

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

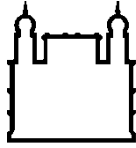
Análise da soroprevalência da hepatite A em povoados de
Tocantinópolis e índios Apinajé em Tocantins – Brasil

por

Guilherme de Macêdo Oliveira

RIO DE JANEIRO

Maio/2013



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Medicina Tropical

GUILHERME DE MACÊDO OLIVEIRA

Análise da soroprevalência da hepatite A em povoados de Tocantinópolis e índios Apinajé em Tocantins – Brasil

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz – IOC da Fundação Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Ciências.

Orientador (a): Prof. Dra. Vanessa Salete de Paula

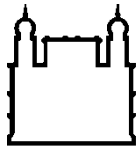
RIO DE JANEIRO

Maio/2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Guilherme MO, Macedo Oliveira.

1.Saúde Pública. 2.Saúde de populações especiais. 3.Virologia. 4.Hepatite A. 4. Saúde Indígena. 5. Doenças Hepáticas de repercussão sistêmica.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: GUILHERME DE MACÊDO OLIVEIRA

**Análise da soroprevalência da hepatite A em povoados de
Tocantinópolis e índios Apinajé em Tocantins – Brasil**

ORIENTADOR: Dra. Vanessa Salete de Paula

EXAMINADORES:

Dr. Filipe Carvalho Costa - Presidente

Dra. Livia Melo Villar

Dra. Luciane Almeida Amado

Dra. Alessandra Rodrigues de Mendonça Favacho

Dr. Adilson José de Almeida

DATA DA DEFESA: 16 de maio de 2013

RIO DE JANEIRO

2013

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia – IOC/FIOCRUZ – Rio de Janeiro/RJ sob orientação da Dra Vanessa Salette de Paula.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos nativos brasileiros que regaram este solo com seu sangue, aos negros que regaram com seu suor, aos europeus e orientais que regaram com sua astúcia e àqueles que orientam sua vida em busca da verdade e da ciência, não cedendo suas vidas aos encantos da limitada cognição humana. Dedico aos que se sacrificam por empatia para com os que sofrem e aos que morrem na luta sem sentir o sabor da vitória, àqueles que entendem a inconsistência de se fazer apologia às causas antagônicas que na sua essência levam ao relativismo e ao paradoxo social, percebem a fatalidade disto e a denunciam sem medo das críticas e seguem seu caminho.

Dedico a aqueles que se regozijam com a alegria justa das pessoas, aos que se alegram com conquistas honestas, dedico aos fracos, aos perdedores, aos doentes, aos pobres e aos que não chegaram até aqui, pois aos demais, muitos já se dedicam, a aqueles que perdoam e ajudam com um sorriso estampado no rosto, independente do desafio ou das limitações do outro. Dedico aos que enxergam a consequência de seus erros, se arrependem e se esforçam para mudar, dedico aos que amam a humanidade e têm esperança de que ela viva de forma coerente e pacífica.

Dedico este trabalho àqueles que fizeram parte da minha compreensão sobre os conceitos por detrás dos expostos acima, estes são minha família independente da consanguinidade, a eles eu devo a realização deste trabalho e desde já lhes presto minha homenagem por serem humanos exemplares.

AGRADECIMENTOS

- À Dra. Vanessa Salete de Paula por me orientar com muita paciência e ter me auxiliado nesta dissertação e principalmente por me orientar nas questões associadas a vida de relacionamento acadêmico, dando-me conselhos que superam os quesitos necessários para que eu seja um bom pesquisador e me ajudando passo a passo em minhas dificuldades cotidianas.
- Ao curso de pós graduação de Medicina Tropical e principalmente ao coordenador Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa que me apresentou ao Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia, suas orientações permitiram que eu me tornasse um médico melhor e mais crítico nos aspectos científicos que tangem a medicina.
- À equipe do laboratório de referência de Hepatites Virais pela colaboração indispensável para realização desta dissertação Helena Medina Cruz, Letícia de Paula Scalioni, Lívia Melo Villar, Elisângela Ferreira da Silva e a Juliana Custódio Miguel.
- Aos colegas do Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia pelo convívio e por todo o aprendizado.
- Ao CNPq pela bolsa de mestrado e aos projetos aprovados que proporcionaram a realização deste trabalho.
- Ao Dr Flavio Milagres pela excelente oportunidade de desenvolver este trabalho e por todo suporte em Tocantinópolis.
- Às instituições que colaboraram com este projeto, a Universidade Federal de Tocantins (UFT), à Secretaria de Saúde de Tocantinópolis/TO, ao Ministério da Saúde através da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e da Fundação Nacional do Índio (FUNAI), ao Centro de Referência de Assistência Social (CRAS) de Tocantinópolis, à Fundação de Medicina Tropical de Tocantins, à Secretaria de Saúde do Estado (SESAU/TO) e ao Distrito Sanitário Especial Indígena de Tocantins (DSEI).
- À minha família, que sustenta o espírito de união e empatia em meu coração, à minha esposa Michele Aparecida da Costa Paula que contribuiu para a descrição, análise gramatical e formatação do meu trabalho, mas principalmente por demonstrar com paciência neste tempo árduo todo o amor existente em nossa relação.
- À todos os nativos e aldeões participantes, aos seus chefes e à toda a população de Tocantinópolis/TO que participou deste estudo, a eles eu devo este trabalho como resposta à confiança que colocaram em nossa equipe.
- Agradeço a todos os estatísticos que fizeram parte da minha formação e contribuíram direta ou indiretamente para meu aprendizado, entre eles o Dr. Saint Clair, o Dr. Basílio e o Dr. Pedro Cabello pelo vigor científico que nos atraí à pesquisa.
- Agradeço aos colaboradores anônimos e a Deus, por tornar possível nossa existência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.2.1: Microscopia eletrônica da cepa HAS-15 do HAV.....	03
Figura 1.3.1: Estrutura genômica do vírus da hepatite A.....	04
Figura 1.4.1: Representação esquemática da replicação do vírus da hepatite A e do processamento proteico em cascata.....	06
Figura 1.7.1: Cronologia das manifestações laboratoriais e clínicas da infecção pelo HAV.....	12
Figura 1.10.1: Média de idade da população suscetível estimada para 2005 para cada uma das 21 regiões do mundo.....	17
Figura 1.10.2: Mapa tabelado dos casos cadastrados no SINAN em 2013, notificados no período entre 2007 e 2013, ampliado na região de Tocantinópolis/TO.....	19
Figura 4.2.1: Pirâmide etária da reserva indígena de Tocantinópolis/TO, 2010.....	25
Figura 4.2.2: Modelo clássico de organização das aldeias Apinajé.....	26
Figura 4.2.3: Área demarcada da reserva indígena Apinajé, Tocantinópolis/TO.....	27
Figura 4.2.4: Área demarcada de reservas indígenas em Tocantins.....	28
Figura 4.2.5: Área demarcada das Aldeias e Povoados, Tocantinópolis/TO.....	29
Figura 4.2.6: Área demarcada das Quadras 18 e 22, Tocantinópolis/TO.....	30
Figura 4.4.1: Complexo de ligação anticorpo-antígeno-conjugado.....	33
Figura 5.2.1: Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária e gênero em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	39
Figura 5.2.2: Boxplot (diagrama em caixa) da idade (em anos) entre os grupos populacionais das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	40
Figura 5.3.1: Distribuição percentual do anti-HAV reagente segundo a faixa etária em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	41
Figura 5.3.2: Boxplot (diagrama em caixa) do resultado anti-HAV por idade em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	42
Figura 5.3.3: Resultado de anti-HAV por faixa etária em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010	43
Figura 5.3.4: Distribuição da amostra de acordo com a localidade, a faixa etária e o gênero.....	44
Figura 5.3.5: Distribuição da população que apresenta anti-HAV reagente por localidade segundo a idade e o gênero.....	45
Figura 5.4.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia da Prata de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	46
Figura 5.5.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Girassol de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	47

Figura 5.6.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Mariazinha de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	48
Figura 5.7.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Riachinho de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	49
Figura 5.8.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Serrinha de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	50
Figura 5.10.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado de Folha Grossa de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	51
Figura 5.11.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado Cacau de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	52
Figura 5.12.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado Mumbuco de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	53
Figura 5.13.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Quadra 18 de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	54
Figura 5.14.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Quadra 22 de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	55
Figura 5.15.1: Resultado anti-HAV entre grupos das aldeias Apinajé povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	56
Figura 5.15.2: Boxplot da relação entre resultado anti-HAV, faixa etária e grupos étnicos de aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	59
Figura 5.15.3: Dispersão da densidade do anti-HAV por idade entre grupos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	60
Figura 5.15.4: Mapa georeferenciado da prevalência do anti-HAV entre as comunidades.....	62
Figura 5.16.1: Árvore categórica feita pelo método CHAID.....	64
Figura 5.17.1: Representação esquemática da Rede Neural por MLP.....	65
Figura 5.17.2: Clusterização usando o mapa de Kohonen (em 3D):.....	65
Figura 5.17.3: Representação do percentual de importância das variáveis na análise de previsão por Rede Neural por MLP.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.6.1: Critérios prognósticos para falência hepática aguda.....	11
Tabela 5.1.1: Amostra da população alvo nas aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.....	38
Tabela 5.3.1: Distribuição da prevalência do anti-HAV de acordo com faixa etária, reserva Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	41
Tabela 5.3.2: Distribuição da prevalência do anti-HAV de acordo com o gênero nas aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	46
Tabela 5.3.3: Distribuição da prevalência do anti-HAV reagente de acordo com a localidade, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	44
Tabela 5.15.1: Distribuição da imunoprevalência acumulada em porcentagem do anti-HAV de acordo com faixa etária no grupo das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	57
Tabela 5.15.2: Distribuição da imunoprevalência estratificada em porcentagem do anti-HAV de acordo com faixa etária no grupo das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	58
Tabela 5.15.2: Distribuição da prevalência do anti-HAV no grupo das aldeias Apinajé de acordo com faixa etária, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	61
Tabela 5.15.3: Distribuição da prevalência do anti-HAV no grupo povoados de acordo com faixa etária, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.....	61
Tabela 5.18.1: Regressão logística, variáveis da equação.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

Akt= Proteína cinase serina/treonina Ba

ALT= Alanina aminotransferase

AST= Aspartato aminotransferase

AUG= códon formado por adenina-uracila-guanina

CD8+= Conjunto de Diferenciação oito positivo

CDC=Center of Disease Control and Prevention (Centro de Controle de Doenças e prevenção)

CEP= Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP= Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CRIEs= Centro de Referência de imunobiológicos especiais

DO= densidade óptica

DSEI= Distrito Sanitário Especial Indígena

FA= Fosfatase alcalina

FHA= falência hepática aguda

FUNAI= Fundação Nacional do Índio

FUNASA= Fundação Nacional de Saúde

γ GT= Gama glutamil transferase

HAV= Vírus da hepatite A

HAVcr-1=Receptor celular do vírus HAV

HBV= Vírus da hepatite B

HCl= Ácido Clorídrico

HCV= Vírus da hepatite C

HDV= Vírus da hepatite D

GB-C= Vírus da hepatite GB-C

HEV= Vírus da hepatite E

HGV= Vírus da hepatite G

HSV= Vírus Herpes Simples

IgA= Imunoglobulina A

IgG= Imunoglobulina G

IgM= Imunoglobulina M

IL-22= Interleucina 22

IRES= Sítio de ligação interna do ribossomo

m7GppG= 7-metil guanosina

NCR= Região não codificante

ORF= Open Reading Frame (Região aberta de leitura)

pH= potencial Hidrogeniônico

PCR=Reação de polimerase em cadeia

RNA= Ácido Ribonucleico

RNA_m= Ácido Ribonucleico mensageiro

RNI= razão normalizada internacional

SESAI= Secretaria Especial de Saúde Indígena

SINAN= Sistema de Informações de Agravos de Notificação

TIM-1= Proteína contendo domínios de mucina e da imunoglobulina V em células T

TGFβ= Fator transformador de crescimento beta

TLMV= TTV-like mini vírus

TO= Tocantins

TReg= Linfócito T Regulador

TTV= Vírus TTV

UV= Ultravioleta

VP= Proteína Viral

WHO= World Health Organization (Organização mundial da saúde)

Análise da soroprevalência da hepatite A em povoados de Tocantinópolis e índios Apinajé em Tocantins – Brasil

Guilherme de Macêdo Oliveira

RESUMO

A hepatite A é uma doença hepática aguda, causada pelo vírus da hepatite A (HAV), um vírus de RNA da família Picornaviridae com transmissão fecal-oral. Atualmente, o Brasil apresenta um padrão de endemicidade intermediária da doença. Normalmente, a doença possui curso autolimitado e é benigna, porém existem formas graves que podem causar insuficiência hepática aguda em 0,01% dos casos. Além de medidas sanitárias, outro método importante de prevenção é a utilização de vacinas inativadas, esta porém só é utilizada na imunização de grupos de risco. É conhecido o elevado risco de infecção pelo HAV em comunidades nativas no mundo, no entanto, poucos trabalhos abordam este tema em comunidades indígenas do Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de hepatite A em aldeias e povoados pertencentes a reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO. Foram analisadas 799 amostras sorológicas para anti-HAV total, sendo 358 indígenas e 441 dos povoados locais, em onze comunidades geograficamente separadas. Para tal, utilizou-se o Kit imunoenzimático comercial da marca Diasorin®. A prevalência total de anti-HAV na população estudada foi de 85,5 %. A localidade que apresentou maior prevalência foi a Aldeia Girassol (95,5%). Observou-se o aumento da prevalência de anti-HAV com o envelhecimento da população, sendo menor a prevalência (32,7%) observada no grupo etário mais jovem (0-2 anos) e maior prevalência (100%) acima dos 40 anos de idade. Observa-se que, entre os indígenas, 84,87% possuem anti-HAV reagente e nos povoados 85,97%, não havendo diferença ao comparar estas prevalências. Observamos que 39% das crianças até 12 anos estão sob risco de adquirir a doença, e até os 5 anos este número sobe para 59%, logo, a população média suscetível à hepatite A é baixa por situar-se entre a faixa de 5 à 14 anos. A reserva Apinajé apresenta prevalência intermediária de anti-HAV, tanto nas aldeias quanto nos povoados. Em relação a tendência de soroconversão de hepatite A, nas aldeias isto ocorre com maior frequência durante a transição da fase pré-escolar para escolar, enquanto que nos povoados este risco se dá entre a fase escolar e a adolescência. A prevalência encontrada em crianças e adolescentes reforça a possibilidade da implementação da vacina contra hepatite A no calendário infantil.

Palavras-chaves: prevalência, hepatite A, indígenas, Apinajé, Tocantinópolis

Seroprevalence analysis of hepatitis A in Tocantinópolis towns and villages of Indians Apinajé from Tocantins - Brazil

Guilherme de Macêdo Oliveira

ABSTRACT

Hepatitis A is an acute liver disease caused by hepatitis A virus (HAV), an RNA virus of the Picornaviridae's family of fecal-oral transmission. Currently Brazil has a pattern of intermediate endemicity of the disease. Usually the disease is self-limited and has a benign course, but there are severe forms that can cause acute liver failure in 0.01% of cases. Besides to sanitary actions, another important method of prevention is to use inactivated vaccines, but this is only used to immunize risk groups in Brazil. In native communities, the risk of HAV infection is high around the world, however, few works address this issue in indigenous communities in Brazil. The objective of this study was to evaluate the prevalence of hepatitis A in villages and towns belonging to Apinajé reservation, Tocantinópolis/TO. For this purpose, 799 serum samples were analyzed for anti-HAV total being 358 from indigenous villages and 441 from local town in eleven geographically separated communities. It was used the commercial immunoenzymatic kit DiaSorin® brand. The overall prevalence of anti-HAV in the population studied was 85.5%. The locality with the highest prevalence was the Girassol Village (95.5%). We observed increased prevalence of anti-HAV with an ascending aging of population, and the lowest prevalence (32.7%) in the younger age group (0-2 years) and a higher prevalence (100%) over 40 years of age. It is observed that among the indigenous people 84.87% have anti-HAV reagent and in the towns 85.97%, with no difference when comparing these prevalences. We observed that 39% of children under 12 years are bound to acquire the disease, and up to 5 years, this prevalence rises to 59%, so the average population susceptible to hepatitis A is low as it is between the ranges of 5 to 14 years old. The reserve Apinajé has intermediate prevalence of anti-HAV, both in villages and in the town. Regarding the trend of seroconversion of hepatitis A in the villages that occurs most frequently during the transition from preschool to school phase, while in the villages this risk occurs between middle childhood and adolescence. The prevalence in children and adolescents strengthens implementation of hepatitis A vaccine included in the childhood schedule could minimize the risks associated with the disease.

Keywords: prevalence, hepatitis A, indian, Apinajé, Tocantinópolis

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
RESUMO.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. Introdução.....	1
1.1. Histórico da hepatite A.....	1
1.2. Biologia do vírus da hepatite A.....	2
1.3. Genoma Viral.....	3
1.4. Replicação viral.....	4
1.5. Patogênese viral.....	7
1.6. Características clínicas da doença.....	8
1.7. Diagnóstico da hepatite A.....	11
1.8. Prevenção.....	13
1.9. A vacina.....	13
1.9.1. Características epidemiológicas da vacinação.....	14
1.10. Epidemiologia da hepatite A.....	16
1.11. Hepatite A em comunidades nativas do mundo.....	20
1.12. Hepatite A em populações indígenas brasileiras.....	21
2. Justificativa.....	22
3. Objetivos.....	23
3.1. Objetivo geral.....	23
3.2. Objetivos específicos.....	23
4. Materiais e métodos.....	24
4.1. Tipo de estudo.....	24
4.2. População e local de estudo.....	24
4.3. Fluxo das amostras.....	32
4.4. Ensaio Imunoenzimático.....	32
4.4.1. Princípio e execução do teste ELISA.....	33
4.5. Aspectos éticos.....	34
4.6. Análise estatística.....	34
4.7. Busca de dados para revisão da literatura.....	37
	XV

5. Resultados.....	38
5.1. Análise geral das amostras.....	38
5.2. Análise de distribuição de frequências totais por faixa etária e gênero.....	39
5.3. Frequência de anti-HAV total segundo a faixa etária e gênero.....	40
5.4. Aldeia da Prata.....	46
5.5. Aldeia Girassol.....	47
5.6. Aldeia Mariazinha.....	48
5.7. Aldeia Riachinho.....	49
5.8. Aldeia Serrinha.....	50
5.9. Fazenda Bela Vista.....	51
5.10. Folha Grossa.....	51
5.11. Povoado Cacau.....	52
5.12. Povoado Mumbuco.....	53
5.13. Quadra 18.....	54
5.14. Quadra 22.....	55
5.15. Análise comparativa entre as aldeias indígenas e os povoados locais.....	56
5.16. Análise da árvore categórica.....	63
5.17. Análise através das redes neurais.....	64
5.18. Análise de regressão logística binária.....	66
5.19. Revisão da literatura.....	67
6. Discussão.....	68
7. Conclusões.....	78
8. Referências.....	79
9. Anexos.....	92
9.1. Folha de aprovação da Secretaria Municipal de Saúde de Tocantinópolis.....	92
9.2. Relatório de saída da análise das Redes Neurais Artificiais.....	93
9.3. Relatório de saída da análise da Rede Neural por Clustterização de Kohenen.....	96
9.4. Relatório de saída da análise de Regressão Logística.....	105
9.5. Tabela de revisão de literatura.....	107
9.6. Mapa gerado pelo georeferenciamento.....	108

1. Introdução

1.1. Histórico da hepatite A

Os primeiros relatos de icterícia foram feitos pelos chineses há cerca de 5.000 anos atrás, além destes, surtos na Babilônia precedem 2.500 anos e por volta do século quinto antes de Cristo casos de icterícia são descritos no Talmude, principal livro do judaísmo. Hipócrates, 300 anos antes de Cristo, sugere a natureza infecciosa e hepática da icterícia, contudo, a correlação da transmissão por contato só foi reconhecida no século VIII pelo Papa Zacharias, que orientava a quarentena dos pacientes ictericos. Por muitos séculos, quadros de icterícia eram diagnosticados de forma sistematizada pela sua origem na obstrução dos ductos biliares e na hepatite necro-inflamatória, contudo o padrão de dispersão em surtos, como em acampamentos militares entre os séculos XVII e XVIII, sugerem sua origem infecciosa (Fonseca, 2010).

Surtos de icterícia ocorridos entre os séculos XVIII e XIX possuíam desfecho obscuro devido à ampla gama de diagnósticos diferenciais como leptospirose, febre amarela, toxoplasmose e doenças obstrutivas, que não possuíam testes para caracterizar o agente etiológico da doença (Martin, 1917).

Em 1885 foi descrito um surto de icterícia em trabalhadores de um estaleiro que receberam vacinas preparadas com plasma humano, caracterizando um padrão de contágio parenteral, após este episódio o patógeno transmissor da icterícia foi determinado como um agente não bacteriano filtrável (Zuckerman, 1983).

A associação entre icterícia hepática e a origem viral da doença começou a ser estabelecida em 1908, porém somente no período da Segunda Guerra Mundial foram realizados estudos experimentais em humanos que distinguiram as hepatites de transmissão fecal-oral (hepatite A) e parenteral (hepatite B) (Voeght, 1942; MacCallum & Bradley, 1944; Neefe et al., 1945).

A partir de estudos feitos em *Staten Island*, Nova York, em crianças portadoras de necessidades especiais internadas na instituição estadual *Willowbrook*, foram caracterizadas as cepas MS-2 da hepatite B e MS-1 da hepatite A (Krugman et al., 1967). A cepa MS-1 foi inoculada em humanos em um experimento em 1970 (Boggs et al., 1970).

A primeira identificação do vírus em conteúdo fecal por microscopia eletrônica revelou partículas virais de aproximadamente 27nm de diâmetro e correlação sorológica direta com antígeno viral (Feinstone et al., 1973). A adaptação do vírus da hepatite A (HAV) para cultura celular foi realizada em 1979, ampliando o espectro de estudo sobre a doença e permitindo o desenvolvimento de vacinas (Frösner et al., 1979).

Concomitante aos estudos sobre o HAV, foram descritos progressivamente outros vírus e agentes etiológicos das icterícias hepáticas infecciosas como o HBV, HEV, HCV, HDV, HGV, HSV, TTV e TLMV, vírus das hepatites GB-C, vírus Sanban, vírus Yonban, vírus SEM, entre outros, ampliando assim o espectro de diagnóstico diferencial das hepatites virais (Reyes et al., 1990; Rizzetto, 1990; Lampe et al., 1997; Nishizawa et al., 1997; Niel et al., 2000; Yeh et al., 2002).

1.2. Biologia do vírus da hepatite A

O vírus causador da hepatite A, antes de ser classificado como *Hepatovírus*, foi denominado enterovírus 72 da família *Picornaviridae*. Atualmente esta família também inclui o rhinovírus humano e os demais enterovírus. As principais características que distinguem o HAV dos demais enterovírus são: presença de genes com poucas sequências nucleotídicas e transcricionais homólogas, a maior estabilidade da partícula em diferentes temperaturas e pH ácido, a resistência às imunoglobulinas anti-enterovirais e às drogas que inativam os demais picornavírus e a presença de um único sorotipo. Essas características tornam o HAV o único vírus do gênero *Hepatovírus* da família *Picornaviridae*, apresentando replicação lenta e ausência de efeito citopático em cultura celular, onde também induz mutações em fibroblastos, que permitem sua proliferação mais rápida (Provost et al., 1988).

O HAV é um vírus não envelopado com capsídeo de simetria icosaédrica de 27 à 32nm de diâmetro (Figura 1.2.1) que possui proteínas no capsídeo que protegem o RNA genômico (Miller, 1997). É resistente à temperatura de 60°C por 1 hora e ao pH 1.0 à 38°C por 90min, porém é inativado por hipoclorito de sódio (3 à 10mg/ml por 5 à 10min), formalina (0,02% à 37°C por 72h ou 3% por 5min), glutaraldeído (1% por 30min), permanganato de potássio (3% por 5min), aminoquartenários com ácido clorídrico (23% por 1h), autoclavagem (à 121°C por 20min) e radiação ultra-violeta (1.1 watts com 0,9 cm de profundidade por 1min) (Provost et al., 1975).

Apesar da diferenciação por genótipos, o HAV não apresenta variações detectáveis pela sorologia sobre os sítios de neutralização (WHO, 2000). Do ponto de vista fisiopatológico, o HAV não é citopático em cultura celular e o dano tecidual é causado principalmente pela resposta imune celular (Koff, 1998).

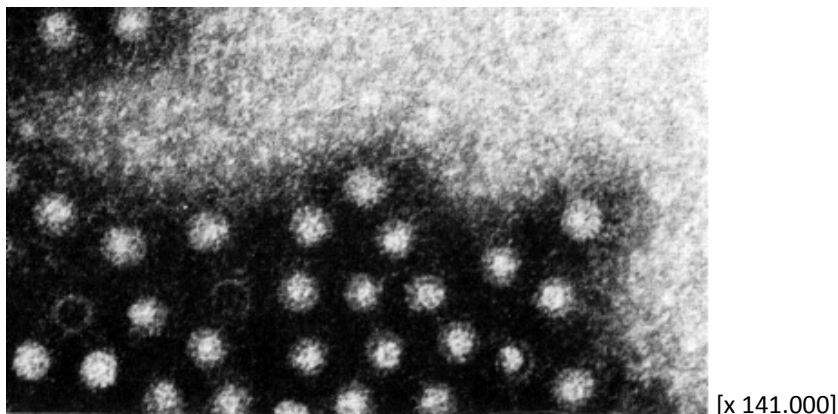


Figura 1.2.1: Microscopia eletrônica da cepa HAS-15 do HAV; Fonte: Wheeler, 1986

1.3. Genoma Viral

O HAV possui RNA de fita simples de polaridade positiva com 7.5 kb (7478 nucleotídeos). Com uma região conservada não codificante 5' (5'NC) ligada covalentemente a uma proteína viral de VPg de 2.5 kb, precedente à estrutura de leitura aberta que codifica a poliproteína com 3 regiões funcionais P1, P2 e P3. Essas são seguidas pela região 3' não codificante (3'NC), que apresenta uma cauda poliadenilada com 40 a 80 nucleotídeos (Gust et al., 1983; Rueckert et al., 1984; Melnick, 1992; Nuesch et al., 1993). Apresenta uma fase de leitura aberta (ORF) que é traduzida em um precursor polipeptídico com 6681 pb, e clivado por proteínas virais. A região gênica P1 codifica os polipeptídeos estruturais das subunidades proteicas do capsídeo viral VP1, VP2 e VP3 e o suposto VP4, enquanto as proteínas não estruturais 2A, 2B e 2C são codificadas por P2. P3 codifica as proteínas 3A, 3B ou VPg (iniciador que se liga ao RNA viral), 3C (proteínase) e 3D (polimerase), todas estas associadas com a replicação viral (Figura 1.3.1) (Weitz et al., 1986).

A sequência nucleotídica da região 5' NC (NCR) com seus 734 nucleotídeos, VP3/VP1 e VP1/P2A proporcionam regiões de diferenciação e genotipagem das cepas selvagens do HAV por serem mais conservadas (Robertson et al., 1991, 1992 e 2000), onde 6 genótipos são diferenciáveis: I, II e III com subgenótipos A e B relacionados a infecção humana, e o IV, V, VI associado aos símios (Lu et al., 2004; Cristina & Costa-Mattioli, 2007).

Os dois domínios iniciais participam do controle de iniciação da tradução entre os primeiros 95 nucleotídeos, nos quatro domínios seguintes, entre os nucleotídeos 155 e 734, existe, no quarto domínio um sítio de ligação interna do ribossomo (IRES) direciona a tradução da ORF e o terceiro domínio atua na replicação viral (Andino et al., 1993).

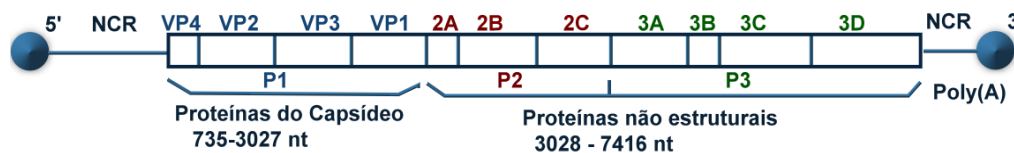


Figura 1.3.1: Estrutura genômica do vírus da hepatite A. Fonte: Hussain, 2011; Adaptado de Totsuka, 1999.

Sabe-se que o HAV pode circular entre espécies de primatas não-humanos do velho mundo (Robertson, 2001). Analisando a sequência genômica da região de junção VP1/P2A observa-se que várias espécies de símios do velho mundo apresentam os genótipos IV, V, VI (Robertson et al., 1992; Ching et al., 2002). A transmissão do HAV entre primatas e humanos tem sido observada (Hillis, 1961), e existe evidência da transmissão cruzada entre humanos e o macaco-da-noite (*Aotus trivigatus*) um primata do novo mundo (LeDuc et al., 1983).

1.4. Replicação viral

A replicação dos vírus da família *Picornaviridae* segue uma estratégia comum a todos os picornavírus líticos constituídos por RNA de fita simples de sentido positivo. Em geral os picornavírus completam um ciclo de replicação entre 8 a 12 horas, contudo o HAV pode levar de 12 a 24 horas após a infecção para iniciar a replicação, levando de 3 a 9 dias para lisar as células infectadas (Siegl, 1993).

Receptores HAVcr-1 reconhecem e adsorvem o vírus na membrana celular, com a perda do capsídeo e liberação do genoma no citoplasma. O RNA é reconhecido, liga-se ao ribossomos 40s em IRES e inicia a tradução das poliproteínas virais (Locarnini, 1997).

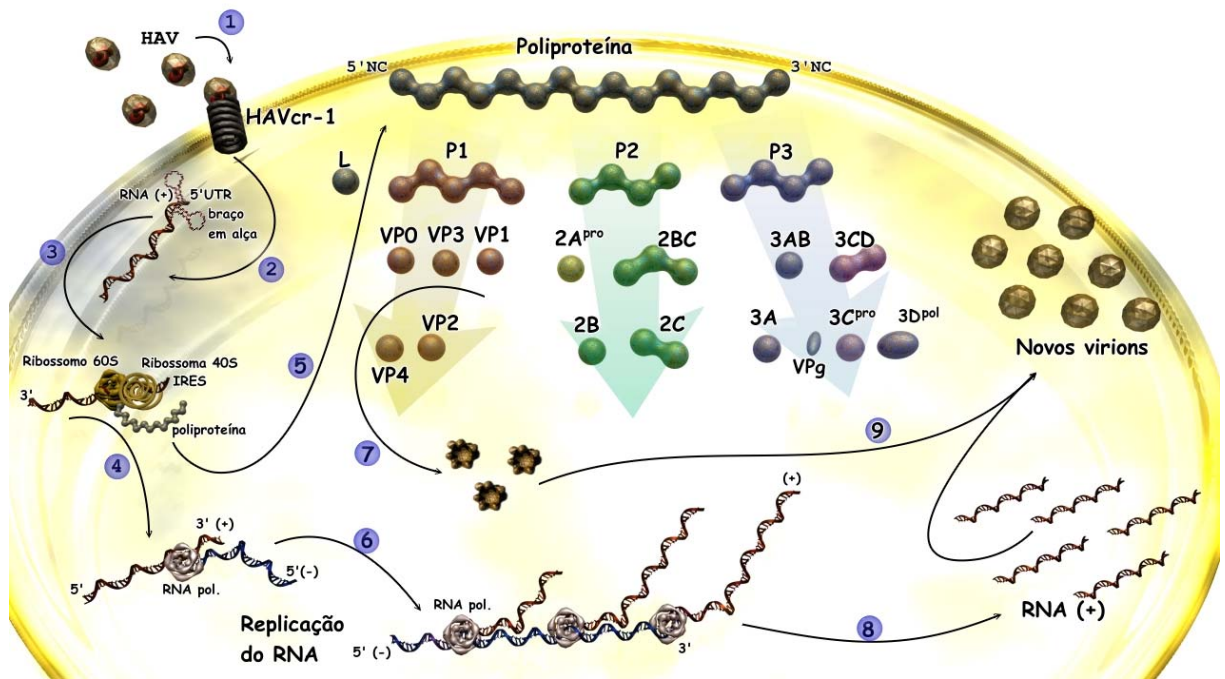
Normalmente todo mRNA citoplasmático possui na região 5' terminal uma estrutura Cap 7-metil guanossina (m7GppG), que se liga a fatores de iniciação denominados eIF4E que são parte de um grande complexo, eIF4F que inclui a eIF4A (uma RNA helicase) e eIF4G (que atua como uma proteína estruturante). Este complexo funciona como uma ponte entre o mRNA e a unidade 40S do ribossoma, que migram através da fita do mRNA até o códon AUG no qual ocorre o encontro do ribossomo 60S e os fatores de iniciação são liberados, a este processo chama-se capeamento (Belsham, 2009).

Os picornavírus iniciam a translação de uma maneira independente do Cap devido a ausência do m7GppG. O início deste processo só é possível porque o RNA do HAV contém um IRES composto por estruturas de RNA em alça no 5`NCR que permite esta ligação, a seguir, a região codificante é traduzida em uma única poliproteína, que é processada para produzir as proteínas precursoras virais. Entre elas estão proteinases que quebram as proteínas do hospedeiro responsáveis pela translação dependente do Cap, impedindo a transcrição celular e o tráfico núcleo- citoplasmático (Chase & Semler, 2012).

Contudo o HAV necessita que o complexo de iniciação de translação eIF4F - constituída por eIF4E, eIF4G e eIF4A - permaneça intacto para que o IRES funcione, acredita-se que eIF4F é necessário para mudar a conformação do eIF4G (Belsham, 2009).

Logo se inicia a síntese do RNA complementar intermediário (polaridade negativa), que atua como molde para formação das fitas de polaridade positiva realizada no retículo endoplasmático liso por proteínas não estruturais produzidas pelo vírus. Ambos os processos são catalisados por uma RNA polimerase RNA dependente, denominada 3D, e ocorrem na seguinte sequência: 3D gera a proteína iniciadora do processo de uridililação denominada VPg-pU-pU, após isto, a cauda poli A 3' serve como sítio de iniciação para a síntese da fita negativa do RNA. As fitas de polaridade positiva são empacotadas nos vírion ou atuam como moldes para produção de proteínas virais. Uma única fita de RNA de polaridade negativa pode servir para produzir várias fitas de polaridade positiva. Além da proteína 3D, outras proteínas atuam neste processo. Análises genéticas indicam que as proteínas 2B, 2C e 3AB participam na síntese do RNA (Andino et al., 1999). A Figura 1.4.1 esquematiza este processo de replicação e produção de proteínas, com suas respectivas funções.

Progressivamente, as proteínas VP formam a estrutura icosaédrica do capsídeo que abrigará o RNA viral sintetizado, terminando o ciclo com o encapsulamento do genoma, acúmulo do vírus no citoplasma e lise celular (Kusov et al., 2005).



