

Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas*

Prevalence of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis D Virus (HDV) Infections in Lábrea, Purus River Basin, Western Brazilian Amazon

Wornei Silva Miranda Braga

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

Leila Melo Brasil

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

Rita Auxiliadora Botelho de Souza

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

Marilene Sabóia de Melo

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

Maria Dolores Gomes Rosas

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

Márcia da Costa Castilho

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM

José Carlos Ferraz da Fonseca

Fundação de Medicina Tropical de Manaus, Manaus-AM e Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM

Resumo

O presente trabalho estima a prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) na cidade de Lábrea, Estado do Amazonas, 11 anos após a introdução da vacina contra hepatite B na região. A taxa de prevalência do anti-HBc total encontrada foi de 49,9%; e a de portadores do antígeno de superfície do VHB (AgHBs), 3,3%. A infecção pelo VHB apresenta padrão de endemicidade moderado, baixo potencial de infectividade e curso subclínico da infecção. A transmissão acontece, principalmente, entre crianças de 6 a 12 anos de idade e adultos jovens, que se infectam, provavelmente, por transmissão vertical ou horizontal familiar e por contato sexual, sob risco moderado de desenvolver formas crônicas de hepatite. O VHD foi encontrado em 30% dos indivíduos com reatividade para o AgHBs, associado a histórico de hepatite aguda e a indivíduos portadores do VHB com sinais bioquímicos de lesão hepática, demonstrando a importância da associação desses dois agentes na etiologia de doenças do fígado nessa população. O estudo identifica uma redução significativa – de, no mínimo, cinco vezes – da taxa de portadores do AgHBs na comunidade, apesar de termos identificado falhas na proteção de indivíduos suscetíveis.

Palavras-chave: prevalência; hepatite B; hepatite Delta; Amazônia.

Summary

This study estimates the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis Delta virus (HDV) infections in the city of Lábrea, Western Amazon, Brazil, 11 years after the introduction of the HBV vaccination program in this region. The prevalence rates of HBV infection and HBV surface antigen (HbsAg) carriage were 49,9% and 3,3% respectively. HBV infection shows a medium endemicity pattern, low potential of infectivity and subclinical course of infection. Transmission may be more intense in children between 6 and 12 years of age, and among young adults, probably by perinatal or horizontal transmission within households or by sexual transmission, with a moderate risk for the development of chronic liver disorders. Interfamilial dissemination may be of great importance. HDV was found in 30% of HbsAg carriers, occurred with a history of acute hepatitis, and in HBV carriers was associated with biochemical signs of liver damage, demonstrating the importance of these two viruses as agents of liver disease in this population. We identified a significant reduction in the prevalence rates of HBV infection compared to those reported before the introduction of HBV vaccine, at least five times less for the prevalence of HbsAg, despite the failures detected in the protection of susceptible individuals.

Key words: hepatitis B; hepatitis Delta; prevalence; Amazon.

* Pesquisa demandada por meio de edital e apoiada com recursos do Projeto Vigisus, Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde.

Endereço para correspondência:

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Av. Pedro Teixeira, 25, D. Pedro I, Manaus-AM. CEP: 69040-000
E-mail: wbraga@fmt.am.gov.br / wornei@hotmail.com

Introdução

Os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta ou D (VHD) são considerados, mundialmente, importantes agentes de formas graves de doença aguda ou crônica do fígado.¹ A infecção pelo VHB pode ser apontada como uma das viroses mais importantes do gênero humano. Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas sejam portadoras do antígeno de superfície do VHB (AgHBs); e que um a dois milhões de mortes, a cada ano, estariam relacionadas diretamente a esse agente.²

No Estado do Amazonas, as calhas dos rios Juruá, Purus e médio Solimões são consideradas as regiões de maior endemicidade dessas viroses.³⁻⁷ Desde o final dos anos 60, uma forma de insuficiência hepática grave é descrita pelo nome de Febre Negra de Lábrea, devido ao primeiro relato da ocorrência desse tipo de hepatite fulminante referir essa cidade.⁸⁻¹¹

Entretanto, os aspectos epidemiológicos das infecções pelo VHB e pelo VHD na Amazônia ainda não estão bem definidos, principalmente com relação às condições que favoreceriam o caráter peculiar de elevada endemicidade e dos prováveis mecanismos de transmissão desses agentes na região.^{6,8,9,12,13}

No Brasil, a vacinação contra o VHB foi iniciada em setembro de 1989, na cidade de Lábrea, logo estendida a mais dez municípios dos rios Purus (Canutama, Pauini, Tapauá e Boca do Acre), Juruá (Eirunepé, Carauari, Itamarati e Envira) e médio Solimões (Coari e Codajás).¹⁴ Foram vacinadas, sob a organização daquela primeira campanha, 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 de vacinação em todo o Estado do Amazonas, a partir de 1992.

Anteriormente à introdução da vacina contra hepatite B na região, a prevalência de portadores do AgHBs (antígeno de superfície do VHB) variava de 15,3%, em Lábrea,³ a 18,3% em Itamarati e 15,5% em Codajás.⁶ A prevalência de anti-HBc total (anticorpos contra o antígeno do “core” do VHB) alcançava taxas bastante elevadas, como 52,1% em Lábrea,^{3,6} 71,4% em Itamarati e 62,5% em Codajás⁶; e as taxas de prevalência do VHD em indivíduos com reatividade para o AgHBs era relatada em torno de 32%.^{6,8,11}

Reduções significativas nas taxas de prevalência de marcadores do VHB ocorreram em países que introduziram a vacina contra hepatite B em seus programas

nacionais de imunização.¹⁵⁻²⁰ Em Taiwan, por exemplo, a taxa de prevalência de portadores do AgHBs caiu de 9,8%, em 1984, para 4,8% em 1989 e 1,3% em 1994.²¹

No Brasil, em estudo realizado sobre a cidade de Eirunepé, vale do rio Juruá, Amazônia ocidental, no ano seguinte à vacinação em massa, os autores, após avaliarem casos de hepatite aguda, sugeriam que o vírus da hepatite B continuava a circular entre indivíduos menores de dez anos de idade, inclusive crianças vacinadas adequadamente.²²

Em outro estudo, sobre a cidade de Itamarati, vale do rio Juruá, sete anos após a introdução da vacina, os autores estimaram a prevalência de marcadores do VHB e do VHD. Apesar do registro de dificuldades em razão do tamanho da amostra, foi encontrada uma prevalência de 7% para portadores do AgHBs e de 83,3% para a presença do anti-HBc total; e de 22,2% para o anti-HD (anticorpo contra o antígeno do vírus da hepatite D) entre indivíduos reativos para qualquer marcador do VHB. Esses resultados sugerem uma redução significativa dessas taxas na região, ainda que continuem bastante superiores às relatadas em outras regiões do país.²³

Estima-se em 300 milhões de portadores do antígeno de superfície do vírus da hepatite B, responsável direto por um a dois milhões de mortes a cada ano.

