaxinawá, Manchineri, Arara, Katukina, Yanawá, Kulina, Nawa, Shanenawa, Yauanawá, Nukuni, Poyanawa e Ashaninka, a maioria dos quais já em pleno contato com os brancos. A população ribeirinha tendo como base o ano de 2006 é de 85.385 indivíduos distribuídos ao longo dos rios.

Figura 13. Localização do Estado do Acre na Amazônia Brasileira e regional.

Fonte:SEMA, ZEE-Acre, 2009

O Estado possui 45,7% de Áreas Naturais Protegidas, divididas em Unidades de Conservação de Proteção Integral e Unidades de Conservação de Uso Sustentável (SEMA, ZEE).

Em 2008 o Acre possuía uma população economicamente ativa de 328 mil pessoas, com 17,6% em atividades de agricultura, 39,4% em serviço público e 32,1% em atividades de comércio e serviços, com 63% com renda mensal de até dois salários mínimo (IBGE-PNAD).

O Acre possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,751(PNUD,2008), 17º posição no ranking brasileiro.

A taxa de analfabetismo no Brasil em 2010 foi de 9,6 %, na região Norte de 11,2% e no Acre em 2010 foi de 15,4%, sendo as maiores taxas nos municípios de difícil acesso, como Jordão, Porto Walter e Santa Rosa do Purus (Fonte: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD 1992 a 1993, 1995 a 1999 e 2008 a 2009).

A Taxa de Mortalidade Específica por AIDS em 2007, foi de 1,4 por 100.000 habitantes e por doenças transmissíveis foi de 46,2 por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE, 2007).

Em 2008, a Taxa de Mortalidade Geral por 1.000 habitantes foi de 4,0, a Taxa de Mortalidade Infantil por 1.000 nascidos vivos foi de 17,9 (Ministério da Saúde/DATASUS/SINASC/SIM, Secretaria Estadual de Saúde).

A taxa de incidência de AIDS no Acre em 2008 foi de 8,4 por 100.000 habitantes.

2 HIPÓTESE

A co-infecção VHD/VHB está associada à evolução para formas graves da hepatite B crônica, levando à cirrose numa fase precoce da vida (antes dos 40 anos de idade).

3 OBJETIVOS

3.1 Descrever as características clínicas e epidemiológicas em uma coorte de portadores crônicos do vírus da hepatite B, matriculados e atendidos no Serviço de Assistência Especializada de Rio Branco, estado do Acre, entre 2000 e 2009 e seguidos até 2010.

3.2 Estimar a prevalência de cirrose nesta população

3.3 Estimar a taxa de incidência por pessoa-ano de cirrose na coorte estudada

3.4 Investigar fatores associados à progressão para cirrose no grupo de portadores crônicos do vírus da hepatite B estudado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de portadores crônicos do vírus da hepatite B, matriculados no Serviço de Assistência Especializada-SAE-SESACRE, no período de 2000 a 2009 e acompanhados até 2010.

4.2 ÁREA DO ESTUDO

O estudo foi realizado no município de Rio Branco, capital do Estado do Acre, situado na Amazônia Ocidental Brasileira, na região Norte do Brasil. Rio Branco possui cerca de 340 mil habitantes, com taxa de urbanização de 92,73%, e uma população ribeirinha de 5.850 indivíduos. A taxa de analfabetismo em 2000, em Rio Branco, era de 14,0% e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,754 (IBGE, 2000). A taxa de mortalidade infantil situava-se em 16,8/1.000 Nascidos Vivos, em 2009. A taxa de mortalidade por hepatite B, em 2009, em Rio Branco foi de 3,3/100.000 habitantes/ano, ou seja, cerca de 10 vezes maior ao do Brasil e seis vezes maior da região Norte, as quais situam-se, respectivamente, em 0,2 e 0,5/100 mil habitantes/ano. A taxa de detecção da infecção crônica do VHB foi de 8,2, 13,6, 107,9 e 104,9/100 mil habitantes/ano no Brasil, Região Norte, Estado do Acre e Rio Branco respectivamente (MS-SINAN/SIM/IBGE/2010).

Desde 2007, a organização administrativa dos serviços de saúde do município de Rio Branco é composta por uma rede de unidades de saúde distribuída em 13 segmentos ou distritos sanitários. Cada segmento funciona

como referência para Equipes de Saúde da Família em sua área de abrangência. Possui 53 Unidades de Saúde da Família, com 23 unidades funcionando com equipes completas e 12 centros de saúde. A cobertura do programa saúde da família é estimada em 40% da população. Dispõe ainda de um Centro de Apoio Diagnóstico (CAD), oferecendo serviços de laboratório, análise clínica e serviço de ultrassonografia (MS/SAS/DAB/IBGE, 2010).

O município de Rio Branco dispõe ainda de duas unidades de atendimento secundário (Unidades de Pronto Atendimento - UPA), o Hospital de Urgência e Emergência (HUERB) e uma unidade de referência de alta complexidade, o Hospital de Clínicas do Acre (HCA), que se integra ao sistema de saúde. Como Rio Branco não dispõe ainda de transplante de fígado, quando os pacientes necessitam desses procedimentos são encaminhados para os grandes centros do Brasil, como São Paulo, Fortaleza e Salvador, através do sistema de Tratamento Fora Domicílio - TFD.

Em Rio Branco, à semelhança dos outros municípios do território nacional, o acesso ao diagnóstico e tratamento da hepatite B é universal e gratuito. Até 2009, os pacientes portadores crônicos do VHB tinham seu diagnóstico e tratamento realizado apenas em Rio Branco, no Laboratório Central (LACEN) ou Hemocentro e SAE, respectivamente. A partir desta data, iniciou-se o processo de descentralização com criação de pólos de atendimento em Cruzeiro do Sul, Tarauacá, estando em implantação em outros municípios, sempre com referência e contra-referência com os serviços locais.

No Município de Rio Branco, de acordo com dados de vigilância, a prevalência é de 93,5/100.000 habitantes/ano de Hepatite B, com maior prevalência na faixa etária de 20 a 49 anos, enquanto que a hepatite C atinge mais o grupo etário de 35 a 64 anos, apresentando uma prevalência de 58,8/100.000 habitantes/ano. A capital apresenta cobertura vacinal para hepatite B de 95,1% em menores de um ano (SEMSA/VE/RB, 2010).

No Brasil, a imunização contra o VHB foi incluída oficialmente somente para recém-nascidos e menores de 15 anos em 1989. Mesmo com esta recomendação, a cobertura vacinal nos 22 municípios do Acre, no período de 1990 a 1998, era inferior a 25% (DABS/SESACRE/dados não publicados). Frente a esta situação, o governo do Acre, em 1999, junto com a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e Programa Nacional de Imunização (PNI), efetuou uma campanha de vacinação universal indiscriminada, em todos os municípios do Acre, tanto na zona urbana como na zona rural, com esquema de três doses (0, 1 e 6 meses). Estudo realizado antes da vacinação (TAVARES et al., 2004), na cidade de Rio Branco, mostrou positividade para qualquer um dos marcadores do VHB em 61% dos indivíduos, sendo que 14,1% apresentavam somente o anti-HBs, expressando imunidade pós-vacina. Suscetibilidade foi mostrado em 39% dos pacientes. Dos pacientes susceptíveis, a soroconversão pós vacina foi de 92% entre aqueles indivíduos que receberam as três doses e de 67% entre os que receberam apenas uma dose da vacina. Hoje, a cobertura vacinal em menores de um ano, fica em torno de 85%, não sendo homogênea em todos os municípios, já em menores de 20 anos a cobertura vacinal não chega a 60% (DABS/VE/PNI-AC, 2009).

4.3 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido no Serviço de Assistência Especializada/Hospital Dia - SAE/HD, órgão criado em 1990, ligado a Secretaria Estadual de Saúde, funcionando no HCA e desenvolve ações de prevenção e assistência às DST/AIDS e Hepatites e outras doenças infecciosas. É o serviço de referência no Estado do Acre. Atende os pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas encaminhadas das Unidades Básicas de Saúde, Programa Saúde da Família, HemoAcre e dos outros municípios do Acre e do Amazonas.

No início, a clientela desse serviço era formada principalmente por pacientes com diagnóstico de DST/HIV/AIDS, ocorrendo posteriormente

ampliação de atendimento para os pacientes portadores de hepatites e outras doenças infecciosas. Em 2006, o serviço começou a ter o registro informatizado e a partir de 2011, temos a introdução do prontuário eletrônico. Este serviço conta atualmente com 12.546 pacientes cadastrados com diferentes diagnósticos. O ambulatório de hepatites foi criado, atendendo os pacientes de todos os estratos socioeconômicos, com quadro de hepatite aguda e crônica, atendendo indivíduos residentes no município de Rio Branco e dos demais 21 municípios do Estado, assim como dos municípios próximo, do estado do Amazonas.

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi formada por pacientes portadores crônicos do vírus da hepatite B, matriculados no Serviço de Assistência Especializada no período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2009 e seguidos até 2010.

4.5 CONCEITO E DEFINIÇÕES

4.5.1 DEFINIÇÃO DE CASO DE INFECÇÃO CRÔNICA NO ESTUDO

Foi definido, neste estudo, como caso de infecção crônica pelo vírus da hepatite B, os pacientes com HBsAg positivo por mais de seis meses, de ambos os sexos, independente da idade, co-infectados ou não pelo vírus da hepatite C e ou Delta, com ou sem alterações bioquímicas ou anatomopatológicas, decorrentes da agressão do tecido hepático, matriculados, entre 2000 e 2009, no ambulatório de hepatites do Serviço de Assistência Especializada/ Hospital dia - SAE/HD, do município de Rio Branco, estado do Acre.

4.5.2 CONCEITOS

No âmbito desta pesquisa foram utilizados os seguintes conceitos:

4.5.2.1 Infecção pelo vírus da hepatite B

Define-se como infectado pelo vírus B, o indivíduo que apresenta um ou mais dos seguintes marcadores: HBsAg e AntiHBc total e/ou HBeAg, ou ainda, o VHB DNA positivo por teste que utilize técnicas moleculares.

4.5.2.2 Infecção crônica pelo vírus da hepatite B

Paciente apresentando o marcador HBsAg positivo, pela técnica de ELISA, por mais de seis meses, podendo estar em uma das fases clínicas descritas a seguir.

4.5.2.3 Imunotolerância ao VHB

Paciente com HBsAg e HBeAg positivo no soro e concomitantemente níveis elevados de VHB-DNA, com aspartato aminotransferase (ALT) e alanino aminotransferase (AST) normais ou próximas do normal e lesão histológica mínima.

4.5.2.4 Portador inativo do VHB

Define-se como portador inativo do VHB aquele que apresenta o marcador HBsAg positivo, sem progressão significativa da doença necroinflamatória, com transaminases normais ou minimamente elevadas e baixa carga viral (valores inferior $2.000 (10^3 - 10^4)$ cópias/ml) e HBeAg negativo/AntiHBeAg positivo.

4.5.2.5 Hepatite crônica pelo VHB

Paciente que apresenta o antígeno de superfície (HBsAg) pela técnica de ELISA por mais de seis meses, com o HBeAg positivo (HC HBeAg positivo) ou negativo (HC HBeAg negativo), com HBV-DNA sérico positivo, (maior de 2.000UI/ml [10^4 copias/ml]), com atividade necroinflamatória de moderada a severa, caracterizada por infiltrado inflamatório portal, alterações portais e lesões parenquimatosas com as transaminases persistente ou intermitentemente elevadas.

4.5.2.6 Cirrose Hepática

Quando com resultado da biopsia hepática, apresenta alteração da arquitetura hepática caracterizado ao exame anatomopatológico pela presença de septos fibrosos porta-centro lobulares e porta-porta completos e espessos, os quais delimitam a formação de nódulos parenquimatosos. Foi também confirmado, como caso de cirrose, aquele que apresentasse sinais claros de descompensação clínica e grau de disfunção hepatocelular, como, icterícia, aranhas vasculares, esplenomegalia, circulação colateral abdominal, ascite, eritema palmar, rarefação dos pêlos, ginecomastia, flapping, coagulopatia. E nos exames de imagem apresentassem bordo hepático irregular, diminuição tamanho hepático, dilatação de veia porta e ou esplênica na ultrassonografia, hipertensão portal com varizes de esôfago ou de fundo gástrico na endoscopia.

4.5.2.7 Tratamento para hepatite crônica pelo VHB

O tratamento da infecção crônica pelo VHB ainda tem muitas controvérsias sobre quem e quando tratar, além de ser difícil, de baixa efetividade, prolongado e caro. A indicação tem como base o *status* do HBeAg, carga viral, idade, fase evolutiva da doença, grau de agressão e inflamação hepática no histopatológico, nível de transaminases e comorbidades. A opção entre um ou outro medicamento também está relacionada à carga viral, genótipo, grau de fibrose e presença ou não de co-

morbidade. Até outubro de 2009, os estados seguiam protocolos regionais, independentemente da recomendação do Ministério da Saúde, resultando em esquemas terapêuticos e oferta de terapia diferenciada entre as diversas regiões do Brasil. Até então não havia recomendação nacional para o tratamento da infecção crônica pelo VHD. Em outubro de 2009, foi assinado pelo Ministério da Saúde e publicado em julho de 2010, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Crônica B e coinfeções, atualizando o anterior, com incorporação de novos medicamentos e orientações para tratamento da infecção crônica pelo VHD (MS/SVS 2010). A indicação de tratamento segue algoritmo específico para paciente HBeAg positivo, HBeAg negativo, cirrótico e portador do VHD, levando em consideração as transaminases, nível de VHB-DNA e histopatológico (Anexo 11).

4.5.3 TÉCNICAS LABORATORIAIS

4.5.3.1 Testes bioquímicos

Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública de Rio Branco (AC), de forma não automatizada até 2007, automatizada pelo Analisador Automático de Bioquímica – Dade Behring – Dimension AR a partir de 2008, com valores de referência segundo o método e realizado de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante dos reagentes. (Anexo 8, 9, 10)

Para que houvesse comparabilidade na interpretação dos exames, os resultados foram divididos pelo limite superior de normalidade de cada exame. Por exemplo, para os pacientes que tiveram sua primeira consulta de 2000 a 2007 os valores das transaminase foram divididos pelo limite superior de normalidade para aquele período, ou seja, para o ALT o valor de 20 e para o AST o valor de 18 e para aqueles com primeira consulta em 2008 e 2009 os valores foram divididos pelo limite superior da normalidade para esta época, ou seja, o valor de 65 para o ALT e 37 para o AST, sendo que o resultado foi expresso em quantas vezes às enzimas estavam

aumentadas em relação ao limite superior do valor normal (LSN). O mesmo se procedeu para as outras enzimas analisadas. As plaquetas o valor de normalidade para todo o período foi maior ou igual a $150 \times 10^3 \text{ mm}^3$. Para os valores dos últimos exames, foi feito o mesmo procedimento, de acordo com o valor de referência na época.

4.5.3.2 Teste imunológico e molecular

Os exames imunológicos para a pesquisa dos marcadores do vírus da hepatite B foram realizados no Laboratório Central (LACEN – Ac), usando Kits comerciais (ABBOTT, Roche Diagnostic ou Sanofi-Pasteur) seguindo-se as instruções do fabricante.

O DNA do VHB foi pesquisado pelo método do PCR em tempo real quantitativo, utilizando-se kits comerciais do laboratório Roche® (AMPLICOR HBV MONITOR TM), que utiliza a PCR para amplificação e hibridização do DNA.

4.5.3.3 Análise histológica

Os exames histológicos dos espécimes extraídos de biópsias hepáticas foram avaliados no Departamento de Patologia do Hospital Fundação do Acre (FUNDHACRE), com revisão de lâmina no serviço da Fiocruz em Salvador-Bahia. O escore Metavir (BEDOSSA et al 1994, DEGOS et al., 1998) foi utilizado para estadiamento da doença no portador crônico do vírus da hepatite B associado ou não ao vírus delta e ou C. As lâminas de biópsia hepática foram coradas com hematoxilina/eosina, picrossirius, reticulina e coloração de Perls.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que cumprem a definição de caso de hepatite crônica pelo vírus B estabelecida pelo estudo e que foram acompanhados regularmente por um período mínimo de um ano e submetidos a exames físicos e laboratoriais (bioquímico e sorológico), com os respectivos resultados registrados em prontuário. Os pacientes incluídos concordaram em participar do estudo e, após serem devidamente informados a respeito da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento. Em relação aos pacientes que não foram localizados, foi assinado o Termo de isenção do TCLE.

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com as seguintes características: 1) os que apresentavam anticorpos anti-HBc Total na ausência dos demais marcadores; 2) os que apresentaram durante o seguimento anticorpos AntiHBcTotal e Anti-HBs positivos, 3) os pacientes com diagnóstico de hemocromatose, doença de Wilson e hepatite auto-imune, 4) pacientes com hepatocarcinoma; 5) os pacientes com co-infecção com HIV; 5) os que não permitiram coleta de amostra biológica e não assinaram o TCLE; 6) os que tinham apenas uma consulta e não possuíam os exames laboratoriais indispensáveis para análise proposta pela pesquisa; 7) os que não apresentavam dados completos que permitissem a confirmação do caso; 8) e os que haviam evoluído para óbitos por outras causas.

4.8 FONTE DE DADOS

Os dados utilizados nessa pesquisa tiveram como fonte os prontuários dos pacientes disponíveis do Serviço de Arquivo Medico (SAME) e complementados por questionário estruturado (Apêndice 2) aplicado pela pesquisadora no período final de acompanhamento, de Outubro de 2008 a dezembro de 2009.

4.9 PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Após revisão dos prontuários no SAME do serviço foram identificados 5.697 pacientes cadastrados no ambulatório de hepatites do SAE com diagnóstico de hepatopatia crônica de diferentes etiologias. Em seguida, digitaram-se os dados desses pacientes em uma planilha do Excel e na seqüência aplicando os critérios estabelecidos pela pesquisa, selecionaram-se 772 com diagnóstico de infecção crônica pelo VHB, que cumpriam os critérios de inclusão deste estudo, sendo que 100/772 (13,0%) foram excluídos, por não permitirem a coleta de amostra biológica ou não assinaram o Termo de Consentimento. Foram incluídos 672 pacientes (Figura 14).

Figura 14. Número de pacientes cadastrados no ambulatório de hepatites do SAE, com diagnóstico de hepatopatia crônica até dezembro de 2009.

* SAE: Serviço de Assistência Especializada

4.10 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis de estudo são as sócio-demográficas (idade, sexo, raça/etnia, local de nascimento, procedência, escolaridade); características epidemiológicas (possíveis formas de transmissão, história pregressa de vacinação contra o VHB), aspectos clínicos (fase da doença, co-infecção com VHD, HCV) e laboratoriais (exames bioquímicos, sorológicos, moleculares, histopatológicos).

4.11 CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS E INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Após a seleção dos pacientes incluídos no estudo, os dados foram digitados no programa Excell 2007, o qual, em seguida, foi convertido para o programa estatístico SPSS versão 15. Previamente, ao início da análise, foi efetuada uma análise de consistência dos dados.

4.12 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das características dos pacientes com infecção crônica hepatite B, no momento do ingresso no estudo, quanto às características sociodemográficas e epidemiológicas. Foram observadas as distribuições das variáveis categóricas e contínuas, para estas últimas, foram apresentadas as médias e desvio padrão. Os dados foram apresentados de acordo com o uso de tratamento; mono ou dupla infecção e dos casos com e sem desfecho para cirrose.

A incidência de cirrose, na população estudada, foi estimada tomando-se como numerador os casos de cirrose e, como denominador, o total de pessoa-tempo em risco para o evento em anos.

A incidência de cirrose entre os pacientes tratados foi estimada tomando-se como numerador os casos de cirrose entre os tratados e como

denominador, o total de pessoa-tempo tratado em risco para o evento em anos.

A incidência de cirrose entre os pacientes não tratados foi estimada, tomando como numerador os casos de cirrose entre os não tratados e, como denominador, o total de pessoa-tempo não tratado em risco para o evento em anos.

As variáveis clínicas, ultrassonográficas e laboratoriais foram avaliados em dois momentos, no início e no final do seguimento, sendo que naqueles que evoluíram para cirrose, o final do seguimento foi o momento do diagnóstico da cirrose.

Para comparação das proporções dos pacientes que evoluíram para cirrose dos que não evoluíram, aplicaram-se os testes do qui-quadrado de Pearson e o exato de Fischer para as variáveis categóricas, e para variáveis contínuas o teste Kruskal-Wallis.

Na investigação de fatores associados à evolução grave da hepatite crônica B, tomamos a evolução para cirrose hepática como variável dependente e, como variáveis independentes, as exposições de interesse. Com essa finalidade utilizamos a regressão logística condicional para as estimativas das odds ratio não ajustadas e ajustadas com os respectivos 95% do intervalo de confiança (IC_{95%}). Incluímos no modelo final, as variáveis de relevância biológica e que apresentaram $P < 0,20$ nas análises bivariadas. Este modelo foi ajustado por procedimento progressivo passo-a-passo, com inclusão das variáveis seguindo uma ordem crescente dos valores de OR. Avaliamos a importância das variáveis para o modelo final, através do teste da razão de verossimilhança, considerando significativo para $p \leq 0,05$. Para a análise utilizamos os programas estatísticos SPSS versão 15 e o STATA versão 9.0.

4.13 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Esta pesquisa atende as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em

Seres Humanos. O estudo foi fundamentado em análise de dados obtidos nos prontuários e entrevistas com os pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites do Serviço de Assistência Especializada da Secretaria de Saúde do Estado do Acre. Nenhuma informação que permita identificar as pessoas incluídas no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade e a confidencialidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados exclusivamente para os propósitos da pesquisa. Os pesquisadores assumem também a responsabilidade de divulgar o resultado da presente pesquisa aos setores interessados, assim como em publicações científicas da área. Foi obtido o consentimento informado de cada um dos pacientes que aceitaram participar da pesquisa e assinado, pelo pesquisador, o termo de isenção do TCLE para aqueles pacientes que não foram localizados, após várias tentativas e que foram utilizados os dados dos prontuários.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas do Acre (HCA) (parecer número 156/2008) e pelo CEP da Faculdade de Saúde Pública da USP (protocolo 1867/2008), (Anexo 12, 13)

5. RESULTADOS

5.1 FORMAÇÃO DA COORTE ESTUDADA

Dos 5886 pacientes cadastrados no Serviço de Assistência Especializada com diagnóstico de hepatopatia crônica, 38,1% (2245/5886) apresentava o marcador HBsAg positivo, 22,6% (1330/5886) deles anticorpos para hepatite C positivo (AntiVHC), 18,4% (1082/5886) possuía antiHBcTotal positivo, 3,2% (188/5886) tinha antiHAV IgM positivo, 9,8% (577/5886) cirrose com várias etiologias, 4,1% (240/5886) com antiHBs sem outros marcadores (imunidade pós vacina) e 3,8% (224/5886) com diagnóstico de outras hepatopatias.

Portadores crônicos do VHB sem cirrose ou carcinoma hepatocelular no momento de sua inclusão no estudo, com um ano ou mais de acompanhamento totalizaram 772 pacientes. Desse total foram excluídos 13,0% (100/772), por não concordarem em participar. As características dos dois grupos estão apresentadas na Tabela 3, não sendo observada diferença entre o grupo excluído e o total selecionado, quanto a sexo ($p=0,25$), idade na primeira consulta ($p=0,07$), tempo de acompanhamento ($p=0,94$) e co-infecção com o VHD ($p=0,09$) e VHC ($p=0,53$).

Tabela 3. Características dos pacientes portadores crônicos do vírus da hepatite B, selecionados para o estudo que cumpriam ou não os critérios estabelecidos por esta pesquisa, cadastrados no serviço de Assistência Especializada de 2000 a 2009, Rio Branco, Acre.