Legenda:

- 1- Ligação do vírus ao receptor
- 2- Entrada do RNA viral no citoplasma
- 3- Ligação do RNA ao ribossomo
- 4- Translação e Replicação do RNA (+) para (-)
- 5- Tradução e formação da poliproteína
- 6- Replicação do RNA (-) para (+)
- 7- Formação do capsídeo viral
- 8- Liberação da nova fita de RNA (+)
- 9- Empacotamento do RNA no capsídeo

Proteínas

VP, VP3, VP1,
VP4 e VP2:

2A^{pro}

2BC

3AB

3CD

2B

2C

3C^{pro}

3D^{pol}

L

Ação

Proteínas do capsídeo

Montagem das partículas

Entrada do vírus na célula

Desliga a translação do hospedeiro

Replicação do RNA

Associado à membrana

Estimula 3D e 3CD

Processamento de proteínas

Replicação do RNA

Estimulação de uridililação do VPg

Altera a permeabilidade da membrana

Amplificação do RNA

NTPase

Formação de vesícula

Resistência ao HCl-Guanidina

Processamento da proteína viral

Quebra de proteínas do hospedeiro

Ligação e replicação ao RNA

Uridililação do VPg

RNA polimerase

Ligação ao RNA

Desligamento da translação em aphthovírus

Figura 1.4.1: Representação esquemática da replicação do vírus da hepatite A e do processamento proteico em cascata. Adaptado de Andino et al., 1999 e Bedard, 2004, por Oliveira, G.M. 2013.

1.5. Patogênese viral

A principal forma de infecção natural pelo HAV ocorre através da ingestão de alimentos e água contaminados com fezes contendo o vírus. Após a ingestão, o vírus é absorvido no intestino, podendo chegar aos hepatócitos via circulação sistêmica, nos quais ocorrerá sua replicação. Em contrapartida, a imunofluorescência indireta no epitélio gastrointestinal e a detecção do vírus nas tonsilas e saliva logo após seu aparecimento no sangue sugerem que a replicação inicial pode ocorrer também fora dos hepatócitos, isto é, na orofaringe e glândulas salivares (Cohen et al., 1989; Asher et al., 1995; Blank et al., 2000, Amado et al., 2008).

A concentração do HAV no soro pode variar de 10^2 a 10^5 vírions/mL, enquanto que nas fezes é de 10^9 vírions/mL (Cohen et al., 1989; Bower et al., 2000; Sanchez et al., 2006; de Paula, 2012).

Em células hepáticas, o HAV é capturado diretamente por receptores glicoproteicos denominados HAVcr-1, além disto, em hepatócitos, sugere-se que o vírus ligado à IgA possui maior facilidade para penetrar na célula. Este complexo antígeno-anticorpo se liga a asialoglicoproteína, entra na célula, se multiplica e é liberado através da membrana apical (Dotzauer et al., 2000; Silberstein et al., 2009).

Após o ciclo hepático, o HAV chega ao trato intestinal através da bile sendo eliminado pelas fezes dos indivíduos infectados, ao mesmo tempo em que ocorre a viremia. Esta é detectada por PCR uma a duas semanas após a exposição e persiste por todo o período de elevação das enzimas hepáticas, durando em média 95 dias, podendo atingir até 490 dias após a infecção (Margolis et al., 1988; Lemon, 1994; Bower et al., 2000; Brundage & Fitzpatrick, 2006; Nainan et al., 2006; de Paula, 2012).

A resposta humoral anti-HAV consiste na produção de anticorpos IgM, IgG e IgA e ocorre antes do aparecimento dos sintomas. IgM anti-HAV é detectável quando os pacientes se tornam sintomáticos, aumenta durante a infecção aguda e desaparecem com 3 meses após o aparecimento inicial dos sintomas (Kiyohara et al., 2009). Os anticorpos IgG e IgA aparecem após 2 dias do surgimento dos sintomas e são detectados por testes imunoenzimáticos (Lemon et al., 1985; Stapleton, 1999). A resposta específica de IgM anti-HAV é limitada pela infecção inicial, exceto em casos raros e se transforma em um marcador útil da doença. O aparecimento do IgM estimula a produção de anticorpos IgG, que conferem imunidade duradoura para uma reinfecção pelo HAV.

A combinação de anticorpos anti-HAV IgM e anticorpos totais anti-HAV (IgG, IgM e IgA) diferencia a infecção atual da passada (Brundage & Fitzpatrick, 2006).

O mecanismo patogênico da lesão hepática ocorre principalmente devido a produção de clones CD8+ com atividade citotóxica autóloga com liberação de interferon- γ (Fleischer et al., 1990; Hussain et al., 2011). Além disto, a ligação do vírus a receptores HAVcr-1 de linfócitos T bloqueiam a fosforilação de Akt suprimindo a ativação de linfócitos T regulatórios, de modo que a não supressão desses linfócitos reduz a lesão hepática devido aos baixos níveis de TGF- β (fator transformador de crescimento-beta), altos níveis de IL-22 (interleucina-22) e o baixo recrutamento de leucócitos (Manangeeswaran et al., 2012).

1.6. Características clínicas da doença

A hepatite A é uma doença de notificação compulsória desde dezembro de 2003. A maioria das pessoas que adquire o HAV não apresenta sintomas, contudo o risco de apresentar sintomas é diretamente proporcional ao avanço da idade (Armstrong et al, 2002). Assim, muito raramente menores de 5 anos apresentam insuficiência hepática, porém a hepatite A pode ser debilitante em adultos (Ministério da Saúde, 2008, 2009).

A principal forma de transmissão do HAV é a via fecal-oral através do contato pessoa-pessoa ou pela ingestão de água e alimentos contaminados, sendo incomum a forma de transmissão parenteral. O vírion se mantém infeccioso por semanas em alimentos congelados, em lodos e na água, e pode se manter detectável em material fecal de 12 semanas até 10 meses, determinando um aumento da susceptibilidade a surtos (McCaustland et al., 1982; Niu et al., 1992; Koff, 1998; Rzezutka et al., 2004; Sincero et al., 2006).

Em áreas pouco endêmicas, a doença ocorre principalmente: nos adolescentes e adultos pertencentes a grupos de risco, homossexuais e usuários de drogas injetáveis; por casos importados, pela transmissão por parte de viajantes de um país com alta endemia; ou por surtos ocasionais, causados por água, alimentos incidentalmente contaminados e contato pessoa-pessoa (Merritt et al., 1999; Nenonen et al., 2006; Villar² et al., 2002; Chironna et al., 2004). Um estudo que compara a variação da infecção pelo HAV com a variação sazonal, demonstra uma maior incidência nos meses de maior índice pluviométrico (Villar¹ et al., 2002.)

O período de incubação varia entre 15 e 45 dias (média de 30 dias), com período de transmissibilidade que se estende da segunda semana pós-infecção – antes do início dos sintomas – até o final da segunda semana de doença. Apenas os indivíduos com ausência de anti-HAV IgG se tornam susceptíveis à infecção, isto significa que a infecção prévia ou vacinação conferem imunidade duradoura (Brundage & Fitzpatrick, 2006).

O período prodrômico ou pré-ictérico da hepatite aguda ocorre logo após o período de incubação, tende a durar uma semana, e o doente pode apresentar anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, febre baixa, cefaléia com ou sem fotofobia, astenia, fadiga, aversão ao paladar ou olfato, mialgia, desconforto em hipocôndrio, artralgias, urticárias e exantema papular ou máculo-papular (Pereira & Gonçalves, 2003; Mackinney-Novelo et al., 2012).

O período ictérico é precedido por cerca de 3 dias de colúria e dura em média 5 semanas. Neste período ocorre diminuição dos sintomas prodrômicos, observa-se hepatomegalia dolorosa, hipocolia fecal e prurido, podendo ocorrer esplenomegalia.

Na convalescência, a icterícia desaparece e há normalização dos exames laboratoriais, porém a astenia pode persistir por vários meses. Não existe forma crônica da hepatite A, porém, há possibilidade de formas prolongadas e recorrentes com manutenção das aminotransferases e IgM (Cuthbert, 2001; Mackinney-Novelo et al., 2012).

Normalmente, a doença possui curso autolimitado e é benigna, apesar disto, dada sua alta incidência, ressaltamos a existência de formas graves, tornando a hepatite A a principal causa de insuficiência hepática aguda em nosso meio, podendo levar a hepatite fulminante, que representa 0,2% a 1% das hepatites A com cerca de 50% a 80% de letalidade a partir do momento da instalação da falência hepática fulminante (Moreira-Silva et al., 2002; Cioca et al., 2007; Santos et al., 2009).

Entre as formas graves da hepatite A, as mais importantes são: *a forma colestática* - que apresenta manifestações obstrutivas como icterícia com prurido intenso de longa duração; *a forma polifásica, bifásica, recorrente ou prolongada*- que apresentam recorrência ou extensão das manifestações clínicas ou laboratoriais após aparente cura da doença por até 1 ano; e *a forma associada a alterações extra-hepáticas graves* - que pode se apresentar como pancreatite ou aplasia de medula. Estas formas não progridem para cronicidade, mas podem acarretar dificuldades de diagnóstico e, não raro, de orientação terapêutica (Ferreira & Silveira, 2004).

Além do HAV ser o principal agente etiológico da hepatite fulminante em crianças e adolescentes na América Latina, segundo Rezende e col. 2003, o principal fator que leva à falência hepática na hepatite A é uma baixa viremia, que se correlaciona positivamente com o nível de fator V associado a uma forte resposta imune (Rezende et al., 2003), contudo outros estudos relacionam maiores cargas virais com o desfecho fulminante (Fujiwara et al., 2005; Santos et al., 2009). Outros fatores são a ausência de imunodepressão e o uso de drogas hepatotóxicas como acetaminofen (Ciocca et al., 2007).

Outro fator de grande importância na predisposição a formas graves de hepatite ao HAV é o polimorfismo do gene TIM1 (t-cell immunoglobulin and mucin domains-containing protein). Este gene, localizado em 5q33.3, é responsável pela codificação do receptor para o vírus da hepatite A (HAVCR1), uma proteína contendo domínios de mucina e de imunoglobulina V que serve como receptor para fosfatidilserina e é expresso sob forma de glicopeptídeo transmembrana em hepatócitos e células linfóides. Uma inserção no exon (157insMTTTPV) aumenta a afinidade do HAV ao receptor HAVCR1 levando a uma maior atividade citolítica dos linfócitos NK à hepatócitos infectados (Kim et al., 2011)

Mais estudos são necessários para avaliar detalhadamente os fatores imunes associados à falência hepática e a consequente encefalopatia.

A falência hepática aguda (FHA) é definida por coagulopatia ($\text{RNI} \geq 1,5$) e encefalopatia em pacientes sem doença hepática pre-existente ou cirrose (Lee, 2012). O critério mais utilizado para a indicação de transplante em pacientes com FHA é do Kings College, enquanto o critério Cliché é empregado principalmente pelos países do norte Europeu, porém, nenhum critério foi estabelecido para a hepatite A (Dhiman et al., 2007). Os principais indicadores utilizados nestes critérios são, o nível de bilirrubina, a idade, o nível e início da encefalopatia hepática, o tempo de protrombina, a creatinina, o gênero e os níveis de ALT - tabela 1.6.1 (Du et al, 2010; Wlodzimirow et al., 2012).

O tratamento da hepatite A é basicamente sintomático, feito com reposição hidroeletrólítica, repouso, dieta pobre em gordura, restrição à ingestão de bebidas alcoólicas e medicamentos hepatotóxicos - se possível - por no mínimo seis meses. Drogas consideradas "hepatoprotetoras" ou complexos vitamínicos não apresentam evidências de valor terapêutico (Pereira & Gonçalves, 2003; Ministério da Saúde, 2009).

Tabela 1.6.1: Critérios prognósticos para falência hepática aguda

Critério Kings's College	
Em intoxicação por acetaminofeno	pH arterial < 7,3 (sozinho) ou 3 das seguintes: TP > 100s Cr > 3,4mg/dl EH graus 3 ou 4
Em outras causas	TP > 100s, RNI > 6,7 ou 3 das seguintes: Causas desfavoráveis (Hepatite viral não-A, não-B. e hepatite medicamentosa) Icterícia > 7 dias antes da EH Idade < 10 ou > 10 anos Bilirrubina total > 17,4mg/dl
Critérios Cliché	
	Fator V < 20% em pessoas < 30 anos ou 2 dos seguintes: Fator V < 30% EH 3 ou 4
Nível de globulina Gc - proteína de ligação à Vitamina D - ou Globulina Gc livre de Actina plasmática	Receptor <i>Scavenger</i> (lixeiro) ligado à actina, liberado na circulação por lesão de hepatócitos. (Não está amplamente disponível)
Nível de AFP	Aumento progressivo do 1º ao 3º dia demonstra correlação com a sobrevida.
Biópsia hepática	70% de necrose é somente discriminante.

TP= tempo de protombina; EH= encefalopatia hepática, RNI= razão normalizada internacional, AFP= alfafetoproteína, Cr=creatinina sérica. Fonte: Adaptado de de Gill & Sterling, 2001

1.7. Diagnóstico da hepatite A

Na suspeita de hepatite viral aguda, devem ser aferidas as transaminases: aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP) e as bilirrubinas (figura 1.7.1). As elevações da AST e da ALT podem variar de 10 a 100 vezes o valor normal. Observar-se-á hiperbilirrubinemia progressiva e intensa devido à fração direta (conjugada), que pode ultrapassar 25 vezes o valor normal limite de 2mg/dl, havendo também elevação da bilirrubina indireta (não conjugada).

A fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamyl-transferase (γ GT) podem se apresentar discretamente elevadas, em geral se associado a outras comorbidades como icterícia obstrutiva, hepatopatia alcoólica, hepatites tóxico-medicamentosas ou tumores hepáticos. Ao hemograma pode ocorrer leucopenia nas formas agudas (Brundage & Fitzpatrick, 2006; Ministério da Saúde, 2008; 2009).

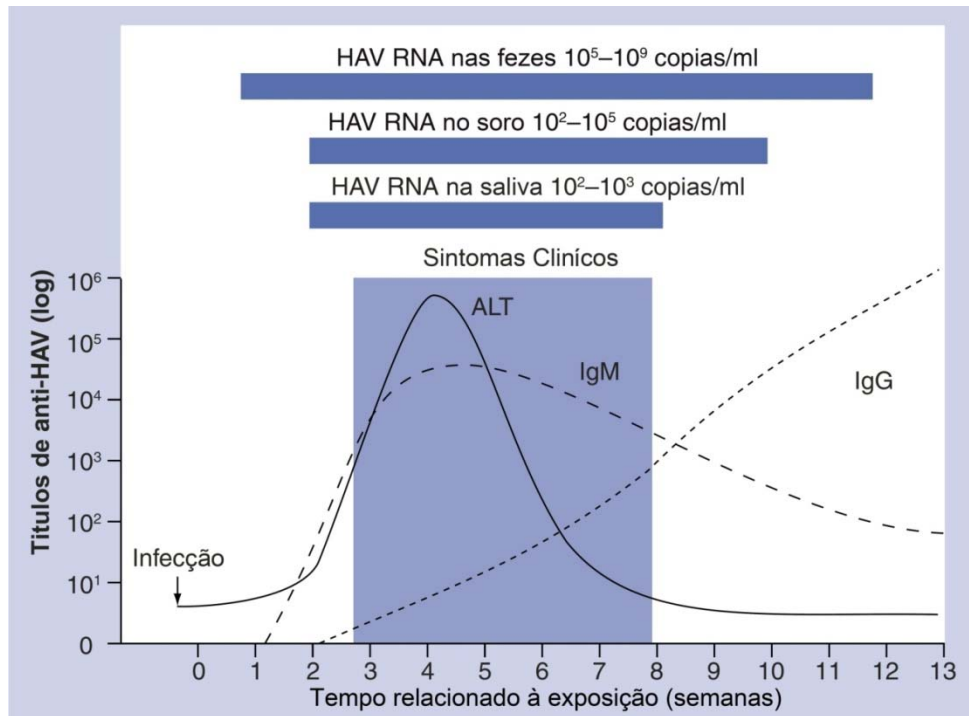


Figura 1.7.1: Cronologia das manifestações laboratoriais e clínicas da infecção pelo HAV. Fonte: de Paula, 2012.

Antígenos do vírus da hepatite A podem ser detectados nas fezes durante o período de incubação da doença, permanecendo em média até dez semanas após o aparecimento do quadro clínico, contudo, sua detecção não faz parte da rotina laboratorial. Por esse motivo, o diagnóstico da hepatite aguda pelo HAV baseia-se na detecção de anticorpos anti-HAV IgM e total no soro. Em pacientes com sintomatologia sem anticorpos contra o HAV recomenda-se a detecção do HAV RNA para o diagnóstico precoce da infecção (de Paula, 2012).

Como citado anteriormente, a infecção aguda é caracterizada pelo achado de anti-HAV IgM, os quais são detectados no início do quadro clínico e começam a declinar a partir da segunda semana de doença, desaparecendo após 3 meses. A seguir passam a ser detectados apenas anticorpos anti-HAV IgG, os quais elevam-se na fase de convalescência e persistem indefinidamente, proporcionando imunidade duradoura e específica. Sua detecção indica contato pregresso com o vírus ou vacinação (Ministério da Saúde, 2008; 2009; de Paula, 2012).

1.8. Prevenção

A dispersão do HAV no ambiente é uma das principais formas de propagação da hepatite A, disperso em água contaminada proveniente de esgotos, ele entra em contato com os alimentos através da irrigação ou da propagação pelo lençol freático. Moluscos e crustáceos podem reter e acumular uma carga viral 15 vezes maior do que o nível original do ambiente aquático em que vivem (Ferreira & Silveira, 2004). As principais características sanitárias domiciliares que favorecem a transmissão da hepatite A são: a ausência de rede de esgoto tratada ou fossa asséptica, o uso de água do subsolo ou nascente contaminada por esgotos não tratados, o uso de dejetos humanos como adubo, e hábitos de risco da higiene pessoal e comunitária, por exemplo, compartilhar talheres e louças de conteúdo alimentar e escovas de dente (Lin et al., 2000).

Para um controle pessoal efetivo da doença devem-se utilizar métodos que previnam a contaminação das mãos, comida, água ou outras fontes potenciais por material fecal de um indivíduo no período prodromico. Durante as primeiras duas semanas da doença ou, pelo menos, durante duas semanas após o aparecimento da icterícia, é recomendado a restrição de contato, principalmente entre crianças em que o controle da higiene é mais difícil, e que podem facilmente se co-infectarem (Hollinger, 1992).

1.9. A vacina

Outro método importante de prevenção da hepatite A é a utilização de vacinas inativadas. As vacinas comercialmente disponíveis são: com único antígeno HAV-inativado (Havrix®, Vaqta®, Avaxim®, Healive® e Epaxal®), combinada com antígeno da hepatite B (Twinrix®) (Bell, 2002; Matheny & Kingery, 2012) e combinada com a vacina contra febre tifóide (Hepatryx® e Viatim®) (CONITEC, 2012).

Segundo a sessão sobre a vacina contra a hepatite A, do manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação do Ministério da Saúde do Brasil, a vacina contém o vírus da hepatite A inativado e como adjuvantes o hidróxido de alumínio e albumina bovina, que é clinicamente bem tolerada e altamente imunogênica. Aproximadamente 30 dias após a primeira dose, mais de 95% dos adultos apresentam anti-HAV reagente, sendo 10UI/mL de anti-HAV o título mínimo necessário para a prevenção (Bell, 2002; Ministério da Saúde, 2008, 2009).

A vacina é indicada a partir de um ano de idade e utilizada por via intramuscular com reforço 6 a 12 meses após a primeira dose, sem limite de idade para a sua aplicação. Sua utilização no CRIEs (Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais) está indicada para pacientes hepatopatas, portadores de trissomias, portadores de fibrose cística, coagulopatias, hemoglobinopatias, menores de 13 anos portadores de HIV, imunodeprimidos, ou candidatos a doação de órgãos. Apesar das recomendações e do maior risco-benefício, no momento ainda não faz parte do calendário nacional de vacinação do Ministério da Saúde, porém já é indicada pela Sociedade Brasileira de Pediatria a partir dos 12 meses de idade (Bell, 2002; Ministério da Saúde, 2008, 2009; Sartori et al., 2012).

Os principais efeitos adversos locais associados ao seu uso são eritema, endureção e dor, todos de intensidade leve, que surgem em menos de 25% das crianças e 60% dos adultos. Os efeitos sistêmicos como cefaleia, mal-estar geral, fadiga e febre foram relatados em aproximadamente 15% dos vacinados e são mais frequentes em adultos, e a anafilaxia, forma mais rara, determina sua contra-indicação (Bell, 2002; Ministério da Saúde, 2008, 2009).

1.9.1. Características epidemiológicas da vacinação

A vacina contra hepatite A foi licenciada em 1995 pelo FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos. Devido à sua segurança e efetividade é recomendada pelo comitê consultivo em práticas de imunização da OMS para grupos de risco e como rotina de imunização para crianças maiores de um ano (WHO, 2000; ACIP, 2006). Esta estratégia produziu uma queda abrupta de 99% na incidência de hepatite A nas populações indígenas da América do Norte (ACIP, 2006).

Na Dakota do Sul (EUA), após o programa de imunização contra hepatite A em crianças de 2 a 12 anos, os surtos de hepatite que ocorriam num período cíclico de 5-7 anos, eram interrompidos quando 70% ou mais destas crianças eram vacinadas, caracterizando o efeito de imunidade de grupo na população não alvo (Williams, 1986). Ainda nos EUA, o programa de vacinação introduzido em 1999 demonstrou controle bem sucedido na população indígena (Bialek et al, 2004; CDC, 2004). Campanhas de vacinação no Alaska começaram em 1996 e atingem a faixa etária entre 2 e 18 anos (Peach et al., 2002).

Já na Austrália, após a morte de crianças indígenas por hepatite A em Queensland, foi adotada a vacinação na região, o que reduziu drasticamente entre 1996 e 2003 a incidência da doença - de 237 para 9 notificações neste período. Entre 2000 e 2003 foram evidenciados 66 casos sendo 14% (9 casos) na população indígena, porém em 2001 e 2002 não houve notificação, com apenas 1 caso em 2003 (Hanna et al., 2004).

Em Taiwan, desde 1995 o governo aplica gratuitamente a vacina em 30 aldeias indígenas com esquema de três doses em crianças entre 15 meses e 12 anos de idade, totalizando o atendimento de 199.000 pessoas. Em 1998 a imunização foi implantada em nove cidades próximas às regiões indígenas, com população de 219.000 habitantes, desde então o regime de duas doses é adotado (Tsou et al., 2011).

Observa-se que quando a cobertura vacinal atinge 60-70% da população, objetivando a imunização de <15 anos, ocorre interrupção da transmissão da hepatite A, e a manutenção da alta cobertura vacinal previne a transmissão endêmica e o risco de epidemias, como por exemplo, no norte de Queensland onde a vacinação também produziu um efeito de imunidade na população não alvo (Hanna et al., 2004).

É expressiva a mudança do perfil epidemiológico pós-vacinal, com redução da incidência em até 97% ou mais. Porém devido a diferentes taxas de incidência, do custo da vacina e de sua disponibilidade em diferentes regiões, as políticas de vacinação variam entre políticas de imunização universal ou imunização de grupos de riscos, como viajantes para regiões endêmicas, pessoas com doenças hepáticas crônicas, usuários de drogas endovenosas e homossexuais (Dagan et al., 2005; FitzSimons et al., 2010). Na população nativa, a vacinação é indicada principalmente para grupos de risco, ou seja, aldeias indígenas e trabalhadores destas comunidades onde a prevalência da infecção por hepatite A se encontra numa faixa intermediária à alta em crianças (López et al., 2001).

Segundo Dagan e colaboradores (2005) com uma campanha de vacinação cobrindo 2% de toda população infantil e 73,9% da população de alto risco, a incidência na população em cidades não vacinadas cai para 52,6%, demonstrando o efeito de imunização de grupo além da população vacinada. Esta estratégia interrompe a cadeia de transmissão e oferece proteção na comunidade em geral, levando a um decréscimo nos gastos relativos à hepatite A (Dagan et al., 2005).

1.10. Epidemiologia da hepatite A

A hepatite A é a causa mais comum de hepatite viral aguda. Dados da década de 90 estimavam que a incidência mundial da doença excedia 1,4 milhões de casos por ano, com um custo para saúde entre 1,5 à 3 bilhões de dólares/ano (CDC, 1994; WHO, 2000).

Dados de 1989 do sistema de vigilância dos Estados Unidos, antes do início da vacinação, sobre uma região pouco endêmica, indicavam um gasto anual de 200 milhões com hepatite A (WHO, 2000). Atualmente, o custo de um surto de hepatite A varia entre US\$ 140,000 e US\$ 36 milhões (Luyten & Beutels, 2009) e o custo anual com o tratamento desta doença chega a US\$ 480 milhões nos Estados Unidos. No Brasil, estudos citam de forma unânime que existe um maior custo-benefício em favor da vacinação, considerando o preço da vacina de R\$16,89 por dose (Zahdi et al., 2009; De Soárez et al., 2012; Sartori et al., 2012). Em agosto de 2012 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS em sua 7ª reunião ordinária recomendou a incorporação da vacina de Hepatite A no calendário básico de vacinação da Criança. (CONITEC, 2012)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS), as taxas de prevalência e incidência da hepatite A diferem de acordo com cada país, região e povoado, caracterizando sua endemia em muito alta, alta, intermediária e baixa. Considera-se alta, uma incidência que atinge 20-40/100.000 habitantes e extremamente alta, a incidência >40/100.000 habitantes de uma determinada região (WHO, 2000; Ministério da Saúde, 2008; 2009). Ainda segundo a OMS, a prevalência de anticorpos anti-HAV pode variar de 15 a 100% dependendo da região e a estimativa mundial é de 1,5 milhões de casos ao ano. Outra forma de analisar o risco na população é avaliar a média de idade da população susceptível ao HAV (Figura 1.10.1), que é definida como a idade na qual metade da população em um grupo etário não possui anticorpos anti-HAV IgG, indicando que não houve exposição anterior ao vírus (Mohd Hanafiah et al., 2011).

De acordo com a titulação de anticorpos anti-HAV total na população estudada, neste trabalho, classificaremos a prevalência da hepatite A como; alta: se mais de 90% da população possuir imunidade até 10 anos de idade; Intermediária: se mais de 50% da população possuir imunidade até 15 anos de idade; baixa: se mais de 50% da população possuir imunidade até 30 anos de idade e muito baixa: se menos de 50% da população possuir imunidade até os 30 anos de idade (Jacobsen et al., 2010).

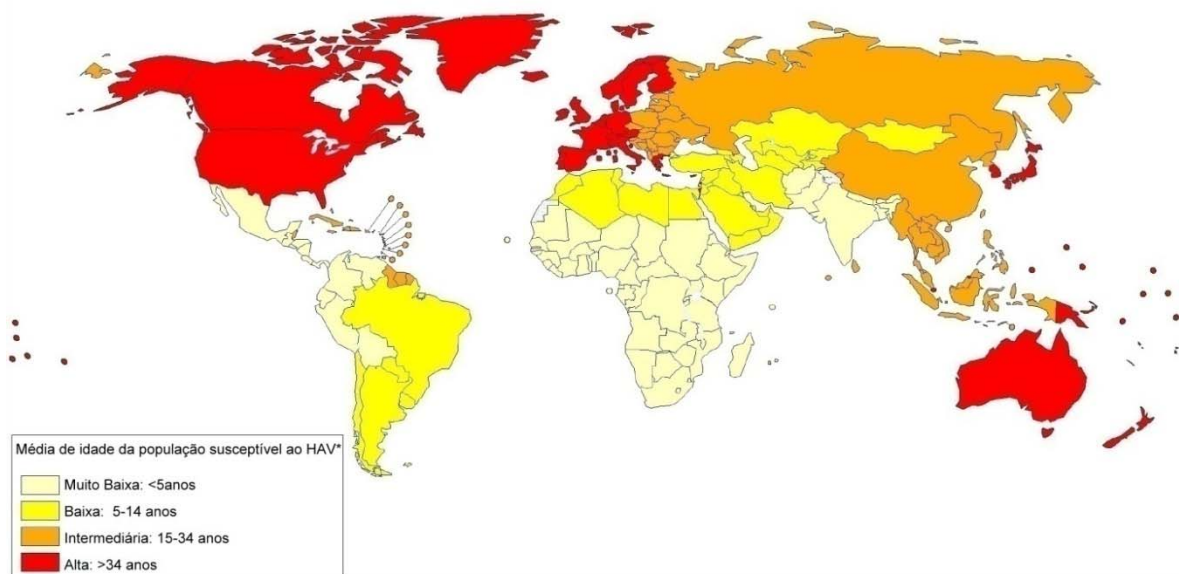


Figura 1.10.1: Média de idade da população suscetível estimada para 2005 para cada uma das 21 regiões do mundo. Fonte: Mohd Hanafiah et al., 2011.

A hepatite A está relacionada ao nível de desenvolvimento econômico, ao grau de saneamento básico e às condições de higiene da população. Portanto, pode-se afirmar que há uma relação inversa entre o nível socioeconômico das pessoas e a prevalência de anti-HAV. Em países com endemia intermediária, a dispersão da infecção é evitada quando existem condições de higiene, purificação da água, saneamento básico e um espectro socioeconômico favorável (Lees et al., 1994; Jacobsen et al., 2004).

Em locais com alta endemia, a aquisição da doença normalmente ocorre na infância, podendo em alguns casos apresentar taxas limitadas de mortalidade (WHO 2000). Dados de soroprevalência indicam que 30%- 40% das crianças de áreas onde o saneamento básico é inadequado ou inexistente adquirem a infecção antes dos cinco anos de idade e quase 100% da população acima de 10 anos já apresenta imunidade ao vírus. Há evidências de que a maioria das crianças se infecta logo nos primeiros anos de vida e cursa, na maioria das vezes, com a forma assintomática (Williams, 1986). Este padrão epidemiológico pode ser observado nos países subdesenvolvidos da África, Ásia, América Central e América do Sul. (Bensabath et al., 1987; Arankalle et al., 1995).

O Brasil vive um momento de mudança. Apresentava um padrão de alta endemia e atualmente um padrão de endemia intermediária, devido ao investimento em saneamento básico e o aumento de programas de educação sobre higiene e saúde. Entre as crianças menores de cinco anos, de maneira geral, a soroprevalência da hepatite A no Brasil diminuiu de 98,1% para 7,8%, porém nos adultos, os níveis são superiores a 90%, indicando um risco potencial para os surtos futuros (Vital et al., 1998; Vital et al., 2006).

Algumas regiões do Sul e Sudeste apresentam baixa endemia, no entanto áreas de transição entre baixa/intermediária endemia, com uma fonte comum de contaminação, apresentam risco aumentado de surtos (Sartori et al., 2012). As regiões Norte (92,8%) e Nordeste (76,5%) apresentam maiores prevalências devido às precárias condições de saneamento básico, sendo maior a exposição da população pediátrica comparada com as regiões Sul e Sudeste que possuem 55% de prevalência (Clemens et al., 2000). O aumento da urbanização e redução da soroprevalência favorece a mudança de padrão de contaminação para surtos em locais de concentração social onde é maior o contato pessoa-pessoa e é maior o acesso a concentração de água potencialmente contaminada como em escolas ou comunidades (de Paula et al., 2002; Villar et al., 2004; Amado et al., 2008).

Dados obtidos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2001 e 2006 sobre a distribuição da hepatite A segundo a sua apresentação clínica demonstram que foram cadastradas 87.625 pessoas que apresentaram a forma aguda, 233 a forma prolongada, 101 apresentaram hepatite fulminante e 26.620 casos não foram classificados. Já entre 2007 e 2012 houve 977 casos não classificados, 52.118 casos agudos, 565 casos na forma prolongada e 64 casos de hepatite fulminante. Analisando a totalidade dos casos entre 2001 e 2006 foram cadastrados 115.762 casos de hepatite.

Entre 2001 e 2012 um total de 169.894 casos foram cadastrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, 2013). Apesar da redução dos casos entre os períodos analisados, acredita-se que, devido à sub-notificação este número possa ser muito maior. Em Tocantins as séries históricas que contabilizam as notificações por hepatite A em 1983, 1995 e entre 2011 e 2013 totalizam 4488 casos sendo 2117 entre 2001 e 2006 e 2369 casos entre 2007 e 2013. Em Tocantinópolis entre 2001 e 2006 foram registrados 59 casos e entre 2007 e 2013 foram registrados 60 casos (Figura 1.10.2).

Em locais onde surtos de icterícia podem estar associados com infecções pelo HAV, o inquérito epidemiológico torna-se importante para orientar a suspeita etiológica, uma vez que o suspeito pode ser confirmado a partir de um vínculo epidemiológico comum ao caso. É importante que se estabeleçam medidas profiláticas pertinentes à transmissão da doença, enquanto não se confirma por sorologia o agente causador.

No Brasil, entre 14 e 21 mil casos são notificados anualmente, com uma taxa de 7,5 a 11 casos por 100.000 habitantes. As maiores taxas estão no centro-oeste, norte e nordeste (até 20 casos/100.000 hab.) e taxas mais baixas no sul e sudeste (cerca de 3,5 casos/100.000 hab.). A mortalidade por hepatite A caiu de 0,2 para 0,02 óbitos/100.000 habitantes entre 1980 e 2002, corroborando a maior suscetibilidade nas regiões com baixas condições de saneamento básico (Vital et al., 2008).