Acreditamos que o problema das hepatites virais na região amazônica mereça ser conduzido em três frentes principais, quais sejam:

1. Os aspectos do padrão epidemiológico dessas enfermidades na região e as questões referentes ao meio ambiente e biologia desses vírus.
2. A magnitude dessas viroses para a Saúde Pública e o impacto de medidas de controle dessas infecções na região.
3. As dificuldades da infra-estrutura local de apoio ao monitoramento do problema.

Nesse contexto, o estudo pretende estimar as taxas de prevalência de infecção pelo VHB e pelo VHD na cidade de Lábrea, Estado do Amazonas, 11 anos após a introdução da vacinação contra hepatite B na região.

Metodologia

Trata-se de um estudo de prevalência com base em uma população definida, onde se determina a frequência de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB e pelo VHD. Também são procuradas associações que permitam sugerir possíveis fatores de risco de infecção em grupos definidos. A cidade de Lábrea está localizada na bacia do rio Purus, afluente da margem direita do rio Solimões (Figura 1). A região, de clima tropical úmido, tem despertado interesses e atraído novos empreendimentos econômicos, principalmente na exploração de madeiras nobres, o que tem feito dela, recentemente, alvo de um movimento migratório crescente. As doenças infecto-contagiosas são as principais causas de falecimento: cerca de 7,5% dos óbitos na região estão relacionados com alguma forma de infecção por um dos vírus das hepatites.

Para o cálculo do tamanho da amostra, tomamos como base a população da zona urbana da cidade de Lábrea, 18.000 habitantes,²⁴ e uma prevalência de portadores do AgHBs de 7,0% da população geral.²³ Para o cálculo amostral, foi utilizado o programa Epi Info 6.04,²⁵ considerando um efeito de fator de desenho de 2, por se tratar, na verdade, de uma amostra

por aglomerados familiares, precisão desejada para as estimativas de $\pm 3\%$ e nível de confiança de 95%. O que nos deu uma amostra mínima de 548 indivíduos.

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/IMT-AM). A permissão formal para participação na pesquisa foi estabelecida com a assinatura, pelo responsável da família, de termo de consentimento livre e esclarecido.

A seleção dos indivíduos cumpriu as seguintes fases:

- 1^a fase: divulgação do projeto junto às instituições locais.
- 2^a fase: seleção dos domicílios a serem investigados.
- 3^a fase: inclusão dos indivíduos, realizada no local de estudo, mediante acesso aos mapas dos bairros, de onde foram selecionadas as residências por sorteio simples, caracterizando uma amostra probabilística. Após o responsável pela família consentir, formalmente, na sua participação, foi preenchido um questionário individual e colhida uma amostra de 10ml de sangue de cada uma das pessoas presentes.

Os dados foram registrados em um banco e análises estatísticas foram conduzidas com o apoio do software Epi Info 6.04.²⁵ A análise foi iniciada com descrição estatística simples e intervalo de confiança de 95% (IC95%); testes de significância foram empre-

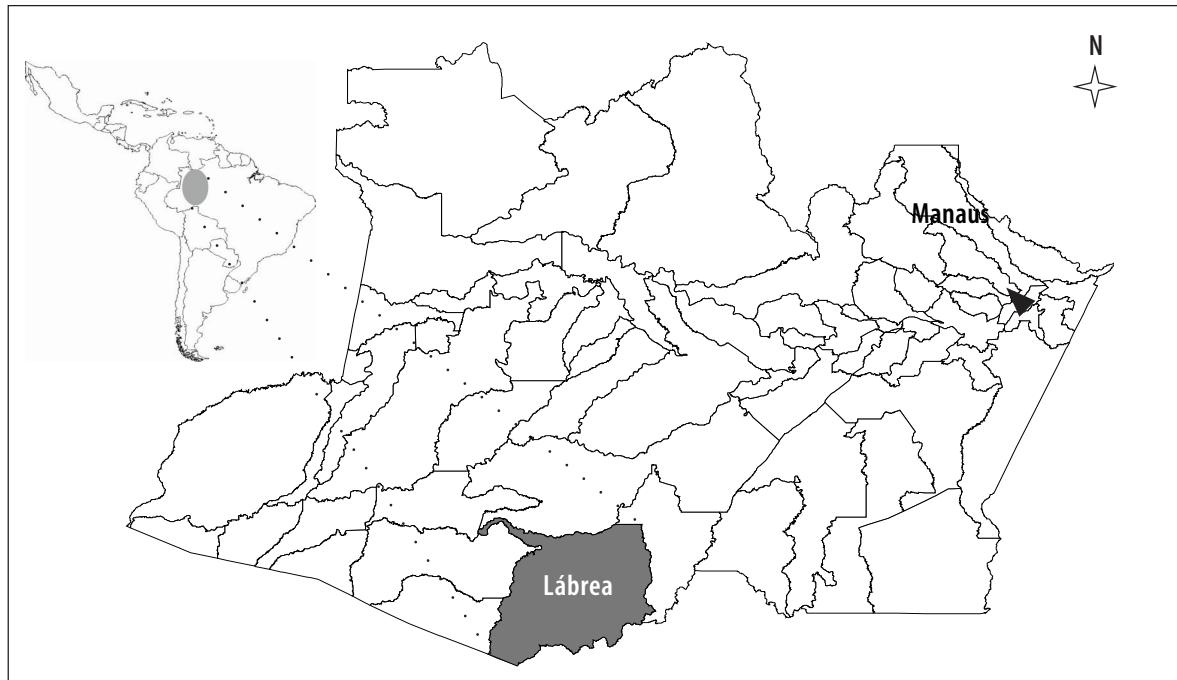


Figura 1 - Estado do Amazonas, Brasil, com destaque para o Município de Lábrea, 2000

gados na avaliação das proporções encontradas. Foram avaliados como fatores de risco de infecção pelo VHB: história passada de cirurgia; transfusões de sangue; idade de início de atividade sexual; presença de tatuagem; grau de escolaridade; vacinação contra hepatite B; e história pregressa de malária e de casos de hepatite na família. Associações detectadas foram estratificadas por variáveis clássicas de confusão, como sexo, idade e procedência.