	Excluídos n-100(13,0%)	Incluídos n-672(87,0%)	Total n-772(100)	
Características	N (%)	N (%)	N (%)	p
Sexo				0,255
Masculino	59(59,0)	369(54,9)	428(55,4)	
Femenino	41(41,0)	303(45,1)	344(44,6)	
Idade/primeira consulta				0,074
0 - 14 anos	2(2,0)	30(4,5)	32(4,1)	
15 – 29 anos	35(35,0)	251(37,4)	286(37,0)	
30 – 39 anos	26(26,0)	173(25,7)	199(25,8)	
40 – 49 anos	16(16,0)	141(21,0)	157(20,3)	
≥50 anos	21(21,0)	77(11,5)	98(12,7)	
Média de idade (DP)	35,7(±14,1)	33,3(±12,7)	33,7(±12,9)	
Mediana	33,0	32,0	32,0	
Min/Max	0/71	1/73	0/73	
Tempo/acompanhamento				0,941
1 ano	29(29,0)	232(34,5)	261(33,8)	
2 anos	17(17,0)	90(13,4)	107(13,9)	
3– 4 anos	31(31,0)	152(22,6)	183(23,7)	
≥ 5 anos	23(23,0)	198(29,5)	221(28,6)	
Média de tempo (DP)	3,2(±2,1)	3,4(±2,5)	3,33(±2,4)	
Mediana	3,0	3,0	3,0	
Min/Max	1/9	1/10	1/10	
Co-infecção VHD*				0,094
Não	82(82,8)	474(76,3)	556(77,2)	
Sim	17(17,2)	147(23,7)	164(22,8)	
Co-infecção VHC**				0,530
Não	97(97,0)	614(97,3)	711(97,3)	
Sim	3(3,0)	17(2,7)	20(2,7)	

Numero de pacientes sem dados para esta variável: *vírus da hepatite delta-52 pacientes;
**vírus da hepatite C-41 pacientes.

5.2 RESULTADOS DA COORTE DE PORTADORES DO VHB

5.2.1 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo

Dos 672 pacientes efetivamente estudados, em 87,5% (588/672) deles o diagnóstico sorológico foi realizado no Laboratório Central de Rio Branco (LACEN), 6,7% (45/672) no Hemoacre com confirmação posterior no

LACEN, enquanto que, 5,8% (39/672) tiveram seu diagnóstico sorológico em outros serviços como o Laboratório de Fronteira e laboratórios particulares.

Do total de pacientes acompanhados 44,5% (299/672) foram encaminhados por outros serviços ao Serviço de Assistência Especializada foram, sendo que a regional do Purus, do Juruá e Baixo Acre contribuíram com o maior número de pacientes (12,1%, 4,9% e 10,4%) respectivamente. Em Rio Branco, os 373 pacientes foram encaminhados dos centros de saúde, módulo de saúde da família e do Hemoacre.

Com referência às características sócio-demográficas, 77,1% (518/672) deles relatou ter nascido no estado do Acre, 55,5% (373/672) tinha como procedência o município de Rio Branco; 70,7% (475/672) se autodenominava pardo, 20,1% (135/672) brancos, 6,3% (42/672) negros e 3,0% (20/672) indígenas; 65,3% (385/590) dos pacientes tinham até oito anos de estudo, 25,6% (172/672) tinham como profissão do lar e 12,1% (81/672) eram agricultores, enquanto que 63,4% (419/672) referiam profissões diversas, como estudantes, pedreiro, funcionário público, autônomo e outras; 62,8% (404/644) relatavam união estável, com 42,1% (271) casados.

Quanto ao provável modo de contágio, em 8,2% (55/672) dos pacientes não se conseguiu identificar-lo, 85,5% (575/672) relataram apenas um modo possível de contágio e 6,3% (42/672) tinha dois ou três prováveis forma de contágio. O mais relatado foi o intra-familiar abrangendo 70,8% (476/672) dos pacientes, com relato de pelo menos um membro da família portador do vírus B, seguida do parenteral 20,5% (138/672). (Gráfico 1).

Figura 15. Possível modo de contágio dos portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

OBS. 6,3% (42/672) pacientes tinham mais de uma possível forma de contágio.

Em relação ao tipo de exposição, foi relatado por 86,6% (582/672) dos pacientes, sendo que 7,5% (43/577) relatavam apenas um tipo de exposição, enquanto que 10,9% (63/577), 28,4% (164/577); 26,2% (151/577); 17,9% (103/577) e 9,2% (53/577) referiam dois, três, quatro, cinco e seis ou mais tipos de exposição, respectivamente. Os tipos mais frequentes de exposição foram: 78,8% (451/572) compartilhamento de objetos cortantes, 49,6% (284/573) compartilhamento de escova de dente, 39,5% (223/564) uso de seringa de vidro, 7,3% (80/565) transfusão de sangue, - dos quais 60% (48/80) tinha sido realizado há mais de 10 anos -, em 39,7% (250/630) dos pacientes foi relatado cirurgia, dos quais, 47,2% (118/250) há mais de 10 anos (47,2%), finalmente, em 89,5% (513/573) dos pacientes houve relato de tratamento dentário (Gráfico 2).

História de uso de drogas ilícitas foi relatado em 4,0% (25/629), 1,9% (12/628) e 0,8% (5/628) para droga fumada, inalada e injetável, respectivamente. A história de vacina contra o VHB foi relatado em 66,1% (366/564) desta população, com 52,7% (193/366) dos pacientes com o

esquema vacinal completo. Mais de 70% informaram terem sido vacinados na campanha de vacinação que ocorreu no Estado do Acre, em 1999.

Vida sexualmente ativa foi relatada em 95,1% (639/672) dos pacientes e 72,3% (353/567) dos pacientes referiam que não usavam camisinha ou usavam às vezes. 9,7% (50/514) dos pacientes tinham parceiro portador do VHB e 8,3% (44/532) relatavam contato sexual no passado com portador do VHB. História anterior de doença sexualmente transmissível foi relatado em 7,9% (42/534) dos pacientes. A história de ingestão de álcool pelo menos uma vez na vida foi relatada em 55,6% (330/594).

Figura 16. Provável tipo de exposição ao vírus da hepatite B dos portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Número de informação sem dados para as variáveis (1) 18 pacientes; (2) 17 pacientes; (3) 108 pacientes; (4) 16 pacientes; (5) 99 pacientes; (6) 100 pacientes; (7) 99 pacientes; (8) 140 pacientes.

O perfil dos marcadores sorológicos à época da inclusão do paciente no estudo mostrou que 83,6% (562/672) dos pacientes eram antiHBe positivo; 14,1% (95/672) eram HBeAg positivo e 2,2% (15/672) não tinham o perfil do HBeAg. No total de 64,8% (424/654) apresentavam sinal laboratorial de agressão hepática, com alteração de ALT.

Dos 672 pacientes, 92,0% (618) realizaram pelo menos uma ultrassonografia abdominal, sendo que 33,5% (207/618) apresentava pelo menos uma alteração. As principais alterações encontradas foram, 7,3% (45/618) hepatomegalia, 9,2% (57/618) esplenomegalia, 6,6% (41/618) esteatose, 21,4% (132/618) textura hepática heterogênea, 0,6% (4/618) fígado diminuído. No final do seguimento, 366 dos 672 pacientes (54,5%) incluídos no estudo submeteram-se a nova ultrassonografia, dos quais 45,6% (167/366) apresentaram-na alterada. As principais alterações foram: 7,4% (27/366) de hepatomegalia; 16,7% (61/366) de esplenomegalia, 10,1% (37/366) de esteatose, 37,4% (137/366) fígado com textura heterogênea, 9,3% (34/366) com dilatação de veia porta e ou esplênica, 6,3% (23/366) fígado diminuído, 4,4% (16/366) nódulo hepático, 2,5% (9/366) ascite.

Segundo o protocolo estadual, vigente na época, teriam indicação de tratamento àqueles pacientes que cumprissem um ou mais dos seguintes critérios: alteração de transaminases, biopsia hepática apresentando inflamação $\geq$ A2 e ou fibrose $\geq$ F2 ou carga viral $\geq$ 2000UI/ml. Ao verificar os critérios para tratamento, constatou-se que 24,7% (166/672) não cumpriam nenhum dos critérios, 46,0% (309/672) apresentavam apenas um critério, 22,6% (152/672) apresentavam dois critérios e 6,7% (45/672) apresentavam os três critérios para tratamento.

Entre os que cumpriam critérios de indicação de tratamento, 35,7% (240/672) apresentavam apenas alteração de transaminase, 8,9% (60/672) apenas carga viral acima de 2000UI/ml, 1,2% (8/672) apenas a biopsia hepática com resultado $\geq$ A2 e ou $\geq$ F2, 6,7% (45/672) alteração de transaminase e de biopsia hepática ($\geq$ A2 e ou $\geq$ F2), 14,0% (94/672) transaminase alterada e carga viral $>$ 2000UI/ml, 2,1% (14/672) carga viral $>$ 2000UI/ml e biopsia hepática $\geq$ A2 e ou $\geq$ F2, 6,7% (45/672) alteração de transaminase, carga viral $>$ 2000UI/ml e biopsia hepática com histopatológico $\geq$ A2 e ou $\geq$ F2.

5.2.2 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo, segundo história de tratamento

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a história de tratamento, o primeiro grupo com os pacientes sem indicação de tratamento 24,6% (165/672), o segundo grupo com os pacientes que tinham indicação de tratamento e foram tratados 13,2% (89/672) e o terceiro grupo com os pacientes com indicação de tratamento e que não foram tratados 62,2% (418/672). As características dos grupos são apresentadas na Tabela 4.

Analisando o total de pacientes pôde-se verificar que houve maior proporção do sexo feminino (54,9% versus 45,1%), embora não se observe diferença entre os grupos. Entre os pacientes tratados, o sexo masculino foi em maior proporção (60,7% versus 35,2% versus 45,7% $p=0,08$).

A mediana de idade ao diagnóstico no grupo como um todo foi de $32\pm 12,7$ anos, variando de menos de um ano a 73 anos, sendo que no grupo dos pacientes tratados a mediana foi a menor dos três grupos ($29\pm 12,4$ anos, variando de 5 a 56 anos). Em relação à distribuição por grupo etário 4,9% (33/672) tinham até 14 anos, 39,3% (264/672) de 15 a 29 anos, 25,1% (169/672) de 30 a 39 anos, 20,5% (138/672) de 40 a 49 anos e 10,1% (68/672) 50 anos ou mais.

Na primeira consulta a mediana de idade no grupo geral foi de $32\pm 12,7$ anos, variando de 1 a 73 anos, tendo o grupo tratado a menor mediana de idade na primeira consulta ($31\pm 12,7$ variando de 6 a 56 anos).

Quanto ao tempo de acompanhamento o grupo como um todo teve mediana $3\pm 2,5$ anos, porém o grupo de paciente tratado foi o que apresentou a maior mediana de tempo de acompanhamento ($5\pm 2,3$ anos $p<0,0001$).

Tabela 4. Características sociodemográficas dos portadores crônico do vírus da hepatite B, segundo história de tratamento. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Tratamento			Total n-672(100)	p
	Sem indicação	Com indicação e tratado	Com indicação e não tratado		
	n-165(24,6%) N (%)	n-89(13,2) N (%)	n-418(62,2) N (%)		
Sexo					0,085
Feminino	107(64,8)	35(39,3)	227(54,3)	369(54,9)	
Masculino	58(35,2)	54(60,7)	191(45,7)	303(45,1)	
Idade/diagnóstico					0,386
0 - 14 anos	4(2,4)	10(11,2)	19(4,5)	33(4,9)	
15 - 29 anos	68(41,2)	35(39,3)	161(38,5)	264(39,3)	
30 - 39 anos	35(21,2)	20(22,5)	114(27,3)	169(25,1)	
40 - 49 anos	35(21,2)	17(19,1)	86(20,6)	138(20,5)	
≥50 anos	23(13,9)	7(7,9)	38(20,6)	68(10,1)	
Média de idade	34,0(±13,2)	30,3(±12,4)	32,7(±12,3)	32,7(±12,6)	
Mediana	32	29	32,0	32,0	
Min/Max	8/66	5/56	0/72	0/72	
Idade primeira consulta					0,326
0 - 14 anos	4(2,4)	8(9,0)	18(4,3)	30(4,5)	
15 - 29 anos	63(38,2)	33(37,1)	155(37,1)	251(37,4)	
30 - 39 anos	37(22,4)	22(24,7)	114(27,3)	173(25,7)	
40 - 49 anos	37(22,4)	17(19,1)	87(20,8)	141(21,0)	
≥50 anos	24(14,5)	9(10,1)	44(10,5)	77(11,5)	
Média de idade	34,7(±13,1)	30,9(±12,7)	33,3(±12,5)	33,3(±12,7)	
Mediana	32,0	31,0	33,0	32,0	
Min/Max	8/66	6/56	1/73	1/73	
Tempo/acompanhamento					<0,0001
1 ano	117(70,9)	3(3,4)	112(26,8)	232(34,5)	
2 anos	23(13,9)	2(2,2)	65(15,6)	90(13,4)	
3- 4 anos	7(4,2)	26(29,2)	119(28,5)	152(22,6)	
≥ 5 anos	18(10,9)	58(65,2)	122(29,2)	198(29,5)	
Média/acompanhamento	1,9(±1,9)	5,5(±2,3)	3,5(±2,4)	3,4(±2,5)	
Mediana	1,0	5,0	3,0	3,0	
Min/Max	1/10	1/10	1/10	1/10	

Quanto ao perfil sorológico e evolução clínica dos pacientes, segundo história de tratamento, as características estão apresentadas na Tabela 5. Em relação ao HBeAg, o grupo de pacientes tratados foi o que apresentou maior proporção de HBeAg positivo em relação aos dois outros grupos (36,0% versus 14,3% versus 3,1%, $p=0,02$).

Quanto à positividade para o anti HBe a maior proporção foi no grupo de pacientes sem indicação de tratamento e entre os pacientes do grupo

com indicação mas que não recebeu tratamento quando comparado com o grupo de paciente que recebeu tratamento (95,7% versus 85,5% versus 66,3% $p=0,03$).

A proporção de co-infecção com o vírus da hepatite C e com o vírus delta não apresentou diferença entre os grupos, porém o grupo dos pacientes que receberam tratamento apresentaram uma maior positividade para o VHC (10,3% versus 2,0% versus 1,3%; $p=0,18$) e para o VHD (47,7% versus 23,0% versus 11,5% $p=0,09$) respectivamente.

Quando comparamos o *status* sorológico do HBeAg e presença ou não do anti-delta, os pacientes que apresentavam positividade para o vírus delta e eram antiHBe positivo, teve maior proporção no grupo de paciente tratado (36,4% versus 18,6% versus 10,3%) enquanto que pacientes com positividade apenas para o antiHBe com carga viral maior que 2000UI/ml e delta negativo, teve maior proporção no grupo de pacientes com indicação, mas que não receberam tratamento (35,4% versus 13,6% versus 0,0%), ($p<0,0001$).

A maior proporção de carga viral acima de 2000UI/ml foi entre os pacientes do grupo com indicação, mas que não receberam tratamento e da carga viral menor que 2000UI/ml foi entre os pacientes do grupo sem indicação de tratamento ($p<0,0001$).

A biopsia hepática foi realizada em 30,1% (202/672) dos pacientes, quando da intenção de tratar, ao compararmos o resultado da fibrose e inflamação não encontramos diferença entre os três grupos, embora o grupo de paciente tratado apresente maior proporção de pacientes com fibrose mais avançada (F2, F3, F4; 38,0% versus 19,2%, $p=0,145$) e inflamação de moderada a grave (A2, A3; 32,0% versus 28,1%, $p=0,655$), respectivamente.

A pesquisa da carga viral do VHD começou a ser realizada na segunda metade de 2009, ainda de forma experimental e alguns dos pacientes já estavam em tratamento, não sendo possível fazer comparação entre os pacientes tratados ou não. Este exame foi realizado em 97 dos 149 pacientes com positividade para o antidelta. No grupo de pacientes com história de tratamento com antidelta positivo e que realizaram o RNA-VHD

(27/42), 37% (10/27) desses pacientes mantinham níveis de VHD-RNA detectável. No grupo de pacientes sem tratamento com antiVHD positivo e que realizaram carga viral do VHD (70/107), 64,3% (45/70) tinham a carga viral detectável, enquanto que 35,7% (25/70) a carga viral do VHD era menor que 75 cópias/ml.

A evolução para cirrose ocorreu em 8,5% (57/672) desta população, não havendo diferença entre os grupos. Porém com tendência maior entre o grupo que recebeu tratamento (29,2% versus 6,5% versus 2,4% $p=0,80$).

Os quatro pacientes do grupo sem indicação de tratamento que evoluíram para cirrose, todos eram antiHBe positivo, três tinham menos de 40 anos e associação com o vírus delta e o que não tinha associação com o vírus delta tinha mais de 40 anos.

Dos pacientes que tinham indicação de tratamento, que não trataram e que evoluíram para cirrose (27/418), vinte deles tinham infecção associada com o VHD.

Já nos pacientes tratados que evoluíram para cirrose (26/89), 16 deles tinham positividade para o VHD.

Comparando os três grupos quanto aos resultados dos exames bioquímicos iniciais (Tabela 6), verificou-se que o grupo que recebeu tratamento apresentou a média de ALT de 148,8UK, no grupo sem indicação de tratamento a média de ALT foi de 27,9UK e no grupo com indicação, mas que não foi tratado situou-se em 74,1UK. O grupo que foi tratado teve maior proporção de pacientes com nível de ALT mais de cinco vezes o valor do limite superior de normalidade ($>65UK$) ($p<0,0001$), maior proporção de pacientes com níveis de plaquetas abaixo de 150 mil/mm^3 ($p=0,02$), com níveis de gama GT duas vezes o valor superior de normalidade ($>26U.L$) ($p=0,001$) e níveis de leucócitos abaixo de $3000/\text{mm}^3$ ($p=0,05$), quando comparados com os que não receberam tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa para o nível de albumina ($p=0,570$).

Tabela 5. Característica do primeiro exame sorológico e histológico e da evolução clínica dos portadores crônicos do vírus da hepatite B, segundo intenção de tratamento. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Tratamento				Valor de P
	Sem indicação n-165(24,6%)	Com indicação		Total n-672(100)	
		Tratado n-89(13,2)	Não tratado n-418(62,2)		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Presença HBeAg¹					0,021
Não	157(96,9)	57(64,0)	348(85,7)	562(85,5)	
Sim	5(3,1)	32(36,0)	58(14,3)	95(14,5)	
Presença AntiHBe¹					0,034
Não	7(4,3)	30(33,7)	59(14,5)	96(14,6)	
Sim	155(95,7)	59(66,3)	347(85,5)	561(85,4)	
Co infecção VHC²					0,189
Não	148(98,0)	78(89,7)	388(98,7)	614(97,3)	
Sim	3(2,0)	9(10,3)	5(1,3)	17(2,7)	
Co-Infecção VHD³					0,090
Não	131(88,5)	46(52,3)	301(77,0)	478(76,2)	
Sim	17(11,5)	42(47,7)	90(23,0)	149(23,8)	
Perfil sorológico⁴					<0,0001
HBeAg (+) delta (-)	5(3,4)	20(22,7)	41(10,8)	66(10,6)	
Anti HBe (+) delta (-)	125(85,6)	14(15,9)	120(31,6)	259(41,7)	
Anti HBe (+) delta (-)	0(0,0)	12(13,6)	137(35,4)	149(24,0)	
HBeAg (+) delta (+)	1(0,7)	10(11,4)	17(4,4)	28(4,5)	
Anti HBe (+) delta (+)	15(10,3)	32(36,4)	72(18,6)	119(19,2)	
CV do VHB (UI/ml)⁵					<0,0001
Indetectável	46(31,7)	19(22,1)	59(14,9)	124(19,8)	
<60	15(10,3)	5(5,8)	31(7,8)	51(8,1)	
60 – 2000	84(57,9)	24(27,9)	101(25,6)	209(33,4)	
> 2000	0(0,0)	38(44,2)	204(51,6)	242(38,7)	
Biopsia hepática⁶					
Fibrose					0,145
F0,F1	6(100)	31(62,0)	118(60,8)	155(80,8)	
F2,F3, F4	0(0,0)	19(38,0)	28(19,2)	28(19,2)	
Inflamação					
A0, A1	6(100)	34(68,0)	105(71,9)	145(71,8)	0,655
A2, A3	0(0,0)	16(32,0)	41(28,1)	57(28,2)	
Evolução clínica					0,802
Hepatite	161(97,6)	63(70,8)	391(93,5)	615(91,5)	
Cirrose	4(2,4)	26(29,2)	27(6,5)	57(8,5)	

Exames não realizados para as variáveis (1) Antígeno "e" e anticorpo contra o antígeno "e" do vírus B-15 pacientes, (2) anticorpo do vírus da hepatite C - 41 pacientes, (3) anticorpo do vírus delta - 45 pacientes, (4) anticorpo antígeno "e" e anticorpo do vírus delta - 51 pacientes; (5) CV-carga viral do vírus B - 46 pacientes, (6) Biopsia hepática 470 pacientes (Fibrose leve F0,F1, F2, Fibrose avançada F3 e F4) e (Inflamação leve A0, A1, Inflamação moderada a grave A2, A3); (*) VHB-DNA ≤ 2000UI/ml; (**) VHB-DNA >2000UI/ml.

Tabela 6. Características bioquímicas no início do seguimento, segundo intenção de tratamento, dos portadores crônicos do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.

Hepatite					
Características	Tratamento				Valor de p
	Sem indicação	Com indicação		Total n-672(100)	
		Tratado	Não tratado		
n-165(24,6%) N (%)	n-89(13,2) N (%)	n-418(62,2) N (%)			
ALT (U/L)¹					
Média	27,9(13,0)±	148,8(±171,7)	74,1(±90,8)	73,1(±101,9)	<0,0001
Mediana	27,0	100,5	46,0	43,5	
Min /Max	7/65	40/1240	11/1126	7/1240	
Normal	156(100)	0(0,0)	74(18,0)	230(35,2)	
>1 a 5 x LSN#	0(0,0)	46(52,3)	296(72,2)	342(52,3)	
>5 a 10 x LSN	0(0,0)	32(36,4)	29(7,1)	61(9,3)	
>10 x LSN	0(0,0)	10(11,4)	11(2,7)	21(3,2)	
Plaquetas (x10³ mm)²					
Média	217,8(±56,2)	186,1(±72,0)	211,9(±68,9)	209,8(±67,2)	0,029
Mediana	214,0	176,0	203,0	203,0	
Min /Max	100/451	32/520	22/533	22/533	
≥150	144(92,9)	64(72,7)	342(83,6)	550(84,1)	
< 150	11(7,1)	24(27,3)	69(16,8)	104(15,9)	
Albumina (g/dl)³					
Média	4,3(±0,4)	3,9(±0,6)	4,2(±0,5)	4,2(±0,5)	0,570
Mediana	4,4	4,0	4,2	4,2	
Min /Max	3,3/5,4	2,3/5,0	1,9/7,4	1,9/7,4	
≥3,5	141(94,6)	69(81,2)	358(91,3)	568(90,7)	
<3,5	8(5,4)	16(18,8)	34(8,7)	58(9,3)	
Gama GT(U/L)⁴					
Média	38,2(±52,9)	95,8(±112,9)	53,0(61,9)	55,2(71,1)	0,001
Mediana	26,0	56,0	34	33,0	
Min /Max	9,1/603	11/561	7/621	7/621	
< 2 LSN	147(97,4)	39(45,3)	314 (78,3)	500(78,4)	
≥2 LSN	4(2,6)	47(54,7)	87(21,7)	138(21,6)	
Leucocitos(mm³)⁵					
Média	6191(±2283)	5605(±2193)	6317(±2092)	6191(±2162)	0,059
Mediana	6200,0	5650	6300	6200	
Min /Max	1000/13200	1033/11390	1000/12520	1000/13200	
≥3000	141(91,0)	79(89,8)	390(94,9)	610(93,3)	
<3000	14(9,0)	9(10,2)	21(5,1)	44(6,7)	

Exames não realizados nas varáveis: (1)8 pacientes; (2)18 pacientes; (3)46 pacientes; (4)34 pacientes; (5)18 pacientes.