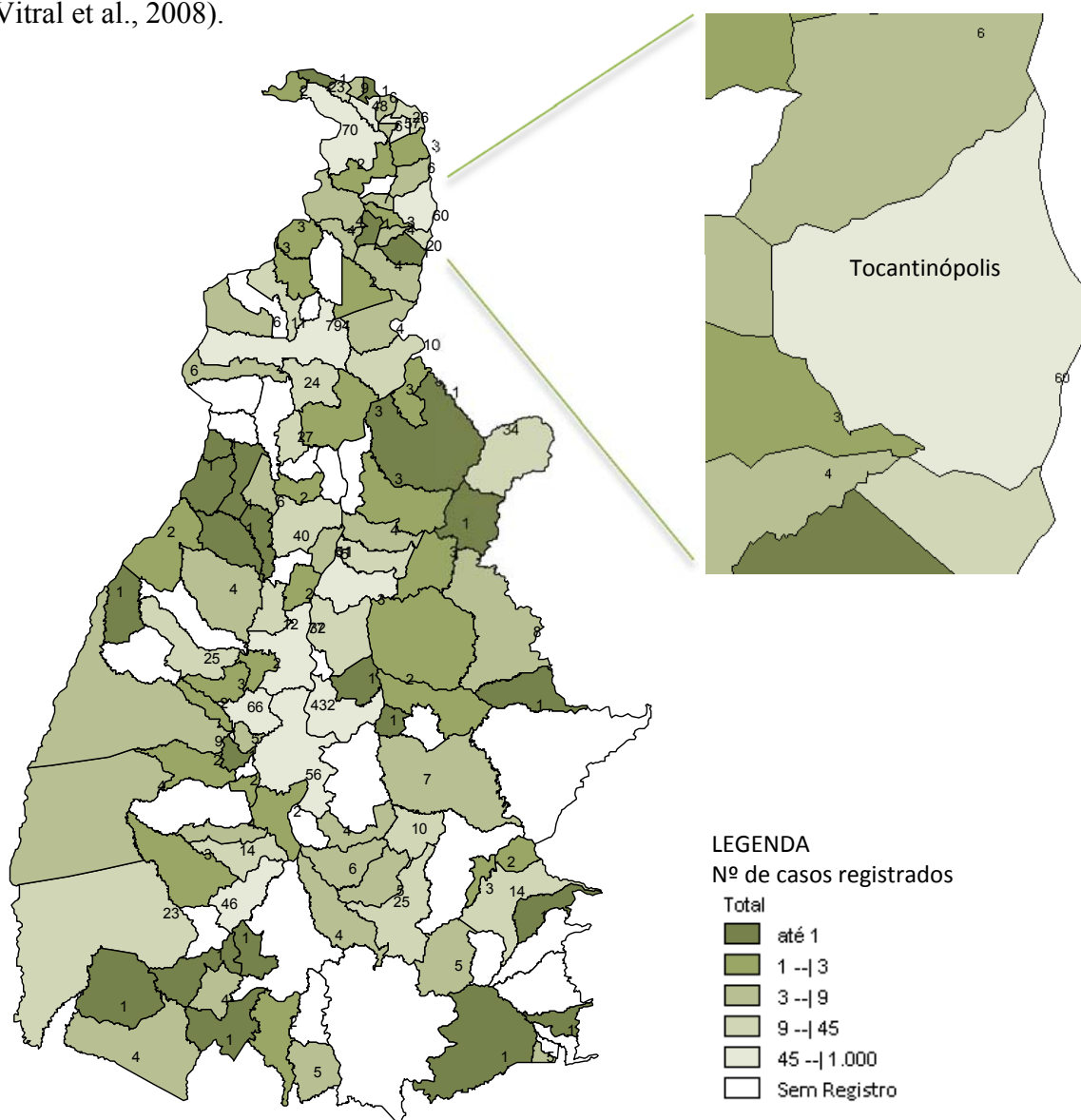


Figura 1.10.2: Mapa tabelado dos casos cadastrados no SINAN em 2013, notificados no período entre 2007 e 2013, ampliado na região de Tocantinópolis/TO.

1.11. Hepatite A em comunidades nativas do mundo

Em um estudo na população da região Norte de Queensland realizado entre 1996 e 1997 foram notificados 225 casos em dois surtos de hepatite A, nativos representavam 29% dos casos e houve um óbito em uma criança de 4 anos (Merritt et al., 1999). Já entre 1996 e 1999 houve 787 notificações de hepatite A, sendo 30% dos casos na população nativa (Hanna et al., 2004).

Segundo o sistema de notificação australiano, na região de Kimberley, na região ocidental australiana, a prevalência da doença entre 1999 e 2001 foi de 133 casos /100.000 habitantes com mais três mortes em crianças indígenas num período de sete anos (Adams et al., 2003). Já em estudo realizado entre janeiro de 1990 e dezembro de 2002 na região das Ilhas de Torres Strait na Austrália, MacIntyre analisou o mapeamento dos dados hospitalares de notificação dos aborígenes entre 0 e 14 anos encontrando 134 crianças infectadas, o que representa 8% desta população indígena. Entre estes nativos 82 chegaram a ser hospitalizados neste período (MacIntyre et al., 2003).

Foi relatado que índios americanos de Dakota apresentavam incidência de hepatite A de 92,6 casos/100.000 habitantes, enquanto em não índios encontrou-se 2,8 casos/100.000 habitantes (Welty, 1997; CNACH, 1999). Um estudo em uma escola indígena para crianças Navajo demonstrou que 70% apresentavam anti-HAV total reagente (Williams, 1986). Já entre os nativos do Alaska, ao menos 50% apresentavam anti-HAV total reagente (CDC, 2004).

No Alaska, epidemias de hepatite A ocorreram em períodos de 10 a 15 anos e um surto na área rural atingiu uma incidência de 2.000 casos/100.000 habitantes entre 1992 e 1993 (Bialek, 2004). Observou-se que índios americanos ou nativos do Alaska que vivem em meio urbano possuem maior incidência de hepatite A quando comparados aos nativos rurais, respectivamente: 151 casos/100.000 vs 106 casos/100.000 habitantes (Grossman, 1994). Em contraste com outras regiões indígenas, como em Taiwan, em que a razão de chances de adquirir hepatite A foi maior (2,97) na área rural comparada a área metropolitana (Lin, 2000).

No Canadá, um estudo na região de *Manitoba First Nations*, demonstrou que mais de 90% dos habitantes acima de 40 anos possuíam anti-HAV total reagente. Entre 1990 e 2001 os habitantes das tribos de *British Columbian First Nations* possuíam taxa de incidência de 31 casos/100.000 habitantes, ou seja, duas vezes maior que a população de *British Columbia* (Jin, 2003). Estudos na Comunidade Inuit da Groelândia encontrou sororreatividade em 54% dos habitantes (Langer, 1997).

1.12. Hepatite A em populações indígenas brasileiras

Entre as populações indígenas do Brasil, são conhecidos alguns estudos sobre hepatite A, a maioria realizada na região Norte, abrangendo amplas faixas etárias. Em um dos primeiros estudos realizado no Brasil, em 1984, os 90 índios abaixo de 50 anos da aldeia de Parakanã Bom Jardim, que nunca estiveram em contato com luso-descendentes, não apresentaram soropositividade para o HAV, enquanto todos os que apresentavam soropositividade (Aldeias Parakanã Novo e Asurini Trocará) haviam tido contato com luso-brasileiros (Black & Jacobson, 1986).

Um estudo de autoria de Nunes e colaboradores (2004), foi realizado na aldeia Xicrin em Altamira (PA) e, dentre 352 amostras, foi encontrada prevalência de 98% de anti-HAV total. Em outro estudo, realizado entre os Kuiukuro e Kaiabi (MT), Lafer e colaboradores (2007) encontraram 97,7% de soropositividade em 220 amostras coletadas (Nunes et al., 2004; Lafer et al., 2007).

Durante o período de 1999 a 2002, foi realizado um estudo de prevalência em 312 amostras da população indígena Terena nas reservas de Buriti, Córrego do Meio e Água Azul, Estado do Mato Grosso do Sul. A prevalência geral para o anti-HAV total foi de 89% com valores extremos de 9,5% em menores de 5 anos e 99% em maiores de 20 anos. A soropositividade para anticorpos totais contra HAV em índios mostrou-se elevada, em contraste com o que vinha ocorrendo no Brasil e na América Latina entre 1980 - 2002, onde a endemia se encontra em declínio, assim como a taxa de mortalidade (Vital et al., 2006).

2. Justificativa

Em comunidades nativas, o risco de infecção pelo HAV é grande, devido à ausência de saneamento básico, à falta do tratamento da água para consumo, e ao contato frequente pessoa-a-pessoa, os quais favorecem a ocorrência de surtos. No entanto, poucos trabalhos abordam a prevalência da hepatite A em comunidade indígena do Brasil. A vacina contra a hepatite A é eficiente, porém, se encontra disponível apenas nos CRIES, incluída no programa de imunobiológicos especiais do Ministério da Saúde somente para pessoas com hepatopatias ou suscetíveis à hepatite fulminante por HAV e não para comunidades de alto risco.

Este trabalho contribuirá para levantar dados sobre o padrão de distribuição da hepatite A na aldeia Apinajé e em comunidades na cidade de Tocantinópolis no estado do Tocantins. Os dados aqui levantados poderão ajudar no planejamento de estratégias de prevenção primária e secundária nas populações indígenas suscetíveis ao HAV.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Determinar a presença de anticorpos contra o HAV em indivíduos da população indígena do grupo étnico Apinajé e residentes não indígenas de povoados de Tocantinópolis -TO.

3.2. Objetivos específicos

Determinar a imunoprevalência de anticorpos anti-HAV de acordo com a faixa etária;

Determinar a imunoprevalência de anticorpos anti-HAV de acordo com o gênero;

Determinar a imunoprevalência de anticorpos anti-HAV de acordo com a localidade da aldeia e do povoado de Tocantinópolis/TO.

Avaliar através de Redes Neurais Artificiais e Mapa Categórico, a previsão da prevalência de anti-HAV reagente, o grau de importância das variáveis e a formação de grupos por localidade.

4. Materiais e métodos

4.1. Tipo de estudo

Este é um estudo transversal e descritivo.

4.2. População e local de estudo

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o estado de Tocantins possui 139 municípios com uma população total de 239.288.738 habitantes. Em Tocantinópolis/TO são cadastrados 22.619 pessoas, destas, 13.131 pessoas se declaram indígena. Dados do Censo 2010 contabilizam em Tocantins 11.784 índios distribuídos em 8 terras demarcadas nesta região, destes, 1.885 são constituintes às terras Apinayé, 361 são Funil, 230 são Inawebohona, 741 são Krahó-Kanela, 2.555 são de Kraolandia, 3.320 são do Parque do Araguaia, 331 são Xambioá e 2.361 são Xerente. Apesar destes serem os últimos dados oficiais, ao longo deste trabalho a demografia total apresentará variações respectivas a contabilidade ocorrida em momentos diferentes (IBGE, 2010).

A população indígena denominada Apinayé (Apinajé), pertence ao Tronco Macro-Jê e à família linguística Jê, falada por aproximadamente 1409 indígenas de 15 aldeias situadas no norte de Tocantinópolis entre os rios Tocantins e Araguaia, desde o século XVIII. Esta população passou, ao longo destes anos, por conflitos com posseiros e fazendeiros e por doenças como a varíola, que reduziram tanto o número de habitantes quanto a área territorial. Esta população atingiu mais de 4200 índios, sendo reduzida para menos de 150 em épocas de dizimação há dois séculos e, atualmente, possui aproximadamente 1.768 índios, distribuídos em 1500 km² da reserva (Figura 4.2.1) (Albuquerque, 2007; IBGE, 2010).

Segundo a Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), existem 11 municípios com áreas indígenas em Tocantins (Figura 4.2.4) e informações obtidas do Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI) de Tocantinópolis/Tocantins, em 2012, foram cadastrados 2067 indígenas Apinayé (SESAI, 2012). Todos os grupos Apinajé seguem o modelo clássico de organização circular com um pátio no centro (Figura 4.2.2) e todos são assistidos pela FUNASA com acesso a água potável (ex. filtro de barro) e saneamento básico (ex. fossa séptica, sumidouro e sanitário coletivo), porém devido às características culturais, nem todos os habitantes utilizam estes recursos.

De acordo com o último Censo (2010), fazem parte dos Apinajé (Figura 4.2.3) as aldeias de Girassol (205 hab.), Abacaxi (116 hab.), Barra do Dia (17 hab.), Brejão (41 hab.), Bacabinha (95 hab.), Mata Grande (78 hab.), Bacaba (35 hab.), Cocal Grande (34 hab.), Areia Branca (35 hab.), Boi Morto (60 hab.), São José (462 hab.), Mariazinha (267 hab.), Riachinho (35 hab.), Bonito (142 hab.), Botica (77 hab.), Patizal (63 hab.), Palmeiras (117 hab.), Prata (60 hab.), Serrinha (87 hab.) e desaldeados (40 hab.) (Figura 4.2.5).

Fazem parte da população não indígena analisada neste estudo o povoado de Cacau, Mumbuco, Folha Grossa, Fazenda Bela Vista, Quadra 18 e Quadra 22 (Figura 4.2.6), por já fazerem parte de um projeto da secretaria de saúde do estado do Tocantins (SESAU) em parceria com o Ministério da Saúde, Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz, Funtrop/TO – Fundação de Medicina Tropical do Tocantins, UFT – Universidade Federal do Tocantins e Dsei/TO – Distrito Sanitário Especial Indígena do Tocantins com o objetivo de realizar investigação epidemiológica em doença de chagas e chagas, malária, leishmanioses, hepatites, tracoma, saúde do trabalhador e trabalhos de pesquisas entomológicas e insumos estratégicos.

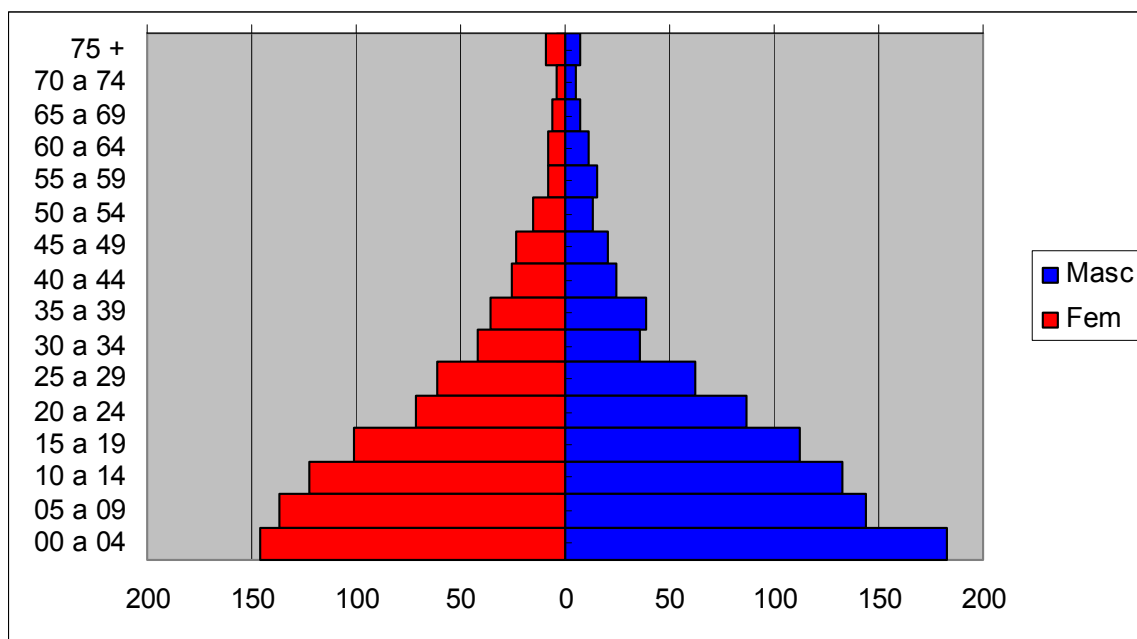


Figura 4.2.1: Pirâmide etária da reserva indígena de Tocantinópolis/TO, 2010. Fonte: SIASI - FUNASA/MS - 03/12/2011.



Figura 4.2.2: Modelo clássico de organização das aldeias Apinajé. Fonte: Cnes/Spot IMAGE, DigitalGlobe, MapLink/ Tele Atlas, GeoEye. Fevereiro de 2013.

Segundo o mesmo Censo do total de habitantes na reserva, 92 pessoas não se declararam indígenas, 888 são do gênero feminino, 1409 pessoas falam alguma língua indígena, 744 pessoas não possuem rendimento, enquanto 392 indígenas recebem até 1 salário mínimo e 46 de 2 a 5 salários mínimos, 793 indígenas são alfabetizados. Dos 320 domicílios particulares permanentes na reserva, 47 eram casa de alvenaria e 273 eram ocas ou malocas, 51 possuem energia elétrica, 269 não possuem banheiro ou rede de esgoto e 277 queimam o lixo na propriedade.

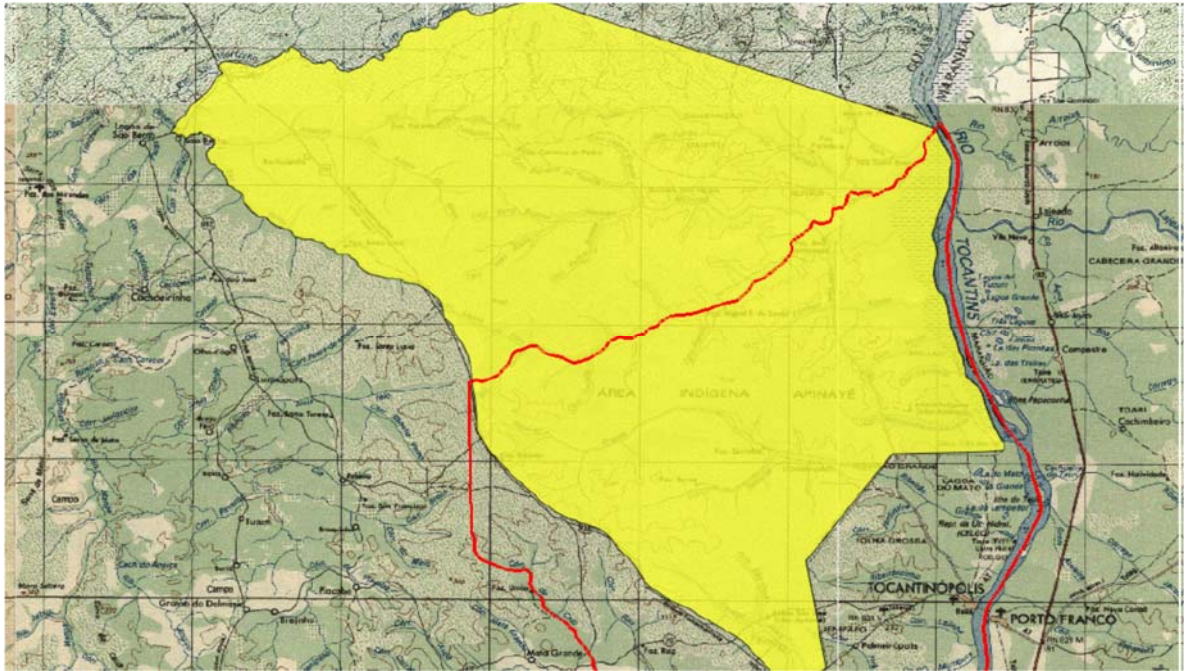


Figura 4.2.3: Área demarcada da reserva indígena Apinajé (área amarela); Município de Tocantinópolis/TO (linha vermelha). Fonte: SIASI - FUNASA/MS - 03/12/2011

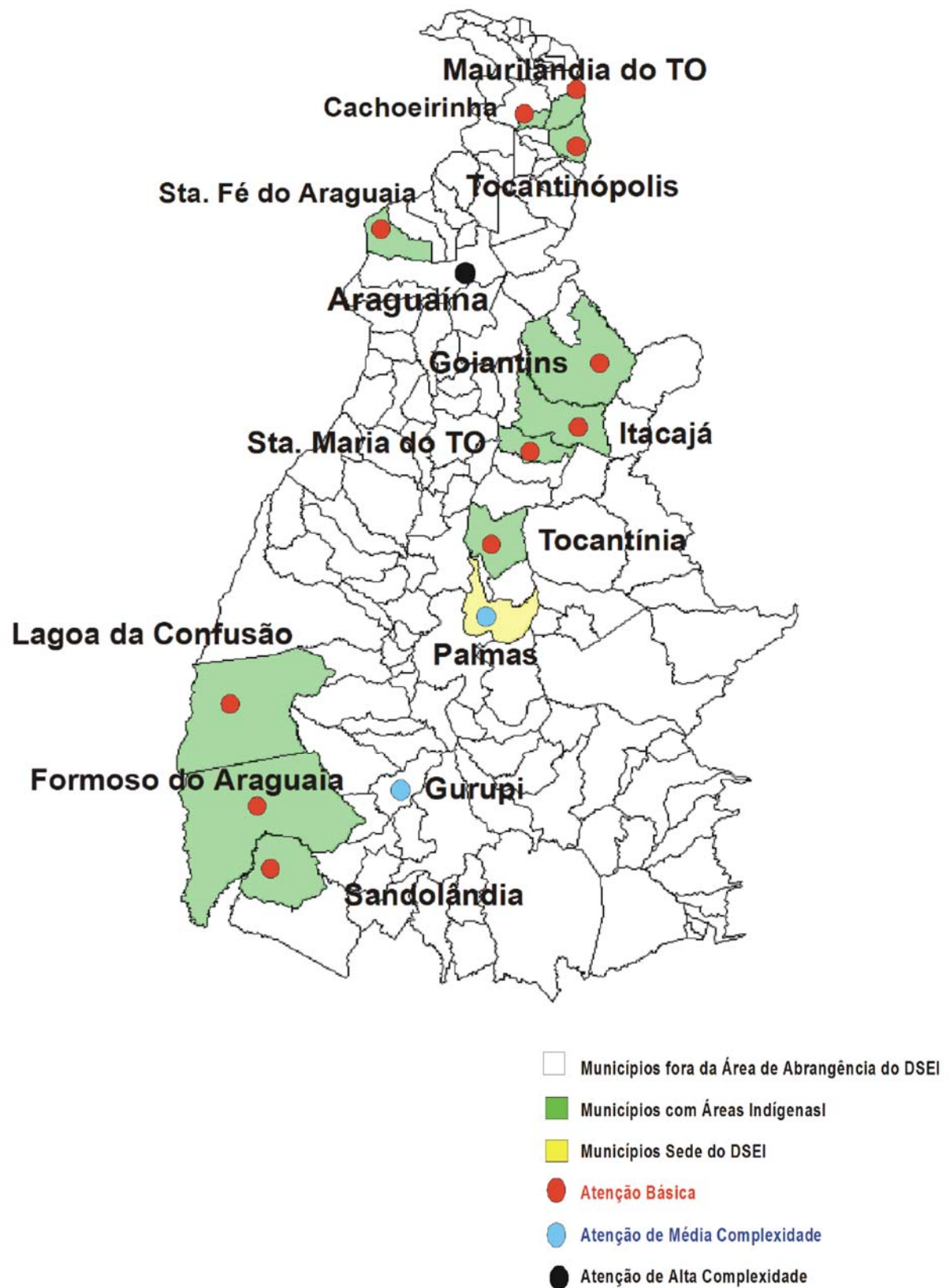


Figura 4.2.4: Área demarcada de reservas indígenas em Tocantins. Fonte: SESAI, 2012.

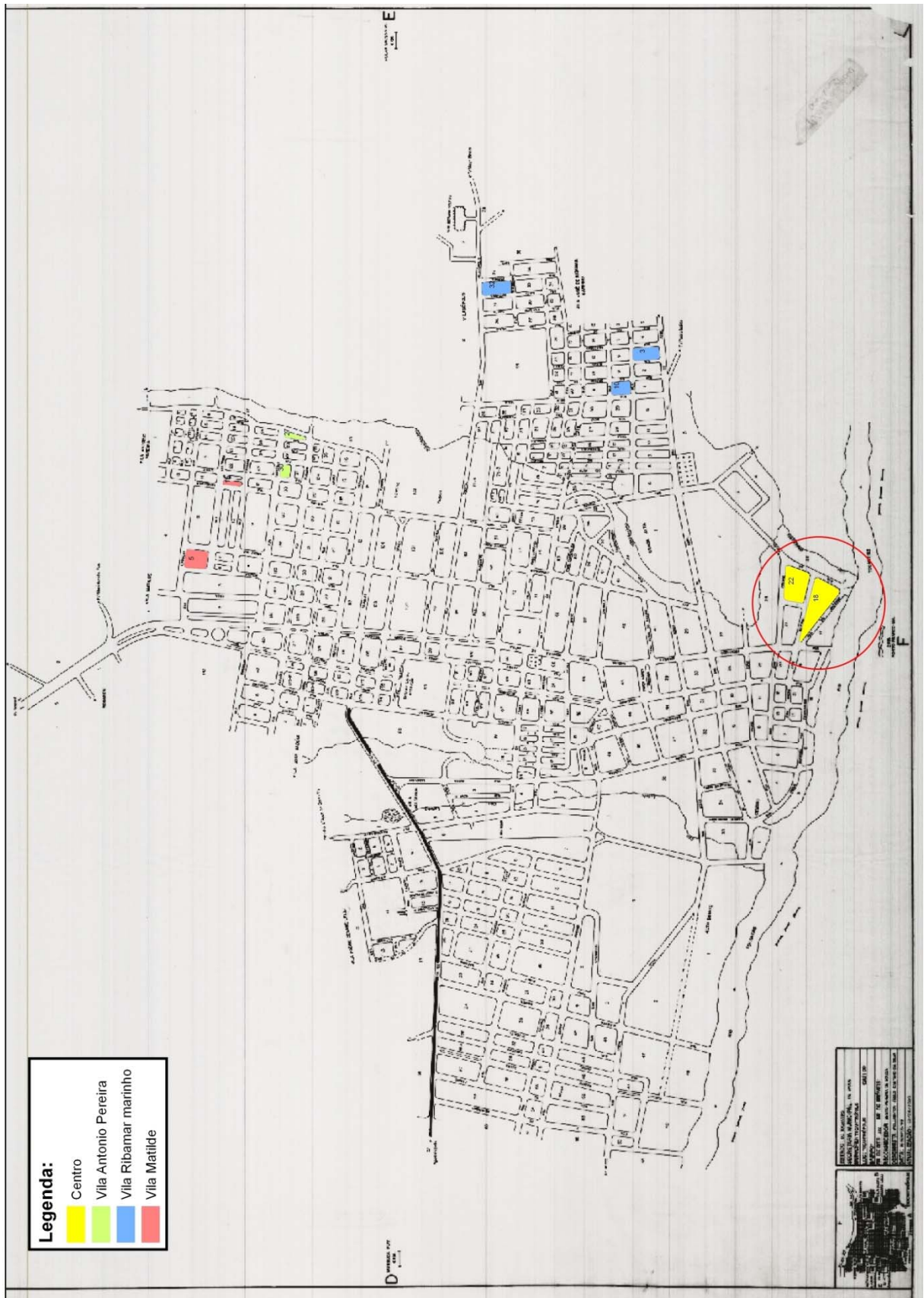


Figura 4.2.6: Área demarcada das Quadras 18 e 22 - Tocantinópolis/TO.

Cortesia do Dr. Flávio Augusto de Pádua Milagres, em 03/01/2013

Este trabalho faz parte de um projeto maior que visa conhecer a ocorrência de doenças infecciosas em comunidades indígenas do estado de Tocantins e foi uma colaboração entre a Universidade Federal do Tocantins, a Secretaria de Saúde de Tocantins, FUNAI e a Fundação Oswaldo Cruz. Consideramos uma população de 2292 pessoas, sendo selecionados uma amostra de 1014 indivíduos e coletado sangue de 978 pessoas, porém, apenas 799 pessoas apresentavam amostras sorológicas sem erros e dados cadastrais como idade, gênero, dados demográficos completos para análise. Logo uma perda de 215 indivíduos.

Não houve critérios de exclusão para a coleta destes dados, todos os habitantes da reserva estavam incluídos segundo local de moradia no sorteio da amostra. As amostras foram coletadas em comunidades geograficamente separadas, estas foram: Aldeia de Girassol, Serrinha, Mariazinha, Prata, Riachinho, do povoado de Cacao, Mumbuco, Folha Grossa, Fazenda Bela Vista, Quadra 18 e Quadra 22.

Para determinar o tamanho amostral de uma população finita, o cálculo foi realizado com base na seguinte fórmula, corrigida para o número de habitantes total segundo o Censo de 2010 do IBGE:

<p><i>para variável quantitativa:</i> $n = \frac{N \cdot \delta^2 \cdot (Z\alpha/2)^2}{(N-1) \cdot E^2 + \delta^2 \cdot (Z\alpha/2)^2}$</p> <p><i>para variável qualitativa:</i> $n = \frac{N \cdot p \cdot q \cdot (Z\alpha/2)^2}{(N-1) \cdot E^2 + p \cdot q \cdot (Z\alpha/2)^2}$</p>

Onde:

n= Tamanho da amostra

N=Número de indivíduos da amostra (finita)

Z α /2=Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado.

p=Proporção de indivíduos que pertencem a categoria em estudos ou proporção de resultados favoráveis da variável na população

q=Proporção de indivíduos que não pertencem a categoria em estudos ou proporção de resultados desfavoráveis na população (q=1-p).

E= Margem de erro (erro padrão). Identifica a diferença máxima entre a proporção amostral e a verdadeira proporção populacional (p).

δ = desvio padrão populacional da variável.

Para calcular o tamanho amostral através de dados obtidos em estudos anteriores, como exemplo, em população indígena Terena, foi utilizado a prevalência de anti-HAV reagente igual à 89,3% para a análise amostral de uma população com 6.314 pessoas indígenas (Censo 2010), em conformidade com os resultados deste estudo. Utilizamos um grau de confiança de 95% com α de 0,05 e valor crítico de $Z_{\alpha/2}$ igual a 1,96, deste modo, neste caso, seriam necessários uma amostra com 143 pessoas para esta amostra ser representativa, mesmo assim, foram analisadas 1.278 pessoas indígenas neste trabalho (Aguiar et al., 2009).

Em nosso trabalho, considerando a população total finita como o somatório entre 1.768 índios Apinajé cadastrados no Censo de 2010, mais o total de 22.619 pessoas de Tocantinópolis/TO, obtemos um resultado de 24.387 indivíduos. Considerando esta população e utilizando nosso resultado de reatividade anti-HAV igual à 85%, seria necessário avaliar uma amostra de 194 indivíduos para determinar imunoprevalência de anti-HAV, o que representaria 24,3% da amostra analisada de 799 pessoas. Neste sentido, cálculos para cada comunidade e aldeia foram aferidos e mesmo com uma amostra de 357 pessoas indígenas e 442 pessoas dos povoados e com uma perda em algumas comunidades de até 49,6% indivíduos, o tamanho amostral é representativo e corresponde a um nível de confiança de 95,5% com erro máximo de 2,5%.

4.3. Fluxo das amostras

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa (10 ml) em tubo sem anticoagulantes e armazenadas em gelo para o transporte até o laboratório em Tocantinópolis. No laboratório da Secretaria de Saúde de Tocantinópolis/TO o sangue foi centrifugado a 3500rpm à 25°C durante 5 minutos. O sobrenadante (soro) obtido foi acondicionado em microtubos previamente identificados com o número de registro e armazenado à -20°C até ser processado no Laboratório de Hepatites Virais – Fiocruz/RJ.

4.4. Ensaio Imunoenzimático

A pesquisa de anticorpos no soro dos participantes foi feita através de ensaio imunoenzimático. Para tal, utilizou-se o kit imunoenzimático ETI-AB-HAVK PLUS Diasorin®, que permite detectar anticorpos anti-HAV total de acordo com as instruções do fabricante.

4.4.1. Princípio e execução do teste ELISA

O teste de ELISA para anti-HAV total é um teste qualitativo que se baseia na competição para a detecção de anticorpos totais específicos para o HAV no soro. Logo, este avalia infecção aguda e crônica.

Neste teste os poços da placa de microtitulação são sensibilizados com anticorpos de captura específicos anti-HAV. Em seguida, é adicionada a amostra e o antígeno da hepatite A, ou seja, o HAV. Caso a amostra seja reativa, demonstra-se a presença de anticorpos anti-HAV que competem com os anticorpos de fase sólida pela ligação com o antígeno. Em seguida, a placa é lavada e adiciona-se o conjugado composto de anticorpos anti-HAV marcados com peroxidase. Deste modo, em soluções reativas, somente uma pequena quantidade de conjugado se ligará ao complexo anti-HAV de fase sólida, e os anticorpos da amostra ligados ao HAV são eliminados durante a lavagem da placa.

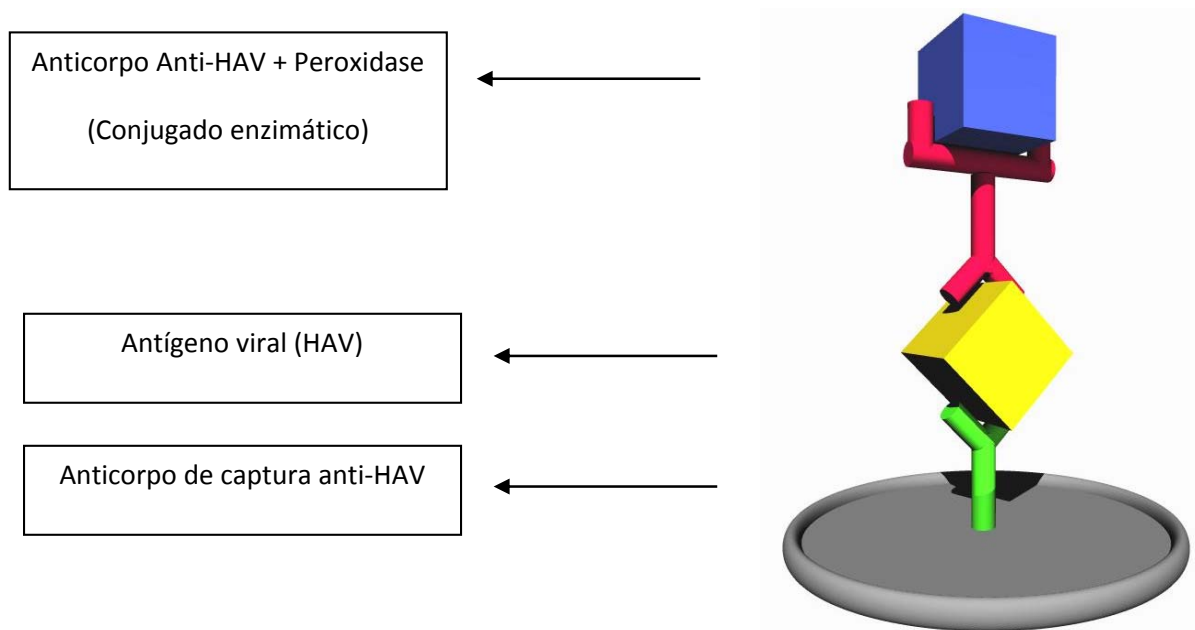


Figura 4.4.1: Complexo de ligação anticorpo-antígeno-conjugado.

Adiciona-se o substrato peróxido de hidrogênio (substrato enzimático) com solução cromógena de tetrametilbenzidina (TMB), que produz coloração azul nos poços não reativos onde há formação de complexos anti-HAV/ antígeno HAV/anti-HAV + conjugado. Nos poços reativos com amostras positivas, ocorre pouca coloração, já que há formação do complexo acima em pequena quantidade.

Os resultados são analisados em espectrofotômetro em comprimento de onda de 450 nm. Uma amostra é considerada positiva quando a densidade óptica (DO) for menor que o *cut off* (ponto de corte, que é a multiplicação da soma das médias das DOs dos controles positivo e negativo por 0,5) e negativa quando for maior que o valor do *cutt off*. Uma amostra possui resultado indeterminado quando a DO se encontra dentro da faixa cinza (ou *boderline*, que é a faixa que vai de 10% abaixo a 10% acima do valor do *cut off*).

No teste de IgTotal anti-HAV do kit ETI-AB-HAVK PLUS Diasorin®, a placa de microtitulação já é sensibilizada com o antígeno HAV, portanto inicia-se o processo com a colocação das amostras junto com o conjugado que contém anti-HAV marcado com peroxidase. Desta forma, em amostras positivas, o anticorpo anti-HAV da amostra compete com o anticorpo anti-HAV do conjugado pela ligação com o HAV dos poços. A reação é interrompida pela adição de ácido sulfúrico 2M, e a leitura é feita no espectrofotômetro a 450nm.