O efeito da exposição ao fator de risco de interesse, por níveis crescentes de exposição, é avaliado por qui-quadrado de tendência. Diferenças entre médias são avaliadas por meio de: testes normais, para amostras suficientemente grandes e desvios-padrão conhecidos; teste “t”, para amostras pequenas; e por análise de variância, quando comparadas médias em diversos grupos. Associações entre a exposição a um fator e a presença de marcador sorológico são avaliadas por razões de prevalência (RP).

O controle de possíveis variáveis de confusão durante a análise dos resultados é feito por estratificação, avaliando a associação para cada categoria ou estrato da variável de confusão, bem como estimativas gerais após ter sido considerado o efeito do fator. Possíveis modificadores de efeito podem ser identificados e relatados durante análises estratificadas e avaliadas por testes de qui-quadrado de homogeneidade.

Participaram no projeto: Fundação Nacional de Saúde (Funasa), Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/IMT-AM), Superintendência de Saúde do Estado do Amazonas (Susam) e Prefeitura Municipal de Lábrea-AM.

As amostras foram coletadas e mantidas a -20°C, na unidade de saúde do Município, até serem transportadas para Manaus. O método imunoenzimático

(ELISA) foi utilizado para a determinação dos seguintes marcadores sorológicos do VHB e do VHD: AgHBs (antígeno de superfície do VHB); AgHBe (antígeno “e” do VHB); anti-HBc total (anticorpo contra o antígeno do “core” do VHB, fração IgG); anti-HBc IgM (anticorpo contra o antígeno do “core” do VHB, fração IgM); anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e” do VHB); e anti-HD total (anticorpo contra o antígeno do VHD, AgHD); e para a dosagem de alanino-aminotransferase (ALT), o método cinético. Tanto para o método imunoenzimático como para o método cinético, foram empregando *kits* comerciais.

A classificação de condição sorológica dos indivíduos participantes seguiu o modelo apresentado na Tabela 1.

Resultados

O estudo incluiu 605 indivíduos de um total de 125 famílias. Em relação às características das habitações, 93,4% estavam em área urbanizada e 6,6% em área alagada, 91,1% eram próprias, 85% construídas com madeira e 89% abastecidas com água de poço artesiano. Porém, em 85% dessas habitações, utilizava-se de fossa negra e as águas servidas eram despejadas nas ruas; e 45% da população queimava lixo nas ruas ou em seus próprios quintais.

Dos indivíduos incluídos na amostra, 333 (55,0%) eram do sexo feminino e 272 (45,0%) do sexo masculino, com uma média de idade de 21 anos (1 a 89 anos), e mediana de 16 anos. Em relação à distribuição por grupos etários, 18 (3%) tinham até 1 ano, 72 (11,9%) entre 1 e 5 anos, 188 (31,1%) entre 5 e 15 anos, 174 (28,8%) entre 15 e 30 anos, 98 (16,2%) entre 30 e 50 anos, e 55 (9,1%) com mais de 50 anos de idade (Figura 2).

Tabela 1 - Modelo classificatório, adotado pelo estudo, para os indivíduos que se submeteram a testagem sorológica. Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

Marcador	Significado
AgHBs	Infecção atual pelo VHB
AgHBs e AgHBe	Infecção atual com replicação viral
AgHBs e Anti-HBe	Infecção atual sem sinal de replicação
AgHBs e anti-HBc IgM	Infecção aguda
Anti-HBc total isolado	Contato com o VHB
Anti-HD total	Infecção pelo VHD

Foi encontrada uma taxa de analfabetismo de 21,5%. Entre os alfabetizados, 49,4% haviam cursado o primeiro grau; e apenas 6,6% o segundo grau, estes com média de idade de 22 anos. Entre os analfabetos, a média de idade observada foi de 45 anos.

A grande maioria dos indivíduos (98,5%) era originária da região de Lábrea ou de municípios da calha do rio Purus. Os nascidos na cidade de Lábrea representaram 45,8% da amostra, com uma idade média de 11 anos, ante 52,7% de oriundos de antigos seringais e média de idade de 30 anos. Apenas 1,5% dos entrevistados vinha de outras regiões ou Estados.

A renda média das famílias visitadas era de R\$150,00, variando de R\$30,00 a R\$3.500,00. Cada residência contava, em média, com 6,5 pessoas (1 a 14 moradores) e um número – também médio – de quatro cômodos.

A taxa encontrada de portadores do AgHBs foi de 3,3% (20/605) (IC95% 1,9% a 4,7%), variando de 4,3% (14/327), entre os procedentes da zona rural do município, a 1,9% (5/269) para os nascidos em Lábrea (Tabela 2). Entre os originários de outras regiões, o único indivíduo que apresentou reatividade para o AgHBs era nascido em Cruzeiro do Sul, Estado do

Acre, região considerada de elevada prevalência de infecção pelo VHB.

A distribuição da mesma taxa por sexo, 3,7% entre os homens e 3,0% em mulheres, não apresenta diferença significativa, estatisticamente. Quanto aos grupos de idade, o AgHBs não foi encontrado em menores de 5 e em maiores de 50 anos, estando presente em 2,7% (5/188) dos indivíduos entre 5 e 15 anos, 5,2% (9/174) entre os de 15 e 30 anos e 6,1% (6/98) entre os de 30 e 50 anos de idade, diferença estatística significativa ($p=0,03$) (Tabela 3).

Entre aqueles com reatividade para o AgHBs, um mostrou reatividade para o anti-HBc IgM; e três (15%), reatividade para o AgHBe (Tabela 3), sendo um indivíduo de 6 anos, com três doses de vacina contra hepatite B aplicadas em intervalos irregulares e mãe com reatividade para o AgHBs, um de 12 anos com uma dose de vacina e todos os familiares com reatividade para anti-HBc total, e o outro com 30 anos sem história de vacinação e irmão com reatividade para o AgHBs. A criança de 6 anos foi a única a apresentar reatividade para o anti-HBc IgM.