5.2.3 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo, mono infectado ou com infecção dupla com o VHD

Do total de 672 pacientes, 93,3% (627/672) submeteram-se ao exame sorológico para o VHD, deste 23,8% (149/627) apresentaram o antidelta IgG positivo. As características sorológicas, histológicas e clínicas dos pacientes com mono infecção (VHB) e infecção dupla (VHB/VHD), está apresentada na Tabela 7. Os pacientes com infecção dupla apresentavam maior proporção do sexo masculino (55% versus 41,2%; $p=0,002$), maior proporção de carga viral do VHB indetectável (44,0% versus 23,1%; $p<0,0001$).

Na biópsia hepática, os pacientes com dupla infecção apresentavam maior proporção de inflamação moderada a grave (54,2% versus 16,3%; $p<0,0001$) e de fibrose avançada (40,7% versus 14,8%; $p<0,0001$). Os pacientes com VHB/VHD foram os que mais receberam terapia anti-VHB durante o acompanhamento (28,2% versus 9,6%; $p<0,0001$) e também os que mais evoluíram para cirrose (24,2% versus 4,2%; $p<0,0001$).

Como a carga viral do VHD só foi possível a partir do segundo semestre de 2009, não foi feita análise comparativa, sendo realizada em 65,1% (97/149) dos pacientes antiVHD positivo. Dos 97 pacientes que realizaram o RNA do VHD, 56,7% (55/97) apresentava carga viral acima do limite de detecção (75 cópias/ml). O VHB-DNA foi realizado em 94 dos 97 pacientes que realizaram o RNA-VHD.

Desses 94 pacientes que realizaram o VHB-DNA e o VHD-RNA, em 20,2% (19/94) o VHB e o VHD foram indetectável, 21,3% (20/94) tinha o VHB indetectável e o VHD acima de 75 cópias, 12,3% (12/94) tinha o VHB acima de 2000UI/ml e VHD indetectável, 13,8% (13/94) tinha VHD-RNA acima de 75 cópias/ml e VHB-DNA entre 61 e 2000UI/ml e 20,2% (19/94) tinham o VHD-RNA acima de 75 cópias/ml e o VHB-DNA acima de 2000UI/ml.

Tabela 7. Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos sorológicos, histopatológico e clínico. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	VHB n-478(91,5%) N (%)	VHB/VHD n-149(8,5) N (%)	OR bruto	IC95%	Valor de p
Sexo					0,002
Feminino	281(58,8)	67(45,0)			
Masculino	197(41,2)	82(55,0)	1,7	1,2-2,5	
Presença HBeAg¹					0,085
Não	408(86,1)	119(81,0)			
Sim	66(13,9)	28(19,0)	1,5	0,9-2,4	
Presença AntiHBe¹					0,096
Não	67(14,1)	28(19,0)			
Sim	407(85,9)	119(81,0)	0,7	0,4-1,1	
Co infecção VHC²					0,288
Não	450(97,2)	137(98,6)			
Sim	13(76,9)	2(1,4)	0,5	0,1-1,1	
Carga Viral VHB³					<0,0001
Indetectável	103(23,1)	62(44,0)			
≤2000	149(33,4)	42(29,8)			
>2000	194(43,5)	37(26,2)	0,5	0,3-0,7	
Biopsia hepática⁴					
Inflamação					<0,0001
A0, A1	113(83,7)	27(45,8)			
A2, A3	22(16,3)	32(54,2)	6,1	3,1-12,1	
Fibrose					<0,0001
F0,F1, F2	115(85,2)	35(59,3)			
F3, F4	20(14,8)	24(40,7)	3,9	2,0-8,0	
Tratamento					<0,0001
Não	432(90,4)	107(71,8)			
Sim	46(9,6)	42(28,2)	3,7	2,3-5,9	
Evolução					<0,0001
Hepatite	458(95,8)	113(75,8)			
Cirrose	20(4,2)	36(24,2)	7,3	4,1-13,1	

Exames não realizados nas variáveis: (1) 6 pacientes, (2)25 pacientes, (3)40 pacientes, (4)433 pacientes.

Alteração de ALT foi encontrada em 87% e 88,9% dos pacientes com VHD-RNA maior que 75 cópias/ml, no início e final do seguimento, respectivamente. O HBeAg positivo foi maior entre os pacientes com VHD-RNA detectável (25,9% versus 14,3%).

Entre os pacientes com infecção dupla (VHB/VHD) a média de ALT foi mais alta do que entre os pacientes mono-infectados (119,8 UK versus 59,1UK; $p<0,0001$), no início do acompanhamento, com 84,6% dos

pacientes com ALT alterada em comparação a 59,7% dos mono-infectados ($p<0,0001$). Quando estratificado o valor do ALT em quantas vezes estava alterado em relação ao limite superior de normalidade (LSN), não houve diferença entre a proporção de paciente mono-infectados e os pacientes com infecção dupla que apresentaram no início do acompanhamento ALT de 1,5 até 5 vezes o LSN (52,0% versus 55,2%). A diferença foi encontrada com os valores acima de cinco vezes o LSN (29,4% versus 7,6%, $p<0,0001$). Os pacientes mono-infectados tinham, no início do acompanhamento, maior percentual de ALT com valores dentro da normalidade (≤ 65 UK), (40,3% versus 15,4%).

O grupo de pacientes com dupla infecção também apresentavam maior proporção de plaquetas com nível abaixo de 150 mil/mm³ (34,5% versus 10,5%; $p<0,0001$), nível de albumina menor que 3,5g/dl (17,3% versus 7,0%; $p=0,001$), nível de gama GT maior que duas vezes o limite superior de normalidade (44,5% versus 15,8%; $p<0,0001$).

As alterações ultrassonográficas encontradas com maior proporção no grupo de pacientes com dupla infecção foram: hepatomegalia (15,7% versus 5,0%; $p<0,0001$), esplenomegalia (21,4% versus 4,8%; $p<0,0001$), fígado heterogêneo (38,6% versus 16,6%; $p<0,0001$), fígado com tamanho reduzido (2,1% versus 0,2%; $p=0,045$) (Tabela 8).

Durante o acompanhamento, o grupo de pacientes com dupla infecção (VHB/VHD) manteve alteração nos exames bioquímicos e ultrassonográfico. As características dessas alterações estão na Tabela 9. A média de ALT no final do seguimento foi maior no grupo de pacientes com dupla infecção (87,9U/L versus 37,3U/L), com 80,4% de ALT maior que 31U/L, o limite superior de normalidade, comparado com 46,3% nos pacientes mono-infectado ($p<0,0001$).

Os pacientes com nível de plaquetas menor que 150 mil, estavam em maior proporção no grupo com dupla infecção no final de seguimento (37,9% versus 11,6%, $p<0,0001$), assim como as alterações na ultrassonografia, hepatomegalia (16,3% versus 4,4%, $p<0,0001$), esplenomegalia (38,8% versus 8,0%, $p<0,0001$), fígado heterogêneo (63,3% versus 27,9%,

$p < 0,0001$), fígado diminuído (11,2% versus 4,8%, $p = 0,03$), dilatação de veia porta e ou esplênica (22,4% versus 4,8%, $p < 0,0001$) e o aparecimento de nódulo (HCC) (8,2% versus 2,8%, $p = 0,03$).

Tabela 8. Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos bioquímicos e ultrassonográfico iniciais. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	VHB n-478 (91,5%)	VHB/VHD n-149 (8,5)	OR bruto	IC95%	Valor de p
	N (%)	N (%)			
ALT(U/L)¹					<0,0001
Normal	189(40,3)	22(15,4)			
Alterada	280(59,7)	121(84,6)	3,7	2,3-6,1	
Plaquetas(x10³ mm)²					<0,0001
≥150	418(98,5)	95(65,5)			
< 150	49(10,5)	50(34,5)	4,5	2,9-7,1	
Albumina(g/dl)³					0,001
≥3,5	423(93,0)	110(82,7)			
<3,5	32(7,0)	23(17,3)	2,8	1,6-4,9	
Gama GT(U/L)⁴					<0,0001
< 2 LSN	390(84,4)	76(55,5)			
≥2 LSN	72(15,8)	61(44,5)	4,3	2,9-6,6	
Hepatomegalia⁵					<0,0001
Nao	419(95,0)	118(84,3)			
Sim	22(5,0)	22(15,7)	3,6	1,9-6,6	
Esplenomegalia					<0,0001
Nao	420(95,2)	110(78,6)			
Sim	21(4,8)	30(21,4)	5,5	3,0-9,9	
Esteatose					0,059
Nao	407(92,3)	135(96,4)			
Sim	34(7,7)	5(3,6)	0,4	0,2-1,2	
Fígado heterogeneo					<0,0001
Nao	368(83,4)	86(61,4)			
Sim	73(16,6)	54(38,6)	3,2	2,1-4,8	
Fígado diminuido					0,045
Nao	440(99,8)	137(97,9)			
Sim	1(0,2)	3(2,1)	9,6	0,99-93,4	
Dilatação Veia porta/esplênica					0,241
Nao	441(100)	139(99,3)			
Sim	0(0,0)	19(0,7)	0,2	0,2-0,3	

Exames não realizados nas varáveis: (1) 15 pacientes, (2)15 pacientes, (3)49 pacientes, (4)38 pacientes (5) 46 pacientes.

Tabela 9. Características dos portadores crônico do vírus da hepatite B com infecção associada ou não ao VHD, segundo aspectos bioquímicos e ultrassonográfico no final do seguimento. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	VHB n-478(91,5%)	VHB/VHD n-149(8,5)	OR bruto	IC95%	Valor de P
	N (%)	N (%)			
ALT(U/L)¹					<0,0001
Normal	252(53,7)	28(19,6)			
Alterada	217(46,3)	115(80,4)	4,7	3,0-7,5	
Plaquetas(x10³ mm)²					<0,0001
≥150	413(88,4)	90(62,1)			
< 150	54(11,6)	55(37,9)	4,7	3,0-7,3	
Albumina(g/dl)³					0,001
≥3,5	437(96,0)	117(88,0)			
<3,5	18(4,0)	16(12,0)	3,3	1,6-6,7	
Gama GT(U/L)⁴					<0,0001
< 2 LSN	409(88,5)	87(63,5)			
≥2 LSN	53(11,5)	50(36,5)	4,4	2,8-7,0	
Hepatomegalia⁵					<0,0001
Nao	240(95,6)	82(83,7)			
Sim	11(4,4)	16(16,3)	4,3	1,9-9,5	
Esplenomegalia					<0,0001
Nao	231(92,0)	60(61,2)			
Sim	20(8,0)	38(38,8)	7,3	4,0-13,5	
Esteatose					0,090
Nao	222(88,4)	92(93,9)			
Sim	29(11,6)	6(6,1)	0,5	0,2-1,2	
Fígado heterogeneo					<0,0001
Nao	191(72,1)	36(36,7)			
Sim	70(27,9)	62(63,3)	4,5	2,7-7,3	
Fígado diminuido					0,030
Nao	239(95,2)	87(88,8)			
Sim	12(4,8)	11(11,2)	2,5	1,1-5,9	
Dilatação Veia porta/esplenica					<0,0001
Nao	239(95,2)	76(77,6)			
Sim	12(4,8)	22(22,4)	5,8	2,7-12,2	
Nódulo					0,031
Não	244(97,2)	90(91,8)			
Sim	7(2,8)	8(8,2)	3,1	1,1-8,8	

Exames não realizados nas varáveis: (1) 15 pacientes, (2)15 pacientes, (3)49 pacientes, (4)38 pacientes (5) 278 pacientes.

5.2.4 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB, que evoluíram para cirrose durante o acompanhamento

5.2.4.1 Incidência de cirrose

O estudo identificou entre os 672 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, sem cirrose no início do estudo, em um tempo de seguimento total de 2.127 pessoa-ano, a evolução para cirrose em 57 deles, ao final do período, com taxa de incidência para o período de 26,8/1000 pessoa-ano (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos casos de infecção crônica pelo VHB, pessoa-ano e taxa de incidência de cirrose de 2000 a 2009, Rio Branco, Acre, Brasil.

Ano	Hepatite		Cirrose		Taxa de incidência/1000 pessoa-ano
	n	Pessoa-ano	n	Pessoa-ano	
2000	23	178,0	8	48,43	44,9
2001	23	162,9	2	14,5	12,27
2002	22	135,9	7	38,09	51,85
2003	47	263,9	5	19,25	19,01
2004	62	307,0	6	33,83	19,54
2005	65	243,33	4	12,84	16,46
2006	76	243,92	7	24,82	28,80
2007	86	212,17	2	4,92	9,43
2008	114	199,92	2	4,42	10,05
2009	154	180,33	10	11,83	55,55
Total	672	2127,29	57	212,93	26,8

Analisando as taxas de incidência segundo história de tratamento, observou-se que dos 89 pacientes que receberam tratamento durante o acompanhamento, 26 evoluíram para cirrose, num total de 403 pessoa-ano de seguimento, ou seja, uma taxa de incidência para o período de 64,5/1000 pessoa-ano.

No mesmo período de acompanhamento, entre os 583 pacientes que não receberam tratamento, 31 evoluíram para cirrose, num total de 1875 pessoa-ano de seguimento, com uma taxa de incidência neste período de 16,5/1000 pessoa-ano

5.2.4.2 Análise bivariada

O grupo de pacientes que evoluíram para cirrose (57/672) durante o acompanhamento foi comparado com o grupo de pacientes que não

evoluíram para cirrose (615/672). As características desta análise estão na Tabela 11. Analisando o total de pacientes, verificou-se que eram pacientes jovens, com 44,2% (297/672) deles com menos de 30 anos de idade ao diagnóstico.

Na análise bivariada mostraram-se associadas à evolução para cirrose o sexo (OR=2,2; IC95% 1,3-3,9), ter mais de cinco anos de acompanhamento (OR=3,7; IC95% 1,8-7,6), ter recebido medicamentos injetáveis com uso de seringa de vidro (OR=1,7; IC95% 0,9-2,9). Quanto às outras variáveis sócio-epidemiológicas não se apresentaram associadas à progressão para cirrose (apêndice 3, 4, 5, 6, 7, 8)

Tabela 11. Análise bivariada dos fatores associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B acompanhados no Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Evolução clínica				Valor de p
	Sem cirrose n-615(91,5%)	Com cirrose n-57(8,5)	OR bruto	IC95%	
	N (%)	N (%)			
Sexo					0,003
Masculino	267(43,4)	36(63,2)	1,0		
Feminino	348(56,6)	21(36,8)	2,2	1,3-3,9	
Idade/diagnóstico					0,268
0 - 14 anos	30(4,9)	3(5,3)	1.0		
15 – 29 anos	248(40,3)	16(28,1)	0,6	0,2 – 2,3	
30 – 39 anos	151(24,6)	18(31,6)	1,2	0,3 – 4,3	
40 – 49 anos	124(20,2)	14(24,6)	1,1	0,6 – 4,2	
≥50 anos	62(10,1)	6(10,5)	1,0	0,2 – 4,1	
Média de idade	32,5(±12,7)	34,4(±11,6)			
Min/Max	0/72	6/60			
Tempo/acompanhamento					<0,0001
1 ano	221(36,1)	11(19,3)	1,0		
2 anos	88(14,3)	2(3,5)	0,4	0,1 – 2,1	
3– 4 anos	139(22,6)	13(22,8)	1,9	0,8 – 4,3	
≥ 5 anos	167(27,2)	31(54,4)	3,7	1,8 – 7,6	
Uso seringa de vidro*					0,052
Não	315 (61,6)	26 (49,1)	1,0		
Sim	196(38,4)	27(50,9)	1,7	0,9 – 2,9	

A análise bivariada das variáveis relativas aos exames sorológicos e histopatológicos está apresentada na Tabela 12. Mostraram-se associadas à

evolução para cirrose, ter infecção associada com o VHC (OR=4,6; IC95% 1,6-13,1), com o VHD (OR=7,3; IC95% 4,1-13,1), apresentar antiHBe positivo e anti-delta positivo (OR=4,1; IC95% 1,1-14,2), apresentar HBeAg positivo e anti-delta positivo (OR=3,9; IC95% 1,4-10,7), ter na biopsia hepática atividade inflamatória moderada a grave (OR=3,3; IC95% 1,4-7,6) e fibrose mais avançada (OR=8,2; IC95% 3,4-19,7).

Tabela 12. Análise bivariada relativa aos primeiros exames sorológicos e histopatológicos associados à evolução para cirrose em portadores crônicos do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil

Características	Sem cirrose n-615(91,5%) N (%)	Com cirrose n-57(8,5) N (%)	OR bruto	IC95%	Valor de p
Presença HBeAg¹					0,169
Não	517(86,0)	45(80,4)	1,0		
Sim	84(14,0)	11(19,6)	1,5	0,7-3,0	
Presença AntiHBe¹					0,098
Não	84(14,0)	12(21,4)	1,0		
Sim	517(86,0)	44(78,6)	0,6	0,3-1,1	
Co infecção VHC²					0,012
Não	563(97,9)	51(91,1)	1,0		
Sim	12(2,1)	5(8,9)	4,6	1,6-13,6	
Co-Infecção VHD³					<0,0001
Não	458(80,2)	20(35,7)	1,0		
Sim	113(19,8)	36(64,3)	7,3	4,1-13,1	
Perfil sorológico⁴					<0,0001
HBeAg (+) delta (-)	61(10,8)	5(8,9)	1,0		
Anti HBe (+) delta (-)	247(43,7)	12(21,4)	0,6	0,2 – 1,7	
Anti HBe (+) delta (-)	146(25,8)	3(5,4)	0,2	0,1 – 1,1	
HBeAg (+) delta (+)	21(3,7)	7(12,5)	3,9	1,4 – 10,7	
Anti HBe (+) delta (+)	90(15,9)	29(51,8)	4,1	1,1 – 14,2	
CV do VHB (UI/ml)⁵					0,059
Indetectável	158(27,5)	17(32,7)	1,0		
60 – 2000	186(32,4)	23(44,2)	1,1	0,6 – 2,2	
> 2000	230(40,1)	12(23,1)	0,5	1,1 – 4,2	
Biopsia hepática⁶					
Inflamação					0,005
A0, A1	132(75,4)	13(48,1)	1		
A2, A3	43(24,6)	14(51,9)	3,3	1,4-7,6	
Fibrose					<0,0001
F0,F1, F2	145(82,9)	10(37,0)	1	1	
F3, F4	30(17,1)	17(63,0)	8,2	3,4-19,7	

Exames não realizados para as variáveis (1)Antígeno "e" e anticorpo contra o antígeno "e" do vírus B-15 pacientes, (2)anticorpo do vírus da hepatite C - 41 pacientes, (3)Anticorpo do vírus delta - 45 pacientes, (4)anticorpo antígeno "e" e anticorpo do vírus delta - 51 pacientes; (5)CV-carga viral do vírus B - 46 pacientes, (6)Biopsia hepática 470 pacientes (Inflamação leve A0, A1, Inflamação moderada a grave A2, A3) e (Fibrose leve F0,F1, F2, Fibrose avançada F3 e F4); (*) VHB-DNA ≤ 2000UI/ml; (**)VHB-DNA >2000UI/ml.

A análise bivariada das variáveis laboratoriais bioquímicas no início e final do acompanhamento está apresentada na Tabela 13 e 14, mostrando-se associada à progressão para cirrose, nível de ALT até cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN=31) (OR=3,7; IC95% 1,5-9,1), ALT maior de cinco e menor que dez vezes o LSN (OR=11,1; IC95% 4,1-30,4), ALT maior que dez vezes LSN (OR=14,9; IC95% 4,3-51,9), nível de plaquetas menor que 150 mil/mm³ (OR=3,6; IC95% 2,0-6,5), nível de albumina menor que 3,5g/dl (OR=2,7; IC95% 1,3-5,6), nível de gama GT maior que duas vezes o LSN (OR=6,5; IC95% 3,7-11,7).

Durante o seguimento ainda mostrou-se fortemente associada à progressão para cirrose o nível de ALT até 2,5 vezes o LSN (OR=2,9; IC95% 1,4-5,9), nível de ALT maior que 2,5 vezes o LSN (OR=7,5; IC95% 3,4-16,5), nível de plaquetas menor que 150 mil/mm³ (OR=10,4; IC95% 5,8-18,7), nível de albumina menor que 3,5g/dl (OR=3,2; IC95% 1,4-7,5), nível de gama GT maior que duas vezes o LSN (OR=7,5; IC95% 4,2-13,5) nível de leucócito menor que 3000/mm³ (OR=4,0; IC95% 1,8-8,9).