4.5. Aspectos éticos

As amostras foram coletadas com autorização da Fundação Nacional do Índio (FUNAI). Os dados cadastrais foram coletados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAE: 06109812.4.0000.5248). Em cada aldeia havia uma pessoa responsável (enfermeiro ou assistente social da localidade) por fornecer os dados referentes aos indivíduos, como data de nascimento e nome de registro. As amostras de sangue foram coletadas após o esclarecimento do objetivo do estudo a cada indivíduo ou responsável e mediante a prévia autorização por assinatura (escrita ou digital) do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.6. Análise estatística

As variáveis categóricas estudadas foram gênero e localidade, a variável dependente dicotômica foi a reatividade ao anti-HAV e a variável quantitativa foi a idade.

Para avaliar a parametria dos dados ou testar a distribuição observada contra a hipotética utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov, e foi observada que a variável idade não obedece a nenhuma das distribuições: normal, Poisson, exponencial ou uniforme.

Para análise univariada foi testada a associação entre as variáveis independentes e a dependente, para comparar as probabilidades observadas às hipotéticas foi utilizado o teste qui-quadrado, e o qui-quadrado para tendências para avaliar o grau de associação. Para testar a sequência para aleatoriedade, utilizou-se o teste de Runs, e o ponto de corte para campos contínuos foi definido pela média da amostra. Para todas as análises utilizamos um grau de confiança de 95%.

Na análise de regressão logística, o objetivo foi descobrir se o resultado anti-HAV positivo é associado ao gênero, às localidades dos povoados ou aldeias, ou à idade. Para tanto, nossa variável dependente foi resultado anti-HAV e os preditores foram gênero masculino e feminino, as idades em anos, e a localidade dividida em povoados e aldeias.

Existem muitos tipos de árvores de classificação e regressão (ACER). O método utilizado neste trabalho foi o DIAQQ (árvore de classificação por detecção de interação automática do qui-quadrado, ou CHAID - *Chi-squared Automatic Interaction Detection*) que é capaz de separar os dados por hierarquia. Este método se baseia em dados intervalares ou categóricos dos valores das variáveis e cria uma estrutura segregada em forma de ramos de árvores (Ecaterina Andreica et al., 2009).

Nesta análise, o objetivo foi identificar as características observadas que permitiam formar grupos que contribuíam para a ocorrência do HAV nas populações analisadas ou descobrir se os dados contidos nas variáveis possuíam diferença suficiente para que se agrupassem formando um galho da árvore, e deste modo classificá-los de acordo com as diferenças.

Estes dados serão descritos, porém na discussão, a caracterização dos grupos será feita de acordo com a origem da população estudada e classificada pela definição social ou clínica das faixas etárias, ou seja, primeira e segunda infância, fase pré-escolar e escolar, adolescência e adultos jovens, adultos e idosos.

As redes neurais artificiais são utilizadas como modelos paramétricos capaz de detectar qualquer relação não-linear entre a variável resposta e as variáveis explicativas, para tanto ela utiliza sob forma de equação, unidades compostas por vetores de entrada, análise (pesos sinápticos) e saída de dados denominadas neurônios onde ocorre o processamento básico da informação. Tais neurônios transmitem a informação através de conexões denominadas "sinapses" (pesos sinápticos) em camadas (nós) que fazem uma comparação entre os dados locais e a informação recebida.

O número de nós na camada equivale ao número de variáveis usadas para alimentar a rede neural, portanto, deve-se selecionar as variáveis mais importantes para a análise, para que a rede forneça resultados mais otimizados com menos erros, com este intuito, outras análises, como a de regressão, podem ser feitas a priori, para reduzir as variáveis analisadas pela rede.

O número de neurônios escondidos se correlacionam diretamente com a capacidade de generalização da análise, poucos neurônios ocultos podem determinar uma pior habilidade da rede em aprender os dados em problemas complexos. Os dados de entrada são multiplicados por pesos de cada ligação podendo gerar um sinal positivo ou negativo. O somatório destes sinais é calculado e a saída ou resultado é definido em um modelo preditivo que aprende a analisar a probabilidade do resultado de seus dados através de treinamento. Esta capacidade de aprendizagem é dita supervisionada quando a saída é comparada ao valor desejado, isso permite avaliar a taxa de aprendizagem e o erro da unidade testada em um determinado número de ciclos de aprendizagem ou quando a variação do erro torna-se mínima (Agatonovic-Kustrin et al., 2000).

A análise das redes neurais teve como objetivo identificar características nos dados que permitissem prever a ocorrência de hepatite A nas populações estudadas. Esses modelos utilizam o princípio de aprendizagem por redes neurais artificiais baseado no processamento cortical do cérebro humano, onde ocorre o processamento da informação a partir dos dados de entrada, ou seja, observa-se o efeito individual da participação dos dados no desfecho, e deste modo se atribui um peso a cada dado, porém a rede deve conhecer previamente o desfecho, e em seguida, após uma etapa de aprendizagem faz-se o teste e a validação da previsão. Assim, o objetivo final da rede é acertar a maior porcentagem possível de dados em uma classe e com isto avaliar a capacidade de previsão de acerto ou erro. Quanto mais distintos e significantes forem os dados, maiores serão as chances de acerto na classificação.

Para a previsão por redes neurais foi utilizado a análise de classificação pois o alvo era a variável categórica dicotômica (resultado anti-HAV). A estratégia usada para criar o modelo preditivo foi a busca por redes automatizadas, com 70% da amostra randomizada para treino e 30% para o teste, e a validação ou a validação cruzada não foi utilizada. O tipo de algoritmo utilizado foi o *perceptron* de múltiplas camadas (MLP) ou multicamadas, pois esta análise se demonstrou mais eficiente do que a função de base radial. Neste teste apenas uma camada foi oculta com 5 unidades sendo suficiente para um baixo erro aceitável.

Na análise da “clusterização”, dados de diferentes variáveis tendem a agrupar elementos com maior similaridade e formar grupos que os torne diferentes dos outros clusters. Deste modo observamos se a distribuição dos dados formam classes não observadas na análise a priori, normalmente definidas pelo pesquisador. Neste estudo foi realizado a análise de “clusterização” através do algoritmo SOM (*Self-Organizing Map*) de Kohonen por possuir a capacidade de organizar os dados de forma bidimensional facilitando sua análise e mantendo uma representação real das propriedades relevantes dos vetores de entrada. Para estas análises foi utilizado o programa Statistica V8.0 (2008) e o programa SPSS V20.0 (IBM).

Para análise geoespacial foi realizado o georeferenciamento no programa Quantum GIS 1.8.0, o sistema de coordenada de referência utilizado foi o datum planimétrico local SAD-69, o tipo de transformação utilizado foi o suavizador em lâminas finas (TPS) e o método de reamostragem foi o linear. As camadas vetoriais foram adquiridas através do site da Secretaria do Planejamento e da Modernização da Gestão Pública - SEPLAN (www.seplan.to.gov.br). A camada raster foi retirada do mapa na figura 4.2.5. O mapa gerado encontra-se no anexo 9.6.

Os dados obtidos foram digitados em banco de dados, tabulados e analisados com auxílio do programa Excel (Microsoft 2007), SPSS v.20 (IBM), Epi-Info v.7.1.1 e StatCalc (CDC, Atlanta, USA 2012), SYSTAT v.130005 (2009), incluindo as análises de frequências e confecção dos gráficos. Para a confecção e manipulação dos gráficos em 3D e 2D foram utilizados os programas Corel Bryce e Photoimpact.

4.7. Busca de dados para revisão da literatura

Para revisão dos estudos sobre hepatite A realizado em comunidades nativas no mundo, foi realizada no mês de julho de 2012 uma busca ativa com as palavras chaves "*hepatits A*", ou HAV ou anti-HAV acrescido de "*natives*", ou "*indians*", ou "*tribes*", nos seguintes bancos de periódicos: Pubmed, Medline, Embase, MDConsult e Cochrane Controlled Trials Register. Como critério de inclusão foram considerados todos os estudos que contabilizaram hepatite A em povos indígenas em todo os período cadastrados nestas bases.

Tais estudos serão sumariamente apresentados e servirão de base para a discussão e comparação dos dados encontrados em nosso estudo sobre a tribo Apinajé.

5. Resultados

5.1. Análise geral das amostras

Foram analisados 799 indivíduos, cujos dados coletados estavam completos, ou seja, análise do soro, gênero e idade. Para pormenorizar a descrição dos dados, os pacientes foram distribuídos por faixa etária sendo considerada a definição clínica da faixa pediátrica de 0 a 12 anos para infância, esta, ainda foi classificada de acordo com a fase da primeira e segunda infância de 0 à 2 anos, a fase pré-escolar de 2 à 7 anos e escolar de 7 à 10 anos. A partir dos 10 anos até 20 anos foram considerados os adolescentes (fases da puberdade), acima de 21 anos adultos e idosos acima dos 60 anos. Na Tabela 5.1.1 denota-se a porcentagem de indivíduos analisados em cada localidade.

Não foram avaliadas 215 amostras, dos quais faltavam dados como idade, localidade, gênero e/ou resultado dos exames para anti-HAV (perda de 21,2%, N= 1014). Além disso, há conflito de informações a respeito do total populacional nas aldeias. De acordo com o IBGE (Censo-2010) há um total de 1768 índios e segundo a Funasa há 2067.

Tabela 5.1.1: Amostra da população alvo nas aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

Localidade	Amostra		
	n amostral	n analisado	%
Aldeia da Prata	54	51	94,4
Aldeia Girassol	135	67	49,6
Aldeia Mariazinha	214	158	73,8
Aldeia Riachinho	18	18	100,0
Aldeia Serrinha	69	64	92,8
Fazenda BelaVista	12	12	100,0
Folha Grossa	215	140	65,1
Povoado Cacau	63	61	96,8
Povoado Mumbuco	85	83	97,6
Quadra 18	85	83	97,6
Quadra 22	64	62	96,9
Total	1014	799	78,8

5.2. Análise de distribuição de frequências totais por faixa etária e gênero

A Figura 5.2.1 mostra a distribuição da amostra de 799 indivíduos segundo gênero e idade. Pode-se observar um predomínio da população feminina (53,4%), porém não houve diferença estatística ($p=0,06$; $\chi^2=3,51$) na análise global dos dados. Não há diferença de gênero nas diversas faixas etárias, exceto na segunda e terceira infância (6 a 12 anos) ($p=0,01$; $\chi^2=6,7$).

A população é jovem, uma vez que 66% dos indivíduos têm até 30 anos de idade. Dentre todas as faixas etárias, a que apresentou maior número de pessoas foi a dos indivíduos entre 13 e 21 anos e, a menos numerosa, entre 0 e 2 anos de idade. A média da idade entre todos os grupos é de 26,46 anos (mediana= 21 anos), contudo a média de idade entre as aldeias é de 18 anos (mediana 14 anos) e dos povoados é de 33,27 anos (mediana=29 anos) (Figura 5.2.2).

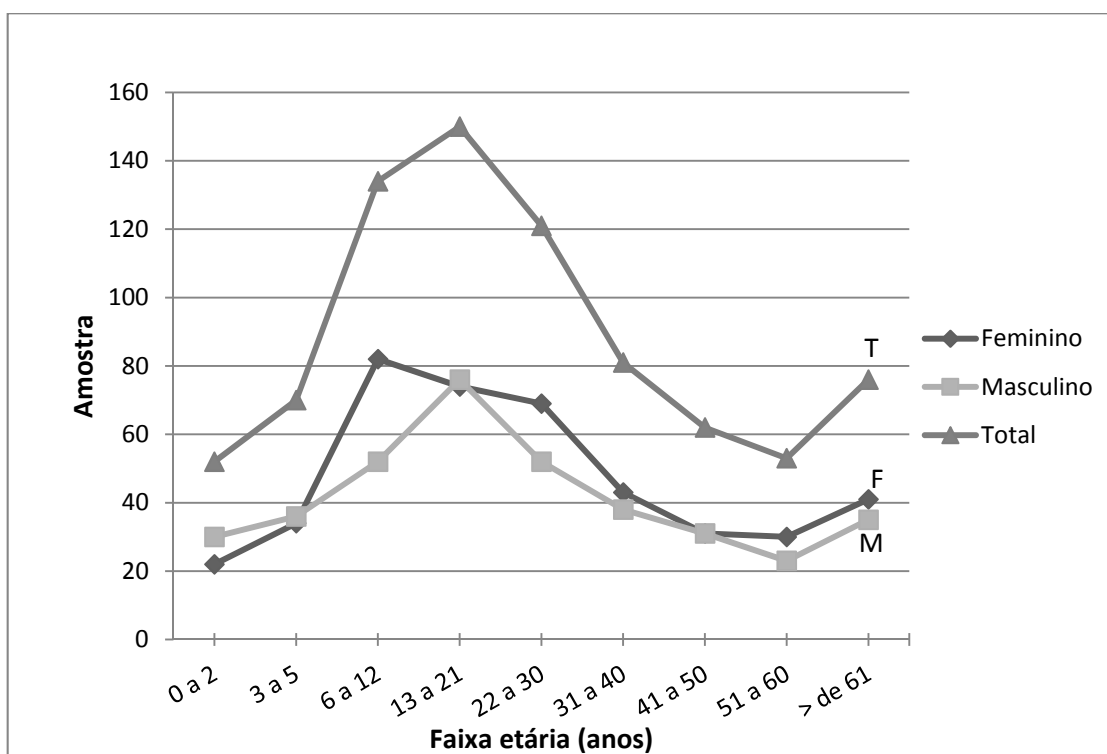


Figura 5.2.1: Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária e gênero em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

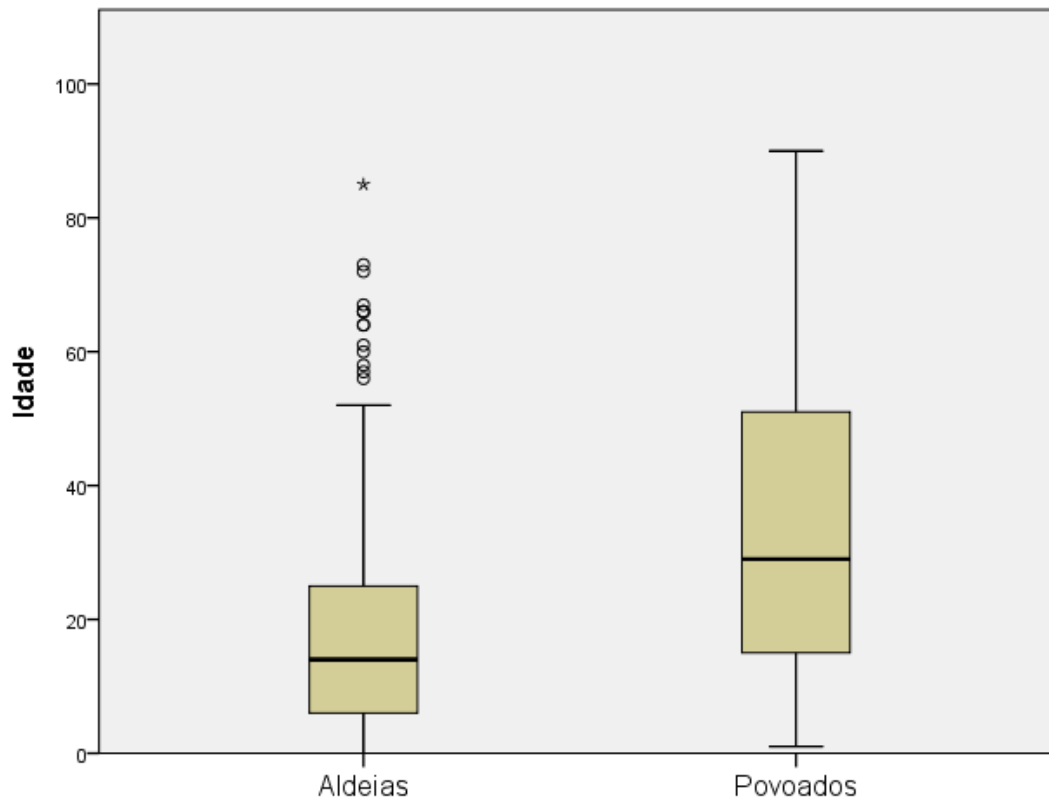


Figura 5.2.2: Boxplot (diagrama em caixa) da idade (em anos) entre os grupos populacionais das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

5.3. Frequência de anti-HAV total segundo a faixa etária e gênero

A Tabela 5.3.1 mostra a prevalência de anti-HAV por faixa etária. A menor prevalência (32,7%) foi observada no grupo etário mais jovem (0-2 anos) e de 100% acima dos 40 anos de idade. Assim, se observa uma tendência crescente da prevalência de anti-HAV reagente proporcional ao avançar da idade.

A prevalência total de anti-HAV na população estudada foi de 85,5 % ($p=0,000$; $\chi^2=121,174$). A Figura 5.3.1 mostra a distribuição percentual do anti-HAV reagente por faixa etária, ou seja, a soma das porcentagens é de 100%.

Tabela 5.3.1: Distribuição da prevalência do anti-HAV de acordo com faixa etária, reserva Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

anti-HAV				
Idade	n	Positivo	%	χ^2 tendência
0 a 2	52	17	32,7	1,00
3 a 5	70	32	45,7	1,73
6 a 12	134	107	79,9	8,16
13 a 21	150	139	92,7	26,01
22 a 30	121	117	96,7	60,22
31 a 40	81	80	98,8	166,76
41 a 50	62	62	100,0	NC*
51 a 60	53	53	100,0	NC*
> de 61	76	76	100,0	NC*
Total	799	683	85,5	

* NC (Não calculável; tendência ao infinito); $\chi^2=170,60$, $p=0,000$

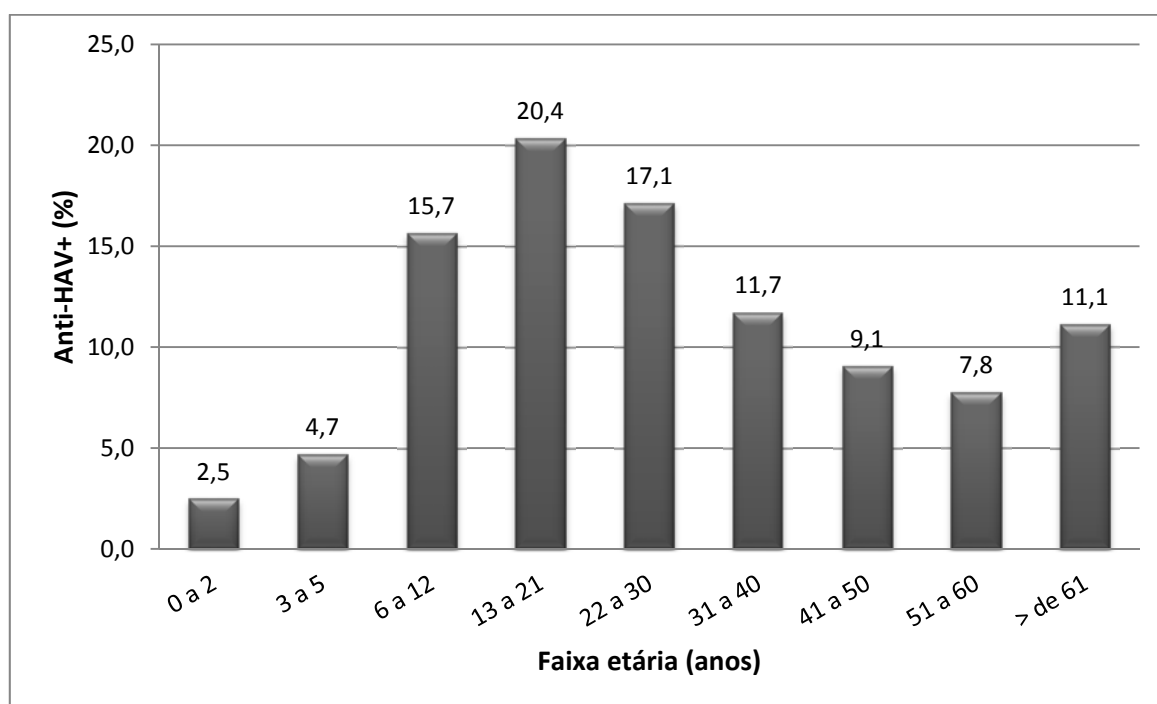


Figura 5.3.1: Distribuição percentual do anti-HAV reagente segundo a faixa etária em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

A Figura 5.3.2 mostra a distribuição do resultado anti-HAV em relação a idade. Já a Figura 5.3.3 apresenta a distribuição do número de pessoas classificadas pelo resultado anti-HAV entre as idades. Em ambas observam-se maiores frequências dos resultados positivos (reagentes: $\chi^2=168,25$) para as faixas etárias maiores, e dos negativos (não reagentes: $\chi^2=66,897$) para as faixas etárias mais jovens.

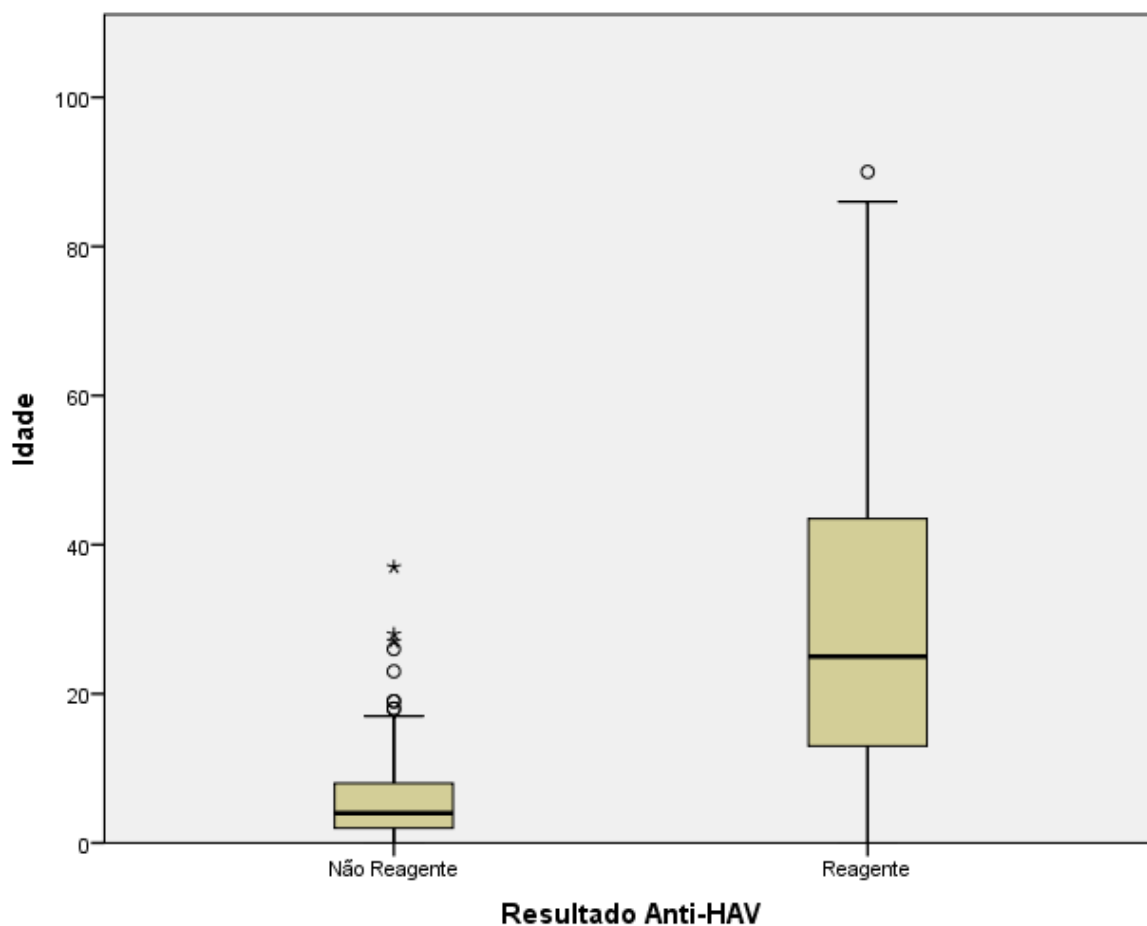


Figura 5.3.2: Boxplot (diagrama em caixa) do resultado anti-HAV por idade em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010. ($p= 0,000$ e $\chi^2=402,364$)

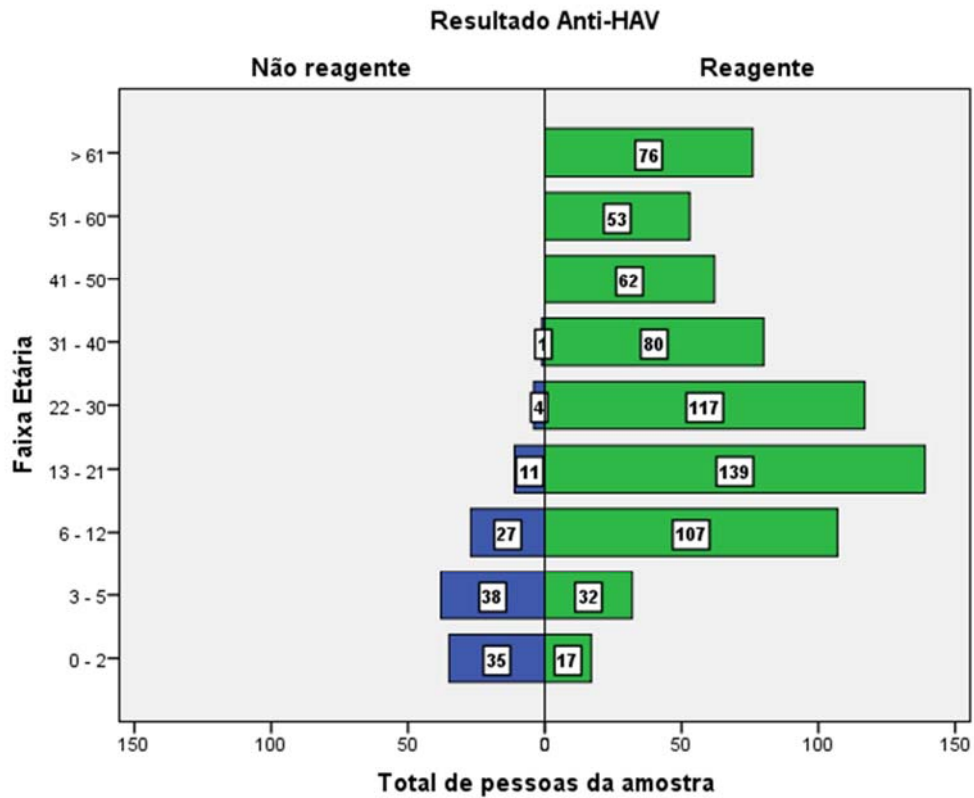


Figura 5.3.3: Resultado de anti-HAV por faixa etária em indivíduos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

A Tabela 5.3.2 mostra a prevalência do anti-HAV de acordo com o gênero. A prevalência de anti-HAV reagente entre os gêneros não foi significativa ($p=0,065$).

Tabela 5.3.2: Distribuição da prevalência do anti-HAV de acordo com o gênero nas aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

	Anti-HAV				Total
	Reagente		Não Reagente		
	n	%	N	%	
Feminino	372	87,3	54	12,7	426
Masculino	311	83,4	62	16,6	373
Total	683	85,5	116	14,5	799

A Figura 5.3.4 apresenta a distribuição da amostra de acordo com a localidade, a faixa etária e o gênero.

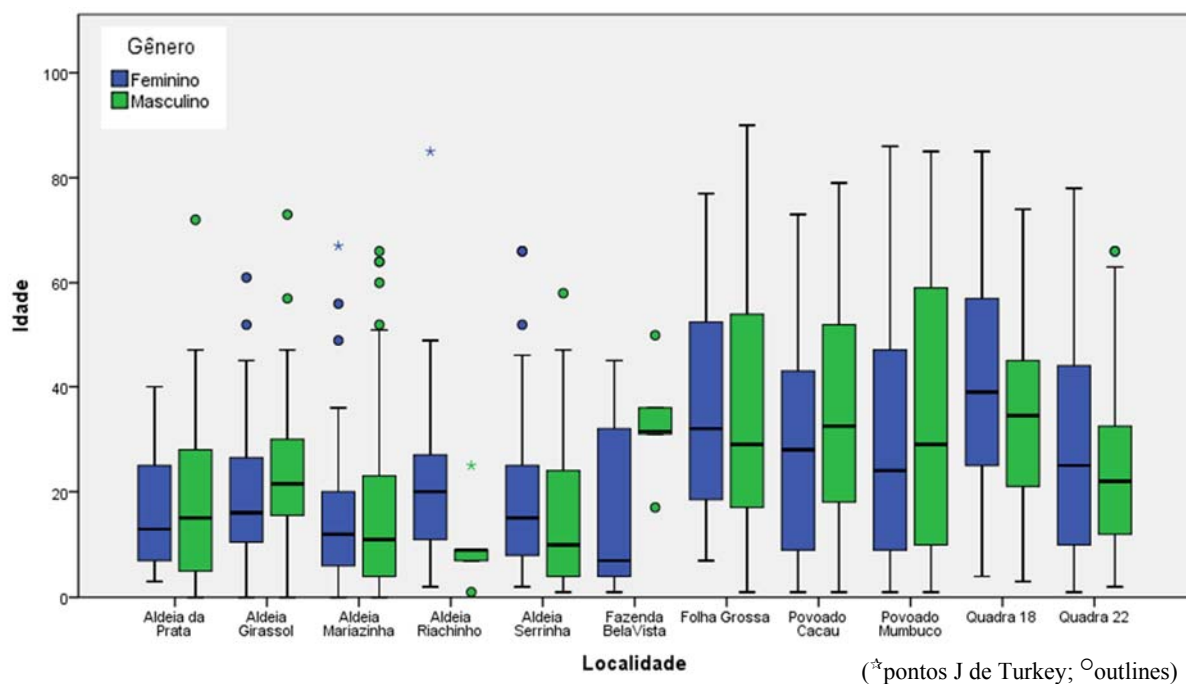


Figura 5.3.4: Distribuição da população total por localidade segundo os valores de idade e gênero, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

A Tabela 5.3.3 mostra a prevalência do anti-HAV de acordo com a localidade. A localidade que apresentou maior prevalência foi a Aldeia Girassol (95,5%).

Tabela 5.3.3: Distribuição da prevalência do anti-HAV reagente de acordo com a localidade, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

Localidade	n	Anti-HAV reagente	%
Aldeia da Prata	51	48	94,1
Aldeia Girassol	67	64	95,5
Aldeia Mariazinha	158	116	73,4
Aldeia Riachinho	18	16	88,9
Aldeia Serrinha	64	60	93,8
Fazenda Bela Vista	12	8	66,7
Folha Grossa	140	132	94,3
Povoado Cacau	61	47	77,0
Povoado Mumbuco	83	70	84,3
Quadra 18	83	75	90,4
Quadra 22	62	47	75,8
Total	799	683	85,5

Na Figura 5.3.5 observa-se a distribuição da população que apresenta anti-HAV reagente por localidade segundo a idade e o gênero.

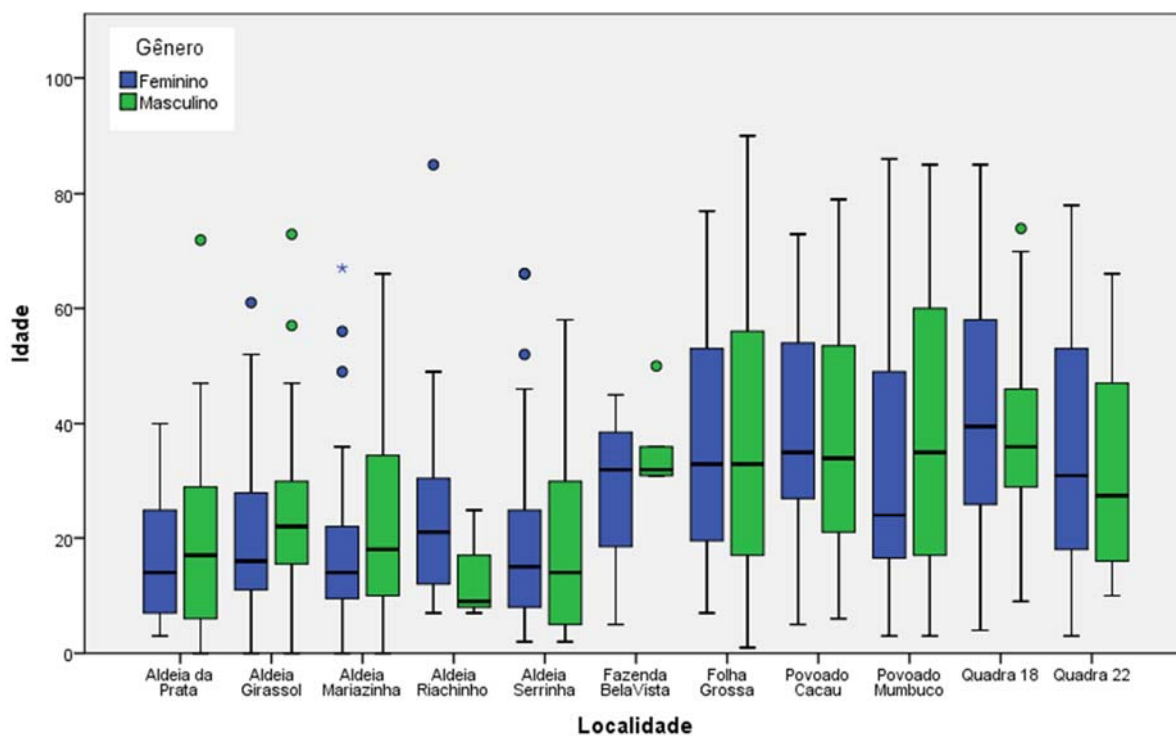


Figura 5.3.5: Distribuição da população anti-HAV reagente por localidade segundo a idade e gênero, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

5.4. Aldeia da Prata

A aldeia da Prata apresentou elevada prevalência de anti-HAV (94,1%). Do total de 48 amostras com resultado positivo, 25 pertenciam ao gênero feminino e 23 ao masculino e não houve diferença entre os gêneros ($p=0,773$; $\chi^2=0,083$). Nesta aldeia os resultados positivos para anti-HAV foram mais frequentes em pessoas do gênero feminino na faixa etária de 6 a 12 anos de idade, apresentando significância entre as diferentes faixas etárias ($p=0,006$; $\chi^2=20,0$). A Figura 5.4.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com faixa etária e o gênero.