Em três famílias, foi observada a presença de mais de um indivíduo portador do AgHBs:

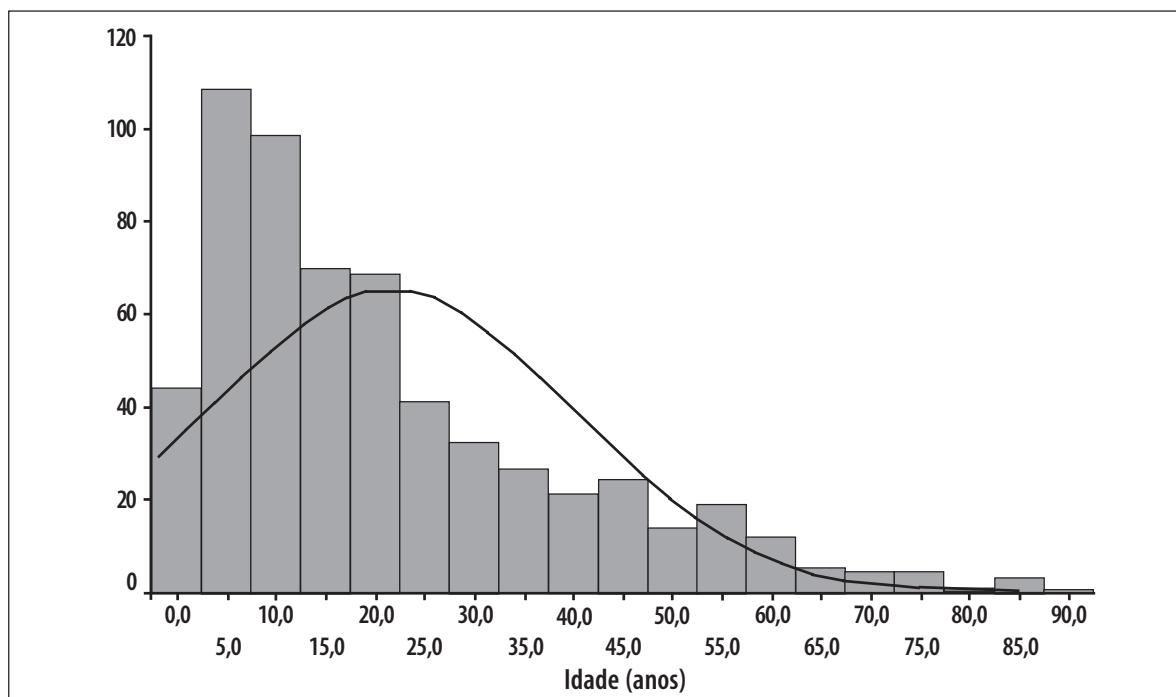


Figura 2 - Distribuição da população segundo a idade. Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

- a) Família 17: mãe sem reatividade para o AgHBe e um filho, de 6 anos, com sinais sorológicos de infecção aguda; pai com reatividade para o anti-HBc total; e outros dois filhos sem reatividade para qualquer marcador.
- b) Família 104: pai e um filho de 18 anos, ambos com reatividade para o AgHBs e sem reatividade para o AgHBe; quatro irmãos com reatividade para o anti-HBc total; e dois irmãos sem reatividade para qualquer marcador.
- c) Família 118: dois irmãos, um de 22 e outro de 30 anos de idade, um deles com reatividade para o AgHBe; pai com reatividade para o anti-HBc total; e um terceiro irmão, sem reatividade para qualquer marcador.

Das mulheres investigadas, sete estavam grávidas (média de idade de 22 anos), nenhuma delas apresentando reatividade para o AgHBs.

Não foi observada associação da presença do AgHBs com: história passada de cirurgia (risco relativo ou RR= 0,74; IC95% 0,17-3,12; p=0,93); transfusões de sangue (RR=2,80; IC95% 0,69-11,30; p=0,17); idade de início de atividade sexual (16 anos para os com ou sem reatividade, p=0,98); tatuagem (RR=2,47; IC95% 0,60-10,10; p=0,21); escolaridade (RR=1,57; IC95% 0,61-3,99; p=0,40; razão de prevalência dos analfabetos em relação aos alfabetizados); vacinação contra hepatite B (RR=0,55; IC95% 0,22-1,37; p=0,28); história preegressa de malária (RR=1,15; IC95% 0,48-2,74; p=0,92); e casos de hepatite na família (RR=3,42; IC95% 0,80-14,60; p=0,12).

Entretanto, foi encontrada associação estatística significativa da presença do AgHBs com passado de hepatite aguda (RR=6,59; IC95% 2,70-15,70; p<0,001) e níveis elevados de ALT (RR=9,45; IC95% 2,70-33,30; p=0,02). Quando os indivíduos com

sorologia para o AgHBs são ajustados por grupo de idade, temos um risco relativo de 5,33, IC95% 2,06-13,85, p<0,001, para a associação com passado de hepatite aguda; e um risco relativo de 6,40, IC95% 1,82-22,50, p=0,003, para a associação com níveis séricos elevados de ALT (Tabela 4).

Dos indivíduos avaliados, 51,5% referiam vacinação contra hepatite B. Os indivíduos vacinados contavam, em média, 10 anos de idade; e os não vacinados, 32 anos (p<0,001). A taxa de prevalência do AgHBs entre os vacinados foi de 2,3% (7/302) (IC95% 0,60-3,90), 71% deles com menos de 14 anos de idade.

A taxa encontrada de prevalência do anti-HBc total foi de 49,9% (302/605) (IC95%, 45,9% a 53,8%), variando de 67,9% (222/327), entre os procedentes da zona rural do Município, a 27,9% (75/269) entre os nascidos em Lábrea e 55,6% (5/9) entre os procedentes de outras regiões (Tabela 2).

Em relação à idade, observou-se um gradiente crescente, alcançando níveis bastante elevados, acima de 80%, em indivíduos com mais de 50 anos (qui-quadrado para tendência igual a 191,025, p<0,001). Não foi detectada a presença de anti-HBc total em indivíduos de até 1 ano de idade, mas sim em 6,9% (5/72) entre indivíduos de 1 a 5 anos, 22,9% (43/188) entre os de 5 a 15 anos, 74,7% (130/147) entre os de 15 a 30 anos, 81,6% (80/98) entre os de 30 a 50, e 80,0% (44/55) entre aqueles com mais de 50 anos de idade (Tabela 3).

Não observamos associação entre a presença de marcador de contato com o VHB e: história passada de cirurgia (RR=0,96; IC95% 0,84-1,10; p=0,57); transfusões de sangue (RR=1,03; IC95% 0,83-1,29; p=0,78); idade de início de atividade sexual (16 anos para os reativos e para os não reativos, p=0,61); tatuagem (RR=0,97; IC95% 0,76-1,24; p=0,80); escola-

Tabela 2 - Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (VHB) por procedência. Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

Procedência	Amostra		Reativo para o AgHBs			Reativo para o anti-HBc total		
	Nº	(%) ^a	Nº	(%) ^b	IC95%	Nº	(%) ^b	IC95%
Lábrea	269	(44,5)	5	(1,9)	0,3 - 3,5	75	(27,9)	22,5 - 33,2
Zona rural	327	(54,0)	14	(4,3)	2,1 - 6,4	222	(67,9)	62,8 - 72,9
Outras regiões	9	(1,5)	1	(11,1)	0,0 - 31,6	5	(55,6)	23,1 - 88,1
Total	605	(100)	20	(3,3)	1,9 - 4,7	302	(49,9)	45,9 - 53,8

a. Percentual em relação ao total da amostra.

b. Percentual em relação à população de cada grupo.