A análise bivariada das alterações ultrassonográficas encontradas tanto no início como durante o acompanhamento encontram-se na Tabela 15, mostrando associação à progressão para cirrose, a hepatomegalia (OR=2,7; IC95% 1,2-6,0 e OR=3,0; IC95% 1,3-7,1), esplenomegalia (OR=7,7; IC95% 4,0-14,5), fígado heterogêneo (OR=7,6; IC95% 4,2-13,5), fígado diminuído (OR= 31,1; IC95% 3,2-304,3) dilatação de veia porta (OR=423,5; IC95% 55,5-3232)

Tabela 13. Análise bivariada relativa aos marcadores bioquímicos iniciais associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil

Características	Sem cirrose n-615(91,5%) N (%)	Com cirrose n-57(8,5) N (%)	OR bruto	IC95%	Valor de p
ALT (UK)*					<0,0001
Normal	224(37,5)	6(10,5)	1,0		
>1 a 5 x LSN#	311(52,1)	31(54,4)	3,7	1,5 – 9,1	
>5 a 10 x LSN	47(7,9)	14(24,6)	11,1	4,1 – 30,4	
>10 x LSN	15(2,5)	6(10,5)	14,9	4,3 – 51,9	
Média	69(±104,0)	110(66,4)			
Min /Max	7/1240	25/303			
Plaquetas(x10³ mm)**					<0,0001
≥150	514(86,1)	36(63,2)	1,0		
< 150	83(14,0)	21(36,8)	3,6	2,0 – 6,5	
Média	212(64,9)	182(±82,8)			
Min /Max	22/533	63/451			
Albumina(g/dl)***					0,009
≥3,5	523(91,8)	45(80,4)	1,0		
<3,5	47(8,2)	11(19,6)	2,7	1,3 – 5,6	
Média	4,2(±0,51)	3,9(±0,58)			
Min /Max	1,9/7,4	2,6/5,3			
Gama GT(U.L)****					<0,0001
< 2 LSN	478(81,8)	22(40,7)	1,0		
≥2 LSN	106(18,1)	32(59,3)	6,5	3,7 – 11,7	
Média	49(±62,2)	118(±117,2)			
Min /Max	7/621	15/561			
Leucocitos(mm³)*****					0,175
≥3000	559(93,6)	51(89,5)	1,0		
<3000	38(6,4)	6(10,5)	1,7	0,7-4,3	
Média	6296(±2143)	5094(±2066)			
Min /Max	1000/13200	1033/10900			

Exames não realizados nas varáveis: *18 pacientes; **18 pacientes; ***46 pacientes; ****34 pacientes; *****18 pacientes, #LSN - Limite superior de normalidade

Tabela 14. Análise bivariada relativa aos marcadores bioquímicos no final do acompanhamento, associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil

Características	Sem cirrose n-615(91,5%)	Com cirrose n-57(8,5)	OR bruto	IC95%	Valor de p
	N (%)	N (%)			
ALT(U/L) *					<0,0001
Normal	287(48,1)	11(19,3)	1,0		
>1 a 2,5 x LVN#	244(40,9)	27(47,4)	2,9	1,4 - 5,9	
>2,5 x LVN	66(11,1)	19(33,3)	7,5	3,4 - 16,5	
Média	46,7(±64,3)	74(±55,7)			
Min/Max	10/1140	16/268			
Plaquetas(x10³ mm) **					<0,0001
≥150	518(86,8)	22(38,6)	1,0		
< 150	79(13,2)	35(61,4)	10,4	5,8-18,7	
Média	214(±59,8)	149(±61,3)			
Min/max	34/487	63/451			
Albumina(g/dl) ***					0,010
≥3,5	542(95,1)	48(85,7)	1,0		
<3,5	28(4,9)	8(14,3)	3,2	1,4-7,5	
Média	4,2(±0,42)	3,9(±0,61)			
Min/max	2/6,2	1,8/5,1			
Gama GT(U/L) ****					<0,0001
< 2 LSN	506(86,6)	25(46,3)	1,0		
≥2 LSN	78(13,4)	29(53,7)	7,5	4,2-13,5	
Média	45,1(±44,5)	124(±128)			
Min/max	9,1/435	10/786			
Leucocitos(mm³)*****					0,002
≥3000	570(95,5)	48(84,2)	1,0		
<3000	27(4,7)	9(15,8)	4,0	1,8-8,9	
Média	6359(±2026)	4951(±1980)			
Min/max	1000/14600	1360/9500			

Exames não realizados nas varáveis: *18 pacientes, **18 pacientes; ***46 pacientes; ****34 pacientes; *****18 pacientes

Tabela 15. Análise bivariada relativa aos exames ultrassonográficos inicial e final do acompanhamento, associados à evolução para cirrose em portadores crônico do vírus da hepatite B. Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil

Características	Sem cirrose n-615(91,5%)	Com cirrose n-57(8,5)	OR bruto	95%IC	Valor de p
	N (%)	N (%)			
Hepatomegalia¹					0,016
Nao	525(93,6)	48(84,2)	1		
Sim	36(6,4)	9(15,8)	2,7	1,2-6,0	
Hepatomegalia²					0,014
Nao	291(94,2)	48(84,2)	1		
Sim	18(5,8)	9(15,8)	3,0	1,3-7,1	
Esplenomegalia¹					<0,0001
Nao	24(93,4)	37(64,9)	1		
Sim	37(6,6)	20(35,1)	7,7	4,0-14,5	
Esplenomegalia²					<0,0001
Nao	288(93,2)	17(29,8)	1		
Sim	21(6,8)	40(70,2)	32,3	15,7-66,3	
Esteatose¹					0,090
Nao	521(92,9)	56(98,2)	1		
Sim	40(7,1)	1(1,8)	0,2	0,03-1,7	
Esteatose²					0,012
Nao	273(88,3)	56(98,2)	1		
Sim	36(11,7)	1(1,8)	0,1	0,02-1,0	
Fígado heterogeneo¹					<0,0001
Nao	464(82,7)	22(38,6)	1		
Sim	97(17,3)	35(61,4)	7,6	4,2-13,5	
Fígado heterogeneo²					<0,0001
Nao	229(74,1)	0(0,0)			
Sim	80(25,9)	57(100,0)			
Fígado diminuido¹					0,003
Nao	560(99,8)	54(94,7)	1		
Sim	1(0,2)	3(5,3)	31,1	3,2-304,3	
Fígado diminuido²					<0,0001
Nao	308(99,7)	35(61,4)	1		
Sim	1(0,3)	22(38,6)	193,6	25,3-1480,4	
Dilatação Veia porta/esplenica¹					0,09
Nao	561(100)	56(98,2)			
Sim	0(0,0)	1(1,9)			
Dilatação Veia porta/esplenica²					<0,0001
Nao	308(99,7)	24(42,1)	1		
Sim	1(0,3)	33(57,9)	423,5	55,5-3232,1	

Total de exames não realizado nesta variável: (1 início do acompanhamento) 54 pacientes, (2 final do acompanhamento) 306 pacientes.

5.2.4.3 Análise multivariada

No primeiro modelo multivariado, foram incluídas aquelas variáveis que tinham apresentado na análise bivariada $p < 0,05$, sexo, uso de seringa

de vidro, co-infecção com o VHC, VHD, carga viral do VHB, atividade inflamatória e fibrose na biopsia hepática, plaquetas, albumina, ALT, Gama GT. O resultado do teste de razão de verossimilhança com $p \leq 0,05$ foi as que permaneceram no modelo.

Os resultados do modelo final são apresentados na Tabela 16. Mostrando-se associados à evolução para cirrose independente das demais exposições, após ajuste para tempo de acompanhamento: pertencer ao sexo masculino (OR=2,2; IC95%: 1,1 – 3,7); co-infecção com VHC (OR= 4,6; IC95%: 1,2–17,8); co-infecção pelo VHD na presença de HBeAg (OR = 4,0; IC95%:1,3-11,9); co-infecção pelo VHD na presença de Anti HBe (OR = 7,1; IC95%:1,2-17,8), presença de gama GT >2 LSN (OR = 2,7; IC95%:1,3-5,4).

Tabela 16. Modelo final da análise multivariada para investigação de fatores associados à evolução para cirrose entre pacientes com hepatite crônica pelo vírus B para cirrose hepática.

Fatores de risco	OR bruto	OR ajustado	IC 95%	Valor P
Sexo masculino				0,05
Feminino	1,0	1,0		
Masculino	2,2	1,9	1,1 – 3,7	
Tempo/acompanhamento				0,05
1 ano	1,0	1,0		
2 anos	0,4	0,3	0,1 – 1,8	
3– 4anos	1,9	1,3	0,5 – 3,4	
5 a mais anos	3,7	2,0	0,8 – 4,9	
Co infecção VHC				0,004
Sim	1,0	1,0		
Não	4,6	4,6	1,2 – 17,8	
AntiVHD+antiHBe				<0,0001
HBeAg (+) delta (-)	1,0	1,0		
Anti HBe (+) delta (-) ¹	0,6	0,8	0,2 – 2,6	
Anti HBe (+) delta (-) ²	0,2	0,4	0,1 – 1,8	
HBeAg (+) delta (+)	3,9	4,0	1,3 – 11,9	
Anti HBe (+) delta (+)	4,1	7,1	1,2 – 17,8	
Gama GT inicio				<0,0001
< 2 LSN	1,0	1,0		
≥2 LSN	7,5	2,7	1,3 – 5,4	

(1) Carga viral do VHB ≤ 2000 UI/ml; (2) Carga viral do VHB > 2000UI/ml.

5.2.5 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB que evoluíram para cirrose segundo história de tratamento

Comparando os pacientes que evoluíram para cirrose segundo história de tratamento, com as características descritas na Tabela 17, observa-se que mais de 50% eram do sexo masculino, houve uma proporção maior de HBeAg positivo nos pacientes tratados (38,5% versus 3,3%; $p=0,001$). Embora não houvesse diferença entre os dois grupos a co-infecção com o VHD tendeu ser maior no grupo de pacientes que evoluíram para cirrose, que não foram tratados (66,7% versus 61,5%, $p=0,45$) e a carga viral do vírus B acima que 2000UI/ml foi maior entre os pacientes com história de tratamento (29,2% versus 17,9%; $p=0,373$). A taxa de incidência de cirrose entre os pacientes tratados foi de 3,7/1000 pessoas mês e entre os não tratados foi de 0,9/1000 pessoa mês.

Mesmo não sendo possível a comparação quanto à presença de viremia do delta, pois este exame começou a ser realizado em 2010 e só foi realizado em 40,4% (23/57) dos pacientes que evoluíram para cirrose e alguns já haviam iniciado o tratamento (26/57), mas observa-se que a viremia se mantém detectada em 45,5% (5/11) dos pacientes que evoluíram para cirrose na vigência do tratamento e em 83,3% (10/12) dos que evoluíram para cirrose sem tratamento.

Nos 26 pacientes que fizeram biopsia hepática, a fibrose mais avançada foi mais freqüente nos pacientes em tratamento que evoluíram para cirrose (71,4% versus 53,8%; $p=0,293$), enquanto a inflamação moderada a grave foi maior entre os pacientes sem tratamento que evoluíram para cirrose (61,5% vs 42,9%; $p=0,280$).

No grupo de pacientes com tratamento que evoluíram para cirrose tinham uma proporção maior de pacientes com mais de cinco anos de acompanhamento (76,9% versus 35,5%; $p=0,0001$).

Comparando os resultados dos exames bioquímicos iniciais dos dois grupos, verificou-se que o grupo de pacientes que evoluiu para cirrose apresentou menor proporção de ALT dentro do padrão de normalidade

(0,0% versus 19,4%) e maior proporção de nível de ALT cinco ou mais vezes acima do limite superior de normalidade (57,5% versus 16,1%; $p<0,0001$), e gama GT duas vezes maior que o limite superior de normalidade (84,0% versus 37,9%; $p=0,001$).

Os resultados dos exames de análise bioquímica finais que apresentaram diferença neste grupo, com maior proporção entre aqueles que evoluíram para cirrose e tinham história de tratamento foi o gama GT duas vezes maior que o limite superior de normalidade (68,0% versus 41,4%; $p=0,04$). Os outros exames não apresentaram diferença entre os dois grupos (Tabela 17)

Tabela 17. Características sorológicas e histopatológicas dos pacientes que evoluíram para cirrose, segundo história de tratamento. Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Cirrose não tratada n-31(54,4%)	Cirrose tratada n-26(45,6)	Valor de p
	N (%)	N (%)	
Sexo			0,277
Feminino	13(41,9)	8(30,8)	
Masculino	18(58,1)	18(69,2)	
Presença HBeAg¹			0,001
Não	29(96,7)	16(61,5)	
Sim	1(3,3)	10(38,5)	
Presença AntiHBe¹			0,005
Não	2(6,7)	10(38,5)	
Sim	28(93,3)	16(61,5)	
Co infecção VHC²			0,431
Não	28(93,3)	23(88,5)	
Sim	2(6,7)	3(11,5)	
Co-Infecção VHD³			0,452
Não	10(33,3)	10(38,5)	
Sim	20(66,7)	16(61,5)	
Perfil sorológico⁴			0,544
HBeAg (+) delta (-)	0(0,0)	5(19,2)	
Anti HBe (+) delta (-)	8(26,7)	4(15,4)	
Anti HBe (+) delta (-)	2(6,7)	1(3,8)	
HBeAg (+) delta (+)	2(6,7)	5(19,2)	
Anti HBe (+) delta (+)	18(60,0)	11(42,3)	
CV do VHB (UI/ml)⁵			0,391
Indetectável	10(35,7)	7(29,2)	
60 – 2000	13(46,4)	10(41,7)	
> 2001	5(17,9)	7(29,2)	
Biopsia hepática⁶			
Inflamação			0,280
A0, A1	5(38,5)	8(57,1)	
A2, A3	8(61,5)	6(42,9)	
Fibrose			0,293
F0,F1, F2	6(46,2)	4(28,6)	
F3, F4	7(53,8)	10(71,4)	

Exames não realizados para as variáveis (1)Antígeno "e" e anticorpo contra o antígeno "e" do vírus B-01 pacientes, (2) anticorpo do vírus da hepatite C - 01 pacientes, (3) Anticorpo do vírus delta - 01 pacientes, (4) anticorpo antígeno "e" e anticorpo do vírus delta - 01 pacientes; (5) CV-carga viral do vírus B - 05 pacientes, (6) Biopsia hepática 30 pacientes (Fibrose leve F0,F1, F2, Fibrose avançada F3 e F4) e (Inflamação leve A0, A1, Inflamação moderada a grave A2, A3); (*) VHB-DNA ≤ 2000UI/ml; (**)VHB-DNA >2000UI/ml.

Tabela 18. Características bioquímicas no início e no final do seguimento dos pacientes que evoluíram para cirrose, segundo história de tratamento, no Serviço de Assistência Especializada, 2000 a 2010. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Cirrose não tratada n-31(54,4%)	Cirrose tratada n-26(45,6)	Valor de p
	N (%)	N (%)	
ALT *			<0,0001
Normal	8(19,4)	0(0,0)	
>1 a 5 x LSN#	20(64,5)	11(42,3)	
>5,0 a 10 x LSN	4(12,9)	10(38,5)	
≥10 x LSN	1(3,2)	5(19,2)	0,048
ALT final			
Normal	8(25,8)	3(11,5)	
Ate 2,5 x LSN	19(61,3)	17(65,4)	
>2,5 x LSN	7(22,6)	12(46,2)	0,126
Plaquetas(x10³ mm)			
≥150	17(54,8)	19(73,1)	
< 150	14(45,2)	7(26,9)	
Plaquetas(x10³ mm) final			0,386
≥150	13(41,9)	9(34,6)	
< 150	18(58,1)	17(65,4)	
Albumina **			0,174
≥3,5	26(86,7)	19(73,1)	
<3,5	4(13,3)	7(26,9)	
Albumina final			0,562
≥3,5	26(86,7)	22(84,6)	
<3,5	4(13,3)	4(15,4)	
Gama GT ***			0,001
< 2 LSN	18(62,1)	4(16,0)	
≥2 LSN	11(37,9)	21(84,0)	
Gama GT final			0,046
< 2 LSN	17(58,6)	8(32,0)	
≥2 LSN	12(41,4)	17(68,0)	
Leucocitos			0,576
≥3000	28(90,3)	23(88,5)	
<3000	3(9,7)	3(11,5)	
Leucocitos final			0,385
≥3000	27(87,1)	21(80,8)	
<3000	4(12,9)	5(19,2)	

Exames não realizados nas varáveis: *1 pacientes, **1 pacientes; ***4 pacientes.

5.2.6 Descrição das características dos indivíduos portadores crônicos do VHB sem cirrose à entrada do estudo, que evoluíram para carcinoma hepatocelular.

No final do seguimento 2,4% (16/672) pacientes evoluíram para carcinoma hepatocelular primário, 56,3% (9/16) do sexo masculino, 37,6% (6/16) com menos de 40 anos ao diagnóstico, 62,5% (10/16) tinham cinco a mais anos de acompanhamento, 25% (4/16) em paciente sem cirrose, 73,3%% (11/15) eram antiHBe positivo, 53,3% (8/15) tinha associação com o VHD, 35,7% (5/14) tinham carga viral do VHB acima de 2000UI/ml, 61,5% (8/13) tinha alfetoproteína acima de 13ng/ml, com média de 2965 ng/ml mediana de 16ng/ml, variando de 0,8 a 34836,0ng/ml, 31,3% (5/16) tinham história de tratamento antiviral e 75,0%% (12/16) tinham evoluído para cirrose durante o acompanhamento.

6. DISCUSSÃO

Estudos longitudinais proporcionam oportunidade de conhecer a história natural da infecção pelo VHB, desde o período da infecção, evolução para cronicidade, progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular e da sobrevida após a primeira descompensação da cirrose ou diagnóstico do HCC. Também proporciona ampliação dos conhecimentos, quanto às respostas ao tratamento, surgimento de resistência aos medicamentos pelo aparecimento de cepas mutantes, importância dos genótipos, do nível da carga viral e influência da associação com outros vírus, na progressão da doença (FATTOVICH et al., 2008; LIN et al., 2008; ROMEO et al., 2009; HADZIYANNIS, 2011).

Não encontramos na literatura, nenhum estudo realizado no Brasil, relativo à evolução clínica dos pacientes com infecção crônica pelo VHB ao longo do tempo. As pesquisas disponíveis têm por foco a estimativa de prevalência da infecção pelo VHB em vários serviços e sua distribuição regional em diferentes populações (Da SILVA et al., 1996; GALIZZI et al., 2010) ou de estudos transversais que mostram as características das formas clínicas da infecção crônica pelo VHB (CONDE et al., 2004; VICTÓRIA et al., 2008).

A região Amazônica se caracteriza por ser uma das regiões do mundo de maior prevalência da infecção pelo VHB. No Acre, os municípios de Porto Walter, Cruzeiro do Sul, Tarauacá, Feijó e Sena Madureira são consideradas regiões de maior endemicidade (VIANA et al., 2005). Porém desconhecemos a história natural da infecção crônica nesta região, já que não dispomos de estudos relativos ao tema.

Este estudo de coorte retrospectivo, de pacientes portadores crônicos do VHB, acompanhados no Serviço de Assistência Especializada, em Rio Branco, Acre, por um período de 10 anos, é o primeiro realizado no Brasil

com o objetivo de estimar a incidência e de verificar os fatores associados à progressão para cirrose

As características sócio-demográficas encontrado na coorte estudada, de uma população jovem, residentes no interior do Estado, agricultores, com possível modo de transmissão o intra-familiar, com a presença de pelo menos um portador do VHB na família, assim como, o compartilhamento de material de uso pessoal, como sendo um dos possíveis fatores envolvidos na circulação e disseminação do VHB entre os familiares são semelhantes ao encontrado em outros estudos na região Norte (BRASIL et al., 2003; LOBATO et al., 2006; de PAULA et al., 2001; WORNEI et al., 2004).

A baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, observado também em outras regiões do Brasil (CLEMENS et al., 2000; PARANÁ & ALMEIDA, 2005; VICTÓRIA et al., 2008; PEREIRA et al., 2009; CHACHÁ et al., 2010; GALIZZI et al., 2010), embora não seja clara sua relação com a evolução das formas clínicas na infecção crônica pelo VHB, alguns estudos sugerem que tais características podem influenciar a evolução da doença, indicando a relevância desses fatores na manutenção do padrão da infecção pelo VHB, assim como a necessidade de medidas de intervenção de saúde pública.

O Brasil tem como característica populacional a miscigenação racial, na Amazônia Ocidental além dos nativos, existe uma mistura racial em decorrência da migração durante o apogeu econômico do ciclo da borracha e durante a fase mais intensa do programa federal desenvolvido com a finalidade de povoar a Amazônia com afluxo de nordestinos, sulistas do Paraná, Rio Grande do Sul. Tal característica fica explícita ao verificarmos, neste estudo, que 69,3% se autodenominavam parda, enquanto que, a população indígena abrangeu 3% da população do estudo.

Diferentemente ao que acontece na Ásia, a transmissão vertical é rara na Amazônia Ocidental, que se assemelha ao que acontece na bacia do mediterrâneo e África, onde a transmissão horizontal na infância precoce é o modo de transmissão predominante (HADZIYANNIS, 2011). Por sua vez, a duração da fase de infecção crônica HBeAg positivo é curta nessa região, se

comparada com o que ocorre na Ásia (HADZIYANNIS, 2011). Durante a segunda década de vida a maioria dos pacientes HBsAg positivo são HBeAg negativo e anti-HBe positivo. As diferenças geográficas na história natural da infecção crônica do VHB são determinadas pela prevalência das características moleculares dos genótipos, subgenótipos e seus mutantes selecionados. O genótipo D que é o mais freqüente na bacia do mediterrâneo (>90%) e seu mutante pré-core que impede a produção do HBeAg está associada com a alta predominância de hepatite crônica HBeAg negativo nessa área, evoluindo para cirrose e HCC (HADZIYANNIS, 2011).

Observamos a predominância de pacientes com infecção crônica HBeAg negativo e antiHBe positivo, tendência que vem sendo observadas em estudos na Ásia, Europa (FATTOVICH et al., 2008; LIN et al., 2008) e no Brasil (TONETTO et al., 2009; CHACHÁ et al., 2010). Nos últimos 15 anos os estudos têm descrito aumento dos casos de hepatite crônica HBeAg negativo e AntiHBe positivo, com características clínicas e evolutivas própria, com flutuações de transaminases, do nível de VHB-DNA e progressão para cirrose de forma insidiosa e alto risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (FATTOVICH et al., 2003; FATTOVICH et al., 2002; LIN et al., 2008, CHACHÁ et al., 2010; GALIZZI et al., 2010). Este aspecto é relevante, uma vez que pode subsidiar condutas clínicas de acompanhamento, tratamento e intervenções de políticas públicas.

O vírus da hepatite B é um típico vírus não citopático. A agressão hepática no decurso da infecção crônica pelo VHB, de variável severidade, é determinada pela estimulação da resposta imune protetora do indivíduo, causando dano e doença necroinflamatória persistente (FERRARI et al., 1990).

O curso natural da infecção pelo vírus B pode ser modificado pela associação com outros vírus, como o VHD ou VHC com evolução mais grave da doença, com rápida progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (BENSABATH et al., 1984; FONSECA, 2002; FONSECA et al., 2004; FATTOVICH et al., 2008).

Neste estudo, mais da metade dos pacientes apresentava alguma alteração laboratorial ou ultrassonográfica, mostrando a severidade desta infecção e sinais da sua evolução para estágios mais avançados. Estes achados são semelhantes aos encontrados em estudos nacionais e internacionais (BENSABATH et al., 1984; QUINTERO et al., 2001; FONSECA, 2002; FONSECA et al., 2004; ROMEO et al., 2009; PARK et al., 2010), e revelam que, por mais que as condições ambientais, virais, étnicas sejam diferentes e tenham determinadas peculiaridades, todos sinalizam para a necessidade de se buscar políticas de saúde e condutas clínicas que minimizem o dano ao paciente, tanto físico, emocional, psíquica e econômica.

O desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular em fase precoce da vida compromete o período economicamente produtivo dos pacientes, fazendo com que o impacto econômico associado à hepatite crônica pelo vírus B seja importante, já que, o custo do paciente com infecção crônica pelo VHB eleva-se, de acordo com o estágio evolutivo da infecção crônica, aumentando drasticamente nos estágios mais avançados da doença, pela elevada frequência de intercorrências clínicas, tendo os procedimentos e medicamentos os componentes principais do gasto (CASTELO et al., 2007).

Os dados encontrados em nosso estudo, de que, os pacientes com infecção associada com o VHD apresentam, com maior frequência, alterações laboratoriais, ultrassonográficas, com carga viral do VHB indetectável e evolução para as formas mais graves da infecção crônica, assim como, a presença de outros casos na família, mostrando a importância da transmissão intra-familiar, não diferem das encontradas em outros estudos internacionais e na Amazônia, (BENSABATH et al., 1984; FONSECA et al., 1994; WU et al., 1995; NIRO et al., 1999; SU et al., 1999; RIZZETO, 2000; BRAGA et al., 2001; QUINTERO et al., 2001, ERHARDT et al., 2003; PARANÁ et al., 2006, DEGERTEKIN et al., 2008; ROMEO et al., 2009; YURDAYDIN et al., 2010, WEDEMEYER & MANNS, 2010).

A associação do VHB e VHD na Amazônia é relevante, com ocorrência de surtos epidêmicos de doença ictero-hemorrágica e elevada prevalência de hepatopatia crônica e carcinoma hepatocelular, sendo descrita pela literatura nacional e internacional há mais de quatro décadas (BENSABATH et al., 1984; FONSECA et al., 1985; FONSECA et al., 1994; QUINTERO et al., 2001).

A alta prevalência da co-infecção pelo VHD, a presença de uma grande proporção de pacientes com alterações laboratoriais, ultrassonográfica e evolução para os quadros mais graves de hepatopatia crônica observado neste estudo e descrito por outros autores, na Amazônia Ocidental, levanta a necessidade de se realizar novas pesquisas, para melhor compreender a dinâmica desta infecção, confirmando ou não o que é observado em outros países, que mostram que esta evolução, estaria associada ao genótipo de ambos os vírus, presença de mutações e da carga viral (SAGNELLI et al., 2000; JARDI et al., 2001; QUINTERO et al., 2001; SU et al., 2006).