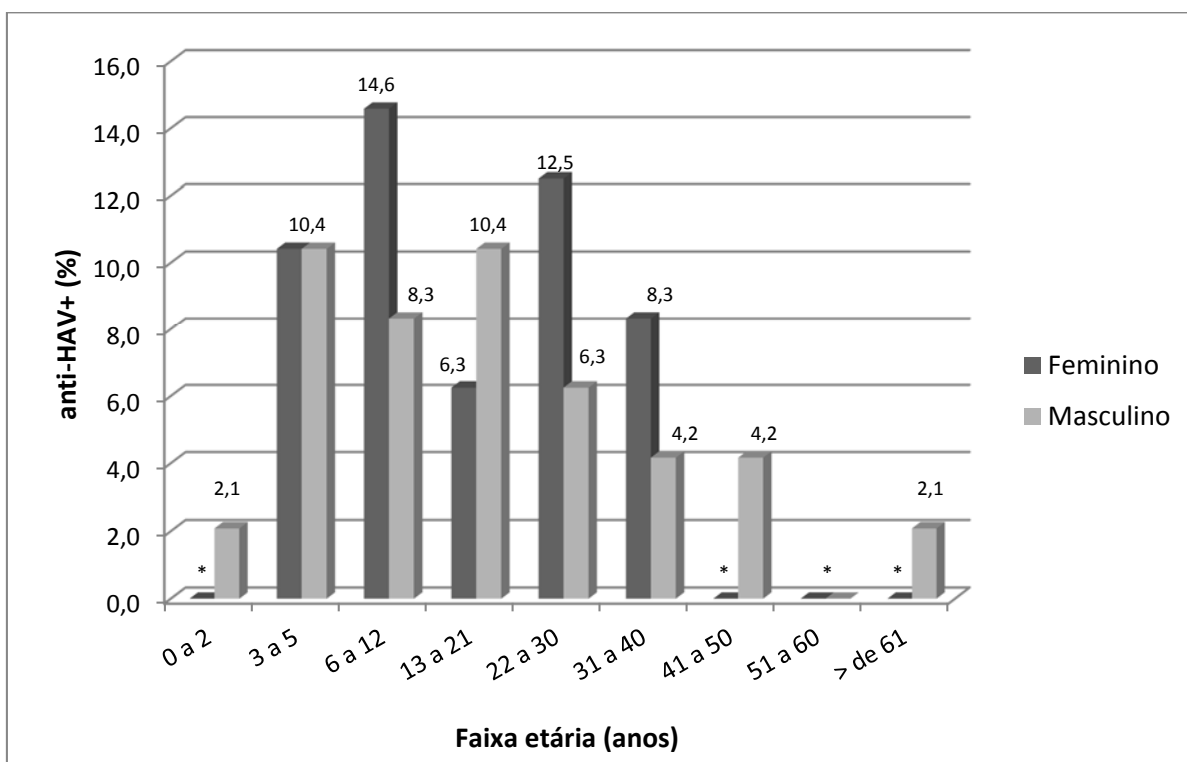


Figura 5.4.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia da Prata de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultados anti-HAV reagente.

5.5. Aldeia Girassol

A aldeia Girassol obteve uma prevalência de anti-HAV de 95,5%. Do total de 64 amostras com resultado positivo para anti-HAV, 29 pertenciam ao gênero feminino e 35 ao masculino, não apresentando diferença entre gêneros ($p=0,453$; $\chi^2=563$). A faixa etária com maior frequência de resultados positivos para anti-HAV foi a de 13 a 21 anos de idade no sexo masculino, havendo diferença entre as faixas etárias ($p=0,000$; $\chi^2=56,656$). A Figura 5.5.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

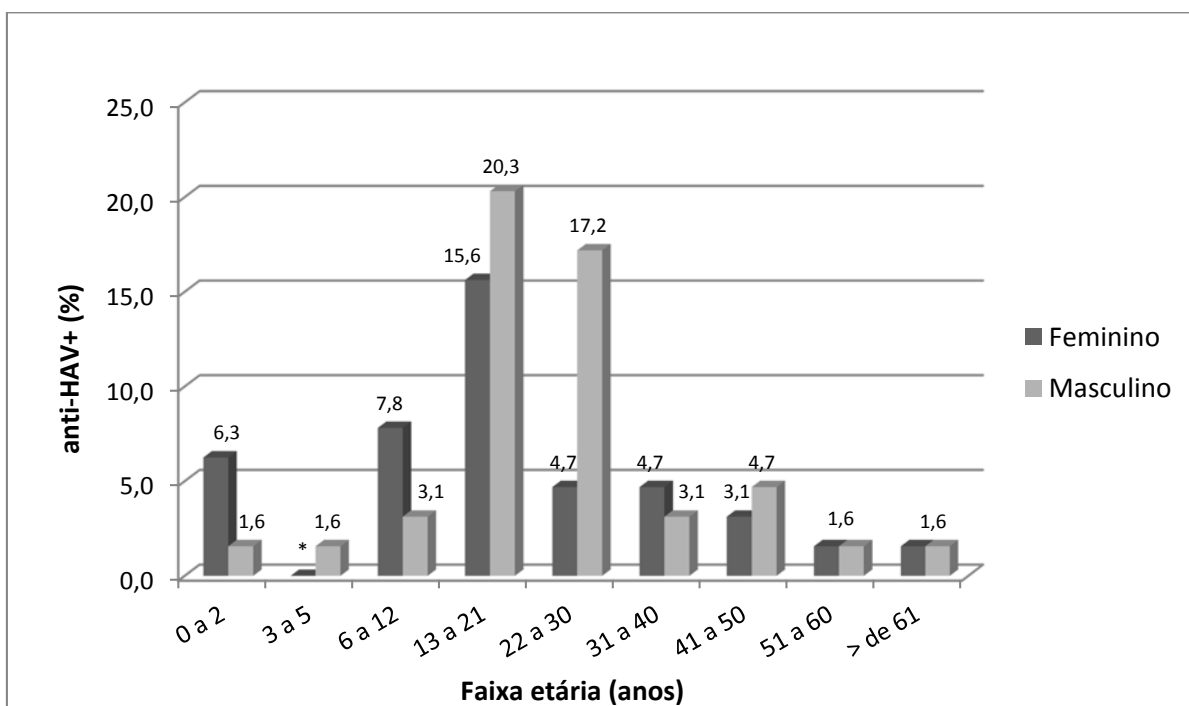


Figura 5.5.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Girassol de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultados anti-HAV reagentes.

5.6. Aldeia Mariazinha

A aldeia Mariazinha apresentou uma prevalência de 73,4% para anti-HAV. Do total de 115 amostras com resultado positivo, 59 pertenciam ao gênero feminino e 56 ao masculino, não apresentando diferença ($p=0,780$; $\chi^2= 0,078$). Observa-se que a partir de 31 anos de idade os resultados anti-HAV foram mais frequentes em pessoas do gênero masculino do que no feminino, havendo diferença de acordo com a faixa etária ($p=0,000$; $\chi^2=87,774$). A Figura 5.6.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

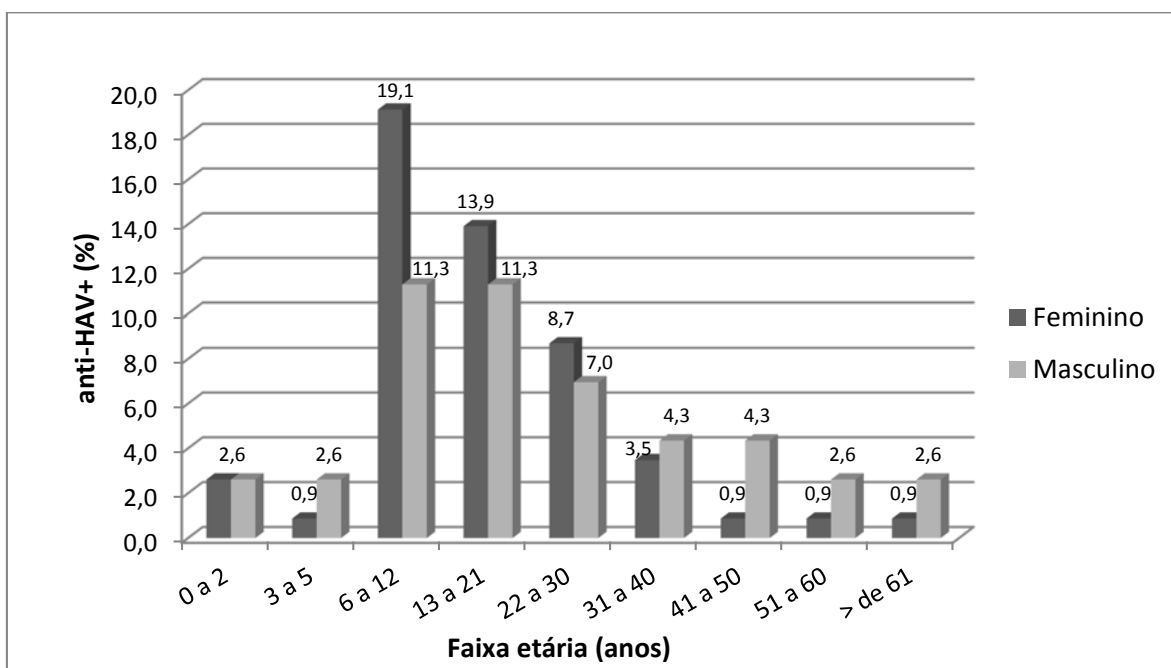


Figura 5.6.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Mariazinha de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

5.7. Aldeia Riachinho

A aldeia Riachinho apresentou elevada prevalência de anti-HAV (88,9%), porém sua amostra foi pequena (n=18). Nesta aldeia os resultados positivos para anti-HAV na faixa etária de 6 a 12 anos de idade foram igualmente frequentes em pessoas de ambos os sexos. Não houve diferença entre as faixas etárias ($p=0,156$; $\chi^2=8,0$), porém há entre gênero ($p=0,046$; $\chi^2=4$). A Figura 5.7.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

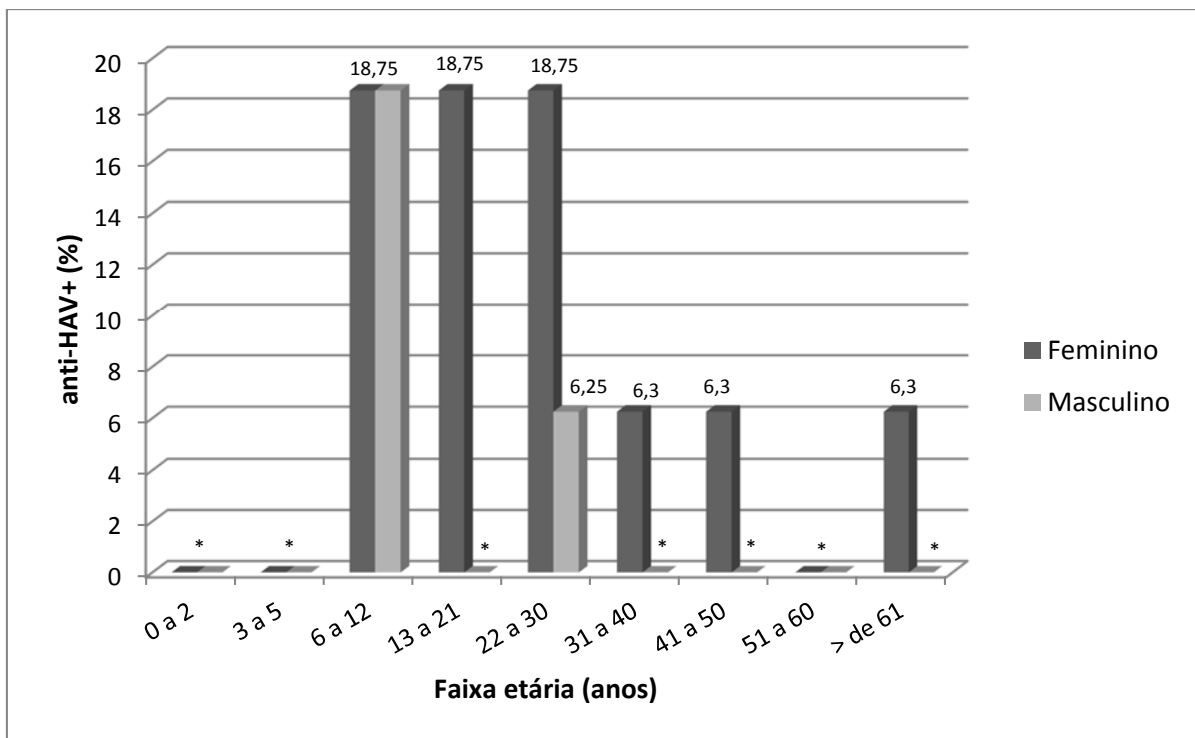


Figura 5.7.1: Distribuição do anti-HAV reigente na Aldeia Riachinho de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultados anti-HAV reigente.

5.8. Aldeia Serrinha

A aldeia Serrinha apresentou uma prevalência de 93,8% para anti-HAV. Do total de 60 amostras com resultado positivo, 34 pertenciam ao gênero feminino e 26 ao masculino, não apresentando diferença ($p=0,302$; $\chi^2=1,067$) apesar de se observar um aumento na frequência no gênero masculino entre 6 a 30 anos, já as faixas etárias apresentam diferenças entre si ($p=0,000$; $\chi^2=30,0$). A Figura 5.8.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

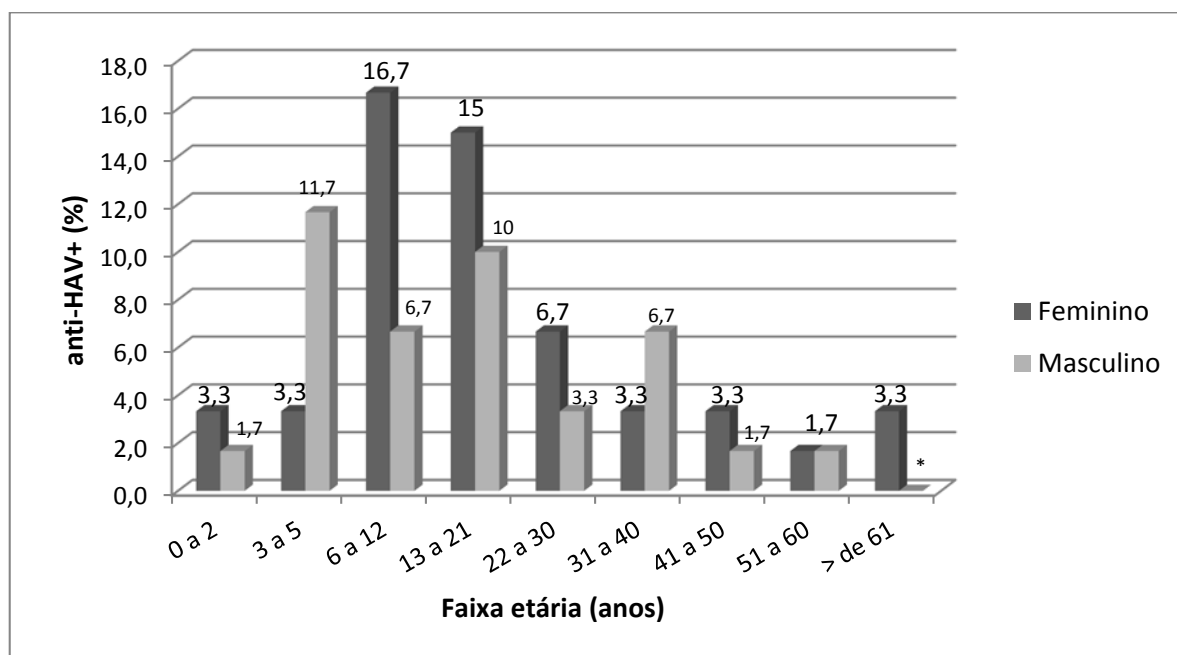


Figura 5.8.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Aldeia Serrinha de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultados anti-HAV reagentes.

5.9. Fazenda Bela Vista

O povoado da Fazenda Bela Vista apresentou a menor prevalência (66,7%), porém sua amostra foi pequena (n=12). Do total de oito amostras com resultado reativo para anti-HAV, três pertenciam ao gênero feminino e cinco ao masculino. Neste povoado 65,5% dos resultados positivos para anti-HAV foram pessoas na faixa etária de 31 a 40 anos de idade, sendo 12,5% no gênero feminino e 50% no masculino. Não houve diferença entre os gêneros ($p=0,480$; $\chi^2=0,500$) e entre as faixas etárias ($p=0,197$; $\chi^2=3,250$)

5.10. Folha Grossa

O povoado de Folha Grossa apresentou prevalência de anti-HAV de 94,3%. Do total de 132 amostras com resultado positivo, 71 pertenciam ao gênero feminino e 61 ao masculino, não apresentando diferença ($p=0,384$; $\chi^2=0,758$). Neste povoado observa-se frequência elevada de anti-HAV em pessoas entre 13 e 21 anos (20,5%) e nos maiores de 61 anos de idade (20,4%), apresentando diferença entre as faixas etárias ($p=0,000$; $\chi^2=28485$). A Figura 5.10.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

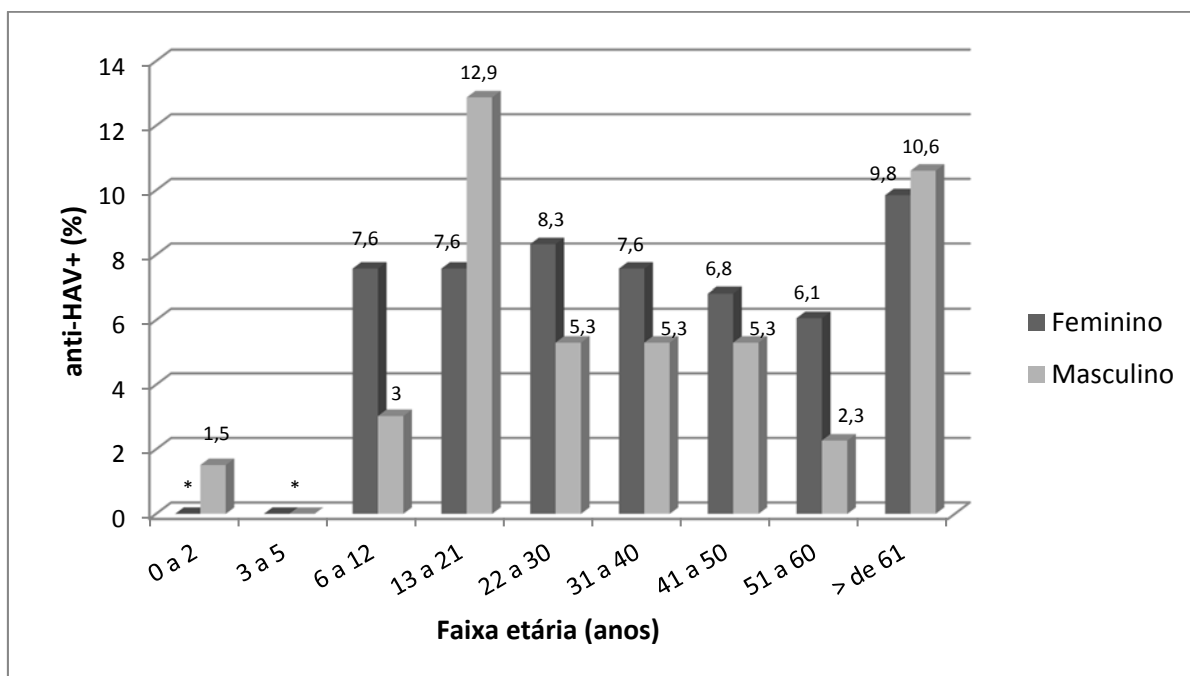


Figura 5.10.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado de Folha Grossa de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultado anti-HAV reagentes.

5.11. Povoado Cacau

O povoado Cacau apresentou prevalência de anti-HAV de 77%. Do total de 48 amostras com resultado positivo, 21 pertenciam ao gênero feminino e 27 ao masculino, não apresentando diferença ($p=0,386$; $\chi^2=750$). Neste povoado observa-se baixa frequência de resultados anti-HAV em crianças, porém não houve diferença entre os resultados da amostra entre as faixas etárias ($p=0,125$; $\chi^2=11,333$). A Figura 5.11.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

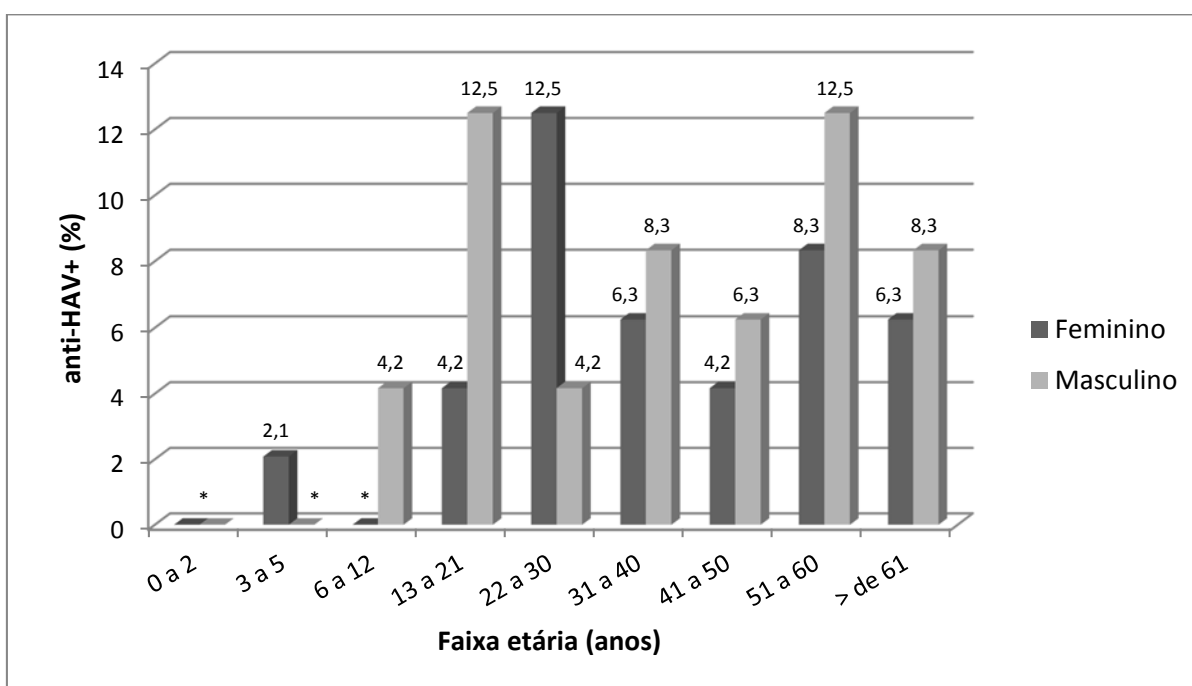


Figura 5.11.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado Cacau de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultado anti-HAV reagente.

5.12. Povoado Mumbuco

O povoado Mumbuco apresentou prevalência de anti-HAV de 84,3%. Do total de 70 amostras com resultado positivo, 43 pertenciam ao gênero feminino e 27 ao masculino, apresentando diferença ($p=0,05$; $\chi^2=3,657$). A maior frequência observada neste povoado foi em pessoas do sexo feminino entre 22 e 30 anos de idade, porém entre as faixas etárias não houve diferença ($p=0,62$; $\chi^2=13,429$). A Figura 5.12.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

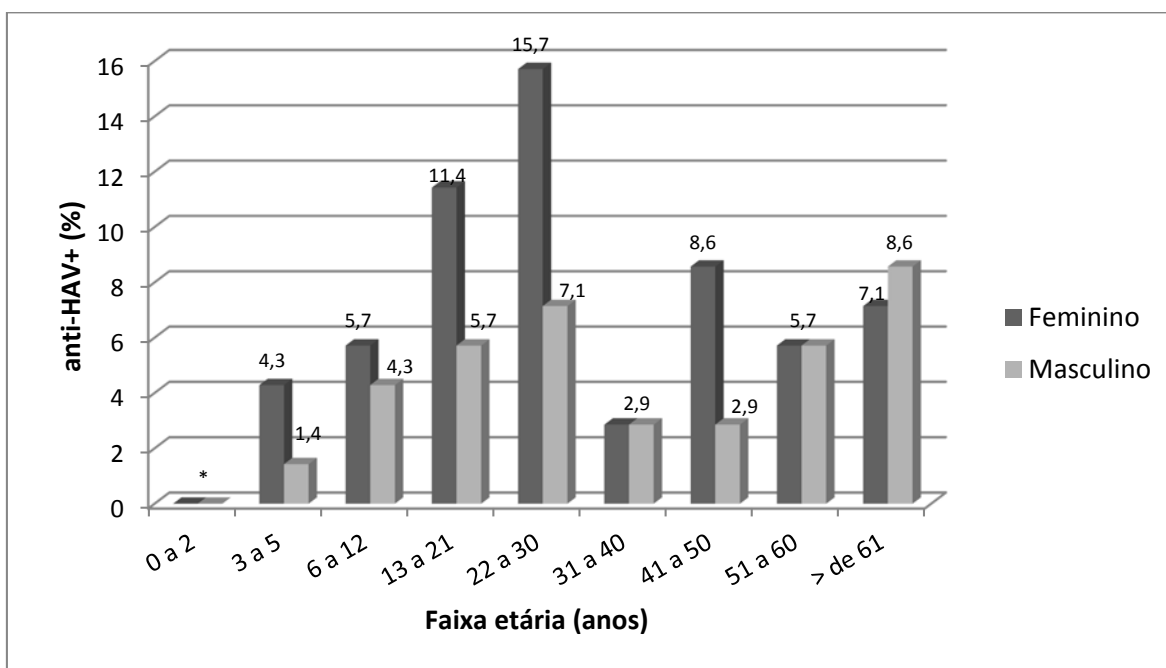


Figura 5.12.1: Distribuição do anti-HAV reagente no povoado Mumbuco de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultado anti-HAV reagente.

5.13. Quadra 18

A Quadra 18 apresentou prevalência de anti-HAV de 90,4%. Do total de 75 amostras com resultado positivo, 46 pertenciam ao gênero feminino e 29 ao masculino, apresentando diferença ($p=0,05$; $\chi^2=3,853$). A maior frequência observada nesta localidade foi em pessoas do sexo feminino com idade superior a 61 anos, porém não apresentou diferença entre as idades ($p=0,11$; $\chi^2=18,120$). A Figura 5.13.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

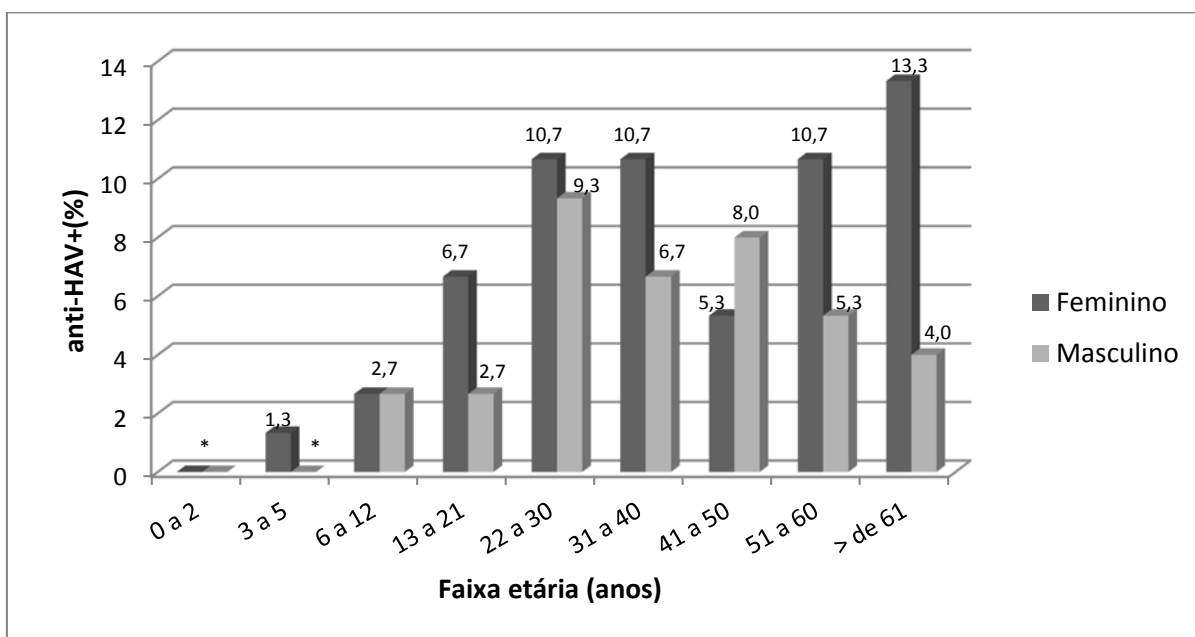


Figura 5.13.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Quadra 18 de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultados anti-HAV reagente.

5.14. Quadra 22

A Quadra 22 apresentou prevalência de anti-HAV de 75,8%. Do total de 47 amostras com resultado positivo, 29 pertenciam ao gênero feminino e 18 ao masculino. Nesta localidade observa-se frequência elevada em pessoas entre 22 a 30 anos (19,1%) e nos maiores de 61 anos de idade (17%). Esta localidade não apresentou diferença entre os gêneros ($p=0,109$; $\chi^2=2,574$) e faixa etária ($p=0,305$; $\chi^2=8,319$). A Figura 5.14.1 apresenta a distribuição do anti-HAV de acordo com a faixa etária e o gênero.

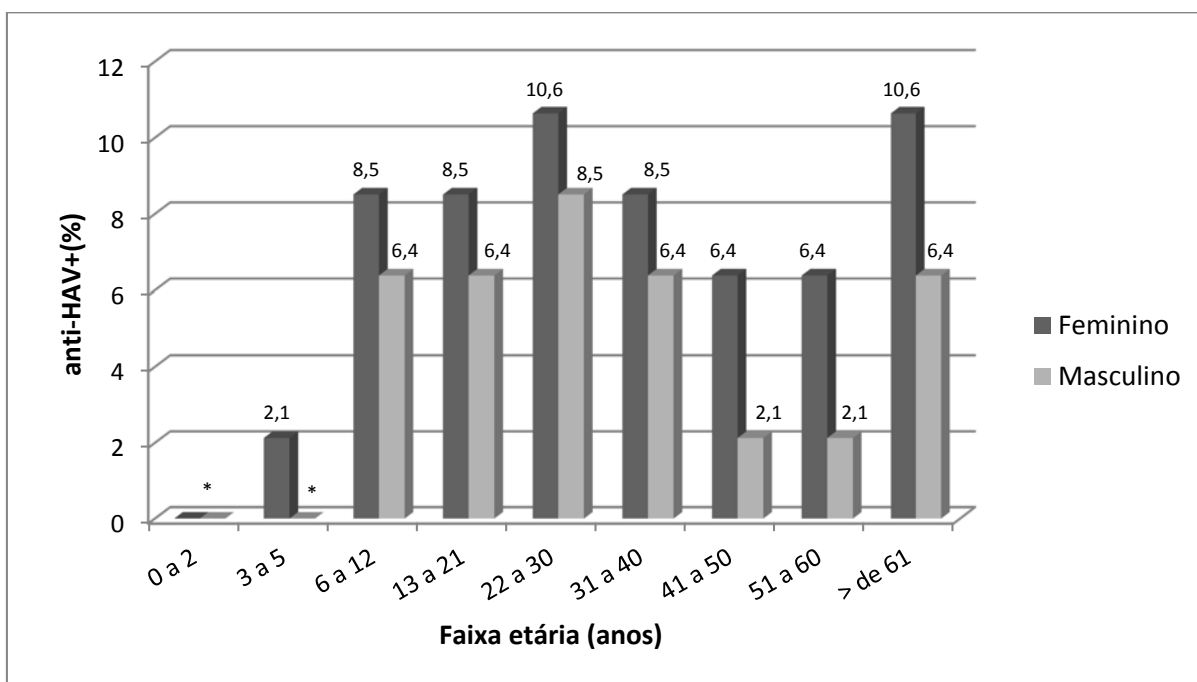


Figura 5.14.1: Distribuição do anti-HAV reagente na Quadra 22 de acordo com a faixa etária e o gênero, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

* Igual a zero, devido a ausência de resultado anti-HAV reagente.

5.15. Análise comparativa entre as aldeias indígenas e os povoados locais

Considerando a totalidade dos anti-HAV reagentes (85,5%) na população estudada observa-se que houve diferença entre as aldeias e povoados, apresentando respectivamente prevalências de 44,36% e 55,67% ($p=0,003$; $\chi^2=8,681$).

Ao analisar os grupos isoladamente, observa-se que entre os 357 aldeões 84,87% possuem anti-HAV reagente e nos 442 indivíduos dos povoados 85,97% possuem anti-HAV reagente, não havendo diferença ao comparar estas prevalências. Na Figura 5.15.2, que contém os valores da tabela de contingência, quando se considera os 799 indivíduos analisados como 100% da população e se estratifica as proporções, se observa uma prevalência de anti-HAV nas aldeias de 37,9% e nos povoados de 47,5%, uma diferença não significativa ($p=0,661$; $\chi^2=0,192$). Estes dados demonstram que para observar diferenças entre os grupos é necessário analisar o desfecho separadamente, onde o número total da amostra passa ser o grupo anti-HAV reagente estudado (Figura 5.15.1).

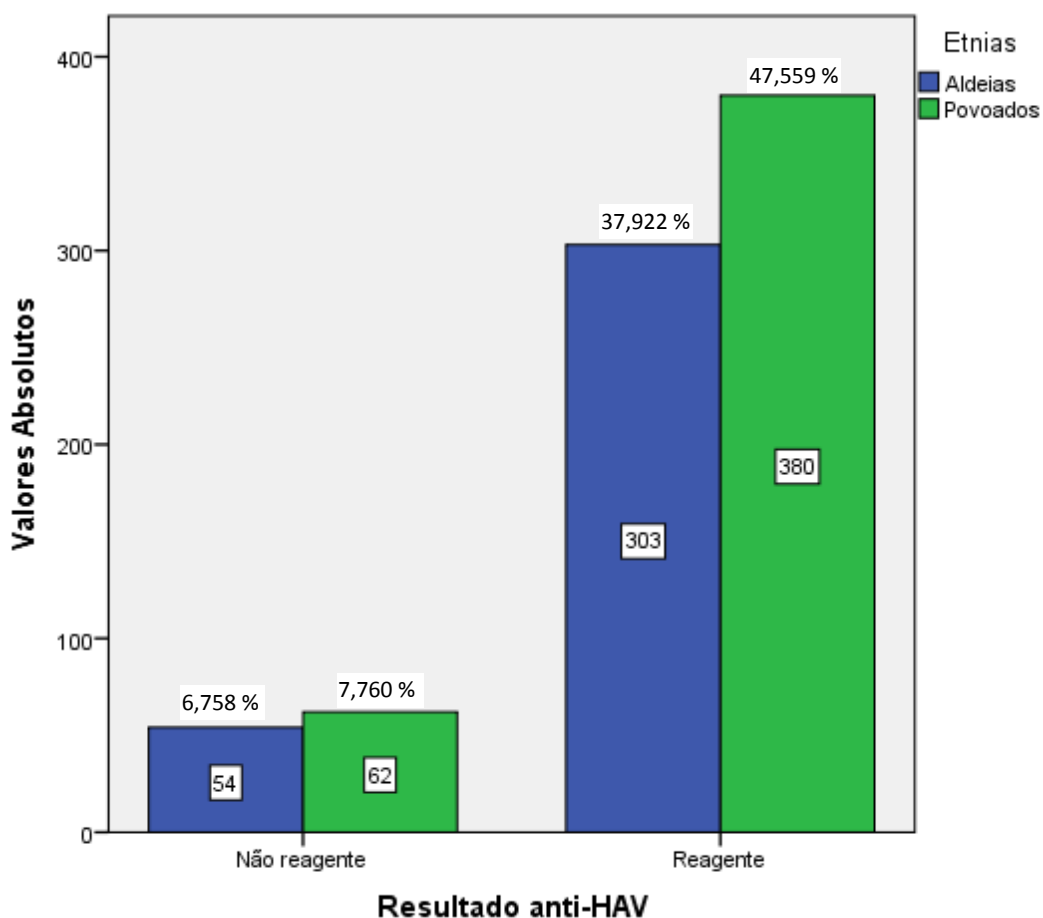


Figura 5.15.1: Resultado anti-HAV entre grupos das aldeias Apinajé povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

Ao analisar a distribuição acumulada da imunoprevalência do anti-HAV, se observa que até 30 anos a prevalência total na população é de anti-HAV reagente é de 49,3%, porém entre os índios Apinajé esta prevalência é de 65,2% e entre os indivíduos dos povoados é de 36,4% (Tabela 5.15.1).