Tabela 3 - Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (VHB) por grupo de idade. Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

Idade	Amostra		Reativo para o AgHBs			Reativo para o AgHBe ^a		Reativo para o anti-HBc IgM ^a		Reativo para o anti-HBc total ^b		
	Nº	%	Nº	(%) ^c	IC95%	Nº	(%) ^a	Nº	(%) ^a	Nº	(%) ^c	IC95%
< 1	18	3,0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	-
1-5	72	11,9	0	0	-	-	-	-	-	5	(6,9)	1,1-12,7
5-15	188	31,1	5	(2,7)	0,4-5,0	2	(40,0)	1	(20)	43	(22,9)	18,8-26,9
15-30	174	28,8	9	(5,2)	1,9-8,5	1	(11,1)	-	-	130	(74,7)	68,2-84,0
30-50	98	16,2	6	(6,1)	1,4-10,8	-	-	-	-	80	(81,6)	73,9-89,2
50+	55	9,1	0	0	-	-	-	-	-	44	(80,0)	69,4-90,5
Total	605	100,0	20	(3,3)	1,9 - 4,7	3	(15,0)	1	(5,0)	302	(49,9)	45,9 - 53,8

a Denominador: população com reatividade para o AgHBs.

b. Qui-quadrado para tendência igual a 191,025, $p<0,001$.

c Percentual por grupo etário, tendo como denominador a população de cada grupo.

ridade ($RR=1,05$; IC95% 0,91-1,21; $p=0,54$; razão de prevalência dos analfabetos em relação aos alfabetizados); história pregressa de malária ($RR=1,07$; IC95% 0,94-1,23; $p=0,29$); hepatite aguda ($RR=1,02$; IC95% 0,87-1,18; $p=0,86$); e casos de hepatite na família ($RR=1,03$; IC95% 0,86-1,24; $p=0,93$).

Foram identificadas sete famílias sem presença de reatividade para qualquer marcador sorológico de infecção pelo VHB, em qualquer dos seus membros. Entre as famílias com indivíduos com reatividade, a prevalência chegou a alcançar 100% dos avaliados.

Dos indivíduos com reatividade para o anti-HBc, 2% apresentaram sinais de doença hepática ativa, medida pelos níveis séricos de ALT, representando, no entanto, 85% dos indivíduos com níveis de ALT acima de 2,5 vezes o limite superior do padrão de normalidade.

Em relação à exposição à vacinação contra hepatite B, 27,5% (83/302) dos indivíduos vacinados apresentaram o anti-HBc total ausente entre indivíduos vacinados de até 1 ano de idade, presente em apenas quatro (6,7%) dos indivíduos entre 1 e 5 anos, e saltando para 21,3% entre os indivíduos de 5 a 15 anos de idade. Contudo, observou-se um risco relativo aproximado quatro vezes menor ($RR=0,38$; IC95% 0,31-0,46; $p<0,001$) de presença de marcador de infecção pelo VHB entre aqueles indivíduos com história de vacinação, independentemente do número de doses (Tabela 4) – valor do RR ajustado por grupo de idade igual a 0,78 (IC95% 0,65-0,95; $p=0,006$).

A prevalência do anti-HD total foi de 5,3% entre os reativos para qualquer marcador do VHB; e de 30%

entre os indivíduos com reatividade para o AgHBs. A média de idade encontrada para os indivíduos com essa sorologia foi de 34 anos, não sendo constatada reatividade entre menores de 9 anos de idade (Tabela 5).

Não foi encontrada diferença na distribuição da prevalência do anti-HD total entre sexo, grupo de idade, vacinação contra hepatite B, história passada de cirurgia, escolaridade, início de atividade sexual e tatuagem. Mas foi observada, isto sim, associação estatística entre passado de hepatite ($p=0,007$), transfusões de sangue ($p=0,01$), níveis de ALT acima de 2,5 vezes o limite superior do padrão de normalidade ($p=0,001$) e a presença do anti-HD total (Tabela 4).

Discussão

O estudo revela uma população extremamente jovem – 21 anos, em média – com a característica de possuir poucos indivíduos idosos. São pessoas originárias da região do vale do rio Purus, mas a população da cidade de Lábrea, na sua grande maioria, é composta por indivíduos nascidos nos antigos seringais, indicando êxodo recente da zona rural para a sede do Município.

Geralmente, são agricultores e pescadores, como também funcionários da Prefeitura, donas de casa, desempregados e desocupados, com elevada taxa de analfabetismo e outras carências sociais e econômicas. Habitam áreas relativamente urbanizadas e construções típicas de madeira, dotadas de poucos cômodos e uma média de sete pessoas/residência, abastecidas com água de boa qualidade; porém, sem

Tabela 4 - Relação entre a exposição a diversos fatores, ALT elevada e a presença de marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B (VHB) e Delta (VHD). Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

Exposição	Reativo para o AgHBs			Reativo para o anti-HBc total			Reativo para o anti-HD total		
	RR*	IC95%	p	RR*	IC95%	p	RR*	IC95%	p
Vacina contra VHB	0,55	0,22-1,37	0,28	0,78	0,65-0,95	0,006	0,45	0,09-2,38	0,33
História de hepatite	5,33	2,06-13,80	<0,001	1,02	0,87-1,18	0,86	3,56	1,31-9,65	0,007
Transfusão de sangue	2,80	0,69-11,30	0,17	1,03	0,83-1,29	0,78	3,83	1,39-10,59	0,01
ALT elevada	6,40	1,82-22,50	0,003	1,17	0,86-1,61	0,43	7,24	2,08-25,23	0,001

* Risco relativo (RR), ajustado por grupo etário.

Tabela 5 - Prevalência do anticorpo contra o antígeno do vírus da hepatite Delta (anti-HD total) por grupo de idade e marcador do vírus da hepatite B (VHB). Município de Lábrea, Estado do Amazonas, Brasil, 2000

Idade	Reativo para o AgHBs			Reativo para o anti-HBc total		
	Nº	(%) ^a	IC95%	Nº	(%) ^a	IC95%
<1	0	0	-	0	0	-
1-5	0	0	-	0	0	-
5-15	0	0	-	1	(2,3)	0,0-6,7
15-30	3	(33,3)	2,6-64,0	8	(6,2)	2,1-10,3
30-50	3	(50,0)	10,0-90,0	5	(6,3)	1,0-11,6
50+	0	0	-	2	(4,5)	0,0-10,6
Total	20	(30,0)	10,0 - 50,0	302	(5,3)	2,8 - 7,8

a. Percentual por grupo etário, tendo como denominador a população com reatividade para o AgHBs ou para o anti-HBc total, em cada grupo.

sistema de esgoto ou destino adequado do lixo, com hábitos de higiene quase sempre bastante precários.