Esta necessidade é reforçada, pelo fato dos conhecimentos sobre a patogênese da infecção pelo VHD serem limitados e pelas diferenças clínicas observadas entre a evolução dos pacientes no Norte da América do Sul e dos pacientes dos países europeus, asiáticos e africanos, pois nestes, parece que a hepatite delta é uma doença imuno mediada, pois sua histologia não difere da histologia dos pacientes com hepatite B ou C, e a quantidade e a qualidade da resposta das células T do hospedeiro estariam associadas com o grau de controle da infecção, e o nível de viremia do VHD não estaria diretamente associado com o estágio da doença hepática (WEDEMEYER & MANNS, 2010). Mas, naqueles, parece que o VHD teria um efeito citopático, pois apresentam características histológicas incomuns e peculiares, como a presença de células em mórula e o vírus com multiplicação citoplasmática (BENSABATH et al., 1984; FONSECA et al., 1985; ANDRADE et al., 1992; FONSECA et al., 1994).

Podemos constatar também, neste estudo, que segundo o protocolo estadual, vigente a época, dos pacientes com indicação de tratamento,

apenas uma minoria foi tratado e que mesmo não havendo diferença entre o grupo tratado e não tratado, o tratamento não impediu a evolução para cirrose, sendo que a taxa de incidência média (pessoa-ano) de cirrose, foi cerca de quatro vezes maior entre os pacientes tratados. Tais resultados devem ser interpretados com cautela, pois é um estudo retrospectivo, observacional e a adesão ao tratamento não foi avaliado. Porém, não é consistente com o objetivo final do tratamento da infecção crônica pelo VHB, que é de prevenir a cirrose, a falência hepática e HCC, através da supressão sustentada da replicação do VHB, observado pela diminuição da carga viral, perda do HBsAg e HBeAg com ou sem seroconversão, normalização da ALT e melhora na histologia hepática (GANEM et al., 2004; LOK & McMAHON, 2007; LIAW, 2009).

Não temos dados suficientes para explicar os motivos de termos encontrado uma taxa de incidência de cirrose mais elevada entre o grupo tratado em relação ao grupo não tratado, possivelmente estar relacionada à maior proporção de casos graves e a maior prevalência de fatores prognóstico desfavoráveis entre os tratados (maior proporção de HBeAg, de co-infecção com o VHC, de carga viral acima de 2000UI/ml, de biopsia com F3 e F4, de alteração de ALT, de alteração de Gama GT)

Além disso, verificamos entre os tratados maior proporção de pacientes residindo no interior do estado, onde as condições de saúde são precárias e também que mais da metade dos pacientes que evoluíram para cirrose apresentam co-infecção com o VHD, condição amplamente aceita como associada à progressão da doença para as formas mais graves (BENSABATH et al., 1984; FONSECA et al., 1994; WU et al., 1995; ERHARDT et al., 2003 ; ROMEO et al., 2009; YURDAYDIN et al., 2010).

Tais resultados apontam a necessidade de novos estudos, para verificar que fatores estariam contribuindo para esta evolução, incluindo adesão, genótipo do VHB circulante, associação com o VHD e momento da introdução do tratamento, dentre outros.

Não existem trabalhos em nosso meio, que tenham estimado a taxa de incidência de cirrose em portadores de hepatite crônica B e a

comparação com os estudos em outros países não é perfeita em virtude de diferenças étnicas, virais e de associação com outros vírus. Mas, apesar dessa ressalva, a taxa de incidência encontrada nesta população não difere daqueles encontrado em outros estudos (FATTOVICH et al., 2008; LIN & KAO, 2008).

Os estudos de coorte na literatura internacional, tanto de população Oriental, como Ocidental, mostra o sexo, idade maior que 40 anos, carga viral, genótipo, severidade histológica na biopsia hepática, presença de mutantes do VHB, nível de ALT, como fatores associados à progressão para cirrose (GANEM & PRINCE, 2004; HADZIYANNIS et al., 2006; FATTOVICH et al., 2008; LIAW, 2009). Nesta coorte, os fatores que se mostraram como preditores de progressão para cirrose, após ajuste para o tempo de seguimento, foram: sexo, ter infecção associada com o VHC, com o VHD, semelhante aos dados encontrados na literatura (FATTOVICH et al., 1999; LIN & KAO, 2008).

A idade avançada, acima de 40 anos e mais recentemente antiHBe positivo, são fatores preditivo independente de progressão para cirrose. Este fato é explicado, pela deterioração da função do sistema imunológico que ocorrem em pessoas mais velhas, conduzindo a uma replicação persistente do VHB e ao dano hepático contínuo e pelo maior tempo de infecção, com diminuição da prevalência do HBeAg e aumento da prevalência do anti-HBe com o aumento da idade, respectivamente (FATTOVICH et al., 1999; LAI & YUEN, 2007; FATTOVICH et al., 2008; LOK et al., 2009). No Brasil, estudos de prevalência têm demonstrado que a cirrose é mais freqüente na idade acima de 40 anos (CHACHÁ et al., 2011; TONETTO et al., 2009; VICTORIA et al., 2008; GALIZZI et al., 2010).

Porém, neste estudo, embora a idade não tenha sido um fator importante de evolução para cirrose, chama atenção o fato de ser uma população jovem, com risco maior de progressão para cirrose de 30 a 39 anos, mais com cerca de dois terços dos pacientes no grupo da cirrose, no momento da primeira consulta e ao diagnóstico, com menos de 30 anos,

diferindo desses autores, que mostram que a idade é positivamente relacionada com as alterações histológicas (ALAM et al., 2011).

Tais dados sinalizam que outros fatores podem estar influenciando a seroconversão do HBeAg e a evolução para cirrose em idade mais jovem. Talvez possa ser atribuída ao padrão de infecção na região amazônica, a proporção elevada de infecção associada ao VHD, ao genótipo F do VHB e genótipo III do VHD ou a outros fatores que necessitam ser elucidados (PARANÁ et al., 2006; QUINTERO et al., 2001).

Neste estudo, não se encontrou risco de progressão para cirrose, relacionado com o perfil do HBeAg, demonstrado na maioria dos estudos longitudinais com portadores crônicos do VHB. Mas aqueles com antiHBe positivo, tinha um risco maior de desenvolver cirrose, tendência esta que vem sendo observado pelos pesquisadores, nos últimos 15 anos (FATTOVICH et al., 1999; LIN & KAO, 2008; LIAW, 2009).

No presente estudo, não se encontrou risco de cirrose associada à carga viral, diferente do que é observado em vários estudos, onde o nível da carga viral é um preditor independente de evolução para cirrose (FATTOVICH et al., 1999; LIN & KAO, 2008; LIAW, 2009). Este fato mostra que, outros fatores estariam influenciando a evolução para cirrose nesta população, como a infecções associada pelo VHD, que exerceria um efeito supressor sobre o VHB, ou mesmo prime dos PCR não adequado para os genótipos circulantes na região (RIZZETTO, 2000; SAGNELLI et al., 2000; LIN et al., 2008;).

Na análise multivariada os valores séricos da ALT, albumina, plaquetas, não foram variáveis independentemente associadas à cirrose. A possível explicação para albumina e plaquetas é a de que, o nível sérico baixo da albumina e da contagem de plaquetas, à época da inclusão, estariam indicando doença hepática de longa duração, refletindo o estágio avançado da doença hepática, sendo importantes preditores da ocorrência de descompensação, mortalidade e de HCC, associada ao VHB do que progressão para cirrose (FATTOVICH et al., 2002; BEKKU et al., 2011).

Considerando que a ALT é um marcador de presença ou ausência de atividade de doença hepática e, mesmo com as evidências de que a extensão da necrose das células hepáticas e o grau de elevação do nível de ALT nem sempre estão correlacionados, estudos tem demonstrado que o risco de evoluir para cirrose e HCC é maior quanto maior for o nível de ALT (HUO et al., 2000; FATTOVICH et al., 2002; BEKKU et al., 2011).

Neste estudo, o nível de ALT, que na análise bivariada se mostrou associada à progressão para cirrose, contudo após ajustada para gama GT, esta associação desapareceu, não tendo sido, portanto, um fator preditivo independente de cirrose, para os quais, as possíveis explicações devam ser investigadas, é um exame importante de monitoramento tanto para indicação de tratamento como de evolução, pois o risco de evoluir para cirrose foi maior naqueles com ALT alterada, além do que em no nosso meio, o valor superior de normalidade do ALT, necessita ser revisto e padronizado, tanto para homem como para mulher, semelhante ao que sugerem estudos mais recentes (ALAM et al., 2011).

Nesta pesquisa foi encontrado, como variável importante e independentemente associada à progressão para cirrose, pertencer ao sexo masculino. Resultado semelhante ao encontrado por outros autores, que sugerem que ocorre uma maior progressão de fibrose hepática e HCC em homens e em mulheres depois da menopausa, possivelmente devido, pelo menos em parte, a uma produção mais baixa de estradiol e uma resposta reduzida para a sua ação (SHIMIZU et al., 2007). Porém, a compreensão melhor dos mecanismos básicos subjacentes as diferenças de sexo, associado à fibrogenese e a carcinógenese hepática necessitam ser estudadas, podendo abrir novos caminhos para a prevenção e tratamento da doença hepática crônica pelo VHB.

Neste estudo, também foi encontrado como fator independentemente associada à progressão para cirrose, a co-infecção com o VHC, semelhante ao observados por outros autores que referem que a infecção associada com o VHC causaria aumento no efeito citopático com piora do prognóstico, estando relacionado ao maior risco de hepatite fulminante, na fase aguda e

de doença mais avançada como cirrose e HCC (FONG et al., 1991; LIAW, 1995).

O padrão mais freqüente de interação viral é o VHC suprimindo o VHB. Embora o fenômeno de interferência seja descrito por vários autores, os mecanismos que regulam esta interação não estão completamente definidos.

NGUYEN et al., (2011), mostraram que a etnia e PONTISSO et al., (1996) mostraram que o genótipo do VHC é um importante fator na determinação da dominância viral, na dupla infecção VHC e VHB. Outra informação importante, reportada por outros autores é o efeito desta associação sobre a resposta ao tratamento, com pobre resposta a terapia (LIAW, 1995). A importância desses achados, em nosso estudo, é que sugere claramente a necessidade de monitoramento dos portadores crônicos do VHB, com políticas públicas e condutas clínicas, visando diminuir o impacto desta associação na progressão para cirrose.

Observou-se também, nessa coorte, que a co-infecção com o VHD, foi um fator independentemente associado à progressão para cirrose, independente do *status* do HBeAg, com risco maior na presença do antiHBe positivo. Existe uma lacuna na literatura nacional sobre o mecanismo envolvido neste processo, dificultando a comparação entre os vários estudos.

A co-infecção pelo VHB/VHD está associada a um complexo e dinâmico padrão de dominância viral, sendo VHD freqüentemente associado com a supressão da replicação do VHB e seroconversão precoce do HBeAg. Existe uma forte associação com o vírus B mutante pré-core, a despeito da inibição do VHB, sugerindo, os autores, que os portadores do VHB, já teriam o mutante pré-core antes da super-infecção (WU et al., 1990; WU et al., 1995; JARDI et al., 2001; WEDERMAEYER & MANNS, 2010; YURDAYDIN et al., 2010).

A hepatite delta é considerada uma das formas mais severas de hepatite viral humana, com evolução clínica associada à rápida progressão para fibrose com descompensação hepática precoce e maior risco para

desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, possivelmente relacionada com o genótipo. Esta rápida evolução ocorria principalmente em pacientes mais velhos e, parece resultar da replicação persistente do VHD, com nível mais alto de células T CD4 + citotóxicas no fígado do que no sangue e que elas se acumulariam com a idade (WU et al., 1990; WU et al., 1995; JARDI et al., 2001; WEDERMAEYER & MANNS, 2010; YURDAYDIN et al., 2010).

Nossos achados diferem da literatura internacional, mas são consistentes com os dados da Amazônia Ocidental, onde as características dos pacientes com infecção pelo VHD são de pacientes jovens, com grande proporção apresentando replicação ativa tanto do vírus B quanto do vírus delta, com quadro grave, evoluindo precocemente para cirrose. Esta diferença ocorreria, possivelmente, pelo padrão de infecção, pelo padrão de resposta vírus-hospedeiro e pelos genótipos circulantes na região (genótipo III do VHD e genótipo F do VHB) (BENSABATH et al., 1984; WORNEI et al., 2004; FONSECA et al., 1994; PARANÁ et al., 2006). Esses achados levantam questões com implicações em condutas clínicas, com referência a uma situação polêmica, que é a associação ou não de medicamentos, o momento mais indicado para o início do tratamento e, além da necessidade de estudos para caracterizar a dinâmica viral em nossa região.

Em nosso estudo não se pôde determinar o tempo exato da super-infecção ou mesmo o tempo de duração da infecção do VHB com o VHC ou VHD nos pacientes.

Outro dado encontrado em nosso estudo é a gama-glutamil-transpeptidase (GGT), como fator independente de progressão para cirrose. Esta enzima, encontrada no fígado, pâncreas, rins, próstata e no plasma, embora tenha maior concentração no tecido renal, têm sua importância clínica ligada às doenças do fígado e vias biliares (colestase e lesões hepáticas inflamatórias e tóxicas). No parênquima hepático, está presente, no interior dos hepatócitos e nas células epiteliais biliares, sendo considerada marcadora de lesão hepatocelular de alta sensibilidade (PRATT et al., 2000; DUFOUR et al., 2000) mas, de pouca especificidade, uma vez que pode estar alterada por uso de medicações, álcool e várias doenças

sistêmicas, como as morbidades da síndrome metabólica (RANTALA et al., 2000; SUKUGAWA et al., 2004).

Embora na literatura inexistassem relatos sobre a gama GT, como fator preditor de cirrose na hepatite B, estudos recentes tem usado a gama GT, como biomarcador de fibrose em teste não invasivos de diagnóstico de cirrose em hepatite B (PARK et al., 2010; LEE et al., 2011). Esse achado, no nosso estudo, precisa ser mais bem estudado, até para se definir se a gama GT é importante como fator de progressão para cirrose ou de prognóstico no paciente portador crônico do VHB.

Com esses resultados, podemos sintetizar que, progridem para cirrose os pacientes jovens, do sexo masculino, com co-infecção com o VHD ou VHC, e que apresentaram alteração de gama GT.

Além disso, ainda que não se tenha estimado o tempo entre o momento da infecção e a evolução para cirrose, nem o momento da infecção pelo VHD ou pelo VHC ou mesmo a adesão do paciente ao tratamento, verificamos que este teve uma associação negativa, com impacto sobre o tempo de evolução para cirrose, mas não sobre sua incidência.

Sempre levando em conta os aspectos risco/benefício, esses resultados mostram-se relevantes à medida que podem subsidiar políticas de saúde pública e condutas clínicas em intervenções focalizando os grupos identificados como de maior risco.

Dentre as limitações do presente estudo, vale citar que a coorte formada por pacientes portadores crônicos do VHB é soroprevalentes, pois desconhecemos o momento da infecção, impossibilitando estimar o tempo de infecção, parâmetro importante para determinar o tempo livre de cirrose. Além disso, pode haver viés de seleção e alguma polarização de referência, já que nossa instituição é um centro de referência terciária para hepatite B crônica.

Outra limitação é o fato de termos utilizado uma única estimativa para os marcadores virológicos, como o nível de VHB-DNA, que podem apresentar variações durante o curso natural da infecção, especialmente durante a fase imuno-ativa nos indivíduos com hepatite crônica HBeAg

negativos. Outra limitação a ser citada é a ausência de marcadores virológicos para a confirmação de hepatite delta ativa.

Como é um estudo de uma população inserida em um serviço de vida real, a falta de dados em alguns prontuários, a qualidade dos exames de imagem, foi outro fator limitante. A introdução nos últimos anos de acompanhamento, de exames de imagem de alta qualidade, provocou um aumento de casos de cirrose diagnosticado mais precocemente, elevando a incidência no último ano.

O tratamento pouco eficaz e o uso prolongado de medicamentos podem levar ao surgimento de resistência, de efeitos adversos das drogas e da redução na adesão, necessitando de estratégias que possam minimizar esses riscos potenciais ((BARTHOLOMEUSZ et al., 2006).

Apesar das limitações, nossos resultados mostraram-se consistente com a literatura, além de que sinaliza pontos, que devem ser investigados, como por exemplo, fatores que influenciam a cirrose em idade precoce, a resposta ao tratamento e papel da gama GT na história natural da infecção crônica pelo VHB.

Os estudos longitudinais, mesmo com suas limitações, podem ser utilizados na avaliação de intervenções, com a finalidade de subsidiar políticas públicas e condutas clínicas, com o objetivo de se detectar precocemente as alterações e intervir com condutas clínicas que prolonguem o tempo ou evitem a evolução para cirrose.

O governo brasileiro, desde 2002, com a criação do PNHV, tem procurado dar resposta de forma integrada e harmônica quanto à promoção da saúde, prevenção e assistência para o combate e controle das hepatites. Ao longo desses nove anos, vem renovando suas ações, pautando-as segundo as diretrizes que regem o SUS, com atenção integral e universal às pessoas afetadas por este agravo.

São numerosas as ações de saúde pública com este objetivo, como por exemplo, nos programas de atenção primária, com o aumento da faixa etária de cobertura vacinal, com medidas que visam aumentar a testagem e identificar mais precocemente os indivíduos infectados através da

disponibilidade de testes rápidos, além, da atualização dos protocolos de tratamento da hepatite B e C, incorporando os avanços mais recentes.

O governo do Acre, também está preocupado em levar para a população acriana uma atenção integral e universal à saúde, com incorporação imediata das diretrizes nacional, ampliação dos serviços de atendimento aos hepatopatas crônicos, além de buscar estratégias para aumentar a cobertura vacinal contra o VHB na faixa etária de menos de 20 anos.

Esperamos que este estudo possa contribuir nas discussões a respeito da história natural da infecção pelo VHB na Amazônia brasileira, na tomada de decisões quanto a condutas clínicas, na criação de estratégias de saúde pública para prevenir a super infecção pelo VHD, de forma a prolongar ao máximo o tempo de evolução para cirrose, com boa qualidade de vida, assim como, sinalize para realização de novos estudos sobre resistência aos medicamentos e análise de custo e benefício.

7. CONCLUSÕES

7.1 Conclusão geral

Nosso estudo mostrou que, sexo masculino, infecção associada com o VHD ou VHC e alteração de gama GT têm risco aumentado de progressão para cirrose hepática.

7.2 Conclusões específicas

- A infecção crônica pelo VHB na coorte estudada está associada a pacientes jovens, com mais de 60% dos pacientes apresentando idade inferior a 30 anos
- A transmissão intrafamiliar foi o modo provável de transmissão mais freqüente, relatado por mais de 70% dos pacientes
- Baixo nível de escolaridade, residir no interior do estado, profissão de agricultor e atividades do lar foi relatado em mais de 60% dos pacientes
- Os possíveis fatores de exposição, relatados por mais de 50% dos pacientes foram, compartilhamento de objetos cortantes, compartilhamento de escova de dente, uso de medicações injetáveis com seringa de vidro, tratamento dentário, transfusão de sangue e cirurgia
- A transmissão sexual e o uso de drogas ilícitas foram relatados como prováveis formas de transmissão, respectivamente em 6% e 4% dos casos estudados.
- A história de vacinação contra a hepatite B, com três doses, foi relatada por cerca de 50% dos pacientes

- Portador crônico do VHB com antiHBe positivo foi o marcador mais freqüente, assinalado em mais de 80% dos pacientes da coorte estudada
- Hepatite crônica foi detectada em torno de 65% dos pacientes da coorte estudada
- Co-infecção com o VHC foi observada em 2,7% dos casos
- A infecção associada com o VHD foi de 23,8%
- A prevalência de cirrose foi de 8,5%
- A taxa de incidência de cirrose para o período do estudo foi de 26,8/1000 pessoa-ano.
- Os fatores independentes associados à progressão para cirrose, após ajuste para o tempo de seguimento, foram:
 - Pertencer ao sexo masculino (OR=1,9; IC95% 1,0-3,7)
 - Co-infecção com o VHC (OR=4,6; IC95% 1,2 – 17,8)
 - Infecção associada ao VHD na presença de HBeAg (OR = 4,0; IC95%:1,3-11,9)
 - Infecção associada ao VHD na presença de Anti HBe (OR = 7,1; IC95%:1,2-17,8)
 - Nível de Gama GT maior do que duas vezes o LSN (OR = 2,7; IC95%:1,3-5,4)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Shrestha A, Akm KA, Khan M. Evaluacion of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B. *Liver Inter.* 2011;31:824-830.
2. Ali SA, Donahue RM, Qureshi H, Vermund SH. Hepatitis B end hepatitis C in Pakistan: prevalence and risk factores. *Inter J Infect Dis.* 2009;13(1):9-19.
3. Alter MJ. Epidemiology and Prevention of hepatitis B. *Sem Liver Dis.* 2003;23(1):39-46.
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and Wordwide. *J Hepatol.* 2003;39:S64-S69.
5. Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, Trepo C. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparision of cases occurring in Brazil – Labrea hepatitis – and in central Africa – Bangui hepatitis). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1992;25:155-160
6. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Genic Virol.* 2002;83:2059-2073.
7. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis.* 2006;26:162-170.
8. Bedossa P, Bioulac-Sage P, Collard P et al. Quelle classification pour les hépatites chroniques? Las lençons du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:403
9. Bedossa et al. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR cooperative study. *Hepatol.* 1994;20(1):1-20.
10. Bekku D, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol & Hepatol.* 2011, 26:122-128.
11. Bensabath G, Dias LB. Hepatites Lábrea e outras hepatites fulminantes em Sena Madureira, Acre e Boca do Acre, Amazonas, Brasil. *Instituto de Med Trop de São Paulo*, 1983; 25: 182-194.
12. Bensabath G, Hadler SC, Soares MCP, Fields H, Dias LB, Popper H, Maynard JE. Hepatitis Delta Virus infection and Lábrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon basin. *JAMA.* 1987;258:479-483.
13. Benvegna` L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744–749.
14. Bertoletti A, D'Elis MM, Boni C, De Carli M, Zignego AL, Durazzo M, Missale G, Penna A, Fiaccadori F, Del Prete G, Ferrari C. Different cytokine profiles of

intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology*. 1997;112:193-199.

15. Becker CE, Mattos AA, Bogo MR, Branco F, Sitinik R, Kretzmann NA. Genotyping of hepatitis B virus in a cohort of patients evaluated in a hospital of Porto Alegre, South of Brasil. *Arq gastroenterol*. 2010;47(1):12-17.

16. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2007; 27:607-611.

17. Boom, R., et al., Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol*. 1990; 28;(3): 495-503

18. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, Fonseca JCF. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epid e Serv Saúde*. 2004;13(1):35-46.

19. Braga WSM; Castilho MC; Santos ICV; Moura MAS; Segurado AC. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2006; 39(6):519-522.

20. 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 do Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(4):349-355.

21. Brasil LM, Fonseca JCF, Souza RB, Braga WSM, Toledo LM. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Medi Trop*. 2003;36(5): 565-570.

22. Brunetto MR, Oliveti F, Cocco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-Hbe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*. 2002;36:263-270.

23. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro e Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol*. 2005;34(2):S8-13.

24. Carrilho FJ, Moraes CR, Pinho JRR, Mello IMVGC, Bertolini DA, Lemos MF, Moreira RC, Bassit LC, Cardoso RA, Santos GR, Da Silva LC. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*. 2004;4:1-11.

25. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCB, Alves MRD, Araujo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no Sistema Único de Saúde Brasileiro em 2005. *Assoc Med Bras*. 2007;53(6):486-91

26. Center for Disease Control. Recommendations for protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1985;34:313-335.