Tabela 5.15.1: Distribuição da imunoprevalência acumulada em porcentagem do anti-HAV de acordo com faixa etária no grupo das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

Faixa etária		< de 10 anos	11 à 15 anos	16 à 30 anos	> de 30 anos	N total
	Não reagente	11.514	1.252	1.627	0.125	116
Total (%)	Reagente	13.267	10.388	25.657	36.170	683
	Reagentes acumulado	13.267	23.655	49.312	85.482	
	Não reagente	14.006	0.28	0.84	0	54
Apinajé (%)	Reagente	22.409	14.566	28.291	19.608	303
	Reagentes acumulado	22.409	36.975	65.266	84.874	
	Não reagente	9.502	2.036	2.262	0.226	62
Povoados (%)	Reagente	5.882	7.014	23.529	49.548	380
	Reagentes acumulado	5.882	12.896	36.425	85.973	

Ao analisar a distribuição estratificada da prevalência do anti-HAV para definição de endemia, se observa que até 10 anos a prevalência total na população é de anti-HAV reagente é de aproximadamente 56%, porém entre os índios Apinajé esta prevalência é de 64,029% e entre os não índios é de 41,5%. Já até os 15 anos, entre os índios Apinajé esta prevalência é de aproximadamente 74,2% e entre os não índios é de 52,6%, e em nenhum momento a prevalência atinge 90% da população estudada (Tabela 5.15.2).

Tabela 5.15.2: Distribuição da imunoprevalência estratificada em porcentagem do anti-HAV de acordo com faixa etária no grupo das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

		Não Reagente (%)	Reagente (%)
	Total	43,981	56,019
Até 10 anos	Apinajé	35,971	64,029
	Povoado	58,442	41,558
	Total	33,548	66,452
Até 15 anos	Apinajé	25,758	74,242
	Povoado	47,321	52,679
	Total	21,822	78,178
Até 30 anos	Apinajé	18,305	81,695
	Povoado	26,293	73,707

Para os resultados anti-HAV reagente observamos um predomínio significativo de faixas etárias maiores, tanto em aldeias quanto em povoados. Contudo observa-se que a população (reagentes e não reagentes para anti-HAV) dos povoados apresenta maior faixa etária quando comparado as aldeias, como citado anteriormente (Figura 5.2.2), não sendo possível estabelecer relação entre reatividade em faixas etárias mais elevadas por grupo estudado (Figura 5.15.3).

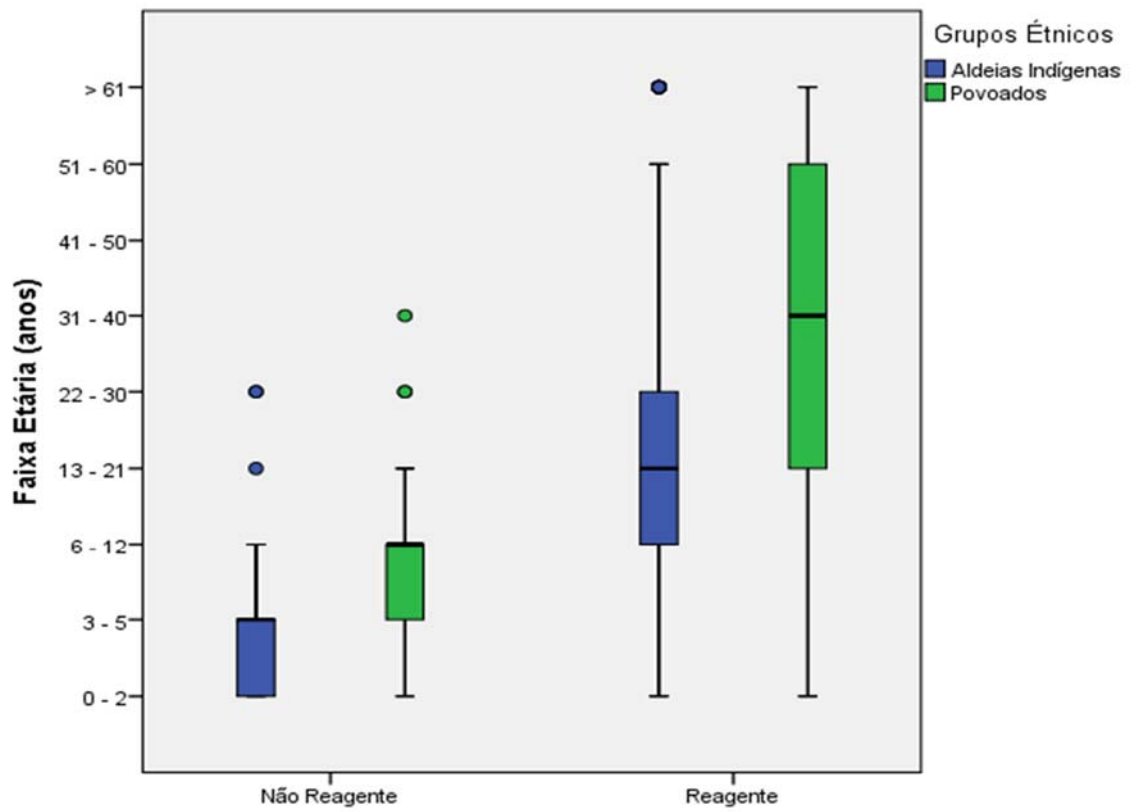


Figura 5.15.2: Boxplot da relação entre resultado anti-HAV, faixa etária e grupos étnicos de aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

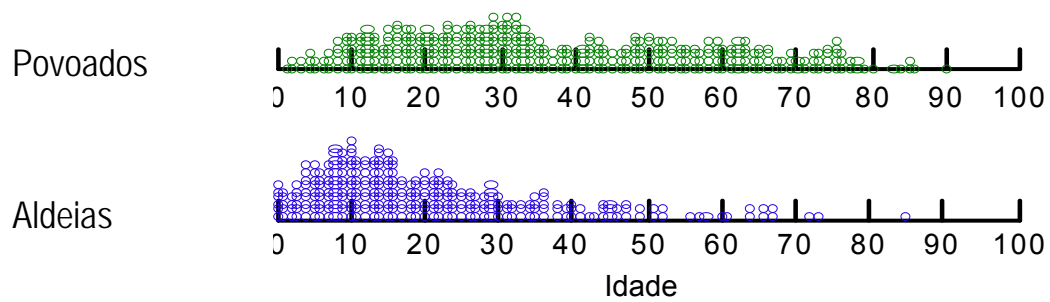


Figura 5.15.3: Dispersão da densidade do anti-HAV por idade entre grupos das aldeias Apinajé e povoados de Tocantinópolis/TO, Brasil- 2010.

Considerando os indivíduos reagentes como 100% em nosso estudo a faixa pediátrica representa 22, 8% desta análise. Considerando todas as crianças analisadas até 12 anos se observa que 61% já possuem anticorpos anti-HAV. Já os menores de 5 anos, representam 7,2% da prevalência total entre os reagentes, sendo que 41% das crianças analisadas até 5 anos são reagentes. Assim, observamos que 39% das crianças até 12 anos estão propensas a adquirir a doença e até os 5 anos este número sobe para 59%, ou seja um aumento de 20% (Figura 5.3.1). Ainda se observa uma maior dispersão por idade das prevalências nos povoados comparado aos indígenas (Figura 5.15.3).

Nas aldeias, a média de idade da imunoprevalência de anti-HAV ocorre aos 21 anos e 11 meses (mediana de 17 anos) para homens e aos 19 anos e 3 meses (mediana de 15 anos) para mulheres. Já no povoado esta imunoprevalência média ocorre aos 37 anos e 8 meses (mediana de 33 anos) para os homens e aos 36 anos e 10 meses (mediana de 32 anos) para as mulheres. Nas aldeias, durante a transição da fase pré escolar para escolar ocorre o maior número de soroconversão estimada, com uma tendência de 24,3 vezes maior (38,93/1,6) de contrair hepatite A (Tabela 5.15.2), enquanto nos povoados este risco se dá entre a fase escolar e a adolescência com risco 4,3 vezes maior (33,55/7,79) de contrair a doença (Tabela 5.15.3).

Na análise espacial pós georeferenciamento (Figura 5.15.4) observa-se uma distribuição heterogênea das prevalências tanto intra-aldeias quanto intra-povoados. Não foi estabelecida uma relação causal entre grupo étnico e hepatite A e também não se definiu clusters de localidade da doença pois o padrão de dispersão é endêmico e depende das condições de cada comunidade.

Tabela 5.15.2: Distribuição da prevalência do anti-HAV no grupo das aldeias Apinajé de acordo com faixa etária, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

Faixa etária	Não reagente (%)	Reagente (%)	Total (%)	N	Reagentes	Odds Ratio
0 a 2	6,723	4,202	10,924	39	15	1
3 a 5	6,723	6,723	13,445	48	24	1,6
6 a 12	0,84	20,448	21,289	76	73	38,93
13 a 21	0,28	21,849	22,129	79	78	124,8
22 a 30	0,56	14,286	14,846	53	51	40,8
31 a 40	0	7,563	7,563	27	27	NC*
41 a 50	0	4,762	4,762	17	17	NC*
51 a 60	0	2,241	2,241	8	8	NC*
> de 61	0	2,801	2,801	10	10	NC*
Total	15,126	84,874	100		303	
N	54	303		357		

* NC (Não calculável; tendência ao infinito); $\chi^2= 20,70$; $p=0,000$

Tabela 5.15.3: Distribuição da prevalência do anti-HAV no grupo povoados de acordo com faixa etária, reserva Apinajé, Tocantinópolis/TO, Brasil-2010.

Faixa etária	Não reagente (%)	Reagente (%)	Total (%)	N	Reagentes	Odds Ratio
0 a 2	2,489	0,452	2,941	13	2	1
3 a 5	3,167	1,81	4,977	22	8	3,14
6 a 12	5,43	7,692	13,122	58	34	7,79
13 a 21	2,262	13,801	16,063	71	61	33,55
22 a 30	0,452	14,932	15,385	68	66	181,5
31 a 40	0,226	11,991	12,217	54	53	291,5
41 a 50	0	10,181	10,181	45	45	NC*
51 a 60	0	10,181	10,181	45	45	NC*
> de 61	0	14,932	14,932	66	66	NC*
Total	14,027	85,973	100		380	
N	62	380		442		

* NC (Não calculável; tendência ao infinito); $\chi^2= 24,75$; $p=0,000$

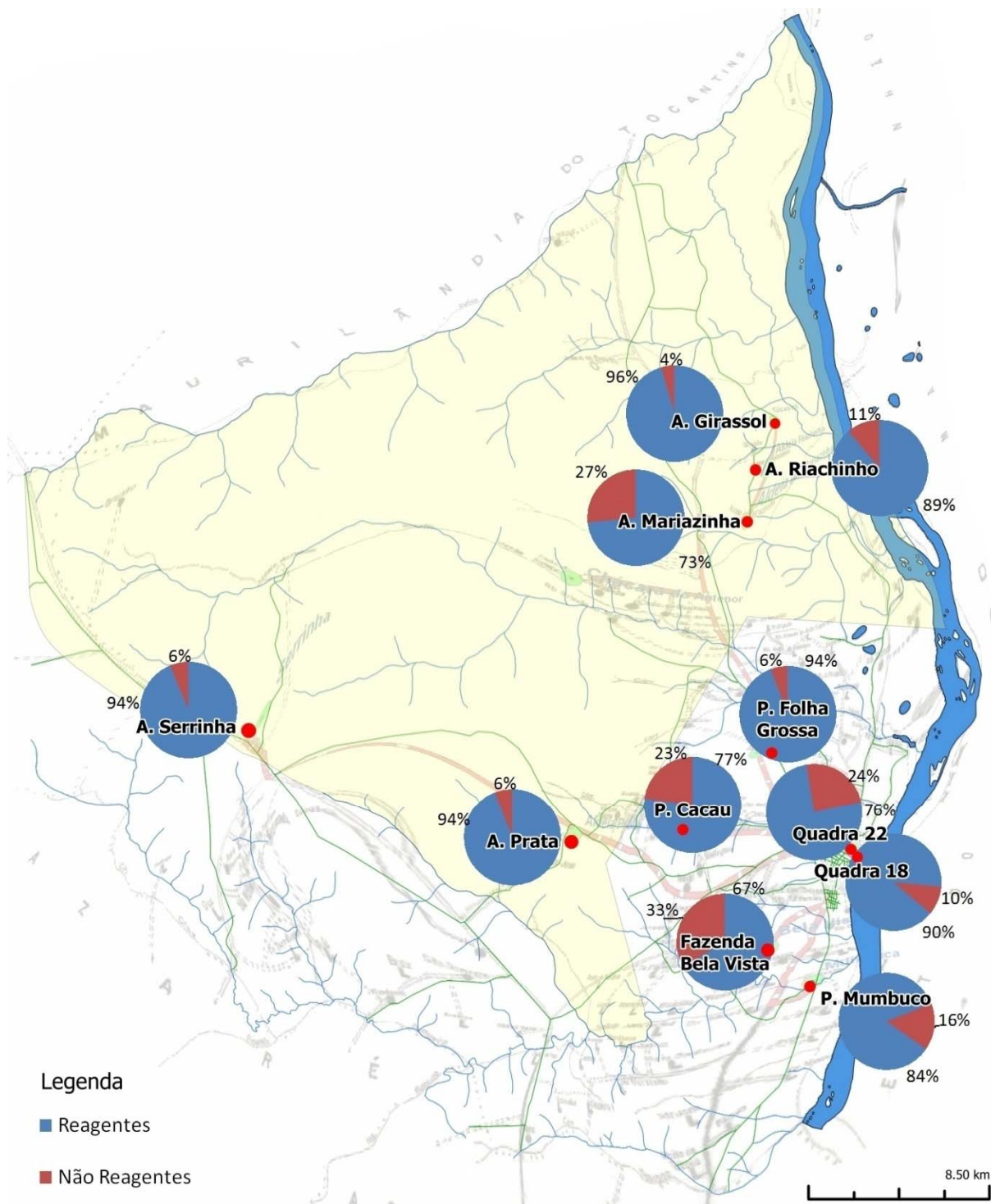


Figura 5.15.4: Mapa georeferenciado da prevalência do anti-HAV entre as comunidades. Área em amarelo refere-se a reserva indígena Apinajé, demais áreas em branco são os povoados. A marca d'água cinza refere-se a figura 4.2.5 (mapa "raster"), linhas em azul refere-se a leitos fluviais e linhas verdes às rodovias (mapa vetorial).

5.16. Análise da árvore categórica

Pela análise da árvore categórica feita pelo método CHAID (Figura 5.16.1) observamos que cada variável se divide em 7 nós. O primeiro nó (ID=1) corresponde a variável resultado anti-HAV, apresentando 116 não reagentes e 683 reagentes. Em seguida, o 2º nó com as categorias da variável idade, sendo estas: menores de 5 anos com 100 indivíduos sendo 36 reagentes e 64 não reagentes; entre 5 e 11 anos com 140 indivíduos sendo 108 reagentes e 32 não reagentes; entre 12 e 21 anos com 166 indivíduos sendo 151 reagentes e 15 não reagentes; e os maiores de 21 anos com 393 indivíduos sendo apenas 5 não reagentes.

O 3º nó (ID=3) representa a faixa etária entre 5 e 11 anos, apresenta maior diferença entre o grupo localidade e se subdivide em 6º e 7º nós. No 6º nó encontram-se as aldeias da Prata, Girassol, Mariazinha, Riachinho e Serrinha com 85 indivíduos sendo 77 reagentes e 8 não reagentes, já no 7º nó apresentam-se os Povoados Mumbuco, Folha Grossa, Cacau, Quadra 18, Quadra 22 e Fazenda Bela Vista contendo 55 indivíduos sendo 24 não reagentes e 31 reagentes.

Tendo em vista que estes dados correspondem apenas a faixa etária entre 5 e 11 anos, observamos que o 7º nó se constitui basicamente por povoados e possui menor valor percentual de reatividade, enquanto o 6º nó são aldeias, possuindo maior valor de reatividade, configurando um cenário em que podemos afirmar, apenas nesta faixa etária, há maior prevalência de hepatite A nas aldeias indígenas. Porém seria um equívoco associar este resultado com a localização geográfica das aldeias ou povoados, pois a distribuição não segue um padrão de dispersão.

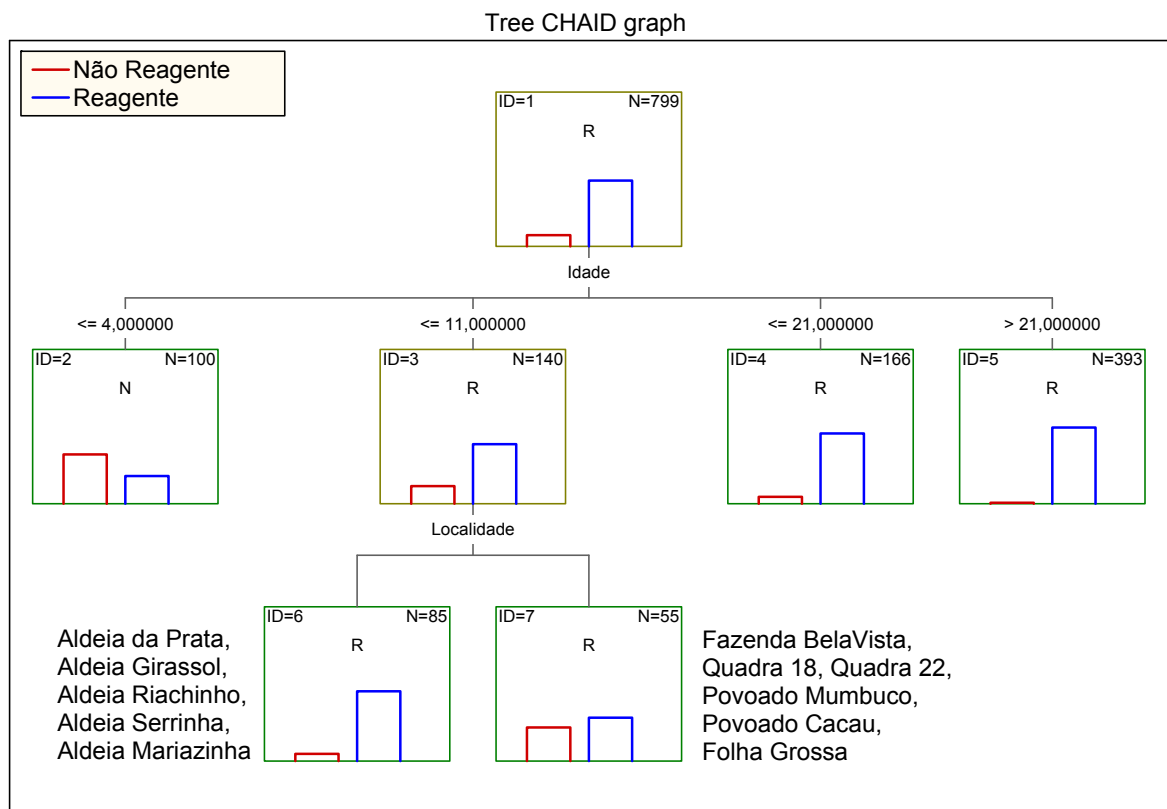


Figura 5.16.1: Árvore categórica feita pelo método CHAID.

5.17. Análise através das redes neurais

Na previsão dos valores totais em "não reagentes" e "reagentes" através das redes neurais por *perceptron* de múltiplas camadas (Figura 5.17.1), observou-se 92,3% de acerto durante o treinamento e 94,5% no teste, ou seja, em média 93,4% de acerto e 7,5% de erro de previsão (Anexo 9.2). A variável idade foi a que possuiu maior percentual de importância para a análise deste dado (Figura 5.17.3).

Foi realizado a análise de clusterização através do algoritmo SOM de Kohonen e os resultados obtidos não indicaram uma separação clara entre as classes (Figura 5.17.2). Houve muitas sobreposições entre os clusters, independentemente da quantidade de nós atribuídos ao sistema (5x5, 10x10 ou 15x15) ou das alterações nos atributos do processamento, apesar disso como os dados já haviam sido agrupados em um padrão de organização conhecido (gênero, idade, localidade), não houve prejuízo na interpretação dos mesmos (Anexo 9.3).

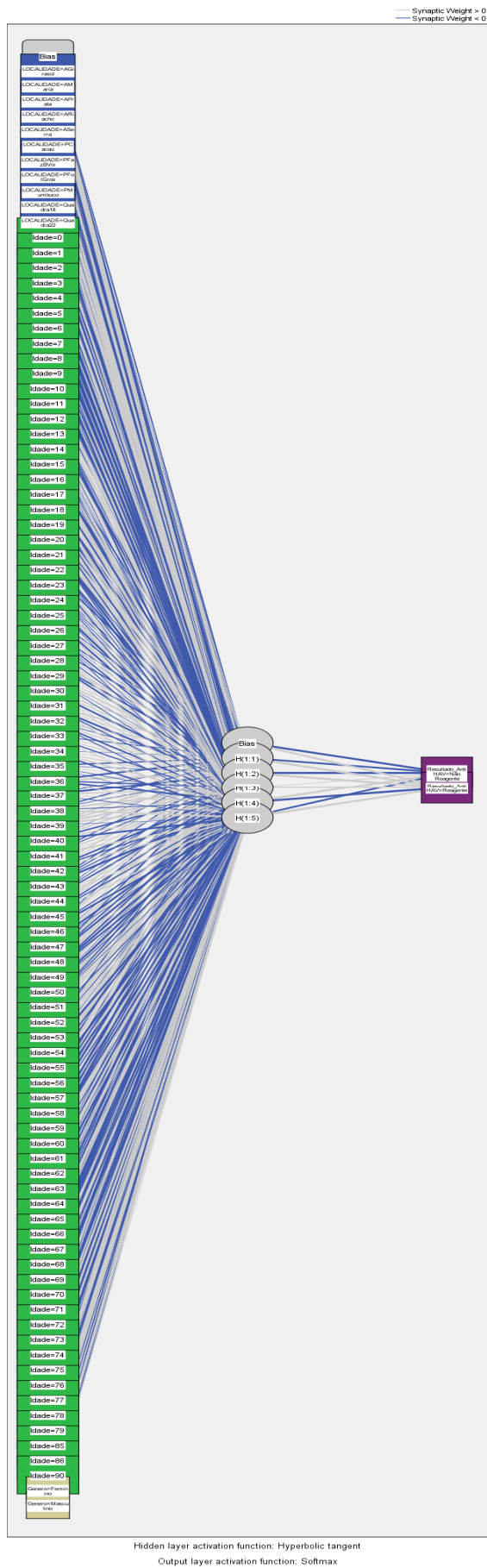


Figura 5.17.1: Representação esquemática da Rede Neural por MLP.

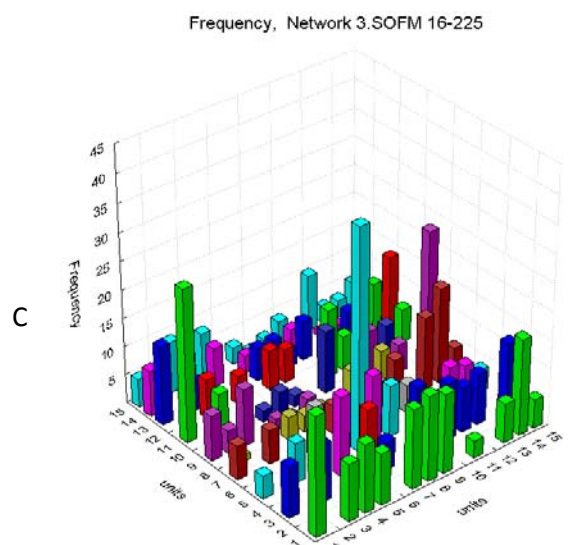
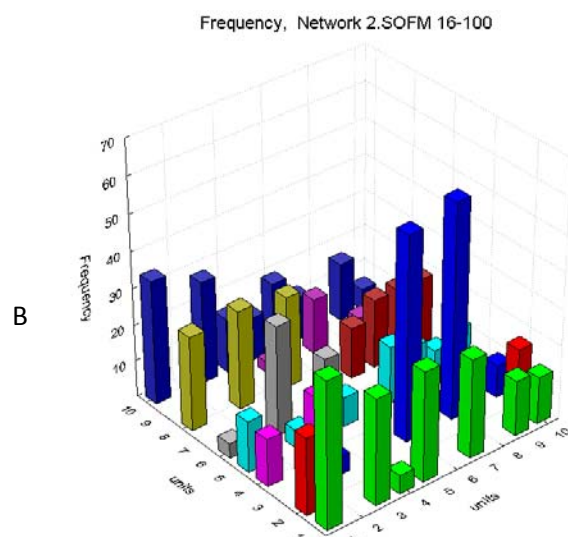
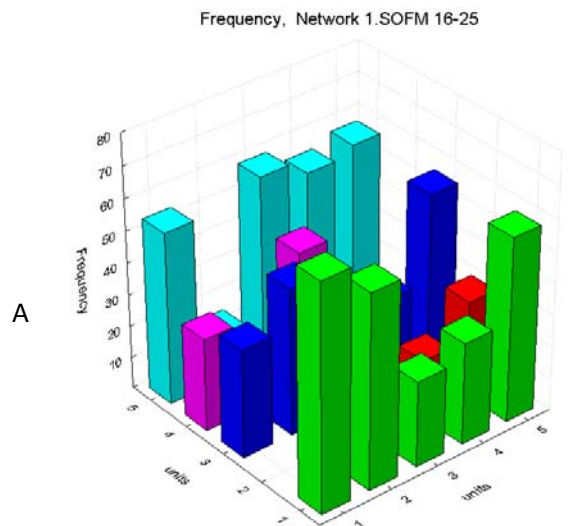


Figura 5.17.2: Clusterização usando o mapa de Kohonen (em 3D): A = 5x5 nós, B=10x10 nós, C=15x15 nós.

A Figura 5.17.3 mostra o percentual de importância e o grau de importância normalizado gerado no processamento das variáveis analisadas através da Rede Neural Artificial.

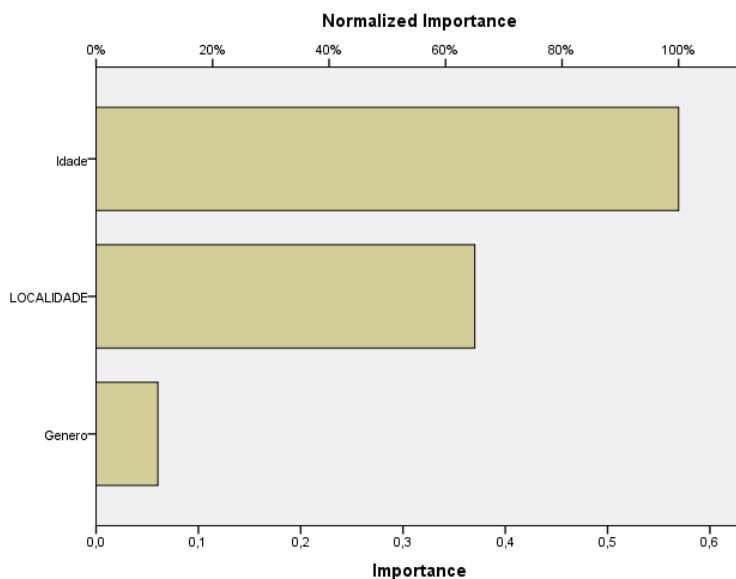


Figura 5.17.3: Representação do percentual de importância das variáveis na análise de previsão por Rede Neural por MLP.

5.18. Análise de regressão logística binária

Nesta análise o valor de B é 1,773 quando nenhum preditor entra na análise (Anexo: 9.6.). A estatística residual do qui-quadrado foi de 143,118 mostrando que o coeficiente das variáveis que não estão no modelo são diferentes de zero e que a adição de uma ou mais destas variáveis irá afetar de forma significativa o seu poder preditivo.

A tabela 5.18.1 nos fornece as estimativas para os coeficientes preditores da constante. Na tabela, $\text{Exp}(B)$ indica os valores OddsRatio (OR). Quando nos apresenta um valor superior a 1 (um), significa que aumenta a probabilidade de ocorrer a variável resposta (fator de risco), quando o OR é inferior a 1, significa que esta probabilidade diminui (fator de proteção) e quando é igual a 1 significa que a resposta não aumenta nem diminui.

Neste caso, a probabilidade de mulheres (representado pelo numeral 1) possuírem anti-HAV positivo é 59,4% maior à dos homens, porém esta correlação não é significativa ($p=0,065$) invalidando esta análise, contudo as aldeias possuem 4 vezes mais chances de possuírem anti-HAV reagente ($\text{OR}=4,177$; $p=0,00$) do que os povoados. Além disso, o risco de possuir anti-HAV reagente aumenta 23,9% a cada ano de idade ($p=0,00$).

Tabela 5.18.1: Regressão logística, variáveis da equação.

	B	S.E.	χ^2	graus de liberdade	p	Odds Ratio
Localização (Aldeias=1)	1,430	,274	27,143	1	,000	4,177
Gênero (Feminino=1)	,466	,252	3,414	1	,065	1,594
Idade	,214	,022	92,462	1	,000	1,239
Constant	-1,934	,334	33,482	1	,000	,145

5.19. Revisão da literatura

Foram encontrados nas bases de dados pesquisadas, 12 estudos que analisaram a prevalência da hepatite A entre nativos, sendo 5 pertencentes a América Latina e Brasil, entre essas as tribos Parakanã Bom Jardim, Parakanã Novo, Asurini, Trocará, Xicrin Kuiukuro e Kaiabi e Terena além de uma comunidade quilombola em Mato Grosso do Sul. Os demais estudos sobre hepatite A encontram-se os nativos pertencentes as etnias Futien, Fonbin, Fushiu e Sholin em Taiwan, Sioux, Youpik e Eskimo dos Estados Unidos da América e aborígenes da Austrália (Anexo 9.5).

6. Discussão

Para a realização deste estudo foi necessário a interlocução de pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) e da Universidade Federal de Tocantins (UFT) juntamente com a secretaria de saúde da cidade de Tocantinópolis/TO, do Ministério da Saúde através da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) em um projeto maior que visa o conhecimento sobre as hepatites virais em locais onde a situação epidemiológica era até então desconhecida.

É importante ressaltar que não houve conflitos de interesse e que os laboratórios ao fazerem as análises atuaram em harmonia. O resultado dos exames foi digitado em banco de dados com o cadastro prévio dos pacientes e em seguida encaminhado para as análises estatísticas. Ressaltam-se também as dificuldades durante a coleta dos dados como as condições das vias de transporte e a distância em relação ao meio urbano o que tornou essencial um bom planejamento da coleta e do fluxo das amostras para que não houvesse perdas. Todos os pacientes participantes e colaboradores foram solícitos e cordiais em todos os aspectos contribuindo para o sucesso do estudo.

O objetivo principal da pesquisa foi alcançado tendo em vista que se superou o número de indivíduos (799) estabelecido pelo cálculo da amostra (194), tanto para os indígenas (357) quanto para o povoado (442) e se conseguiu confrontar com os dados da literatura observando uma semelhança entre a distribuição da hepatite A em comunidades indígenas ou nativas no mundo.

Nas aldeias 178 indivíduos eram mulheres e 179 homens, nos povoados 248 eram mulheres e 194 homens. O predomínio do sexo feminino nos povoados ($p=0,003$) pode ser explicado pois no horário das coletas alguns homens poderiam estar no trabalho, tendo em vista que ao avaliar a população adulta se observa 159 mulheres e 119 homens, uma diferença de 40 pessoas ($p=0,016$), porém entre os jovens (< 21 anos), maioria etária neste estudo, se observa uma diferença de apenas 14 indivíduos entre os gêneros.

Relatos históricos referem que todos os índios Apinajé apresentam contato com luso-brasileiros desde o século XVII. Em nosso estudo os nativos apresentavam 84,8% de positividade enquanto os habitantes dos povoados somavam 85,9%, estes valores não possuem diferença significativa e sugere um padrão de dispersão homogêneo entre ambos os grupos, estudos prévios apontam nesta mesma direção.

No ano de 1984, Black & Jacobson analisaram a soropositividade para o HAV em aldeias no norte do Brasil. Observaram que nenhum dos 90 índios da aldeia de Parakanã Bom Jardim que nunca tiveram contato com luso-descendentes apresentou soropositividade para o HAV, e todos tinham menos de 50 anos. Contudo, nesta mesma aldeia, 5 índios maiores de 50 anos que haviam tido contato com luso-brasileiros apresentaram soropositividade. Isto também ocorreu em outras aldeias, todos os 10 nativos da aldeia Parakanã Novo e os 48 da aldeia Asurini Trocará que apresentavam soropositividade haviam tido contato prévio com luso-brasileiros (Black & Jacobson, 1986).

No presente estudo não foi possível determinar o padrão de dispersão do HAV. É possível que uma análise da distribuição dos diferentes genótipos do HAV presente nas comunidades pode estabelecer uma relação de dispersão entre as aldeias e os povoados.

Entre as aldeias, a aldeia Girassol foi a que apresentou maior prevalência com 95,5% dos casos, enquanto a aldeia Mariazinha apresentou a menor prevalência com 73,4%. Já nos povoados, apesar da Fazenda Bela Vista apresentar a menor prevalência (66,7%) seu número reduzido de pessoas (12 no total) não permite uma análise significativa dos dados, assim sendo, a menor prevalência se encontra na Quadra 22 com 75,8% das pessoas com anti-HAV reagente e a maior prevalência se encontra no povoado de Folha Grossa com 94,3%.

Apesar da variação de prevalência entre as aldeias Apinajé em nosso estudo (Tabela 5.3.3), esta discrepância inter-aldeias não é percebida em outros estudos, como o de Black & Jacobson (1986), onde a população nativa já possuía contato com os civis. Em Taiwan, um estudo feito por Lin et al. (2000) entre julho de 1996 e junho de 1998 avaliou 1268 amostras em 4 vilas aborígenes distintas e apresentou uma prevalência total de 98,1% de anti-HAV, contudo esta taxa não apresentou diferença entre as vilas ou entre os gêneros, demonstrando ampla dispersão do HAV entre estes locais.