A taxa encontrada de prevalência de portadores do AgHBs em Lábrea identifica um padrão de endemicidade moderado,²⁶ que nos permite estimar a existência de um número de portadores crônicos do VHB entre 400 e 800 indivíduos.

A presença do AgHBs revela aspectos relacionados ao cenário da transmissão do VHB entre indivíduos suscetíveis, bem como identifica os grupos de portadores crônicos do vírus na comunidade.

O estudo apresenta gradiente crescente de infecção junto com a idade, sendo a maioria dos portadores do VHB indivíduos em torno de 26 anos. Somente um indivíduo, de 6 anos de idade, apresentou sinais de infecção aguda, indicando padrão de infecção em idades precoces, com quadro predominante de infecção subclínica.

A transmissão vertical, talvez, não seja de grande importância nessa população, haja vista não terem sido

encontrados indivíduos portadores do AgHBs entre grávidas e menores de 1 ano. Contudo, devemos lembrar que o estudo avaliou uma amostra muito pequena de mulheres gestantes e de menores de 1 ano de idade.

A prevalência do AgHBe demonstra baixo potencial de infectividade, sugerindo a existência de dois grupos de concentração da transmissão do VHB nessa população: um grupo composto de indivíduos menores de 12 anos, cujos mecanismos de transmissão, provavelmente, estão relacionados à transmissão vertical ou à transmissão horizontal familiar; e outro grupo, composto de adultos jovens.

Os mecanismos de transmissão familiar do VHB podem estar relacionados a fatores não identificados pela pesquisa. Diversos estudos experimentais e epidemiológicos indicam a possibilidade de transmissão do VHB por insetos hematófagos,²⁷ sugerindo que esse tipo de transmissão contribuiria para a elevada endemicidade observada em regiões tropicais. Outros

mecanismos de transmissão – como o compartilhamento de seringas, pentes e escovas de dentes, ou por lesões de pele –^{28,29} são apontados como relevantes para explicar a presença do vírus no interior de grupos populacionais fechados – como ambientes familiares, creches, orfanatos e outras instituições –, relacionados à presença de um indivíduo potencialmente transmissor no convívio com indivíduos suscetíveis.

Apesar de nenhum dos prováveis mecanismos de transmissão comunitária investigados apresentar associação estatística com a presença do AgHBs, é possível que a transmissão sexual seja importante nessa população, já que apresenta gradiente crescente com a idade; e também, pelo fato de uma parcela dos indivíduos potencialmente transmissores ser constituída de adultos jovens, em idade sexualmente ativa.

A propósito, sendo a população estudada muito jovem, com mediana de idade calculada em 16 anos, e 15% dela não referir exposição a vacina contra o VHB, o risco em potencial de infecção, apesar de baixo, dá-se, principalmente, em uma faixa de idade de médio risco de evolução para formas de infecção crônica.³⁰

A associação estatística entre a presença do AgHBs, passado de hepatite e níveis séricos elevados de ALT demonstra a importância do VHB como agente etiológico de doença hepática.

A distribuição da prevalência de marcador de infecção prévia pelo VHB revela padrão de intensa circulação do vírus. O fato de apresentar um gradiente crescente em relação à idade, alcançando uma taxa de mais de 80% na população acima de 50 anos, deixa, entre os pesquisadores, a impressão de que, algum dia, quase todos os indivíduos dessa população poderão entrar em contato com o VHB. Porém, aqueles com mais de 20 anos de idade fazem parte da população que não foi exposta à vacina – desde a sua introdução, em 1989 –, e, ademais, a transmissão parece ter-se interrompido em menores de 5 anos. Essas constatações indicam que, a longo prazo, deverá diminuir, substancialmente, o número de indivíduos infectados e de portadores crônicos do VHB na comunidade de Lábrea.

Como a prevalência do anti-HBc total isolado mede contato com o VHB em algum momento indefinido do passado, fica difícil inferir mecanismos e força de transmissão do agente. Por outro lado, a disseminação familiar do VHB, mais uma vez, é evidente: apenas sete famílias contavam todos os indivíduos não reativos aos marcadores sorológicos do VHB; e nas famílias onde

foi encontrado mais de um indivíduo reativo, a prevalência de marcadores do VHB entre os seus membros alcançou até 100% dos indivíduos avaliados.

A vacina contra hepatite B mostrou ser um importante fator de proteção: os expostos a ela encontram-se sob um risco quatro vezes menor de apresentar marcadores de infecção pelo VHB, comparados àqueles não vacinados.

O estudo confirma a importância da associação entre o VHB e o VHD na região, principalmente na forma de infecção presente pelo VHB. E mostra, claramente, que o VHD está associado a quadros passados de hepatite aguda e é um fator de risco de sinais bioquímicos de dano hepático em portadores do VHB. Provavelmente, o vírus circula na comunidade pela via sexual, pois os indivíduos reativos tem mais de 10 anos de idade, a grande maioria em idade sexualmente ativa.

A infecção pelo VHB e VHD na Amazônia é descrita pela literatura mundial como relevante há mais de quatro décadas,^{4,6,12,13} inclusive sendo associada à ocorrência de surtos epidêmicos de doença ictero-hemorrágica e elevada prevalência de hepatopatias crônicas e hepatocarcinoma.^{6,8,10,31-34}

Em setembro de 1989, foi implantado um programa de intervenção centrado na vacinação universal contra hepatite B¹⁴ na região. A presente pesquisa não se propôs a estimar a eficácia da vacina contra a hepatite B na região, e sim determinar mudanças na prevalência de marcadores de infecção pelo VHB, avaliando o desempenho da vacinação na redução dessas taxas nos grupos-alvo, onze anos depois de estabelecido o programa. Trata-se de uma metodologia de aplicação direta e de baixo custo, empregada com sucesso em estudos da mesma natureza.¹⁷

A importância da infecção pelos vírus das hepatites B e D na Amazônia vem sendo descrita na literatura mundial há mais de quatro décadas.