27. Center for Disease Control. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: Prenatal screening of all pregnant women of hepatitis B surface antigen.

Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*. 1988;37:341-346.

28. Chachá SGF, Ferreira SC, Costa TV, Almeida Filho LC, Villanova MG, Souza FF, Teixeira AC, Castro JF, Figueiredo SZ, Ramalho LN, Passos ADC, Martinelli ALC. Clinical, demographic and epidemiological characteristics of patients with hepatitis B followed at a university hospital in southeastern Brazil: predominance of HBeAg negative cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(1):13-17.

29. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.

30. Chen Y-P, Dai L, Wang J-L, Zhu Y-F, Feng X-R, Hou J-L. Model consisting of ultrasonographic and simple blood indexes accurately identify compensated hepatitis B cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1228-1234.

31. Chiari, F.V., C. Ferrari, Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol*. 1995;13:29-60.

32. Chu C-J, Lok AS. Clinical utility in quantifying serum HBV-DNA levels using PCR assays. *J Hepatol*. 2002;36:549-551.

33. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol*. 2005;43:411-417.

34. Conde SR, Moia L d eJ, Barbosa MS, Amaral I do S, Miranda EC, Soares M Do C, Brito EM, Souza O do S, de Araújo MT, Demachki S, Rebello JR, Mesquita MG, Denis AB, Ishak R. Prevalence of hepatitis B virus genotypes and the occurrence of precore mutation A-1896 and to correlate them with the clinical presentation of chronic hepatitis, in a population group of the Eastern Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; sup 2:33-9.

35. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44: 217–31.

36. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533-539.

37. Davis JP. Experience with hepatitis A and B vaccine. *Am J Med*. 2005;118(10):7-15.

38. de Paula VS, Arruda ME, Vitral CL, Gaspar AMC. Seroprevalence of Viral Hepatitis in River Communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2001;Vol. 96(8):1123-1128

39. Degertekin H, Yalçin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*. 2008;28:494–498.

40. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19:1513-1520.

41. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene*. 2006;25:3756-3770.
42. Donati G. Validazione Dell'accuratezza diagnostica di una rete neurale artificiale nella predizione della fibrosi epatica da epatite HCV stadiata con biopsia epatica ecoguidata [tese de doutorado]. Itália. Facoltà 'di Medicina e Chirurgia da Università degli Studi di Bologna, 2005.
43. Dufour DS, Lott JÁ, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seef LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000;46(12):2027-2049.
44. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol*. 2003;38:533-540.
45. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:369-380.
46. Erhardt A, Knuth R, Sagir A, Kirschberg O, Heintges T, Häussinger D. Socioepidemiological data on hepatitis delta in a German university clinic—increase in patients from Eastern Europe and the former Soviet Union. *Z. Gastroenterol*. 2003;41:523–526.
47. Farci P, Mandas A, Coiana A et al. Treatment of chronic hepatitis D with alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330:88-94.
48. Fattovich G, Giustina G, Christensen E et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46:420-426
49. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2886-2895.
50. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, Realdi G, Ruol A. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. 1999, 32:294-298.
51. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatology*. 2008; 48: 335-352
52. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23:47-68.
53. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39: S50-S58'
54. Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Valli A, Degli Antoni A, Giuberti T, Cavalli A, Petit M-A, Fiaccadori F. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J. Immunol*. 1990; 145: 3442-3449.
55. Ferreira RC, Teles SA, Dias MA, Tavares VR, Silva SA, Gomes SA, Yoshida CF, Martins RM. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central

Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101:689-92.

56. Fong T-L, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Bankes SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1991;14 (1): 63-67.

57. Fonseca JCF, Gayotto LCC, Ferreira LCL, Araújo JR, Alecrim WD, Santos RTM, Simonetti JP, Alves VAF. Labrea hepatitis-Hepatitis B and delta antigen expression in liver tissue: Report of three autopsy cases (Preliminary report). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1985;27(4):224-227.

58. Fonseca JCF. Epidemiologia das hepatites B e Delta na região amazônica. *Skopia* 1988;23:28-32.

59. Fonseca JCF, Simonetti SRR, Schatzmyr HG, Castejón MJ, Cesario ALO, Simonetti JP. Prevalence of infection with Hepatitis Delta Virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas state. *Trans Royal Society Trop Med and Hyg*. 1988; 82:469-471.

60. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Braga WSM, Souza RAB, Ferreira LCL. Hepatitis Delta Virus (HDV) infectious in the Brazilian Amazon basin and its role in chronic liver disease. *Hepatology*. 1994; 19:631-63.

61. Fonseca JCF. Hepatite Delta. Artigo de revisão. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2002; 35 (2):181-190.

62. Fonseca JCF. História Natural da Hepatite crônica B. Artigo de revisão. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40 (6):672-677.

63. Fonseca JCF. Histórico das hepatites virais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(3):322-330.

64. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *Journal of Viral Hepatology*. 2002; 9: 52-61.

65. Galizzi JF, Teixeira R, Fonseca JCF, Souto FJD. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatology Int*. 2010;4:511-515.

66. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004; 350:1118-29.

67. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding —unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008;47:1764–72.

68. Gayotto LCC, Alves VAF. Classificação histopatológica das hepatites virais crônicas. In: Focaccia R, editor; Grupo de hepatites virais do Instituto de Infectologia Emilio Ribas. *Tratado de hepatites virais*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2007;623-626.

69. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–8.

70. Gordan A, McLean CA, Pederson JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol.* 2005;43:38-44.
71. Guidotti GG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu. Rev. Immunol.* 2001;19:65-91
72. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006; 26:130-141.
73. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J.Hepatol.* 2011; 55:183-191.
74. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, Shapiro CN, Havron D, Carpenter G, et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis.* 2000; 181:413-8.
75. Hatzakis A, Magiorkinis, E Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol.* 2006;44: 71-76.
76. Huo T-L, Wu J-C, Hwang S-J, Lai C-R, Lee P-C, Tsay S-H, Chang F-Y, Lee S-D. Factors predictive of liver cirrhoses in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analyses in a longitudinal study. *Eur.J. Gastroenterol & Hepatol.* 2000, 12(6): 687-693.
77. IBGE [acesso em 14 de maio 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31o/tabela13_1.shtm&paginaatual=1&uf=12&letra=R
78. Iløe UH, Yang HI, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterol.* 2006;130:678-686.
79. *Infectious Disease Illustrations - RIT - People* – [HomePage na internet]. Figura hepatite B [acesso em 23 de março de 2011]. Disponível em: <http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>.
80. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22:696.
81. Jardi R, Rodrigues F, Butti M, Costa X, Cotrina M, Galiman R, Esteban R, Guardia J. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology.* 2001;34: 404–410.
82. Jung MC, Spengler U, Schraut W, Hoffmann R, Zachoval R, Eisenburg J, Eichenlaub, D, Riethmüller G, Paumgartner G, Ziegler-Heitbrock HW. Hepatitis B virus antigen-specific T-cell activation in patients with acute and chronic hepatitis B. *J.Hepatol.* 1991;13:310-317.
83. Kao JH., Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:643-50.
84. Katsuragawa TH, Cunha RPA, Salcedo JMV, Souza DCA, Oliveira KRV, Gil LHS, Batista DP, Tada MS, Silva LHP. Alta soroprevalência dos marcadores das hepatites B e C na região do alto rio Madeira, Porto Velho, Rondônia, Brasil. *Ver Pan-Amaz Saud.* 2010;1(2):91-96.

85. Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Characteristics of Hepatitis B Virus Isolates of Genotype G and Their Phylogenetic Differences from the Other Six Genotypes (A through F). *J Virol*. 2002;76(12):6131–6137.
86. Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e Antigen in Sera From Individuals Infected With Hepatitis B Virus of Genotype G.;35(4):922-929.
87. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936-962.
88. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Biology*. 2002; 83: 1267-80.
89. Kiesslich D, Crispim MA, Santos C et al. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfectd with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis*. 2009; 199:1608-1611.
90. Khouri ME, Santos VA. Hepatitis B: Epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2004;59(4):216-224.
91. Knodell RG, Ishak GK, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-435.
92. Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis*. 2007;14(1),6-10.
93. Lee CL, Ko YC. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics*. 1997;99:351-353.
94. Lee HJ, Seo YS, Kim DJ, Kang HS, An H, Kim JH, Cheong JY, Yim HJ, Yeon JE, Lee HS, Byun KS, Cho SW, Kim DJ, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Application of the HALF index obviates the need for liver biopsy in half of all patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:987-995.
95. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337:1733-1745.
96. Liaw Y-F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis viral infection. *Hepatology*. 1995;22:1101-1108.
97. Liaw Y-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Internat*. 2009;29(S1):100-107.
98. Liaw Y-F & Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373:582-592.
99. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci*. 2008;15:137-145.
100. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis*. 2006;193:1258-1265.
101. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on non-

cirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis.* 2006;194:594-599.

102. Lobato C, Messias CT, Messias KCS, Morais MA, Redon MH, Souza MS. Frequência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB), C (VHC), D (VHD), e HIV em sete municípios do Estado do Acre, Anais do XVII Congresso Brasileiro de Hepatologia, Recife, 2003.

103. Lobato C, Dantas JL, Ferreira MJRM, Morais MA, Silva MMR, Frequência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB), C (VHC), D (VHD), e HIV em quatro pólos indígenas do Estado do Acre e Amazonas. Apresentação de forma ORAL no XVII Congresso Brasileiro de Hepatologia, Recife, 2003.

104. Lobato C, Tavares_Neto J, Rios_Leite M, Trepo C, Vitvitski L, Parvaz P, Zoulim F, D'Oliveira A Jr, Paraná R. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular Study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(5):

863-868.

105. Lok A.S.F., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45(2):507-539.

106. Magnus LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology.* 1995;38:24-34.

107. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *Journal of Viral Hepatology.* 1999;6:299-304.

108. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in qidong, China. *Hepatology* 2002;36:1214-1220.

109. Ministério da Saúde: sala de situação em saúde-MS [acesso em 14 de maio de 2011]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm>

110. Ministério da Saúde: Departamento de DST/HIV/AIDS e Hepatites [acesso em julho de 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30904&janela=1

111. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília, Brasil. Ministério da Saúde, 2003. 208 col.: il. – (Série C. Projetos e Programas e Relatórios). [acesso em 14 de maio de 2011]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_30_anos_pni.pdf

112. Ministério da Saúde. O Brasil está atento, 3ªed. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST/HIV/AIDS e Hepatites. Brasília: Ministerio da Saude, 2008.

113. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. In: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST/HIV/AIDS e Hepatites. Brasília: Ministerio da Saude, 2010.132 p.: il. – (Serie A. Normas e Manuais Tecnicos).

114. Neves MV. História Nativa do Acre. [acesso em Maio de 2011]. Disponível <http://eduardoeginacarli.blogspot.com/2011/03/historia-nativa-do-acre-por-marcos.html>
115. Nguyen LH, Ko S, Wong SS, Tran PS, Trinh HN, Garcia RT, Ahmed A, Lutchman GA, Keffe EB, Nguyen MH. Ethnic differences in viral dominance patterns in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *Hepatol.* 2011;53:1839-1845.
116. Niro, G. A. *et al.* Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J. Hepatol.* 1999;30:564–569.
117. Norder H., A.M. Courouce, and L.O. Magnius, Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology.* 1994;198(2): 489-503.
118. Okamoto, H., *et al.*, Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol.* 1988;69(10):2575-2583.
119. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(20): 3099-3104 [acesso em 02 de fev 2008]. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/3099.asp>.
120. Paraná R, Alan Kay, Pedro Tauil, Molinet Felix, Viana Sebastião, Luciano Kalabric Silva, Juan Miguel Salcedo, José Tavares-Neto, Cirley Lobato, Marcio Rios-Leite, Luciana Matteonni, Argemiro D'Oliveira Jr, e Christian Trepo: HDV Genotypes in the Western Brazilian Amazon Region a Preliminary Report. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75(3): 475–479.
121. Paraná R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol.* 2005;34(1)S130-133.
122. Park SH, Kim DJ, Cheong JY, Cho SW, Hwang SG, Lee YJ, Cho M, Yang JM, Kim YB. Noninvasive markers to diagnose cirrhosis in patients with HBeAg positive chronic hepatitis: Do new biomarkers improve the accuracy?. *Clin Biochem.* 2010; 43:877-881.
123. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529-538.
124. Pontisso P, Gerotto M, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Tisminetzky S, Baralle F, Alberti A. Hepatitis C genotypes in patients with dual hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol.* 1996;47:157-160.
125. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Kuriyakose S, Leyssen M, Jacquet J-M. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. *J Vir Hepat.* 2011;18:369-375.
126. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(17)1266-1271.
127. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol.* 2006;44:S65-S70.

128. Quintero A, Uzcátegui N, Loureiro CL, Villegas L, Illarramendi X, Guevara ME, Ludert JE, Blitz L, Liprandi F, Pujol FH. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotypes F in Venezuela. *J. Med. Virol.* 2001;64:356-359.
129. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesänjemi YA. Gamma-glutamyl-transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2000;248(3):230-238.
130. Raponcetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol.* 2002;67:454-457
131. Rezende RE, Fonseca BA, Ramalho LN, Zucoloto S, Pinho JR, Bertolini DA, Martinelli AL. The precore mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *J. Clin Virol.* 2005;32: 53-9.
132. Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and disease. *J Hepatol.* 1990;11: S145–S148.
133. Rizzetto, M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2000;63:221–224.
134. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. *Molecul Aspects of Medicine.* 2008;29:72-84.
135. Rizzetto M. Hepatitis D:Thirty years after. *J.Hepatol.* 2009, doi:10.1016/j.jhep.2009.01.004
136. Romeo R, Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, Ronchi G, Colombo M. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
137. Ruiz-Moreno M, Otero M, Millán A, Castillo I, Cabrerizo M, Jiménez FJ, et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatol.* 1999;29:572-575.
138. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, Piccinino F. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology.*2000, 32: 1106–1110.
139. Salehi-Ashtiani K, Luptak A, Litovchick A, Szostak JW. A genome wide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene. *Science* 2006;313:1788–1792.
140. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotypes on the long-term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterol.* 2002;123:1848-1856.
141. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *W J Gastroenterol.* 2007;13(1): 14-21.
142. Secretaria Municipal de Saúde do Acre. [Acesso em 14 de maio de 2011].Disponível em:
(http://dab.saude.gov.br/historico_cobertura_sf/historico_cobertura_sf_relatorio.php)
143. Secretaria Municipal de Saúde do Acre [acesso em 12 de maio de 2011]. Disponível em

http://www.riobranco.ac.gov.br/v4/images/stories/downloads/SEMSA/RELATRIO_A_GESTO_2008_1.04.09_REVISADO.pdf

144. Sheen I-S, Liaw Y-F, Lin D-Y, Chu M-C. Role of hepatitis C and delta viruses in the termination of chronic hepatitis B surface antigen carrier state: A multivariate analysis in a longitudinal follow-up study. *J. Infect.Dis.* 1994; 170:358-361.
145. Shimuzu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, Yao DF. Female hepatology: Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13(32):4295-4305.
146. Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manejo da Hepatite B (e Delta). *The Brazilian J Infect Disease.* 2006; 10 (supl.1):2-28.
147. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C. 2005. [acesso em 17 de junho de 2011]. Disponível em http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/consensos/consenso_redacao_final_b.pdf.
148. Souto FJ, Fontes DJ, Gaspar AM, Lyra LG. hepatitis B virus infection in immigrants to the southern Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(3):282-284.
149. Souza M.G., Passos A.D., Machado A.A., et al. HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk factors. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(5):391-5.
150. Souza CAA. História do Acre: Novos temas, Nova Abordagem. Rio Branco, Editor Carlos Alberto Alves de Souza. 6ª Edição.2008; 209p.
151. Stuyver L., DeGendt S, VanGeyt C, Zoulim F, Fried M., Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol.* 2000; 81(1): 67-74.
152. Su C-W, Huang Y-H, Huo T-A, Shih HH, Sheen I-J, Chen S-W, Lee P-C, Lee S-D, Wu J-C. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130:1625-1635.
153. Sukugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Nakasone H, Kawakami Y, Yamashiro T, et al. Metabolic syndrome is directly associated with gamma glutamyl transpeptidase elevation in Japanese women. *World J Gastroenterol.* 2004, 10(7) 1052-1055.
154. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic hepatitis liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:165-170.
155. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagres D. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:233-237.
156. Tonetto PA, Gonçalves NSL, Fais VC, Vigani AG, Gonçalves ESL, Feltrin A, et al. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBVinfected patients in the southeast of Brazil. *BMC Infect Dis* 2009; 9:149-156.

157. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo. High prevalence of hepatitis B and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005;73(4):808-814.
158. Victória FS, Oliveira CMC, Victória MB, Ferreira LCL. Characterization of HBeAg negative chronic B in Western Brazilian Amazonia. *Braz J Infect Dis* [on line] 2008;12(1):27-37. [acesso em 17 de junho de 2011]. Disponível. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702008000100008&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-8670. doi: 10.1590/S1413-86702008000100008.
159. Wai CT, Chu CH, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology.* 2002;36:1425-1430.
160. Wong WC, Tsang KK. A mass hepatitis B vaccination programme in Taiwan: its preparation, results and reasons for uncompleted vaccinations. *Vaccine.* 1994;12:229-234.
161. World Health Organization (WHO). Hepatitis B .2002,2:1-76 [acesso em 24 de novembro de 2009]. Disponível. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_cds_scrlyo2002_2.pdf
162. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. WHO website; 2003. [acesso em 24 de novembro de 2009]. Disponível <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>.
163. Wu J-C, Lee S-D, Govindarajan S, Kung T-W, Tsai Y-T, Lo K-J, Ting L-P. Correlation of serum delta RNA with clinical course of acute hepatitis delta virus superinfection in Taiwan: A longitudinal study. *J. Infect Diseases.* 1990;161(6):1116-1120.
164. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-174.
165. Yang PM, Huang GT, Lin JT, Sheu JC, Lai MY, Su IJ, et al. Ultrasonography in the diagnosis of benign diffuse parenchymal liver disease: a prospective study. *J Formosan Med Assoc* 1988;87:966-977.
166. Yuen M-F, Lai C-L. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):138-143.
167. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1159-1164.
168. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-272.
169. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H. and Bozdayi A. M. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J of Viral Hepatitis*, 2010; 17: 749–756.
170. Ucmak H, Kokoglu OF, Celik M, Ergun UGO. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect.* 2007;135:1338-1343.
171. Zago AM, Machado TF, Cazarim FL, Miranda AE. Prevalence and Risk Factors for Chronic Hepatitis B in HIV Patients Attended at a Sexually-Transmitted Disease Clinic in Vitoria, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(5):475-478.

Apêndice 1

(Anexo III)

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu, Cirley Maria de Oliveira Lobato, pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado **Aspectos epidemiológicos e prognósticos da hepatite B crônica na Amazônia Ocidental** assumo a responsabilidade de comunicar imediatamente às Instituições: Serviço de Assistência Especializada-SAE – SESACRE, Universidade Federal do Acre e Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo toda e qualquer complicação ocorrida durante a realização do referido projeto que coloque em risco o voluntário ou bens incluídos neste trabalho de pesquisa.

Responsabilizo-me, igualmente, a acompanhar as diligências necessárias à imediata e integral assistência aos voluntários participantes ou à reposição ou restauração de bens eventualmente danificados durante a pesquisa.

Rio Branco, 28 de Agosto de 2008

Cirley Maria de Oliveira Lobato
Pesquisadora

Apêndice 2.

Aspectos epidemiológicos da hepatite B e fatores prognósticos da cirrose em pacientes com hepatite B crônica na Amazônia Ocidental

Instrumento de Coleta (Confidencial)

Data do registro das informações nesta ficha: ____/____/____

Médico responsável: _____

I. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
1	Nome da instituição SAE	(HBAO001)
2	Identificação do paciente (número de identificação)	(HBAO002) <input type="text"/>
3	Nº do prontuário	(HBAO003) <input type="text"/>
4	Nome da mãe do paciente	(HBAO004)
5	Data de Nascimento (dd/mm/aaaa): ____/____/____	(HBAO005) <input type="text"/>
6	Município de Nascimento	(HBAO006)
7	Estado de Nascimento	(HBAO007) <input type="text"/>
8	País de Nascimento Brasil	(HBAO008)
9	Idade (no momento da primeira avaliação) (em anos):	(HBAO009) <input type="text"/>
10	Sexo: (0) Masculino (1) Feminino (9) Ignorado	(HBAO010) <input type="text"/>
11	Escolaridade (em anos completos de estudo formal): _____	(HBAO011) <input type="text"/>
II. INFORMAÇÕES GERAIS- PRIMEIRA CONSULTA		
12	Estado civil atual: (0) Solteiro (1) Casado (2) Viúvo (3) Divorciado/Desquitado/Separado (4) Outros (9) Ignorado	(HBAO012) <input type="text"/>
13	Endereço da residência atual (data do preenchimento desta ficha):	(HBAO013)
14	Bairro da residência atual:	(HBAO014)
15	CEP da residência atual:	(HBAO015)
16	Município da residência atual:	(HBAO016)
17	Estado da residência atual	(HBAO017)
18	País da residência atual Brasil	(HBAO018)

19	Telefone atual: ()	(HBAO019)
20	Ocupação	(HBAO020)
21	Tipo de trabalho (0) Trabalho intelectual (1) Trabalho braçal (9) Ignorado	(HBAO021)
22	Raça e etnia referida (1) Branco (2) Negro (3) Indígena (4) Pardo (9) Outra	(HBAO022)
III. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
01	Data do diagnóstico da hepatite B: ____/____/____	(HBAV1001) _ _ _ _ _ _ _
01A	Em qual serviço médico foi feito o diagnóstico de hepatite B?	(HBAV1001A)
01B	Data da primeira consulta no serviço (dd/mm/aaaa): ____/____/____	(HBAV1001B) _ _ _ _ _ _ _
01C	Quantas consultas teve no decorrer do acompanhamento? Número de consulta	HBAV1001C) _ _ _
02	Idade à época do diagnóstico da hepatite (em anos): _____	(HBAV1002) _ _
03	Modo potencial de contágio? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003) _
03A	Sexual (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003A) _
03B	Parenteral (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003B) _
03C	Vertical (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003C) _
03D	Ocupacional (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003D) _
03E	Intra-familiar (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1003E) _
04	Grupo de exposição Específica? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1004) _
04A	Profissional do sexo (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004A) _
04B	Droga EV (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004B) _
04C	Profissional de saúde (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004C) _
04D	Em que setor do serviço de saúde você trabalha ou trabalhou (1) Ambulatório (2) Enfermaria (3) Emergência (4) Centro cirúrgico (5) Laboratório (6) Hemodiálise (7) Outro (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004D) _
04E	Qual ocupação que você tem ou tinha no serviço de saúde? (1) Médico(a) (2) Enfermeiro (a) (3) Auxiliar de enfermagem (4) Odontólogo (5) Atividades de laboratório (6) Serviço de limpeza (7) Serviço administrativo (8) Outro (9) Não se aplica	(HBAV1004E) _
04F	Tatuagem, piercing. (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004F) _
04G	Hemodiálise (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004G) _
04H	Transfusões de sangue e hemoderivados (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV100H) _
04I	Compartilha (ou) escova de dente com outras pessoas? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004I) _
04J	Compartilha (ou) objetos cortantes (tesoura, lâmina de barbear, navalha, alicate) com outras pessoas em casa ou em salões de beleza (manicure, pedicure, etc)? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004J) _