Em nosso estudo, apesar de se observar diferença na prevalência entre os gêneros nas aldeias e povoados separadamente, quando em conjunto não se observa diferença entre os gêneros em nenhum dos dois grupos estudados, também não se observa diferença da prevalência de anti-HAV entre os gêneros.

Como citado anteriormente, nos povoados, as crianças na fase escolar (entre 6-12 anos) apresentam maior variação da prevalência, enquanto nas aldeias esta “soroconversão” é observada principalmente na fase pré-escolar (entre 3 e 5 anos). Assim, podemos observar que nas aldeias o contato com os fatores de risco para contrair a hepatite A são mais precoces e entre eles estão o contato pessoa-pessoa e a ingestão de água potencialmente contaminada e a insalubridade. Contudo a partir dos 40 anos de idade 100% dos habitantes apresentam anti-HAV reagente (Tabela 5.3.1).

Observamos na população total que 13% apresentavam anti-HAV reagente até 10 anos, para esta faixa etária, nas aldeias 22,4% apresentavam anti-HAV reagente enquanto nos povoados este valor atingiu 5,2%. No entanto, até 30 anos de idade 65% dos aldeões possuíam anti-HAV total reagente enquanto nos povoados este valor é de 36% (Tabela 5.15.1). Quando se analisa a população estratificada pela idade, se observa que até 10 anos de idade, 56% da população é reagente para anti-HAV sendo 64% dos índios reativos e 41,5% dos não índios reativos, observa-se ainda que até 15 anos de idade a prevalência de anti-HAV na população é de 66,5% sendo, 52% dos não índios reativos enquanto 74,2% dos índios são reativos, isto caracteriza moderada endemia tanto entre os índios das aldeias Apinajé quanto entre os habitantes dos povoados (Tabela 5.15.2), já que pelos critérios de prevalência intermediária é necessário que mais de 50% da população até 15 anos possua anticorpos reagentes anti-HAV (Jacobsen et al., 2010).

Vários estudos em nativos demonstram alta taxa de soroconversão na infância. Resultados distintos foram observados por Nunes et al. (2004) em um estudo realizado em novembro de 2002 na região de Altamira no Pará – Brasil. Eles avaliaram IgM e anti-HAV total de 352 nativos do povoado Xicrin, com média de idade de 37,5 anos, e observaram uma prevalência de hepatite A (Ig total anti-HAV) de 98%, sendo 100% na faixa pediátrica o que atinge a faixa de alta endemia. Ainda neste estudo 30,5% dos indígenas apresentavam anti-HAV IgM reagente, sendo 89% em crianças até 10 anos. Estudos recentes relatam a evolução fatal da hepatite A em três crianças de origem indígena na região ocidental e no norte de Queensland, na Austrália, entre 1993 e 1998 (Hanna et al., 2000). Já na região do território Norte, um estudo feito com 334 amostras de soro de aborígenes, demonstrou que 90% das crianças entre um e cinco anos apresentavam anti-HAV total reagente (Bowden et al., 1994).

Nunes et al. ressaltam que hábitos de visitas e o contato com outras comunidades indígenas pode ser o fator de dispersão do HAV, corroborando com os achados de Black & Jacobson (Nunes et al., 2004). Em um estudo realizado entre 1999 e 2002 com índios Terena da zona rural de Sidrolândia e Dois Irmãos do Buriti (MS), foi encontrada prevalência global para o anti-HAV IgG de 89,3% na população abaixo de 10 anos e 97% na população acima de 20 anos esses dados tangiam a faixa de alta endemia (Aguiar et al., 2009). Em outro estudo conduzido em 2001 no parque nacional do Xingu em índios das etnias Kaiabi e Kuikuro foi encontrado 95,86% de prevalência de anticorpos anti-HAV na população até 10 anos de idade (Lafer et al., 2007).

Ainda avaliando a primeira infância, Shaw em estudo feito na Dakota do Sul - EUA avaliaram 16.020 nativos de Pine Ridge e 8473 de Rosebud Sioux e demonstrou que 76,2% dos nativos apresentavam anti-HAV positivo, sendo 54,2% menores de 4 anos em Ridge e 36,1% em Sioux (Shaw, 1990). Em nosso estudo, entre crianças menores de 4 anos, a prevalência de anti-HAV era de 36%, sendo, 77,8% nas aldeias Apinajé e 22,8% nos povoados. Entre crianças Apinajé até 12 anos a imunoprevalência de anti-HAV foi de 43,8% enquanto crianças dos povoados apresentavam de 17,2%, caracterizando claramente que nas aldeias o contato com o HAV é mais precoce do que nos povoados.

Isto demonstra claramente que o padrão de endemia da hepatite A em nosso estudo é diferente por apresentar uma prevalência intermediária do anti-HAV total na população na população Apinajé, enquanto na maioria dos demais estudos com populações indígenas esta prevalência atinge os padrões de alta endemia.

Em nosso estudo, quando realizamos uma análise dos indivíduos com sorologia reagente para HAV, ou seja, quando consideramos os reagentes equivalentes a 100% da população analisada, encontramos uma maior prevalência relativa nos povoados (55,63%) quando comparado às aldeias (44,36%), apesar daqueles possuírem aparentemente melhores condições sanitárias.

Dados semelhantes foram descritos em um estudo realizado entre março de 2002 e novembro de 2003 em Mato Grosso do Sul, onde 947 pessoas foram analisadas, entre estas, 599 eram Quilombolas da área rural, e se observou que 70,3% da comunidade Quilombola rural e 84,8% da comunidade urbana de periferia apresentavam anti-HAV total reagente. Neste estudo se observa que a maior prevalência está relacionada a piores condições sanitárias associada ao aglomeramento suburbano (Kozlowski et al. 2007).

Neste sentido, Vitral e colaboradores investigaram a soroprevalência de HAV em crianças e adolescentes com baixo nível socioeconômico que vivem na periferia de centros urbanos (Rio de Janeiro, Cuiabá e Manaus) e observaram que um grande número de crianças com menos de cinco anos de idade (74,1-90%) eram suscetíveis à infecção pelo HAV. Estes dados corroboram que uma grande proporção de crianças com baixo nível socioeconômico e condições de aglomeração suburbano pode estar em risco de contrair uma infecção pelo HAV, pois o vírus permanece circulando no ambiente (Vitral et al. 2012).

Minuk et al. (2003) em um estudo realizado em setembro de 1980 na região do Ártico-Norte no Canadá, em Baker Lake, investigaram a presença de anti-HAV total em 780 pessoas sendo 660 nativos do povoado Inuit, constituído em sua maioria na faixa etária menor de 20 anos. Observaram que 75% dos nativos apresentavam anti-HAV reagente, enquanto, somente 17% dos não nativos apresentavam anti-HAV reagente. Conclui-se assim que na infância ocorre maior exposição ao HAV, e os principais fatores de risco que contribuem para isto é a insalubridade sanitária, a correlação positiva entre o número de habitantes e o contato com pessoas infectadas com o vírus em condições de aglomeração social (Minuk et al.,2003) corroborando com a hipótese acima descrita.

A exemplo da hepatite A em comunidades Quilombolas do Mato Grosso, citada neste trabalho, alguns pontos em comum apontam para maior prevalência em locais com baixo saneamento, indicando uma possível fonte de água contaminada ou não tratada (rios, lagos ou nascentes, poços ou reservatórios), além disto, se observa o intercâmbio intra-comunidades favorecendo o contágio pessoa-pessoa. Deduz-se que estes são fatores de risco às crianças nessas regiões, uma vez que a prevalência de anti-HAV na faixa pediátrica é mais concentrada nas tribos indígenas, já nos povoados se observa um padrão mais disperso de soroconversão, enquanto entre os indígenas se observa uma concentração de indivíduos sororeagentes até os 30 anos (Figura 5.15.3).

Ao considerar os povoados deste estudo um conjunto de comunidades urbanas – mesmo sendo algumas de origem rural –, e ao comparamos às aldeias em termos de assistência pública – já que os programas da FUNASA abrangem o fomento ao saneamento e a água potável –, se observa que, por motivos de hábitos culturais, as aldeias utilizam menos estes recursos que os povoados (dados não quantificados).

Até o momento não encontramos estudo comparativo envolvendo nativos e comunidades civis em análises a vários níveis (*multilevel analysis*) que possam contribuir para a hipótese da maior prevalência de anti-HAV em regiões urbanizadas per-reserva indígena, além disto, não encontramos dados ambientais – pesquisa em animais silvestres ou fontes de alimentação – sobre a distribuição do HAV nessas áreas. Isto sugere que outros fatores mais específicos ainda não descritos podem estar afetando o comportamento da dispersão do HAV nestas comunidades. A maior salubridade do meio urbano deveria proteger a população do contato com o HAV, contudo, os estudos realizados até o momento apontam que esta diferença se deve a fatores sociais e culturais, como o contato pessoa-pessoa, da maior concentração urbana e da higiene.

Exceto pela relação entre a hepatite A e a insalubridade nas comunidades nativas dos demais países, não é possível estabelecer uma relação entre os padrões epidemiológicos de prevalência da doença sem analisar cada região especificamente, pois cada local possui características próprias, por exemplo: o contato pessoa-pessoa e o padrão de alastramento em surtos; a contaminação prévia de fontes de água; campanhas de vacinação; e as políticas de proteção às comunidades nativas. Por exemplo, Peach et al. (2002) analisaram 7 vilas na região rural de Bristol Bay, Alaska/EUA, onde 90% da população eram nativos esquimós do povoado Yupik. Em 1983, 51% da população entre 2 e 30 anos apresentava anti-HAV reagente, entre 1993 a janeiro de 1994, 49% apresentavam anti-HAV reagente. Estes resultados demonstram a suscetibilidade de crianças que nasceram fora das epidemias e pouca transmissão inter-epidêmica devido à manutenção das prevalências.

Na Austrália, Hanna et al. (2000), em estudo realizado através da análise do *Vaccine Information and Vaccine Administration System* (VIVAS) entre 1996 e 1999 na região de Queensland, analisando 596.500 pessoas (dados de 2001) entre as quais 6900 eram nativos de vários povoados, observaram que 550 civis versus 237 nativos apresentavam anti-HAV total reagente. E o mesmo autor observou que entre 2000 e 2003, houve uma queda do anti-HAV total, atingindo 57 civis e 9 nativos, após a implementação da vacina anti-HAV na região (Hanna et al., 2004). Neste caso, proporcionalmente os nativos possuíam maior prevalência de anti-HAV reagente, contudo os civis possuíam amplo acesso a salubridade e água potável, invertendo a prevalência entre nativos e os civis, demonstrando uma melhor cobertura vacinal na população nativa.

Nosso estudo não considerou a análise de pessoas previamente imunizadas contra a hepatite A, pois no Brasil, a vacina contra hepatite A não faz parte do calendário regular de vacinação. A vacina administrada pelos CRIEs não considera os nativos como população de risco para a doença, porém neste tópico descrevemos alguns estudos que demonstram a eficácia da vacinação, já que esta forma de profilaxia é adotada em vários países.

Ainda contribuindo para a alta prevalência em nativos antes das campanhas de vacinação, em Tawian, Tsou et al. (2011) avaliaram em 2003, 60.000 habitantes de duas ilhas nativas contendo 10 cidades indígenas. Foram comparadas as incidências médias entre 1995 e o período vacinal de 2003-2008. De janeiro de 1995 a dezembro de 2008, foram confirmados 3.032 casos com IgM anti-HAV reagente. Em 1995 a incidência anual era de 2,96/100.000 habitantes com 663 casos confirmados. Entre 1995 e 2008 caiu para 0,3/100.000 ou 200 casos. Em 1995 a incidência média era de 49,66/100.000 sendo 29% de 30 aldeias indígenas. Após o início do programa de vacinação em 1998 não foram mais relatados casos nas aldeias indígenas vacinadas, confirmando a eficácia da vacina.

Observa-se com o nosso estudo para avaliação de suscetibilidade ao HAV – que é definida como a idade na qual metade da população em um grupo etário não possui anticorpos anti-HAV (Figura 1.10.1) – que a média de idade da população suscetível ao HAV é baixa por situar-se entre a faixa de 5 à 14 anos, entre os indígenas Apinajé situa-se aos 6 anos de idade e entre os habitantes dos povoados situa-se aos 13 anos.

A prevalência da hepatite A nas comunidades nativas brasileiras é variável e se concretiza a teoria que a vacinação não é indicada em populações de alta prevalência já que poucos indivíduos adultos – onde o risco de morbidade é maior – são suscetíveis à doença. A baixa prevalência é um dado importante para avaliar a indicação da implantação da vacinação com o intuito de reduzir os riscos de hepatite A fulminante, de reduzir a morbidade associada à doença e interromper a cadeia de transmissão, sendo necessário repensar as políticas públicas voltadas para a imunização destas comunidades.

Na análise por redes neurais, a arquitetura do algoritmo *perceptron* de múltiplas camadas foi utilizada em nosso estudo por sua capacidade de amplificar a análise (ou aprendizagem) por camadas ocultas, utilizando como saída os resultados de anticorpos anti-HAV, assim sendo, o processamento neural é capaz de extrair relações entre as variáveis de entrada para o reconhecimento de padrões, e com isso determinar a previsão da distribuição da prevalência em um percentual da população, e ainda, de definir a variável de maior importância normalizada, neste caso a idade seguido da localidade e por último o gênero (Figura 5.17.3)

Em um estudo realizado por Peng Guan e colaboradores (Guan et al., 2004) foi utilizado dados de incidência de hepatite A na China entre 1981 e 1997 (fase de treinamento) para fazer a previsão entre 1998 e 2001 (fase de teste) através de redes neurais artificiais. Neste estudo as variáveis utilizadas foram o tempo e a variável AR(1) - auto regressivo - que representa valores prévios de transformação, e o modelo utilizado para comparação de previsão foi o ARIMA (modelo autoregressivo integrado de média móvel - autoregressive integrated moving average), e os resultados demonstraram uma melhor previsão da incidência de hepatite A quando analisado através das redes neurais.

Em um trabalho de Santos (2005) sobre a utilização de redes neurais artificiais na predição de soroprevalência de hepatite A, o autor seleciona 66 variáveis de entrada através de regressão logística em sete mais importantes, que foram: idade, proximidade do domicílio à vala negra, densidade de moradores/cômodos, número de pontos de água no domicílio, a não utilização de filtro de água, número de anos de estudo e renda média mensal da dona de casa, estas, seguiram para o processamento da rede neural com dados de entrada de 2.815 indivíduos apresentando uma prevalência global de hepatite A de 36,6%. Neste estudo 1200 indivíduos foram utilizados para o treinamento com algoritmo de retropropagação (*backpropagation*), 762 para validação e 853 para o teste. Esta rede foi capaz de classificar corretamente 88% do conjunto de teste (Santos AM et al. 2005). Como citado nos resultados, nossa rede por MLP foi capaz classificar 94,5% do conjunto de testes, porém não foi utilizado a etapa de validação.

A pesar da análise através de redes neurais ter sido amplamente utilizada e estimulada nos últimos anos, não se pode generalizar sua utilização. Sumi e colaboradores (Sumi et al., 2013), em um estudo que avalia a prevalência de hepatite A, B e C na china entre 2004 e 2008 e analisa a previsão para 2009, sugere que a análise de previsão do padrão temporal através de redes neurais não é um processo de fácil controle e sugerem um outro método de análise espectral baseado na máxima entropia (MEM - maximum entropy method) e no método dos mínimos quadrados não lineares (LSM - least squares method) para uma melhor predição no domínio da frequência e de séries temporais respectivamente.

A utilização de algoritmos de mapas auto-organizáveis (SOM) nas redes neurais, tem por preceito o aprendizado competitivo, onde neurônios diferenciado pelo seu peso, respondem ao estímulo de entrada. Esta competição ocorre apenas entre os neurônios e não ocorre entre um padrão desejado (como no modelo de perceptron). Desta forma é possível agrupar os neurônios responsáveis por responder a um estímulo específico, ou seja, os dados se auto organizam a fim de formar grupos. Neste sentido outra possibilidade seria a análise da similaridade entre os dados através do algoritmo de aprendizagem Hebbiano baseado nas redes de Hopfield (Du KL, 2009), porém, em nosso contexto, a árvore de CHAID (Figura 5.16.1) foi mais útil do que a análise por redes neurais SOM (Figura 5.17.2), pois o modelo de decisão procurava entender a dinâmica da formação dos grupos com poucas variáveis associada. Isto ocorreu porque as redes neurais, neste contexto, são mais úteis para um modelo preditivo do que um modelo explanatório.

Como já foi frisado nos resultados, esta análise foi importante por estratificar e categorizar os soro-reagentes para anti-HAV nas faixa etárias menor de 4 anos, menores de 11 anos, menores de 21 anos e maiores de 21 anos, sendo significativa diferença entre aldeias e povoados entre os menores de 11 anos (Figura 5.16.1). Estes dados corroboram com diferença de prevalência entre aldeias e povoados classificada como intermediária e baixa prevalência respectivamente para cada grupo (Tabela 5.15.2).

Concluimos que a utilização de redes neurais tem aplicação prática e objetiva, e não apenas metodológica para avaliação da eficácia da própria rede, portanto, é necessário um estudo prévio e criterioso mediante a sua aplicação para determinar o melhor método (ou algoritmo) a ser abordado de acordo com a pergunta a ser respondida.

Segundo o Relatório de Gestão – 2009 realizado pela Coordenação Regional da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) no Estado do Tocantins, publicado em março de 2010, a atenção ao saneamento, à água potável, à saúde básica e à educação em áreas indígenas e quilombolas é coordenado pela FUNASA e é sustentada pela Portaria nº 1.541 de 17/12/2007 e pela Portaria nº 840/2008 que prevê as diretrizes para elaboração dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde (FUNASA, 2010). Contudo observamos através deste estudo que a alta prevalência da hepatite A é reflexo da manutenção da insalubridade, e esta é a matriz para um espectro aumentado de doenças, que reduzem a qualidade de vida das populações especiais e ampliam a morbidade e a mortalidade associada a mesma.

Assim sendo, podemos utilizar a incidência e a prevalência da hepatite A como modelo para a avaliação de políticas públicas associadas ao saneamento básico, à saúde e ao desenvolvimento local.

Independentemente do método de prevenção deste agravo, a realização de estudos futuros sobre a hepatite A nestas comunidades é imprescindível para determinar a eficácia dos programas assistenciais nas comunidades nativas ou quiçá de programas de imunização que podem ser implantados.

E por fim, novos estudos após implementação plena de estratégias de prevenção primária e/ou secundária contra a hepatite A serão úteis para avaliação do padrão epidemiológico local.

7. Conclusões

- A população estudada apresentou intermediária prevalência de anti-HAV nas aldeias Apinajé e nos povoados.
- Não houve diferença da prevalência de hepatite A entre os gêneros masculino e feminino.
- Foi observada uma tendência crescente da prevalência ao avançar da idade.
- A soroconversão de hepatite A nas aldeias ocorreu com maior frequência durante a transição da fase pré-escolar para escolar, enquanto que nos povoados isto ocorreu entre a fase escolar e a adolescência.
- As diferenças nas prevalências das faixas etárias por etnias indicam que nas aldeias ocorre uma soroconversão mais precoce o que sugere maior exposição ao HAV entre os jovens, enquanto nos povoados esta exposição ocorre na fase adulta.
- Apesar da variação entre a prevalência do anti-HAV entre as comunidades atingir 22,1%, a distribuição desta variação associada com as variáveis analisadas e os dados da literatura não permitem concluir diferenças nos fatores de risco para aquisição de hepatite A tanto entre as aldeias quanto nos povoados de Tocantinópolis.
- Os dados mostraram que a população média suscetível à hepatite A é baixa por situar-se entre a faixa de 5 à 14 anos, entre os indígenas Apinajé situa-se aos 6 anos de idade e entre os habitantes dos povoados situa-se aos 13 anos.
- A utilização de métodos avançados de análise estatística como Redes Neurais Artificiais e Mapa de Classificação Categórica é útil porém deve ser criteriosa objetivando responder as perguntas do estudo em questão.

8. Referências

Adams L, Johnson G. Hepatitis A virus infection, immunisation and the Kimberley. Kimberley Public Health Bulletin.2003; 34: 13.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006 May 19;55(RR-7):1-23.

Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. J Pharm Biomed Anal. 2000 Jun;22(5):717-27. Review.

Aguiar, JI; Souza, J; Lemos, ER; Yashida, C; Silva, ML; Daher, RR; Almeida Neto, JC. Elevada prevalência da hepatite A entre índios terena da região Centro-Oeste do Brasil. Rev. patol. trop. 2009 abr-jun; 38(2):131-134.

Albuquerque FA, Os Apinayé: informações sócio-históricas, Revista de Estudos e Pesquisas, FUNAI, Brasília. 2007 Dez; 4(2): 199-219.

Amado LA, Villar LM, de Paula VS, Gaspar AM. Comparison between serum and saliva for the detection of hepatitis A virus RNA. J Virol Methods. 2008 Mar;148(1-2):74-80.

Andino R, Böddiker N, Silvera D, Gamarnik AV. Intracellular determinants of picornavirus replication. Trends Microbiol.1999 Feb;7(2):76-82. Review.

Andino R, Rieckhof GE, Achacoso PL, et al. Poliovirus RNA synthesis utilizes an RNP complex formed around the 5'-end of viral RNA. Embo J. 1993 Sep;12(9):3577-98.

Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, Alling OW, Emerson SU, Banerjee K, Purcell RH. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India 1982 and 1992. J Infect Dis. 1995; 171: 447-450.

Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. Pediatrics. 2002 May;109(5):839-45

Asher LV, Binn LN, Mensing TL, et al. Pathogenesis of hepatitis A in orally inoculated owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). J Med Virol. 1995 Nov;47(3):260-8.

Bedard KM, Semler BL. Regulation of picornavirus gene expression. Microbes Infect. 2004 Jun;6(7):702-13. Review.

- Bell BP. Hepatitis A vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002 Jul;13(3):165-73.Review.
- Belsham GJ. Divergent picornavirus IRES elements. *Virus Res.* 2009, Feb;139(2):183-92.
- Bensabath G, Hadler SC, Pereira Soares MC, Fields H, Maynard, JE. Características serológicas y epidemiológicas de la hepatitis virica aguda en la cuenca amazonica del Brasil. *Bol Of Sanit Panam.* 1987; 103: 351-362.
- Bialek SR, Thoroughman DA, Hu D, Simard EP, Chattin J, Cheek J, Bell BP. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001. *Am J Public Health.* 2004 Jun;94(6):996-1001
- Black FL, Jacobson DL. Hepatitis A antibody in an isolated Amerindian tribe fifty years after exposure.*J Med Virol.* 1986 May;19(1):19-21.
- Blank CA, Anderson DA, Beard M, Lemon SM. Infection of polarized cultures of human intestinal epithelial cells with hepatitis A virus: vectorial release of progeny virions through apical cellular membranes. *J Virol.* 2000 Jul;74(14):6476-84
- Boggs JD, Melnick JL, Conrad ME. Viral Hepatitis clinical and tissue culture studies. *JAMA.*1970; 214:1041-6.
- Bowden FJ, Currie BJ, Miller NC, Locarnini SA, Krause VL. Should aboriginals in the "top end" of the Northern Territory be vaccinated against hepatitis A? *Med J Aust.* 1994 Sep 19;161(6):372-3.
- Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection.*J Infect Dis.* 2000 Jul;182(1):12-7. Epub 2000 Jun 27.
- Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2006 Jun15;73(12):2162-8. Review.
- CDC; Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden from Hepatitis A, B, and C in the United States. [accessed July 2006], Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/PDFs/disease_burden2004.pdf.
- CDC; Centers for Disease Control and Prevention. Final 1993 reports specified notifiable diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994; 43: 597-603.
- Chase AJ, Semler BL. Viral subversion of host functions for picornavirus translation and RNA replication. *Future Virol.* 2012 Feb;7(2):179-191.

Ching KZ, Nakano T, Chapman LE, Demby A, Robertson BH . Genetic characterization of wild-type genotype VII hepatitis A virus. *J Gen Virol.* 2002; 83:53–60.

Chironna M, Lopalco P, Prato R, Germinario C, Barbuti S, Quarto M. Outbreak of infection with Hepatitis A Virus (HAV) associated with a foodhandler and confirmed by sequence analysis reveals a new HAV Genotype IB variant. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42:2825–2828.

Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, Galoppo MC, Ruttiman R, Porta G, Da Silvera TR, Rubio P, Macias M, Cervantes Y, Avila-Aguero ML, Clemens SA, Clemens R, Weil J. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug;26(8):711-5.

Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 Jan-Feb;33(1):1-10.

CNACH, Committee on Native American Child Health and Committee on Infectious Diseases. Immunizations for Native American children. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics.* 1999 Sep;104(3 Pt 1):564-7.

Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis.* 1989 Nov;160(5):887-90.

CONITEC, Vacina de Hepatite A - Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC - 22, Ministério da Saúde, agosto de 2012. [accessed May 2013], Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_VacinadeHepatiteA_CP.pdf

Cristina J, Costa-Mattioli M: Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res* 2007; 127:151–7.

Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Jan;14(1):38-58. Review. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2001 Jul;14(3):642.

Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA.* 2005 Jul 13;294(2):202-10..

de Paula VS, Baptista ML, Lampe E, Niel C, Gaspar AM. Characterization of hepatitis A virus isolates from subgenotypes IA and IB in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol.* 2002 Jan;66(1):22-7.

- de Paula VS. Laboratory diagnosis of hepatitis A. *Future Virol.* 2012; 7(5), 461–472.
- De Soárez PC, Sartori AM, Santos A, Itria A, Novaes HM, Martelli CM. Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2012 Feb;28(2):211-28. Review.
- Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, Duseja A, Chawla Y. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):814-21.
- Dotzauer A, Gebhardt U, Bieback K, Göttke U, Kracke A, Mages J, Lemon SM, Vallbracht A. Hepatitis A virus-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. *J Virol.* 2000 Dec;74(23):10950-7.
- Du KL. Clustering: a neural network approach. *Neural Netw.* 2010 Jan;23(1):89-107. doi: 10.1016/j.neunet.2009.08.007. Epub 2009 Aug 29.
- Du WB, Pan XP, Li LJ. Prognostic models for acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010 Apr; 9(2):122-8. Review.
- Ecaterina Andreica, Madalina; Ionut Andreica, Mugurel; Andreica, Marin. Using Financial Ratios to Identify Romanian Distressed Companies. ISSN: 1454-0320; *Economy Journal - Series Management*, vol. 12, special issue no. 1, pp. 46-55, 2009
- Feinstone SM, Kapikian AZ., Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, 1973; 182: 1026-1028.
- Ferreira CT & Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. bras. epidemiol.* 2004; 7 (4): 473-487.
- FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine.* 2010 Jan 8;28(3):583-8. Epub 2009 Nov 17.
- Fleischer B, Fleischer S, Maier K, Wiedmann KH, Sacher M, Thaler H, Vallbracht A. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A. *Immunology.* 1990 Jan;69(1):14-9.
- Fonseca, JCF da. History of viral hepatitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010; 43(3): 322-330.

Frösner GG, Deinhardt F, Scheid R, Gauss-Müller V, Holmes N, Messelberger V, Siegl G, Alexander JJ. Propagation of human hepatitis A virus in a hepatoma cell line. *Infection*. 1979;7(6):303-5.

Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Miki M, Omata M. Do high levels of viral replication contribute to fulminant hepatitis A? *Liver Int*. 2005 Feb;25(1):194-5.

FUNASA; Relatório de Gestão – 2009. Coordenação Regional da Fundação Nacional de Saúde no Estado do Tocantins, publicado em março de 2010, [Accessed January 2012], Available from: http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/uploads/2011/10/RELATORIO_GESTAO-TO-2009.pdf

Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001. Sep;33(3):191-8. Review.

Grossman DC, Krieger JW, Sugarman JR, Forquera RA. Health status of urban American Indians and Alaska Natives. A population-based study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):845-50.

Guan P, Huang DS, Zhou BS. Forecasting model for the incidence of hepatitis A based on artificial neural network. *World J Gastroenterol*. 2004 Dec 15;10(24):3579-82.

Gust ID, Coulepis AG, Feinstone SM, Locarnini SA, Moritsugu Y, Najera R, Siegl G. 1983. Taxonomic classification of hepatitis A virus. *Intervirology* 20:1-7.

Hanna JN, Hills SL, Humphreys JL. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *Med J Aust*. 2004 Nov 1;181(9):482-5.

Hanna JN, Warnock TH, Shepherd RW, Selvey LA. Fulminant hepatitis A in indigenous children in north Queensland. *Med J Aust*. 2000 Jan 3;172(1):19-21.

Hillis WD. An outbreak of infectious hepatitis among chimpanzee handlers at a United States Air Force base. *Am J Hyg*. 1961; 73:316-328.

Hollinger FB. International symposium on active immunization against hepatitis A. Vienna, 27-29 January 1992. *Vaccine*. 1992;10 Suppl 1:S6-7.

Hussain Z, Husain SA, Almajhdi FN, Kar P. Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A. *Virol J*. 2011 May 23;8:254.

IBGE; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. [Accessed december 2012], Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/terrasindigenas/>.

Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect.* 2004 Dec;132(6):1005-22. Review.

Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010 Sep 24;28(41):6653-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.037. Epub 2010 Aug 17. Review.

Jin A, Martin JD. Hepatitis A among residents of First Nations Reserves in British Columbia, 1991-1996. *Can J Public Health.* 2003 May-Jun;94(3):176-9.

Kim HY, Eyheramonho MB, Pichavant M, Gonzalez Cambaceres C, Matangkasombut P, Cervio G, Kuperman S, Moreiro R, Konduru K, Manangeeswaran M, Freeman GJ, Kaplan GG, DeKruyff RH, Umetsu DT, Rosenzweig SD. A polymorphism in TIM1 is associated with susceptibility to severe hepatitis A virus infection in humans. *J Clin Invest.* 2011 Mar;121(3):1111-8.

Kiyohara T, Ouchi Y, Hasegawa Y, et al. An in-house-anti-hepatitis A virus (HAV)-specific immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assay: evaluation and application to an HAV outbreak. *J Med Virol.* 2009 Sep;81(9):1513-6.

Koff RS. Hepatitis A. *Lancet.* 1998 May 30;351(9116):1643-9. Review.

Kozlowski AG, Motta-Castro AR, Nascimento LB, Silva AM, Teles SA, Villar LM, Gaspar AM, Martins RM. Prevalence of hepatitis A virus infection in Afro-Brazilian isolated communities in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007 Feb;102(1):121-3.

Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA.* 1967; 200: 365-373.

Kusov YY, Gosert R, Gauss-Muller V. Replication and in vivo repair of the hepatitis A virus genome lacking the poly(A) tail. *J Gen Virol.* 2005 May;86(Pt 5):1363-8.

Lafer MM, Moraes-Pinto MI, Weckx LY. Prevalence of antibodies against Hepatitis A Virus Among the Kuikuro and Kaiabi Indians of Xingu National Park, Brazil. *Rev Inst Med trop São Paulo.* 2007; 49: 155-157.

Lampe E, Saback FL, Yoshida CFT, Niel C. Infection with GB Virus C/ hepatitis G virus in Brazilian hemodialysis and hepatitis patients and asymptomatic individuals. *J Med Virol.* 1997; 52: 61-67.

Langer BC, Frösner GG, von Brunn A. Epidemiological study of viral hepatitis types A, B, C, D and E among Inuits in West Greenland. *J Viral Hepat.* 1997 Sep;4(5):339-49.

LeDuc JW, Lemon SM, Keenan CM, Graham RR, Marchwicki RH, Binn LH. Experimental infection of the new world owl monkey (*Aotus trivirgatus*) with hepatitis A virus. *Infect Immun.* 1983; 40:766–772.

Lee WM. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Feb;33(1):36-45. Review.

Lees DN, Henshilwood K, Doré WJ. Development of a method for detection of enteroviruses in shellfish by PCR with poliovirus as a model. *Appl Environ Microbiol.* 1994 Aug;60(8):2999-3005.

Lemon SM, Jansen RW, Newbold JE. Infectious hepatitis A virus particles produced in cell culture consist of three distinct types with different buoyant densities in CsCl. *J Virol.* 1985 Apr;54(1):78-85.

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

Lin HH, Li YH, Yu JH, Wang YW, Lua AC, Huang LC, Huang SC, Lee ML. Ethnic and geographic variations in the prevalence of hepatitis A, B and C among aboriginal villages in Hualien, Taiwan. *Infection.* 2000 Jul-Aug;28(4):205-8.

Locarnini S. The attachment receptor for hepatitis A virus. *Trends Microbiol.* 1997 Feb;5(2):45-7; discussion 47-8. Review.

López EL, Del Carmen Xifró M, Torrado LE, De Rosa MF, Gómez R, Dumas R, Wood SC, Contrini MM. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Jan;20(1):48-52.

Lu L, Ching KZ, de Paula VS, Nakano T, Siegl G, Weitz M, Robertson BH. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J Gen Virol.* 2004 Oct;85(Pt 10):2943-52.

Luyten J, Beutels P. Costing infectious disease outbreaks for economic evaluation: a review for hepatitis A. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(5):379-89.

MacCallum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet.* 1944; 2: 228-232.

Mackinney-Novelo I, Barahona-Garrido J, Castillo-Albarran F, Santiago-Hernández JJ, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Chávez-Tapia N. Clinical course and management of acute hepatitis A infection in adults. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):652-7

MacIntyre CR, Burgess MA, Hull B, McIntyre PB. Hepatitis A vaccination options for Australia. *J Paediatr Child Health*. 2003 Mar;39(2):83-7. Review.

Manangeeswaran M, Jacques J, Tami C, Konduru K, Amharref N, Perrella O, Casanovas JM, Umetsu DT, Dekruyff RH, Freeman GJ, Perrella A, Kaplan GG. Binding of hepatitis a virus to its cellular receptor 1 inhibits T-regulatory cell functions in humans. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1516-1525.e3. Epub 2012 Mar 16.

Margolis HS, Nainan OV, Krawczynski K, et al. Appearance of immune complexes during experimental hepatitis A infection in chimpanzees. *J Med Virol*. 1988 Nov;26(3):315-26.

Martin CJ. Concerning The Pathology And Etiology Of The Infectious Jaundice Common At The Dardanelles, 1915. *Br Med J*. 1917 Apr 7;1(2936):445-7.

Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012 Dec 1;86(11):1027-34.

McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol*. 1982 Nov;16(5):957-8.

Melnick JL. 1992. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 10(Suppl 1): S24–S26.

Merritt A, Symons D, Griffiths M. The epidemiology of acute hepatitis A in north Queensland, 1996-1997. *Commun Dis Intell*. 1999 May 13;23(5):120-4.

Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infet Dis*. 1997; 25: 18-20.

Ministério da Saúde/Brasil. Guia de vigilância epidemiológica / Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos – Brasília. 2009; 816 p.

Ministério da Saúde/Brasil. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde. 2008.

Minuk GY, Zhang M, Wong SG, Uhanova J, Bernstein CN, Martin B, Dawood MR, Vardy L, Giulvi A. Viral hepatitis in a Canadian First Nations community. *Can J Gastroenterol*. 2003 Oct;17(10):593-6.

Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr.* 2011 Oct 18;10:57.