Identificamos uma redução significativa na taxa de prevalência de portadores do AgHBs na comunidade, se comparada às relatadas anteriormente à introdu-

ção da vacina contra hepatite B na região,³ mesmo considerando que a grande maioria dos estudos realizados antes da vacinação tenham sido baseados em amostras de conveniência ou demanda espontânea de pacientes com icterícia. Porém, essa taxa ainda deve ser considerada moderada,²⁶ cerca de três vezes superior à referida para a cidade de São Paulo.³⁵

Antes da introdução da vacina contra hepatite B na região do vale do Purus, as taxas de prevalência do AgHBs em menores de 5 anos variavam entre 18,1%,³ 10,4%⁴ e 3,7%;⁶ e as de prevalência do anti-HBc total, entre 15%⁴ e 32,6%.⁶ A transmissão, nesse grupo etário, parece ter diminuído substancialmente. Desde o início da vacinação, nenhum indivíduo menor de 5 anos apresentou reatividade ao AgHBs; e somente cinco apresentaram o anti-HBc total, provavelmente infectados por transmissão vertical – ou horizontal, de alguma pessoa da sua convivência.

Na faixa de idade dos 5 aos 14 anos, grupo-alvo de vacinação de rotina e de campanhas nacionais, essas taxas dão um salto significativo para 2,7% de portadores do AgHBs e 22,9% de reativos para o anti-HBc total, demonstrando haver transmissão com moderada prevalência de portador crônico do VHB em idade de elevado risco de evolução para formas crônicas de hepatite. Esse grupo, talvez, represente as crianças nascidas de mães portadoras do AgHBs que escaparam ao screening da sorologia do pré-natal, bem como as crianças que não foram vacinadas ou não completaram as doses recomendadas. As taxas de prevalência de marcadores do VHB para o mesmo grupo etário, antes da introdução da vacina, variavam entre 31% e 35% para marcador de contato com o VHB; e para o AgHBs, entre 7,6%,⁴ 10%,³ e 12%.⁶ Entretanto, apesar de o vírus circular entre esse grupo, essas taxas foram reduzidas em, no mínimo, duas vezes. Considerando que essas crianças tenham adquirido o vírus de suas mães ou de pessoas da sua convivência, é de se estimar que poderiam ter sido evitadas mais de mil infecções e 30 a 300 portadores crônicos de 5-14 anos de idade, caso fosse realizada triagem no pré-natal e resgate dos não vacinados ou dos que não completaram o esquema de vacinação.

Entretanto, a prevalência do VHB entre adolescentes e adultos jovens, dos 15 aos 30 anos de idade, revela padrão de moderada a elevada endemicidade, com mais de 70% desses indivíduos apresentando marcadores de contato com o VHB.

Mas esse grupo é heterogêneo. Os indivíduos com mais de 20 anos fazem parte do contingente que não foi alvo do programa de vacinação, e, como já foi demonstrado, talvez não tenham um papel importante como transmissores potenciais, sendo, na sua maioria, não reativos para o anti-HBe. A transmissão acontece, principalmente, entre jovens de 16 anos, que, possivelmente, teriam escapado à rotina do programa de imunizações. Ainda sobre o grupo de mais de 20 anos, não foram encontradas reduções, tanto das taxas de portadores crônicos do AgHBs como nas de marcador de contato com o VHB, em relação às relatadas anteriormente à introdução da vacina: 8% e 62%, respectivamente.⁴ A constatação demonstra que a incidência de novos casos em grupos de idades inferiores pode vir a contribuir para a manutenção da elevada prevalência do VHB entre os adultos jovens da comunidade.

A vacina contra hepatite B revelou ser um excelente recurso para o controle da infecção pelo VHB na população estudada. Todavia, o principal fundamento de um programa de prevenção contra o VHB é a redução do risco de evolução para formas crônicas de infecção – que possam resultar em sequelas irreversíveis –, eliminando a transmissão entre crianças e jovens.²⁰

Um programa de vacinação contra hepatite B, além de cumprir metas de cobertura da população-alvo, deve, em princípio, vigiar grupos de portadores transmissores em potencial, como mães e indivíduos reativos para o antígeno “e” do VHB, oferecendo testagem no acompanhamento pré-natal, programas de vigilância de hepatites agudas e crônicas, vacinação dos contatos suscetíveis e proteção adequada de recém-nascidos de mães reativas para o antígeno de superfície do VHB.

O estudo não identifica transmissão importante entre crianças menores de 5 anos; talvez, porque a transmissão aconteça, com grande intensidade, entre indivíduos muito jovens (5-14 anos) sob risco moderado de evolução para doenças crônicas do fígado.

Considerando que o vírus da hepatite Delta esteve presente em 30% dos indivíduos com reatividade para o AgHBs e mostrou forte associação com níveis séricos de ALT elevados, está comprovado o importante papel do VHD na manutenção de um alto risco de evolução para formas crônicas e ocorrência de hepatite aguda viral nessa população.

Na zona rural do Município de Lábrea, a situação mostrou-se distinta, com taxas de infecção pelo VHB mais elevadas, possivelmente devido a um impacto menor da vacinação. Assim, o desenvolvimento de estudos semelhantes e a intensificação do programa de controle da hepatite B devem ser conduzidos entre a população ribeirinha, haja vista o meio rural ser o responsável pelo maior fluxo migratório para a cidade de Lábrea.

O estudo revela que a exposição à vacina reduziu, significativamente, a taxa de portadores crônicos do AgHBs na comunidade, mesmo que tenham sido identificadas falhas na proteção de indivíduos suscetíveis. O que faz acreditar que, em curto prazo de tempo, a transmissão do VHB e do VHD possa ser interrompida na região.

Agradecimentos

Agradecemos à Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio do Projeto Vigisus, o financiamento deste estudo, bem como o seu incentivo mais amplo à produção científica nacional; à Prefeitura do Município de Lábrea, Estado do Amazonas, pelo apoio logístico; aos funcionários da Funasa lotados no Município; à população local, pelo carinho com que recebeu os pesquisadores, ressaltando que nenhuma das famílias visitadas recusou-se a participar; especialmente ao amigo Rodiclide Rodrigues, pelas muitas ocasiões em que nos aliviou a fome e a sede durante a pesquisa de campo; e à Pastoral da Criança em Lábrea, pelo apoio à divulgação do nosso trabalho e da sua importância na comunidade.