04L	Fez tratamento dentário alguma vez na sua vida? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004L)	☐
04M	Fez transfusão de sangue, derivados ou uso de imunoglobulina nos últimos 12 meses? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	((HBAV1004M)	☐
04N	Fez cirurgia nos últimos 12 meses? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004N)	☐
04O	Fez cirurgia alguma vez na sua vida? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004O)	☐
04P	Há quantos anos fez a última cirurgia? Em Anos _____ (8) Não se aplica (9) Não sabe informar	(HBAV1004P)	☐ ☐ ☐
04Q	Fez transfusão de sangue, derivados ou uso de imunoglobulina alguma vez na sua vida ? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1004Q)	☐
04R	Há quantos anos fez a primeira transfusão de sangue, derivados ou uso de imunoglobulina ? _____ anos (8) Não se aplica (9) Não sabe informar	(HBAV1004R)	☐ ☐ ☐
05	Você já iniciou sua vida sexual (transou)? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005)	☐
05A	Quantos anos você tinha quando teve a primeira relação sexual? _____	(HBAV1005A)	☐ ☐ ☐
05B	Você ou o seu (sua) parceiro(a) tem o hábito de usar camisinha? (0) Não usa (1) Sim, usa regularmente (2) Sim usa às vezes (8) Não se aplica (9) Não informou	(HBAV1005B)	☐ ☐
05C	Seu (sua) parceiro (a) atual tem ou já teve hepatite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005C)	☐
05D	Você já teve outro(a) parceiro(a) sexual além do seu parceiro atual? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV10045D)	☐
05E	Quantos parceiros (as) sexuais você teve nos últimos 12 meses? _____	(HBAV1005E)	☐
05F	Você já manteve relações sexuais com parceiro (a) sabidamente portador de Hepatite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005F)	☐
05G	Você sabe se algum de seus (suas) parceiros (as) teve alguma doença venérea? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005G)	☐
05H	Você mantém ou já manteve relação sexual com parceiro (a) que faz sexo com pessoa do mesmo sexo? (0) Não (1) Sim (2) Não sabe (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005H)	☐
05I	4. Você já teve alguma doença venérea (sífilis, gonorréia) ? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1005I)	☐
06A	Você já fez uso de drogas fumadas? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006A)	☐
06B	Você já fez uso de drogas cheiradas? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006B)	☐
06C	Qual droga cheirada você fez uso? (1) cocaína (2) Lança perfume ou loló (3) Acetona e removedores (acetona) (4) Tintas e diluentes (thinner, etc) (5) Odorizantes de ambientes, spray fixador de cabelos e desodorantes (6) Heroína e crack (7) outros : _____ (8) Não se aplica (9) Não informou	(HBAV1006C)	☐
06D	Você já fez uso de drogas injetáveis? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe informar	(HBAV1006D)	☐
06E	Você já tomou injeção com seringa de vidro ou compartilhou seringa? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe informar	(HBAV1006E)	☐
06F	Qual o motivo de ter tomado injeção com seringa de vidro ou ter compartilhado seringa? (1) Estimulante para prática de esportes (2) Vitaminas e/ou glicose em	(HBAV1006F)	

	farmácia (3) Orientação médica (4) Outros (especificar: _____) (8) Não se aplica (9) Não sabe informar	☐
06G	Já recebeu vacina contra hepatite B? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006G) ☐
06H	Quantas doses de vacina contra hepatite B recebeu? (1) Uma dose (2) Duas doses (3) Três doses (8) Não sabe informar (9) Não se aplica	(HBAV1006H) ☐
06I	Ficou hospitalizado para tratamento clínico nos últimos 12 meses? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006I) ☐
06J	Ficou hospitalizado para tratamento clínico (não cirúrgico) alguma vez na sua vida? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006J) ☐
06L	Há quantos anos ficou hospitalizado para tratamento clínico (não cirúrgico)? ____ Anos (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1006L) ☐
07	Fez endoscopia nos últimos 12 meses? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1007) ☐
07A	Fez endoscopia alguma vez na vida? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1007A) ☐
08	Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1008) ☐
08A	Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1008A) ☐
08B	Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1008B) ☐
08C	Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? (1) Todos os dias (2) Quase todos os dias (3) 3 a 4 dias por semana (4) 1 a 2 dias por semana (5) 2 a 3 dias por mês (6) uma vez por mês (7) Menos de uma vez por mês	(HBAV1008C) ☐
08D	Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.)?	(HBAV1008D) ☐
08E	Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool (e droga)? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1008E) ☐
08F	A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido posteriormente) (1) Abstinência (2) Bebedor leve (Para homens, o produto da questão 08C pela 08D, menor que 21 e mulher menor de 14) (3) Bebedor pesado (Para homens, o produto da questão 08C pela 08D, maior ou igual a 21 e mulher maior ou igual a 14) (4) Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim na questão 08E)	(HBAV1008F) ☐
IV. EXAME FÍSICO		
09	Data do exame (dd/mm/aaaa): ____/____/____	(HBAV1009) ☐
10	Exame físico (0) Normal (1) Alterado (9) Ignorado	(HBAV1010) ☐
11	Atelangectasia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1011) ☐
12	Icterícia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1012) ☐
13	Eritema Palmar (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1013) ☐

14	Ginecomastia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1014)	☐
15	"Flaaping" (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1015)	☐
16	Edema de MMII (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1016)	☐
17	Perda da musculatura do tórax (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1017)	☐
18	Lobo hepático Direito (0) Impalpável (1) Abaixo do rebordo costal (8) Exame impossível (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1018)	☐ ☐ ☐ ☐
18A	Tamanho do lobo hepático Direito (em cm): _____ (8) Não se aplica	(HBAV1018A)	☐ ☐ ☐
19	Lobo hepático Esquerdo (0) Impalpável (1) Abaixo do rebordo costal (8) Exame impossível (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1019)	☐ ☐ ☐ ☐
19A	Tamanho do lobo hepático Esquerdo (em cm): _____ (8) Não se aplica	(HBAV1019A)	☐ ☐ ☐ ☐
20	Consistência do fígado (0) Duro (1) Mole ou elástica (7) Impossível avaliar (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1020)	☐ ☐ ☐ ☐
21	Superfície hepática (0) Nodular (1) Lisa (7) Impossível avaliar (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1021)	☐ ☐ ☐ ☐
22	Baço (0) Impalpável (1) Abaixo do rebordo sem manobras respiratórias (2) Abaixo do rebordo com manobras (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1022)	☐ ☐ ☐ ☐
22A	Tamanho do baço (em cm): _____ (8) Não se aplica	(HBAV1022A)	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
23A	Ascite (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1023A)	☐ ☐
23B	Encefalopatia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	HBAV1023B)	☐ ☐
V. AVALIAÇÃO SOROLÓGICA			
24	Data do exame de Sorologia (dd/mm/aaaa): _____/_____/_____ _____	(HBAV1024)	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
25	Exame sorológico para HBsAg (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1025)	☐ ☐ ☐ ☐
26	Exame sorológico para Anti_HBcTotal (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1026)	☐ ☐ ☐ ☐
27	Exame sorológico para HBeAg (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1027)	☐ ☐ ☐ ☐
28	Exame sorológico para Anti-Hbe (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1028)	☐ ☐ ☐ ☐
29	Exame sorológico para Anti-HCV (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1029)	☐ ☐ ☐ ☐
30	Exame sorológico para Anti-HIV (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1030)	☐ ☐ ☐ ☐
31	Exame sorológico para AntiHDV (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1031)	☐ ☐ ☐ ☐
32	Exame sorológico para VDRL (0) Negativo (1) Positivo (000) Não realizado (9) Ignorado	(HBAV1032)	☐ ☐ ☐ ☐

VI. AVALIAÇÃO LABORATORIAL		
33	Data do 1º Hemograma (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV1033) _ _ _ _ _ _ _ _
33A	Hemoglobina em g/dl: _____ (000) Não realizado	(HBAV1033A) _ _ _ _ _ _ _
33B	Hematócrito: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033B) _ _ _ _ _ _ _
33C	Leucócitos por mm ³ : _____ (000) Não realizado	(HBAV1033C) _ _ _ _ _ _ _
33D	Segmentados: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033D) _ _ _ _ _ _ _
33E	Bastões: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033E) _ _ _ _ _ _ _
33F	Eosinófilos: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033F) _ _ _ _ _ _ _
33G	Linfócitos: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033G) _ _ _ _ _ _ _
33H	Plaquetas (X10 ³): _____ (000) Não realizado	(HBAV1033H) _ _ _ _ _ _ _
33I	TAP: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV1033I) _ _ _ _ _ _ _
33J	INR: _____ (000) Não realizado	(HBAV1033J) _ _ _ _ _ _ _
34	Data dos primeiros exames Bioquímicos (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV1034) _ _ _ _ _ _ _ _
34A	Transaminases AST (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034A) _ _ _ _ _ _ _
34B	Transaminases ALT (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034B) _ _ _ _ _ _ _
34C	GamaGT (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034C) _ _ _ _ _ _ _
34D	Fosfatase Alcalina (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034D) _ _ _ _ _ _ _
34E	Bilirrubina Total (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034E) _ _ _ _ _ _ _
34F	Bilirrubina Direta(mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034F) _ _ _ _ _ _ _
34G	Proteínas totais (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034G) _ _ _ _ _ _ _
34H	Albumina (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034H) _ _ _ _ _ _ _
34I	Globulina (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034I) _ _ _ _ _ _ _
34J	Uréia (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034J) _ _ _ _ _ _ _
34K	Creatinina (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034K) _ _ _ _ _ _ _
34L	Glicemia(mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034L) _ _ _ _ _ _ _
34M	Alfafetoproteína (ng/ml): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034M) _ _ _ _ _ _ _
34N	Ferritina (ng/ml): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034N) _ _ _ _ _ _ _
34O	Colesterol Total (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV1034O) _ _ _ _ _ _ _
34P	HDL (mg/dL): _____	(HBAV1034P) _ _ _ _ _ _ _

	(000) Não realizado	<input type="text"/>
34Q	LDL (mg/dL): <input type="text"/> (000) Não realizado	(HBAV1034Q) <input type="text"/>
34R	Triglicerídeos (mg/dL): <input type="text"/> (000) Não realizado	(HBAV1034R) <input type="text"/>
VII. EXAME DE IMAGEM		
35	Data da 1ª. Ultrassonografia (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV1036) <input type="text"/>
36	Ultrassom normal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1049) <input type="text"/>
36A	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta Hepatomegalia? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036A) <input type="text"/>
36B	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta Esplenomegalia? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036B) <input type="text"/>
36C	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta Esteatose? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036C) <input type="text"/>
36D	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta textura hepática heterogênea? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036D) <input type="text"/>
36E	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta textura hepática homogênea? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036E) <input type="text"/>
36F	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta dilatação de Vv esplênica e ou porta? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036F) <input type="text"/>
36G	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta fígado diminuído? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036G) <input type="text"/>
36H	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta nódulo? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036H) <input type="text"/>
36I	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta Ascite? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036I) <input type="text"/>
36J	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta outras alterações? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1036J) <input type="text"/>
36K	Especificar outras alterações (8) Não se aplica	(HBAV1036K) <input type="text"/>
37	Data da 1ª Endoscopia (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV1037) <input type="text"/>
37A	Endoscopia Normal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037A) <input type="text"/>
37B	Se alterado, apresenta: (1) Gastrite enantermatosa de Antro (2) Pan-gastrite (3) Gastrite erosiva (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037B) <input type="text"/>
37C	Apresenta varizes de esôfago? (0) Não (1) Sim, com red spot (2) Sim, sem red spot (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037C) <input type="text"/>
37D	Calibre das varizes de esôfago? (1) Fino (2) Médio (3) Grosso (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037D) <input type="text"/>
37E	Apresenta Gastropatia hipertensiva? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037E) <input type="text"/>
37F	Apresenta Esofagite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037F) <input type="text"/>
37G	Apresenta outras alterações? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1037G) <input type="text"/>
37H	Se sim na questão anterior, especificar: (8) Não se aplica	(HBAV1037H) <input type="text"/>
37I	Apresenta H Pylori positivo (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1050I) <input type="text"/>

38	Realizou tomografia computadorizada de abdômen? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1038) ☐
38A	Resultado (0) Normal (1) Alterado (8) Não se aplica	(HBAV1038A) ☐
38B	Descreva:	(HBAV1038B) ☐
VIII. INFECÇÃO CONCOMITANTE		
39	Paciente Co-Infetado? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1039) ☐
40	VHB / VHC (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1040) ☐
41	VHB / VHD (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1041) ☐
42	VHB / HIV (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1042) ☐
43	VHB / VHC / VHD (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1043) ☐
44	VHB / VHC / HIV (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1044) ☐
XI. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE NA PRIMEIRA CONSULTA		
45	O paciente era portador inativo? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1045) ☐
46	O paciente apresentava estado de Imunotolerância? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1046) ☐
47	O paciente apresentava hepatite crônica? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1047) ☐
48	O paciente apresentava cirrose? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1048) ☐
48A	Em caso de cirrose o paciente apresentava varizes de esôfago? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048A) ☐
48B	Em caso de cirrose o paciente apresentava Ascite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048B) ☐
48C	Em caso de cirrose o paciente apresentava Peritonite Bacteriana Espontânea? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048C) ☐
48D	Em caso de cirrose o paciente apresentava Encefalopatia hepática? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048D) ☐
48E	Em caso de cirrose na primeira consulta o paciente apresentava Hemorragia digestiva? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048E) ☐
48F	Em caso de cirrose o paciente apresentava Síndrome hepatorrenal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048F) ☐
48G	Em caso de cirrose qual a classificação no Child (0) Child A (1) Child B (2) Child C (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048G) ☐
48H	Em caso de cirrose qual o MELD (0) Meld até 10 (1) Meld de 11a18 (2) Meld 19a24 (3) Meld maior que 25 (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1048H) ☐
49	Hepatocarcinoma? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1049) ☐
49A	Data do diagnóstico do Hepatocarcinoma (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1049A) ☐
X. AVALIAÇÃO BIOLOGIA MOLECULAR E HISTOLOGICA		
50	Realizou Carga Viral (cópias/mL) (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1050) ☐

50A	Resultado do teste de carga viral (cópias/mL):	(HBAV1050A) _ _ _ _ _ _ _ _
50B	Data da carga viral (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1050B) _ _ _ _ _ _ _ _
51	O genótipo de VHB é conhecido? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1051) _
51A	Data da genotipagem (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1051A) _ _ _ _ _ _ _ _
51B	Se sim qual genótipo? (1) Genótipo A (2) Genótipo B (3) Genótipo C (4) Genótipo D (5) Genótipo E (6) Genótipo F (7) Genótipo G (8) Genótipo H (9) Ignorado (10) Não se aplica	(HBAV1051B) _
52	Fez Biópsia Hepática? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1052) _
52A	Data da biópsia hepática (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1052A) _ _ _ _ _ _ _ _
52B	Resultado da biópsia hepática (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado (METAVIR/SBP: A.....; F.....)	(HBAV1052B) _
XI. INTERCORRENCIA COM O PACIENTE		
53	Paciente foi internado? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1053) _
53A	Data da internação (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1053A) _ _ _ _ _ _ _ _
53B	Motivo da internação – HDA (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1053B) _
53C	Motivo da internação – Ascite (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1053C) _
53D	Motivo da internação – Encefalopatia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1053D) _
53E	Motivo da internação – Outro (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1053E) _
53F	Se sim na questão anterior, especificar:	(HBAV1053F) _ _ _ _ _ _ _ _
53G	Tempo de Internação (em dias): ____ (8) Não se aplica	(HBAV1053G) _ _
54	Óbito? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1054) _
54A	Data do óbito (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1054A) _ _ _ _ _ _ _ _
XII. TRATAMENTO		
55	Tratamento para VHB? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV1055) _
55A	Data do início do tratamento (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1055A) _ _ _ _ _ _ _ _
55B	Medicamento – Interferon (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055B) _
55C	Medicamento – Lamivudina (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055C) _
55D	Medicamento – Entecavir (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055D) _
55E	Medicamento – IFN Peguilado (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055E) _
55F	Medicamento – Lamivudina e Adefovir (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055F) _

55G	Medicamento – IFN e LAM (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055G) ☐
55F	Medicamento – IFN Peguilado e Entecavir (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1055F) ☐
56	Medicação suspensa (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1056) ☐
56A	Data da suspensão do medicamento (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV1056A) ☐
56B	Motivo da suspensão: Resposta virológica: (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1056B) ☐
56C	Motivo da suspensão: Resposta Bioquímica: (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1056C) ☐
56D	Motivo da suspensão: Efeito colateral (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV1056D) ☐
56E	Qual efeito colateral (8) Não se aplica	(HBAV1056E) ☐

I. DADOS DA SEGUNDA CONSULTA

01	Data da segunda consulta (dd/mm/aaaa): ____/____/____	(HBAV2001) ☐
02	Apresentou alguma alteração em relação à consulta anterior? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2002) ☐
02A	Houve mudança no seu diagnóstico clínico em relação à consulta anterior? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2002A) ☐
02B	Paciente foi internado? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2002B) ☐
02C	Data da internação (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV2002C) ☐
02D	Motivo da internação – HDA (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2002D) ☐
02E	Motivo da internação – Ascite (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2002E) ☐
02F	Motivo da internação – Encefalopatia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2002F) ☐
02G	Motivo da internação – Outro (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2002G) ☐
02H	Se sim na questão anterior, especificar: (8) Não se aplica	(HBAV2002H) ☐
02I	Tempo de Internação (em dias): ____ (8) Não se aplica	(HBAV2002I) ☐
03	Óbito? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2003) ☐
03A	Data do óbito (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV2003A) ☐

II. EXAME FÍSICO

04	Data do exame (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV2004) ☐
04A	Exame físico (0) Normal (1) Alterado (9) Ignorado	(HBAV2004A) ☐
04B	Atelangectasia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2004B) ☐
04C	Icterícia (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2004C) ☐
04D	Eritema Palmar (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2004D) ☐

14H	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta nódulo? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2014H)	<input type="text"/>
14I	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta Ascite? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2014I)	<input type="text"/>
14J	Se alterada a ultrassom, o paciente apresenta outras alterações? (0) Negativo (1) Positivo (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2014J)	<input type="text"/>
14K	Especificar outras alterações (8) Não se aplica	(HBAV2014K)	<input type="text"/>
15	Data da 2ª Endoscopia (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizada	(HBAV2015)	<input type="text"/>
15A	Endoscopia Normal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015A)	<input type="text"/>
15B	Se alterado, apresenta: (1) Gastrite enantematosa de Antro (2) Pan-gastrite (3) Gastrite erosiva (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015B)	<input type="text"/>
15C	Apresenta varizes de esôfago? (0) Não (1) Sim, com red spot (2) Sim, sem red spot (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015C)	<input type="text"/>
15D	Apresenta Gastropatia hipertensiva? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015D)	<input type="text"/>
15E	Apresenta Esofagite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015E)	<input type="text"/>
15F	Apresenta outras alterações? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015F)	<input type="text"/>
15G	Se sim na questão anterior, especificar:	(HBAV2015G)	<input type="text"/>
15H	Apresenta H Pylori positivo (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2015H)	<input type="text"/>
IV AVALIAÇÃO LABORATORIAL			
16	Data do 2º Hemograma (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV2016)	<input type="text"/>
16A	Hemoglobina em g/dl: _____ (000) Não realizado	(HBAV2016A)	<input type="text"/>
16B	Hematócrito: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016B)	<input type="text"/>
16C	Leucócitos por mm ³ : _____ (000) Não realizado	(HBAV2016C)	<input type="text"/>
16D	Segmentados: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016D)	<input type="text"/>
16E	Bastões: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016E)	<input type="text"/>
16F	Eosinófilos: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016F)	<input type="text"/>
16G	Linfócitos: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016G)	<input type="text"/>
16H	Plaquetas (X10 ³) _____ (000) Não realizado	(HBAV2016H)	<input type="text"/>
16I	TAP: _____ (%) (000) Não realizado	(HBAV2016I)	<input type="text"/>
16J	INR: _____ (000) Não realizado	(HBAV2016J)	<input type="text"/>
17	Data dos exames Bioquímicos (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (000) Não realizado	(HBAV2017)	<input type="text"/>
17A	Transaminases AST (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017A)	<input type="text"/>
17B	Transaminases ALT (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017B)	<input type="text"/>

17C	GamaGT (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017C) _ _ _ _ _ _ _ _
17D	Fosfatase Alcalina (U/L): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017D) _ _ _ _ _ _ _ _
17E	Bilirrubina Total (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017E) _ _ _ _ _ _ _ _
17F	Bilirrubina Direta(mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017F) _ _ _ _ _ _ _ _
17G	Proteínas totais (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017G) _ _ _ _ _ _ _ _
17H	Albumina (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017H) _ _ _ _ _ _ _ _
17I	Globulina (g/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017I) _ _ _ _ _ _ _ _
17J	Uréia (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017J) _ _ _ _ _ _ _ _
17K	Creatinina (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017K) _ _ _ _ _ _ _ _
17L	Glicemia(mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017L) _ _ _ _ _ _ _ _
17M	Alfafetoproteína (ng/ml): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017M) _ _ _ _ _ _ _ _
17N	Ferritina (ng/ml): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017N) _ _ _ _ _ _ _ _
17O	Colesterol Total (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017O) _ _ _ _ _ _ _ _
17P	HDL (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017P) _ _ _ _ _ _ _ _
17Q	LDL (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017Q) _ _ _ _ _ _ _ _
17R	Triglicerídeos (mg/dL): _____ (000) Não realizado	(HBAV2017R) _ _ _ _ _ _ _ _

V. EVOLUÇÃO: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA ATUAL DO PACIENTE

18	O paciente é portador inativo? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2018) _
19	O paciente apresenta estado de Imunotolerância? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2019) _
20	O paciente apresenta hepatite crônica? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2020) _
21	O paciente apresenta cirrose? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2021) _
21A	Em caso de cirrose o paciente apresentava varizes de esôfago? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021A) _
21B	Em caso de cirrose o paciente apresentava Ascite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021B) _
21C	Em caso de cirrose o paciente apresentava Peritonite Bacteriana Espontânea? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021C) _
21D	Em caso de cirrose paciente apresentava Encefalopatia hepática? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021D) _
21E	Em caso de cirrose paciente apresentava Hemorragia digestiva? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021E) _
21F	Em caso de cirrose paciente apresentava Síndrome hepatorenal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAV2021F) _
22	Hepatocarcinoma? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAV2022) _

22A	Data do diagnóstico do Hepatocarcinoma (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAV2022A) _ _ _ _ _ _ _ _
XL CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA FINAL DO PACIENTE		
45	O paciente era portador inativo? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAVF045) _
46	O paciente apresentava estado de Imunotolerância? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAVF046) _
47	O paciente apresentava hepatite crônica? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAVF047) _
48	O paciente apresentava cirrose? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAVF048) _
48A	Em caso de cirrose o paciente apresentava varizes de esôfago? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048A) _
48B	Em caso de cirrose o paciente apresentava Ascite? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048B) _
48C	Em caso de cirrose o paciente apresentava Peritonite Bacteriana Espontânea? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048C) _
48D	Em caso de cirrose o paciente apresentava Encefalopatia hepática? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048D) _
48E	Em caso de cirrose na primeira consulta o paciente apresentava Hemorragia digestiva? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048E) _
48F	Em caso de cirrose o paciente apresentava Síndrome hepatorenal? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048F) _
48G	Em caso de cirrose qual a classificação no Child (0) Child A (1) Child B (2) Child C (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048G) _
48H	Em caso de cirrose qual o MELD (0) Meld até 10 (1) Meld de 11a18 (2) Meld 19a24 (3) Meld maior que 25 (8) Não se aplica (9) Ignorado	(HBAVF048H) _
49	Hepatocarcinoma? (0) Não (1) Sim (9) Ignorado	(HBAVF049) _
49A	Data do diagnóstico do Hepatocarcinoma (dd/mm/aaaa): ____/____/____ (8) Não se aplica	(HBAVF049A) _ _ _ _ _ _ _ _

A Fé é a certeza das coisas que se esperam e a convicção das coisas que não se vêem Hebreus 11-1

Apêndice 3. Características sociodemográficas, na avaliação inicial, dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Classificação clínica			P
	Hepatite	Cirrose	Total	
	n-615(91,5%)	n-57(8,5)	n-672(100)	
	N (%)	N(%)		
Sexo				0,003
Masculino	267(43,4)	36(63,2)	303(45,1)	
Feminino	348(56,6)	21(36,8)	369(54,9)	
Idade/diagnóstico				
Média	32,5±12,7)	34,4(±11,6)	32,7(±12,6)	
Min/Max	0/72	6/60	0/72	
Tempo diagnóstico/meses				
Média	51,2(±39,0)	68,6(±37,1)	52,7(±39,1)	
Min/Max	11/304	12/163	11/304	
Tempo acompanhamento/meses				
Média	43,3(±29,7)	63,7(±33,6)	45,1(±30,6)	
Min/Max	12/131	12/128	12/131	
Idade primeira consulta				
Média	33,2(±12,8)	34,8(±11,8)	33,3(±12,7)	
Min/Max	1/73	6/62	1/73	
Idade na última consulta				
Média	36,8(±12,9)	40,1(±11,9)	37,1(12,8)	
Min/Max	8/74	13/70	8/74	

Apêndice 4. Características sociodemográficas, na avaliação inicial dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*, 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Classificação clínica			P
	Hepatite	Cirrose	Total	
	n-615(91,5%) N (%)	n-57(8,5) N(%)	n-672(100)	
Profissão				0,903
Do lar	158(25,7)	14(24,6)	172(25,6)	
Agricultor	72(11,7)	9(15,8)	81(12,1)	
Estudante	54(8,8)	2(3,5)	56(8,3)	
Pedreiro	37(6,0)	4(7,0)	41(6,1)	
Funcionário público	54(8,8)	7(12,3)	61(9,1)	
Autônomo	25(4,1)	3(5,3)	28(4,2)	
Outras profissões	191(31,0)	16(28,1)	206(30,7)	
Não trabalha	25(4,1)	2(3,5)	27(4,0)	
Estado civil**				0,310
Casado	251(42,5)	20(37,0)	271(42,1)	
Concubinato	119(20,2)	14(25,9)	133(20,7)	
Solteiro	186(31,5)	16(29,6)	202(31,4)	
Viúvo	15(2,5)	2(3,7)	17(2,6)	
Divorciado/separado	19(3,2)	2(3,7)	21(3,3)	
Local/nascimento				0,019
Acre	482(78,4)	36(63,2)	518(77,1)	
Amazonas	99(16,1)	16(28,1)	115(17,1)	
Outro Estado	34(5,5)	5(9,1)	39(5,8)	
Procedência				0,860
Regional Juruá	26(4,2)	7(12,3)	33(4,9)	
Regional Purus	78(12,7)	3(5,3)	81(12,1)	
Baixo Acre	66(10,7)	4(7,0)	70(10,4)	
Alto Acre	50(8,1)	7(12,3)	57(8,5)	
Regional Tarauacá Envira	23(3,7)	0(0,0)	23(3,4)	
Rio Branco	340(55,3)	33(57,9)	373(55,5)	
Municípios do Amazonas	32(5,2)	3(5,5)	35(5,2)	
Cor/raça				0,119
Pardo	437(71,1)	38(66,7)	475(70,7)	
Branco	125(20,3)	10(17,5)	135(20,1)	
Negro	37(6,0)	5(8,8)	42(6,3)	
Indígena	16(2,6)	4(7,0)	20(3,0)	
Amarelo				
Escolaridade*				0,133
≤ 4 anos	193(36,0)	24(44,4)	217(36,8)	
5 a 8 anos	152(28,4)	16(29,6)	168(28,5)	
9 anos a +	191(35,6)	14(25,9)	205(34,7)	

Total de dados ignorados para a variável *82 pacientes; **28 pacientes.

Apêndice 5. Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Classificação clínica			P
	Hepatite	Cirrose	Total	
	n-615 (91,5%) N (%)	n-57(8,5) N(%)	n-672(100)	
Modo de contágio#				0,310
Indeterminado	131(21,3)	7(12,3)	138(22,8)	
Vertical	4(0,7)	0(0,0)	4(0,6)	
Ocupacional	5(0,8)	0(0,0)	5(0,8)	
Sexual	35(5,7)	5(8,8)	40(6,6)	
Parenteral	51(8,3)	4(7,0)	55(9,1)	
Intra-familiar	442(71,9)	44(77,2)	486(80,3)	
Tipo de exposição				
Profissional do sexo ¹	6(1,0)	0(0,0)	6(0,9)	0,584
Profissional de saúde ²	22(3,7)	2(3,6)	24(3,7)	0,661
Tatuagem ³	52(8,7)	4(7,1)	56(8,5)	0,466
Compartilhou				
Objeto cortante ⁴	413(79,7)	38(70,4)	451(78,8)	0,080
Escova de dente ⁵	260(50,1)	24(44,4)	284(49,6)	0,259
Transfusão de sangue⁶				0,586
Até 10 anos	29(39,7)	3(42,9)	32(40,0)	
Mais de 10 anos	44(60,3)	4(57,1)	48(60,0)	
Fez cirurgias⁷				0,151
Sim, até 10 anos	117(51,5)	15(65,2)	132(52,8)	
Sim a mais de 10 anos	110(48,5)	8(34,8)	118(47,2)	
Hospitalização				0,382
Até 10 anos	106(71,1)	25(75,9)	131(72,0)	
Mais de 10 anos	43(28,9)	8(24,2)	51(28,0)	
Tratamento dentário⁸				0,325
Endoscopia/vida ⁹	371(60,7)	51(89,5)	422(63,2)	0,000
Endoscopia/12meses	227(37,2)	30(52,6)	257(38,5)	0,017
Hemodiálise ¹⁰	2(0,3)	1(1,8)	3(0,5)	0,236

Números de pacientes sem informação para as variáveis: # 67 pacientes (1)17 pacientes; (2)18 pacientes; (3)17 pacientes; (4)100 pacientes; (5)99 pacientes; (6)16 pacientes; (7)42 pacientes, (8)99 pacientes; (9)4 pacientes; (10)17 pacientes

Apêndice 6. Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Características	Classificação clínica			P
	Hepatite	Cirrose	Total	
	n-617(91,8%)	n-55(8,2)	n-672(100)	
Características	N (%)	N(%)		
Tipo de Exposição				
Uso seringa de vidro*	196(38,4)	27(50,9)	223(39,5)	0,052
Droga fumada**	21(3,7)	4(7,3)	25(4,0)	0,167
Droga inalada***	12(2,1)	0(0,0)	12(1,9)	0,331
Droga injetável****	4(0,7)	1(1,8)	5(0,8)	0,368
Vacina VHB*****	334(66,8)	32(59,3)	366(66,1)	0,168
Doses vacina				0,146
Não lembra	15(4,5)	3(9,4)	18(4,9)	
Uma	60(18,0)	9(28,1)	69(18,9)	
Duas	81(24,3)	4(12,5)	85(23,3)	
Três	177(53,2)	16(50,0)	193(52,9)	

Numero de pacientes sem informação nas variáveis: *108 pacientes; **43 pacientes; ***42 pacientes; ****42 pacientes, *****108 pacientes.

Apêndice 7. Características epidemiológicas dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil

	Classificação clínica			
	Hepatite	Cirrose	Total	
	n-615(91,5%)	n-57(8,5)	n-672(100)	P
Características	N (%)	N(%)		
Exposição				
Iniciou a vida Sexual	584(95,0)	55(96,5)	639(95,1)	0,457
Uso de Camisinha*				0,971
Não se aplica	32(6,2)	2(3,7)	34(6,00)	
Não usa	181(35,3)	23(42,6)	204(36,0)	
Usa as vezes	138(26,9)	11(20,4)	149(26,3)	
Usa sempre	162(31,6)	18(33,3)	180(31,7)	
Parceiro atual tem VHB**	44(9,5)	6(12,0)	50(9,7)	0,356
Contato sexual/portador VHB***	38(7,9)	6(11,5)	44(8,3)	0,251
Parceiro teve DST****	19(4,0)	2(3,9)	21(4,0)	0,673
Teve DST*****	35(7,3)	7(13,5)	42(7,9)	0,101

Número de pacientes sem informação nas variáveis: *105 pacientes; **158 pacientes; ***140 pacientes; ****141 pacientes; *****138 pacientes

Apêndice 8. Historia de ingestão de álcool dos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B atendidos no Serviço de Assistência Especializada*. 2000 a 2009. Rio Branco, Acre, Brasil.

Classificação clínica				
	Hepatite	Cirrose	Total	P
	n-617(91,8%)	n-55(8,2)	n-672(100)	
Características	N (%)	N(%)		
Exposição				
Bebeu na vida*	293(54,3)	37(68,5)	330(55,6)	0,030
Bebeu 8 drinks no ano	271(92,5)	34(91,9)	305(92,4)	0,550
Bebeu um drink/30d	44(15,0)	3(8,1)	47(14,2)	0,191
Frequência/3meses				0,103
Nenhuma	249(85,0)	34(91,9)	283(85,8)	
Uma vez/mes	12(4,1)	3(8,1)	15(4,5)	
Dois a três dia/mês	9(3,1)	0(0,0)	9(2,7)	
Um a dois dias/semana	14(4,8)	0(0,0)	14(4,2)	
Tres a quatro dia/semana	6(2,0)	0(0,0)	14(4,2)	
Quase todos os dias	1(0,3)	0(0,0)	1(0,3)	
Todos os dias	2(0,7)	0(0,0)	2(0,6)	
Quantos drink/3meses				0,070
1 a 5 drink	12(27,3)	3(100)	15(31,9)	
6 a 10 drink	23(52,3)	0(0,0)	23(48,9)	
11 a 15 drink	6(13,6)	0(0,0)	6(12,8)	
16 a 20 drink	1(2,3)	0(0,0)	1(2,1)	
Mais de 20 drink	2(4,5)	0(0,0)	2(4,3)	
Tratamento álcool	1(0,3)	0(0,0)	1(0,3)	0,888
Classificação bebida				0,282
Abstêmio	247(84,0)	33(89,2)	280(84,6)	
Bebedor leve	37(12,5)	4(10,8)	41(12,4)	
Bebedor pesado	9(3,1)	0(0,0)	9(2,7)	
Dependente de álcool	1(0,3)	0(0,0)	1(0,3)	

Numero de pacientes sem informação nesta variável: 78 pacientes

Anexos

Anexo 1. Glossário de termos técnicos usados na infecção pelo VHB.

Definições	
Hepatite Crônica B	Doença necroinflamatória crônica do fígado causada pela infecção pelo VHB com sua persistência por mais de 6 meses. A hepatite B crônica pode ser subdividida em hepatite crônica HBeAg positivo e HBeAg negativo
Portador inativo do HBsAg	Infecção persistente do fígado pelo VHB, sem significante progressão da doença necroinflamatória
Hepatite B resolvida	Infecção previa pelo VHB sem evidencia virológica, bioquímica ou histológica de infecção ou doença ativa
Flare ou exacerbação aguda da hepatite B	Elevações intermitentes das aminotransferase 10 vezes ou mais o limite normal ou mais do que duas vezes o valor do baseline
Reativação da hepatite B	Reaparecimento da atividade necroinflamatória do fígado na pessoa sabidamente no estado de portador inativo ou com hepatite B resolvida
Clearance do HBeAg	Perda do HBeAg e na pessoa que era previamente HBeAg positivo
Soroconversão do HBeAg	Perda do HBeAg e detecção do anti-HBe na pessoa que era previamente HBeAg positivo e Anti-HBe negativo
Reversão do HBeAg	Reaparecimento do HBeAg na pessoa que era previamente HBeAg negativo e Anti-HBe positivo

Anexo 2-Critérios diagnósticos para o VHB

Critérios diagnóstico	
Hepatite B crônica	HBsAg por mais de 6 meses HBV-DNA serico –maior 20.000UI/ml (10^5 copias/ml), valores inferior 2.000-20.000 UI/ml (10^4 - 10^5 copias/ml) são frequentemente visto na Hepatite crônica B HBeAg negativa Elevações persistente ou intermitente dos níveis de transaminases Biopsia hepática mostra hepatite crônica com moderada a severa atividade necroinflamatória
Portador Inativo do HBsAg	HBsAg por mais de 6 meses HBeAg negativo, Anti-HBe positivo VHB-DNA menor que 2.000 UI/ml (10^4 copias/ml) Níveis de AST/ALT persistentemente normais Biopsia hepática com ausência de hepatite significante
Hepatite B resolvida	História previa de hepatite B aguda ou crônica ou presença de Anti-HBc T positivo e Anti-HBs positivo HBsAg negativo VHB-DNA indetectável* Níveis de ALT normais

Níveis muito baixos podem ser detectados usando PCR sensíveis

Anexo 3-Perfil sorológico da coinfeção aguda pelos VHB e VHD

Coinfecção
Perfil tipo 1 (fase precoce de infecção de ambos vírus VHB e VHD): a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, VHB-DNA b) Perfil sorológico do VHD: HDAg, antiHDlgG, anti-HDIgM, VHD-RNA
Perfil tipo 2 (fase tardia de infecção por ambos vírus) a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg, antiHBe, anti-HBcIgM, VHB-DNA b) Perfil sorológico do VHD: antiHD IgG, anti-HD IgM, VHD-RNA

Anexo 4: Perfil sorológico da superinfecção aguda pelo VHD em diferentes padrões sorológicos de portadores do VHB

Superinfecção aguda pelo VHD em portadores do VHB
Perfil tipo 1 (fase inicial de infecção do VHD) a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg, HBeAg ou anti-HBe, anti-HBcIgG, VHB-DNA b) Perfil sorológico do VHD: HDag, VHD-RNA
Perfil tipo 2 (fase tardia de infecção pelo VHD) a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg, HBeAg ou antiHBe, anti-HBcIgG, VHB-DNA b) Perfil sorológico do VHD: antiHD IgG, anti-HD IgM, VHD-RNA
Perfil tipo 3 a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg, anti-HBcIgG b) Perfil sorológico do VHD: antiHD IgG, anti-HD IgM, VHD-RNA
Perfil tipo 4 (atípico) a) Perfil sorológico do VHB: HBsAg indetectável temporariamente*, anti-HBs b) Perfil sorológico do VHD: HDag, VHD-RNA

*supressão temporária do HBsAg no soro na superinfecção aguda pelo VHD

Anexo 5. Sistema de graduação de atividade necroinflamatória, fibrose e cirrose

Graus	Atividade Portal/Periportal - A	Atividade Lobular	Fibrose F
0	Não ou mínima	Não	Não
1	Inflamação portal (HCP)	Inflamação sem necrose	Espaço porta alargado
2	Necrose periférica leve (HCA leve)	Necrose focal ou corpos acidófilos	Septos periportais ou porta-porta com arquitetura intacta
3	Necrose periférica moderada (HCA moderada)	Intensa lesão celular focal	Fibrose com distorção da arquitetura sem cirrose
4	Necrose periférica intensa (HCA intensa)	Lesão inclui necrose em ponte	Provável ou cirrose definida

Fonte: Scheuer, 1991

Anexo 6: Critérios diagnóstico para HCC – Associação Europeia para Estudo de Doença do Fígado-ASLD

1. Diagnóstico citohistopatológico ou
2. Lesão arterial hipervascular >2-cm detectado por duas técnicas de imagem coincidentes no ajuste de cirrose ou
3. Lesão arterial hipervascular >2-cm detectado por um exame de imagem com nível sérico de AFP >400 ng/mL no ajuste de cirrose

Anexo 7. População Residente por Faixa Etária e Ano, Período:2000-2009

Faixa Etária	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Menor 1 ano	15143	15593	15927	16294	16656	18160	18611	17418	16601	16447
1 a 4 anos	61944	63776	65150	66638	68119	74333	76183	70150	66812	66342
5 a 9 anos	71287	73407	74992	76710	78419	85640	87770	85885	82922	83410
10 a 14 anos	68077	70117	71635	73276	74926	81766	83812	78782	76186	77179
15 a 19 anos	66858	68876	70375	72013	73641	80339	82354	74091	71074	71602
20 a 29 anos	100954	104034	106336	108834	111320	121370	124462	136632	130976	132275
30 a 39 anos	68593	70707	72288	74004	75709	82506	84626	94194	92221	95632
40 a 49 anos	46243	47661	48726	49878	51024	55515	56942	63976	62395	64367
50 a 59 anos	28023	28876	29510	30206	30893	33633	34487	40609	40054	41674
60 a 69 anos	16942	17454	17835	18255	18666	20321	20840	23448	22983	23791
70 a 79 anos	9452	9735	9951	10179	10413	11345	11633	12581	12244	12612
80 anos e mais	4010	4130	4220	4320	4419	4809	4930	5681	5605	5838
Total	557526	574366	586945	600607	614205	669737	686650	703447	680073	691169

(FONTE DE DADOS: IBGE, 2009)

Anexo 8. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC até 2007

Enzima	Método	Resultado	Referencia
Fosfatase Alcalina	ROY	U.I	Adultos-13 a 43 Crianças até 12 anos- 56 a 156
Transaminases	REITMAN – FRANKEL	UK	TGO: de 2 a 18 TGP: de 4 a 20
Gama GT	METODO NAFTALIN	U.L.	HOMENS: DE 4 a 26 MULHERES: DE 4 a 22
Bilirrubinas totais e frações	SINS-HORN	mg/dl	BT até 1,2 BD até 0,4
Proteínas totais e frações	Biureto Verde Bromo Cresol	g/dl	PT- 6,0 a 8,0 Albumina - 3,5 a 5,5
Glicose	Enzimático	mg/dl	70 a 110

Anexo 9. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC em 2008 e 2009.

Enzima	Método	Resultado	Referencia
Fosfatase Alcalina	Dade Behring	U.I.	Adultos-50 a 126 Crianças até 12 anos- 75 a 220
Transaminases	Dade Behring	UK	TGO: 15 a 37/TGP: 30 a 65
Gama GT	Dade Behring	U/L	5 a 85
Bilirrubinas totais e frações	Dade Behring	mg/dl	BT até 1,0/BD até 0,4
Proteínas totais e frações	Dade Behring	mg/dl	PT- 6,4 a 8,2/Albumina - 3,5 a 5,0
Glicose	Dade Behring	mg/dl	70 a 110

Anexo 10. Valores de referencia dos exames bioquímicos realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - AC a partir 2010.

Enzima	Método	Resultado	Referencia
Fosfatase Alcalina	KONELAB 7.1.1	U/L	65 a 300
Transaminases	KONELAB 7.1.1	U/L	TGO: 0 a 32/TGP: 0 a 31
Gama GT	KONELAB 7.1.1	U/L	7 a 32
Bilirrubinas totais e frações	KONELAB 7.1.1	mg/dl	BT 0,0 até 1,3 BD 0,0 até 0,3
Proteínas totais e frações	KONELAB 7.1.1	mg/dl	PT- 6,1 a 7,9 Albumina - 3,5 a 4,8
Glicose	KONELAB 7.1.1	mg/dl	60 a 100

Anexo 11. Algoritmos de tratamento da hepatite B crônica segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções, MS(2010).

Algoritmo .1 Indivíduos virgens de tratamento com HBeAg reagente, não cirróticos

¹ Responder sorológico; ² Responder sorológico parcial; ³ Não responder sorológico após 3 meses do término do tratamento.

* Recomenda-se biópsia em indivíduos com > 40 anos, independentemente das aminotransferases, principalmente se de sexo masculino.

** Recomenda-se estender o tratamento até 24 semanas se o paciente não apresentar soroconversão em 16 semanas.

*** Se o paciente persistir como HBeAg não reagente e anti-HBe não reagente, repetir esses exames após três meses do término do tratamento, pois pode haver soroconversão tardia HBeAg/anti-HBe.

**** O entecavir pode ser indicado, a critério médico, quando houver restrições ao uso do tenofovir.

Algoritmo 2 Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg não reagente, não cirróticos

Algoritmo .3 Indivíduos virgens de tratamento, cirróticos, com HBeAg reagente ou não reagente

1. Monitorar AST/ALT a cada três meses e HBV-DNA a cada seis meses. Interromper o tratamento após a conversão sorológica e seis meses após a negativação do HBV-DNA.
2. HBV-DNA $\geq 10^3$ cóp/ml (≥ 200 UI/ml): Encaminhar à Câmara Técnica de Hepatites.
3. HBV-DNA $< 10^3$ cóp/ml (< 200 UI/ml): Avaliar soroconversão e HBV-DNA de 6/6 meses.

R1 = Respondedor sorológico; RP2 = Respondedor sorológico parcial; NR3 = Não respondedor sorológico após 12 meses de tratamento.

* Está indicado para virgens de tratamento ou expostos à lamivudina, com resistência confirmada.

** Está indicado havendo impedimento ou contraindicação clínica ao esquema proposto de primeira escolha.

Associado à lamivudina ou ao entecavir nos casos de resistência ou como monoterapia, quando do impedimento ou contraindicação clínica ao esquema proposto de primeira ou segunda escolha.

Algoritmo 4. Indivíduos com infecção associada com o VHD.

* O PCR-HDV será realizado se disponível.

Anexo 12 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa COEP/FSP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP
 Universidade de São Paulo
 Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 270 / 08

Protocolo 1867

Projeto de Pesquisa ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PROGNÓSTICOS DA HEPATITE B CRÔNICA NA AMAZÔNIA CENTRAL

Pesquisador(a) Cirley Maria de Oliveira Lobato

24 de OUTUBRO de 2008.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP analisou, em sua 9.ª/08 Sessão ORDINÁRIA, realizada em 17/10/2008, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o protocolo de pesquisa acima intitulada e o considerou **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do (a) pesquisador (a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Claudio Leone

Professor Associado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilm. Sr.
 Prof. Dr. ELISEU ALVES WALDMAN
 DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA
 FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Anexo 13 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa CEP/FUNDACRE

FUNDAÇÃO HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP****PARECER FINAL Nº156/2008****PROTOCOLO Nº 340/2008****Projeto de Pesquisa:** "Aspectos Epidemiológicos e Prognóstico da Hepatite B Crônica na Amazônia Ocidental".**Local onde será realizada a pesquisa:** Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco – SAE.**Pesquisador Responsável:** Cirley Maria de Oliveira Lobato.**Data de Apresentação ao CEP:** 29/09/2008

O projeto atende todas as exigências do CEP, e de acordo com a Res. 196/96, este Comitê de Ética em Pesquisa considera o projeto APROVADO.

SITUAÇÃO DO PROJETO: APROVADO

Rio Branco, 10 de outubro de 2008.

Atenciosamente,

José Amsterdã Mendes.
Coordenador do CEP/FUNDHACRE.
Res. 22.10.08
Cirley

Anexo 14 – Currículo Lattes

Cirley Maria de Oliveira Lobato

Possui graduação em Medicina pela Universidade do Amazonas-Faculdade de Ciências da Saúde (1990), residência em Medicina Tropical pelo Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (1993) e mestrado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (2003). Atualmente é professora auxiliar da Universidade do Acre, Faculdade de Medicina e médica infectologista da Secretaria de Saúde do Acre-SESACRE. Doutoranda do programa Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS, atuando principalmente nos seguintes temas: Acre, epidemiologia, hepatite B, intra-familiar e região Amazônica. Membro da Academia Acriana de Medicina

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 20/07/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/0256684710388640>

**Certificado
pelo autor em
20/07/11**

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica (1982); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e pós-graduação. Participa do corpo editorial de revistas científicas cujo escopo abrange os campos da Saúde Pública, Epidemiologia e Direito Sanitário. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças transmissíveis.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 23/07/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>