Referências bibliográficas

1. Maynard JE. Hepatitis B global importance and need for control. *Vaccine* 1990;8:518-520.
2. World Health Organization. Prevention and control of hepatitis B in the community. *Communicable Disease Series WHO* 1996;1:17-26.
3. Alecrim WD, Marreiros LS, Alecrim MGC, Miranda Santos IKE. Inquérito sobre presença de HBsAg em habitantes da Lábrea-Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1986;19:58-59.
4. Bensabath G, Hadler SC, Soares MPC, Fields H, Maynard JE. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon Basin. *Bulletin of the Pan-American Health Organization* 1987;21:16-27.
5. Braga WSM, Brasil LM, Panula M, Carvalho JAB. Epidemiological aspects of hepatitis B virus (HBV) infection in children, Beruri, Amazonas. *Acta Hepatologica* 1991;1:23.
6. Fonseca JCF. Epidemiologia das hepatites B e Delta na região amazônica. *Skopia* 1988;23:28-32.
7. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Souza RAB, Braga WSM. The Occurrence of increased rates of HAV, HBV and HDV infection in a isolated village, Ipixuna, Amazonas, Brazil. *Hepatology* 1994;19:63I.
8. 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. *Journal of the American Medical Association* 1987;258:479-483.
9. 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;19:63I.
10. 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. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1988;82:469-471.
11. Gayotto ICC. Hepatitis Delta in South America and specially in the Amazon Region, In: Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M, editors. *The Hepatitis Delta Virus*. USA, 1991. p.123-135.
12. Cabezas C, Ramos E, Sanches J, Cobos M, Watts D, Callanan J, Gotuzzo E. High prevalence of infection with hepatitis B and Delta in the children of Huanta-Ayacucho (Peru). In: *Abstract of IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1996, Italy. p.118.
13. Mendez M, Arce M, Kruger HP, Sanches SA. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Peru. *Bulletin of the Pan-American Health Organization* 1989;106:127-138.
14. Juarez E, Amaral C, Pinheiro E, Biellik R. Hepatitis B and Delta vaccination program in the western region of Brazil. In: Gerin JL, Purcell RH, Rizzetto M, editors. *The Hepatitis Delta Virus*. USA, 1989. p.343-349.

15. Fortuin M, Chotard J, Jack A, Maine N, Mendy M, Hall AJ, Inskip H, George M, Whittle H. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian Expanded Programme of Immunization. *Lancet* 1993;341:1129-1131.
16. Hall AJ, Inskip HM, Loik F, Chotard J, Jawara M, Vall Mayans M, Greenwood BM, Whittle H, Njie ABH, Cham K, Bosch X, Muir CS. Hepatitis B vaccine in the Expanded Program on Immunization: The Gambian experience. *Lancet* 1989;i:1057-1059.
17. Hall AJ. Evaluation of hepatitis B immunization in the Gambia and other developing countries. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. *Viral Hepatitis and Liver Diseases*. Italy, 1997. p.684-685.
18. Harpaz R, MacMahon BJ, Margolis HS, Shapiro CN, Havron D, Carpenter G, Bulkow LR, Wainwright RB. Elimination of New Chronic Hepatitis B Virus Infections: Results of the Alaska Immunization Program. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181:413-418.
19. International symposium on Viral Hepatitis and liver Disease. Rome, Hsu HM, Lu JCF, Lee SC, Chang PY, Chen DS, Sung JL. The Protective efficacy of a mass immunization program against hepatitis B: a population-based study (Abstract). Abstract of the IX Triennial C251, 1996.
20. Kane MA. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13(Suppl 1): S47-S49.
21. Chen DS, Hsu HM, Chang MH, Sung JL. The Hepatitis Control Committee. Hepatitis B vaccine status report on long-term efficacy. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. *Viral Hepatitis and Liver Diseases*. Italy, 1997. p.635-637.
22. Braga WSM, Brasil LM, Castilho MC, Botelho RA, Carapeços GM, Borborema CAT, Fonseca JCF. Surveillance of icteric syndromes – a study of the impact of hepatitis B vaccine in hiperendemic population. *Revista de Gastroenterología de México* 1994;59(2):107.
23. Braga WSM, Melo HO, Cossate MDB, Castilho MC, Souza RAB, Brasil LM, Fonseca JCF. Prevalência de marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e Delta em população assintomática: estudo do impacto do uso da vacina contra hepatite B em áreas hiperendêmicas, Itamarati-Amazonas, Vale do rio Juruá. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998;31:31.
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico de 1996. Rio de Janeiro: IBGE, 1997.
25. Dean AG, Burton AH, Dicker RC. Epi-info: a word processing, database and statistics program for epidemiology [computer program]. Version 2. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
26. Souto FJD. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. *GED Gastrenterologia Endoscópica Digestiva* 1999;18(4):143-150.
27. Chanteau S, Sechan Y, Moulié-Pelat JP, Luquiaud P, Spiegel A, Boutin JP, Roux JE. The Blackfly *Simulium buissoni* and infection by hepatitis B virus on a holoendemic island of the Marquesas archipelago in French Polynesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993;48:763-770.
28. Abdool Karin SS, Coovadia HM, Windsor IM, Thejpal R, Van den Ende J, Fouche A. The Prevalence and transmission of hepatitis B virus infection in urban, rural and institutionalized black children of Natal/KwaZulu, South Africa. *International Journal of Epidemiology* 1988;17:168-173.
29. Brasil LM, Braga WSM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JCF. The Prevalence of hepatitis B virus (HBV) markers within household in the state of Amazonas, Brazil. *Hepatology* 1994;19:4511.
30. Chen DS. From Hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993;262:369-370.
31. Buitrago B, Popper H, Hadler SC, Thung SN, Gerber MA, Purcell RH, Maynard JE. Specific histologic features of Santa Marta Hepatitis: a severe form of Hepatitis delta-virus infection in Northern South America. *Hepatology* 1986;6:1285-1291.
32. Casey JL, Niri GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, Watts DM, Hyams KC, Gerin JL. Hepatitis B Virus (HBV)/Hepatitis D Virus (HDV) co-infection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: The Role of HDV Genotype III and HBV Genotype F. *The Journal of Infectious Diseases* 1996;174:920-926.
33. Hadler SC, Monzon M, Ponzetto A, Anzola E, Rivero D, Mondolfi A, Bracho A, Francis DP, Geber MA, Thung S, Gerin J, Maynard JE, Popper H, Purcell RH. Delta virus infection and severe hepatitis: an epidemic in Yucpa Indians of Venezuela. *Annals of Internal Medicine* 1984;100:339-344.
34. Torres JR, Mondolfi A. Protected outbreak of severe Delta Hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the upper Orinoco Basin. *Reviews of Infectious Diseases* 1991;13:52-55.
35. Focaccia R, Conceição OJG, Sette Jr H, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, Lomar AV, Lorenço R, Souza FV, Kiffer CR, Santos EB, Gonzales MP, Sães-Alquézar A, Riscal JR, Fisher D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 1998;2(6):269-284.