Moreira-Silva SF, Frauches DO, Almeida AL, Mendonça HF, Pereira FE. Acute liver failure in children: observations in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Sep-Oct;35(5):483-6. Epub 2002 Nov 29.

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

Neefe JR, Stokes J, Reinhold JG. Oral administration to volunteers of feces from patients with homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. *Am J Med Sci.* 1945; 210 (1): 29-32.

Nenonen NP, Hernroth B, Chauque AA, Hannoun C, Bergström T. Detection of hepatitis A virus genotype IB variants in clams from Maputo Bay, Mozambique. *J Med Virol.* 2006 Jul;78(7):896-905.

Niel C, Saback FL, Lampe E. Coinfection with multiple TT virus strains belonging to different genotypes is a common event in health Brazilian adults. *J Clin Microbiol.* 2000; 38 (5): 1926-1930.

Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Bioch Biophys Res Com.* 1997; 241: 92-97.

Niu MT, Polish LB, Robertson BH, Khanna BK, Woodruff BA, Shapiro CN, Miller MA, Smith JD, Gedrose JK, Alter MJ, et al. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis.* 1992 Sep;166(3):518-24.

Nuesch JP, Weitz M, Siegl G. Proteins specifically binding to the 3' untranslated region of hepatitis A virus RNA in persistently infected cells. *Arch Virol.* 1993;128(1-2):65-79.

Nunes HM, Soares MC, Silva HM. Hepatitis A virus infection in Amerindian area in the east Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 37 (Suppl 2): 52-56, 2004.

Paikoff L, DeBess E, Shapiro CN, Margolis HS. Genetic relatedness of hepatitis A virus isolates during a community-wide outbreak. *J Med Virol.* 2000 Oct;62(2):144-50.

Peach D, McMahon BJ, Bulkow L, Funk E, Harpaz R, Margolis HS. Impact of recurrent epidemics of hepatitis A virus infection on population immunity levels: Bristol Bay, Alaska. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186(8):1081-5. Epub 2002 Sep 20.

Pereira FE, Gonçalves CS. [Hepatitis A]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 May-Jun;36(3):387-400. Epub 2003 Jul 31. Review.

Provost PJ, Emini EA, Lewis JA, Gerety RJ. Progress toward the development of a hepatitis A vaccine. In: Zuckerman A.J. (ed.), *Viral hepatitis and liver disease*, New York: Alan R. Liss. 1988; 83-86.

Provost PJ, Wolanski BS, Miller WJ, Ittensohn OL, McAleer WJ, Hilleman MR. Physical, chemical and morphologic dimensions of human hepatitis A virus strain CR 326. *Prac Soc Exp Bio i Med.* 1975; 148: 532-539.

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1990; 247: 1335-1339.

Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, Dussaix E, Bismuth H, Féray C. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology.* 2003 Sep;38(3):613-8.

Rizzetto M. Hepatitis Delta: The virus and disease. *J Hepatol.* 1990; 11: 145-148.

Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, Ishizu T, Moritsugu Y, Lemon SM. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol.* 1992; 73:1365-1377.

Robertson BH, Khanna B, Nainan OV, Margolis HS. Epidemiologic patterns of wild-type hepatitis A virus determined by genetic variation. *J Infect Dis.* 1991 Feb;163(2):286-92.

Robertson BH. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and nonhuman primate hepatitis A, B, and the GB-related viruses. *J Viral Hepat* 2001; 8:233-42.

Rueckert RR, Wimmer E. Systematic nomenclature of picornavirus proteins. *J Virol.* 1984 Jun; 50(3):957-9.

Rzezutka A, Cook N. Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS Microbiol Rev.* 2004 Oct;28(4):442-53. Review.

Sanchez G, Populaire S, Butot S, et al. Detection and differentiation of human hepatitis A strains by commercial quantitative real-time RT-PCR tests. *J Virol Methods.* 2006 Mar;132(1-2):160-5.

Sa-nguanmoo P, Thawornsuk N, Rianthavorn P, Sommanustweechai A, Ratanakorn P, Poovorawan Y. High prevalence of antibodies against hepatitis A virus among captive nonhuman primates. *Primates*. 2010 Apr;51(2):167-70.

Santos DC, Martinho JM, Pacheco-Moreira LF, Araújo CC, Oliveira BC, Lago BV, Pinto MA, Paula VS. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a Public Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2009 Oct;13(5):323-9.

Santos, Alcione Miranda dos; Seixas, José Manoel de; Pereira, Basílio de Bragança and Medronho, Roberto de Andrade. Usando redes neurais artificiais e regressão logística na predição da hepatite A. *Rev. Bras. Epidemiol.* [online]. 2005, vol.8, n.2 [cited 2013-11-28], pp. 117-126 .

Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM, Amaku M, de Azevedo RS, Moreira RC, Pereira LM, Ximenes RA, Martelli CM. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: Regional analyses according to the endemic context. *Vaccine*. 2012 Dec 14;30(52):7489-97.

SESAI; Secretaria Especial de Saúde Indígena . [Accessed december 2012], Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=40846 e http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1778.

Shaw FE Jr, Shapiro CN, Welty TK, Dill W, Reddington J, Hadler SC. Hepatitis transmission among the Sioux Indians of South Dakota. *Am J Public Health*.1990 Sep;80(9):1091-4.

Siegl G, Weitz M. Pathogenesis of hepatitis A: persistent viral infection as basis of an acute disease? *MicrobPathog*. 1993 Jan;14(1):1-8. Review.

Silberstein E, Konduru K, Kaplan GG. The interaction of hepatitis A virus (HAV) with soluble forms of its cellular receptor 1 (HAVCR1) share the physiological requirements of infectivity in cell culture. *Virol J*. 2009 Oct27;6:175.

SINAN; Sistema de Informações de Agravos de Notificação. [Accessed January 2013], Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>

Sincero TC, Levin DB, Simões CM, Barardi CR. Detection of hepatitis A virus (HAV) in oysters (*Crassostrea gigas*). *Water Res*. 2006 Mar;40(5):895-902.

Stapleton JT. Hepatitis A vírus: Biology, Pathogenesis, Epidemiology, Clinical description, and Diagnosis. In: Specter S, ed. *Viral hepatitis: diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey,U.S.A: Humana press 1999.

Sulbaran Y, Bonilla J, Gutierrez G, Pernalete JM, Pujol FH. Low prevalence of hepatitis A virus infection among autochthonous populations of New World non-human primates. *J Med Primatol*. 2012 Feb;41(1):71-3.

Sumi A, Luo T, Zhou D, Yu B, Kong D, Kobayashi N. Time-series analysis of hepatitis A, B, C and E infections in a large Chinese city: application to prediction analysis. *Epidemiol Infect*. 2013 May;141(5):905-15.

SVS, Hepatite viral tipo A, Surto de hepatite viral tipo A em população indígena. Aldeia Kukuruzinho - Mato Grosso, 2001. Boletim Eletrônico Epidemiológico, ANO 03, Nº 02, 30/10/2003, Pag. 3 a 5;[Accessed May 2013], Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano03_n02_surto_hep_a_indigenas_mt.pdf

Tsou TP, Liu CC, Huang JJ, Tsai KJ, Chang HF. Change in hepatitis A epidemiology after vaccinating high risk children in Taiwan, 1995-2008. *Vaccine*. 2011 Apr 5;29(16):2956-61. Epub 2011 Feb 15.

Villar LM, De Paula VS, Gaspar AM. Seasonal variation of hepatitis A virus infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 Sep-Oct;44(5):289-92.1

Villar LM, Esteves da Costa Mdo C, de Paula VS, Gaspar AM. Hepatitis a outbreak in a public school in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Apr;97(3):301-5. 2

Villar LM, Lampe E, Meyer A, Gaspar AM. Genetic variability of hepatitis A virus isolates in Rio de Janeiro: implications for the vaccination of school children. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Dec; 37(12):1779-87. Epub 2004 Nov 17.

Vital CL, Gaspar AMC, Souto FJD. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002- A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101: 119-127.

Vital CL, Ospina FLN, Artimos S, Melgaço JG, Oswaldo G, de Paula VS et al . Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2012 Aug; 107(5): 652-658.

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

Vital CL, Yoshida CF, Lemos ER, et al. Relationship of prevalence to environmental factors. *MemInstOswaldo Cruz*. 1998 Jan-Feb;93(1):1-5.

Vital, C. L., Gaspar, A. M. & Souto, F. J. 2006. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002 a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 101 , 119 - 27.

Voeght, 1942. Hepatitis A In: Coulepsis AG, Anderson BN, Gust 10 (eds). *Adv Virus Res*. 1987; 32 p.129-169.

Weitz M, Baroudy BM, Maloy WL, et al. Detection of a genome-linked protein (VPg) of hepatitis A virus and its comparison with other picornaviral V Pgs. *J Virol*. 1986 Oct;60(1):124-30.

Welty TK, Darling K, Dye S, Lance S, Volmer L, Cheek J, Shapiro CN, Bell BP, Margolis HS. Guidelines for prevention and control of hepatitis A in American Indian and Alaska Native communities. *S D J Med*. 1996 Sep;49(9):317-22. Erratum in: *S D J Med* 1997 May;50(5):179.

Wheeler CM, Fields HA, Schable CA, Meinke WJ, Maynard JE. Adsorption, purification, and growth characteristics of hepatitis A virus strain HAS-15 propagated in fetal rhesus monkey kidney cells. *J Clin Microbiol*. 1986 Mar;23(3):434-40.

WHO; World Health Organization. Hepatitis A vaccines, WHO position paper. *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 4 february 2000, 75th year. 2000, 75 (5): 37-44.

Williams R. Prevalence of hepatitis A virus antibody among Navajo school children. *Am J Public Health*. 1986; 76:282-3.

Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, Nieuwoudt M, Abu-Hanna A. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2012;7(12):e50952.

Yeh CH, Chen TC, Chang ML, Hsu CW, Yeh TS, Lee WC, et al. Identification of NV-F virus in hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 2002; 79: 92-96.

Zahdi MR, Maluf I Jr, Maluf EM. Hepatitis A: the costs and benefits of the disease prevention by vaccine, Paraná, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2009 Aug;13(4):257-61.

Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In: Deinhardt F, Deinhardt J, editors. *Viral hepatitis: laboratory and clinical science* New York: Marcel Dekker. 1983; 3.C

9. Anexos

9.1. Folha de aprovação da Secretaria Municipal de Saúde de Tocantinópolis.



Declaração

Declaro para os devidos fins a quem possa interessar que aceitamos a publicação de trabalhos científicos a partir dos dados coletados no atendimento aos indivíduos do município de Tocantinópolis para diagnóstico das hepatites virais.

Entendemos que a elaboração de trabalhos científicos que venham a demonstrar o resultado do trabalho realizado pelas equipes multidisciplinares da Secretaria de Saúde de Tocantinópolis em parceria com o Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), é de extrema importância para o melhor conhecimento da patologia e situação epidemiológica local e também somos cientes de que não existem dados de pesquisa científica nesta área.

Nesse sentido, apoiamos a elaboração de trabalhos científicos no âmbito de Doenças Infecciosas, em especial das Hepatites virais. A pesquisa científica através da análise dos dados, é de relevância extrema, pois serve como importante instrumento de monitoramento e avaliação, planejamento e implantação do programa de controle de doenças infecciosas da Secretaria de Saúde de Tocantinópolis.

Para expressão da verdade deste documento, assinamos abaixo

Tocantinópolis, 26 de junho de 2012

Maria da Conceição M. de Farias Rego
Maria da Conceição M. de Farias Rego

Secretária Municipal de Saúde de Tocantinópolis

9.2. Relatório de saída da análise das Redes Neurais Artificiais

Multilayer Perceptron

Network Information

		1	LOCALIDADE
Input Layer	Factors	2	Idade
		3	Genero
	Number of Units ^a		96
Hidden Layer(s)	Number of Hidden Layers		1
	Number of Units in Hidden Layer 1 ^a		5
	Activation Function		Hyperbolic tangent
Output Layer	Dependent Variables	1	Resultado_AntiHAV
	Number of Units		2
	Activation Function		Softmax
	Error Function		Cross-entropy

a. Excluding the bias unit

Model Summary

	Cross Entropy Error	112,734
	Percent Incorrect Predictions	8,2%
Training	Stopping Rule Used	1 consecutive step(s) with no decrease in error ^a
	Training Time	0:00:00,56
	Cross Entropy Error	53,347
Testing	Percent Incorrect Predictions	6,8%

Dependent Variable: Resultado_AntiHAV

a. Error computations are based on the testing sample.

Classification

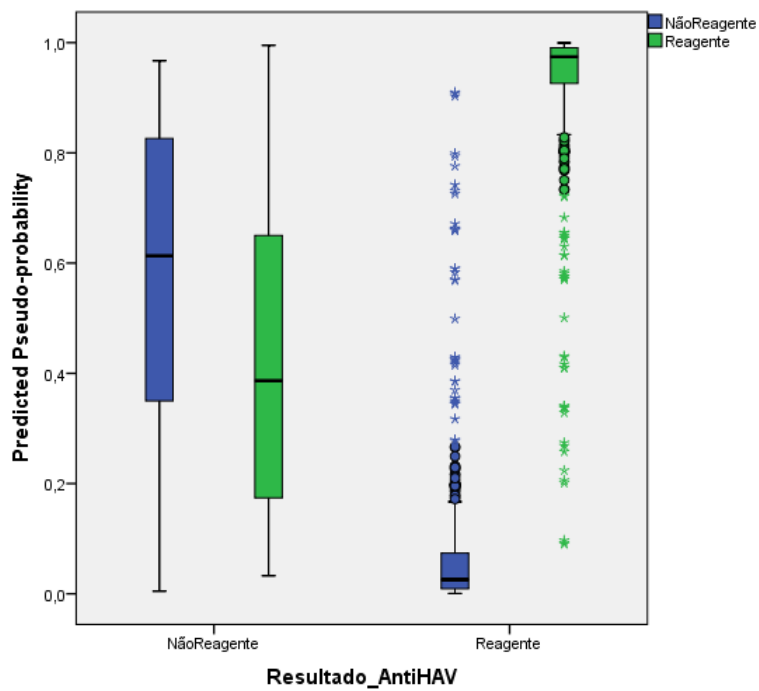
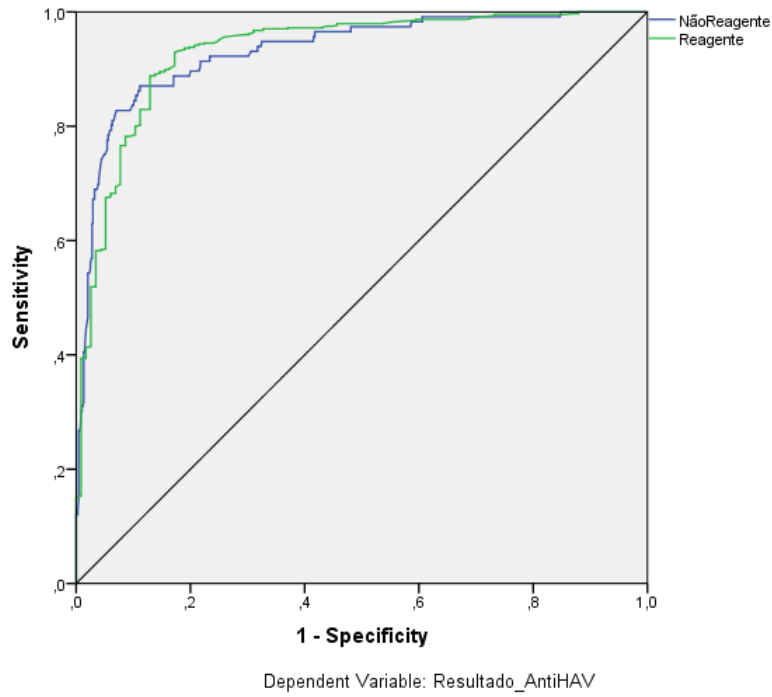
Sample	Observed	Predicted		
		NãoReagente	Reagente	Percent Correct
Training	NãoReagente	50	30	62,5%
	Reagente	15	452	96,8%
	Overall Percent	11,9%	88,1%	91,8%
Testing	NãoReagente	23	13	63,9%
	Reagente	4	209	98,1%
	Overall Percent	10,8%	89,2%	93,2%

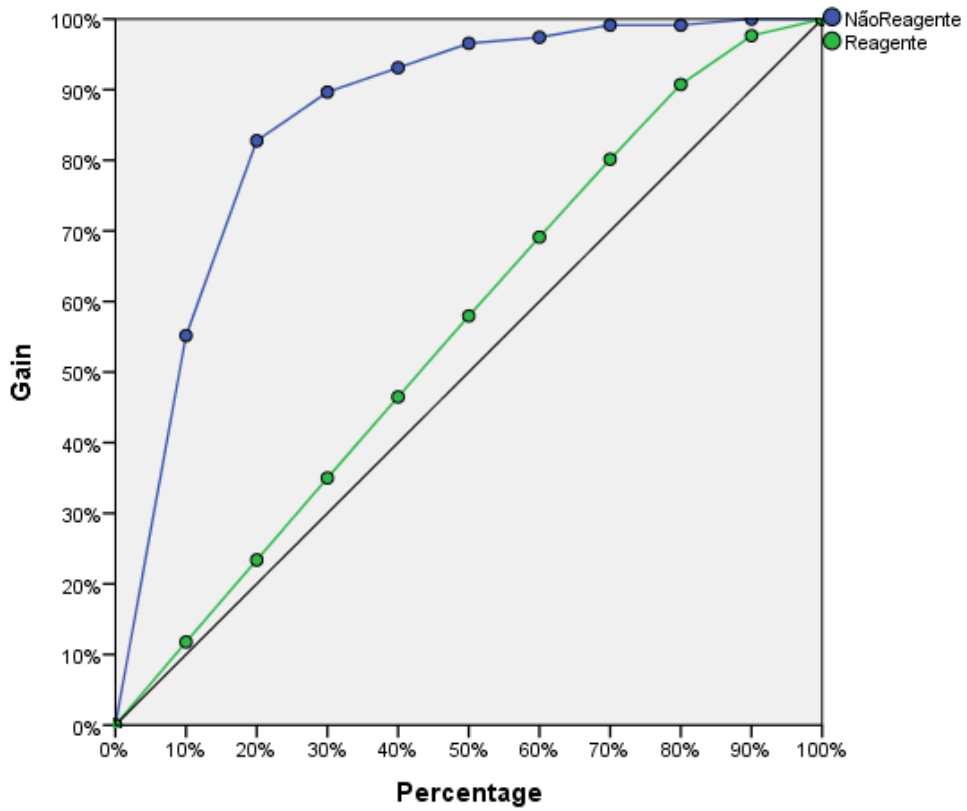
Dependent Variable: Resultado_AntiHAV

Area Under the Curve

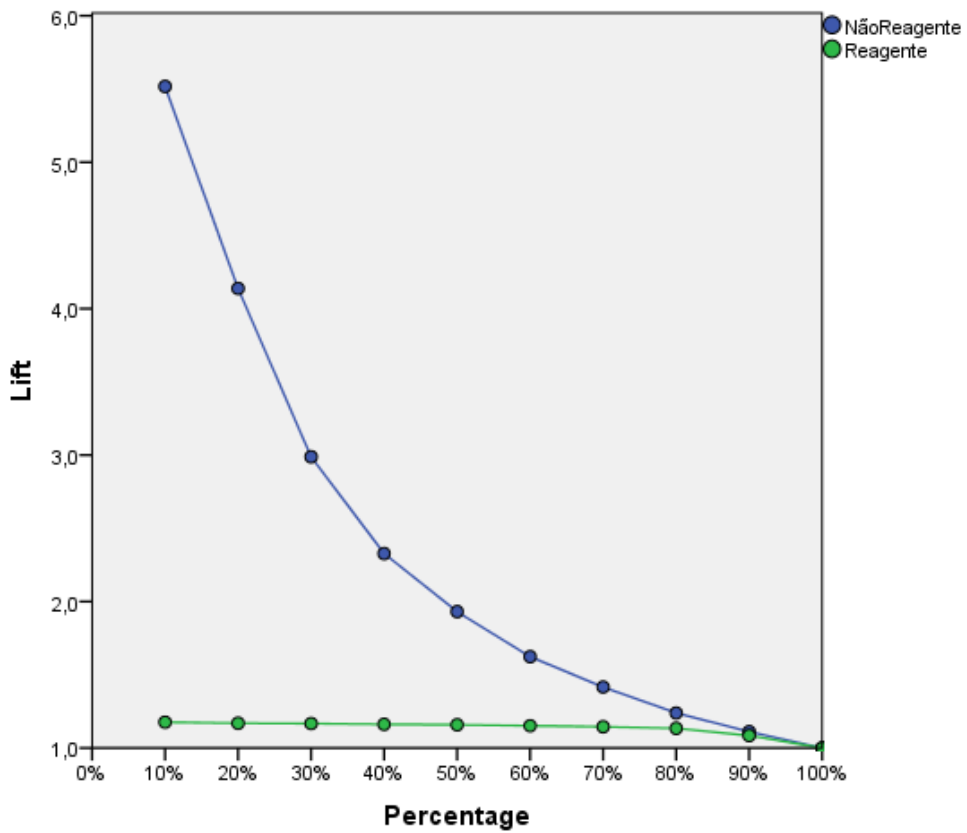
		Area
Resultado_AntiHAV	NãoReagente	,932
	Reagente	,932

Curva ROC





Dependent Variable: Resultado_AntiHAV



Dependent Variable: Resultado_AntiHAV

9.3. Relatório de saída da análise da Rede Neural por Clustterização de Kohonen

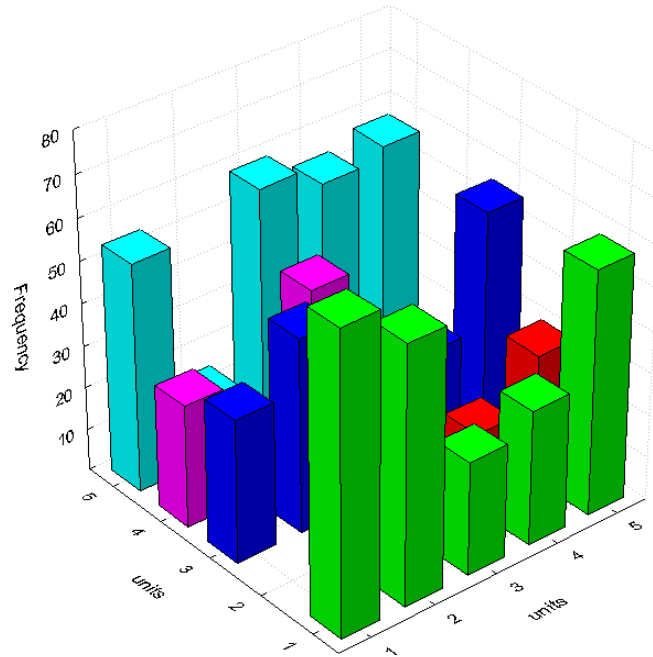
Mapa com 5x5 nós

Summary of active networks					
Index	Net. name	Training error	Test error	Validation error	Training algorithm
1	SOFM 16-25	0,243661	0,271345		Kohonen 1000

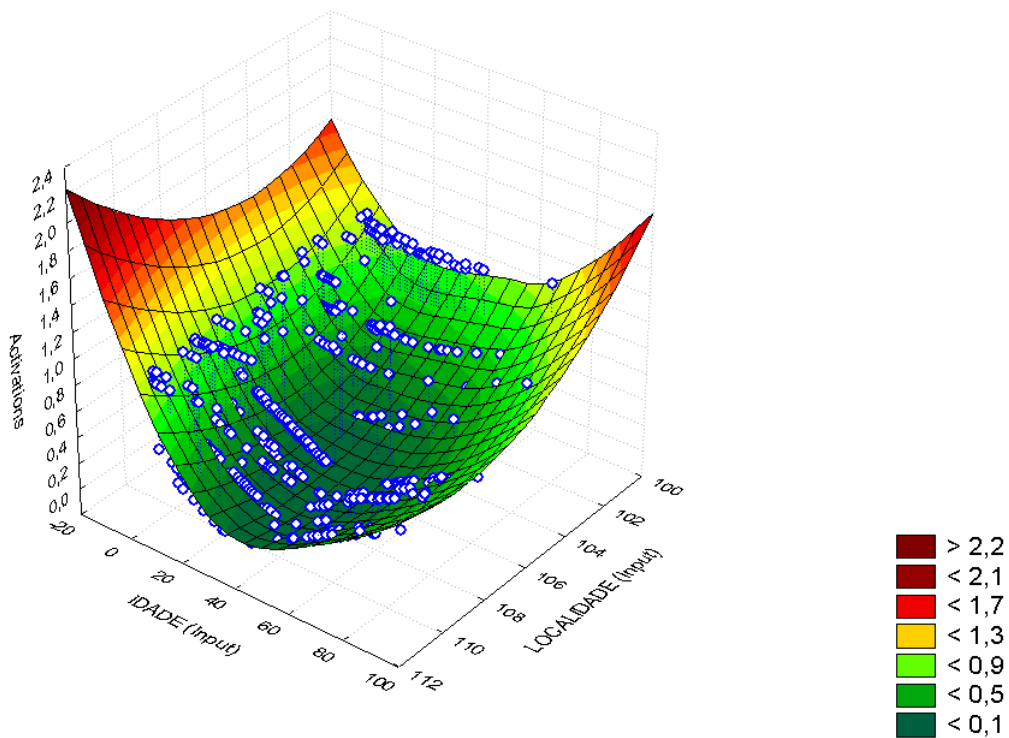
Samples	Data statistics
	Network: 1.SOFM 16-25
	IDADE
	Input
Minimum (Train)	0,00000
Maximum (Train)	85,00000
Mean (Train)	26,85714
Standard deviation (Train)	21,06513
Minimum (Test)	0,00000
Maximum (Test)	90,00000
Mean (Test)	25,54393
Standard deviation (Test)	20,57690
Minimum (Overall)	0,00000
Maximum (Overall)	90,00000
Mean (Overall)	26,46433
Standard deviation (Overall)	20,91607

Frequency spreadsheet					
Network: 1.SOFM 16-25					
Samples: Train, Test					
	1	2	3	4	5
1	71	61	27	32	58
2	0	0	0	18	30
3	34	46	21	29	56
4	29	0	43	0	5
5	54	15	59	54	57

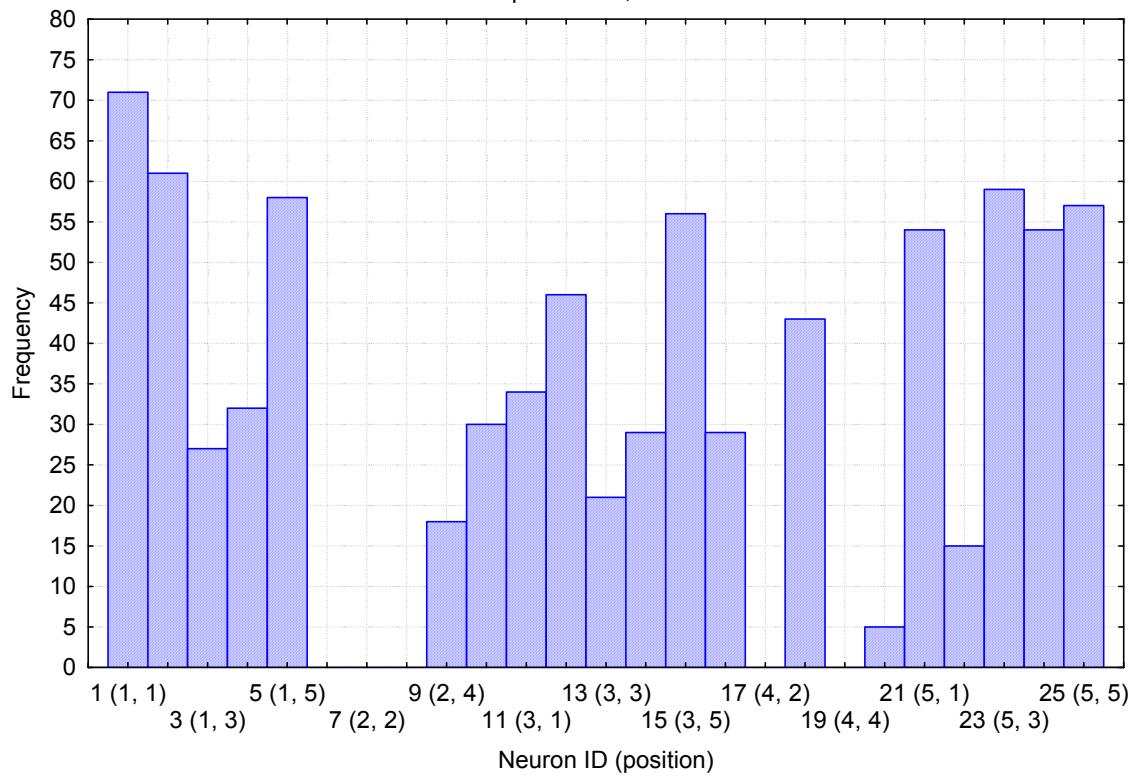
Frequency, Network 1.SOFM 16-25



LOCALIDADE (Input), IDADE (Input), Activations [1.SOFM 16-25]



Kohonen plot for selected cells
Samples: Train, Test



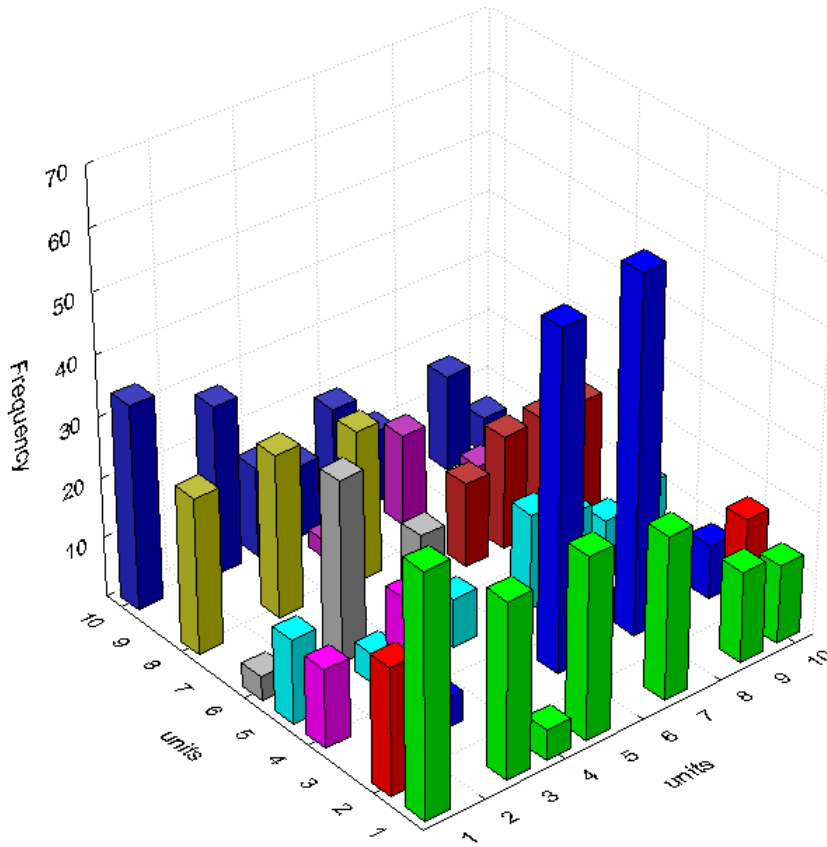
Mapa com 10x10 nós

Summary of active networks					
Index	Net. name	Training error	Test error	Validation error	Training algorithm
2	SOFM 16-100	0,067423	0,100736		Kohonen 1000

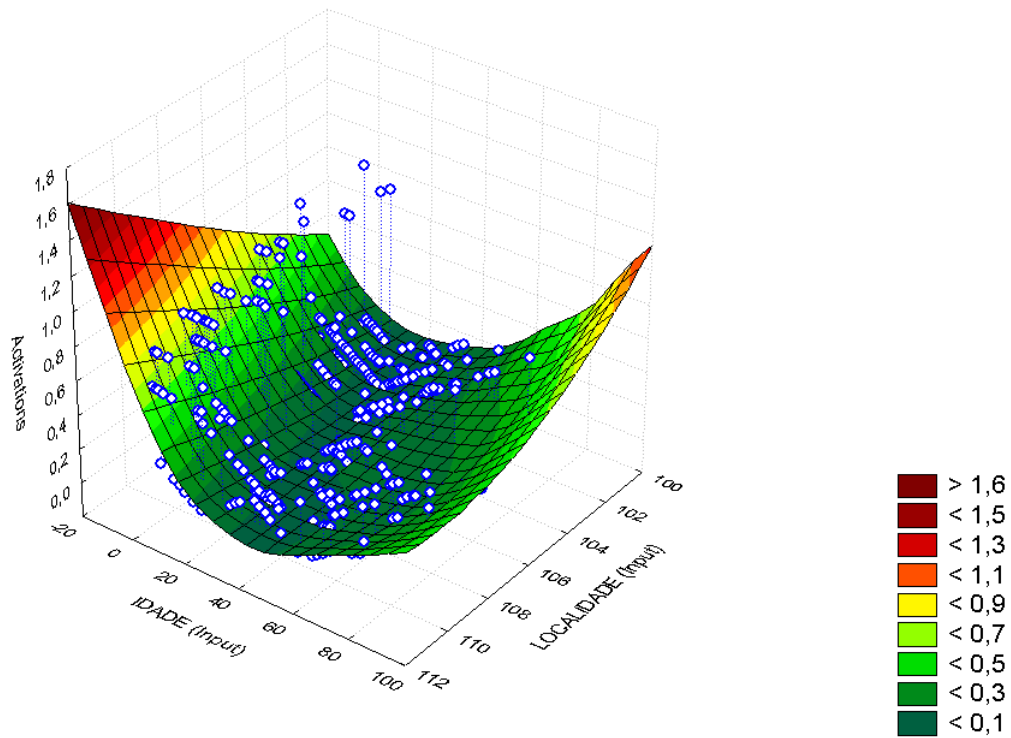
Samples	Data statistics
	Network: 2.SOFM 16-100
	IDADE
	Input
Minimum (Train)	0,00000
Maximum (Train)	85,00000
Mean (Train)	26,85714
Standard deviation (Train)	21,06513
Minimum (Test)	0,00000
Maximum (Test)	90,00000
Mean (Test)	25,54393
Standard deviation (Test)	20,57690
Minimum (Overall)	0,00000
Maximum (Overall)	90,00000
Mean (Overall)	26,46433
Standard deviation (Overall)	20,91607

Frequency spreadsheet										
Network: 2.SOFM 16-100										
Samples: Train, Test										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	40	0	29	5	30	0	27	0	15	13
2	21	0	0	0	0	0	0	0	0	17
3	0	0	5	0	0	56	0	59	0	9
4	13	0	18	0	0	0	0	0	0	0
5	14	0	5	0	8	0	16	13	9	12
6	4	0	30	0	15	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	14	19	19	19
8	26	0	27	0	25	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	3	0	15	0	4	3
10	34	0	28	15	12	19	12	0	16	6

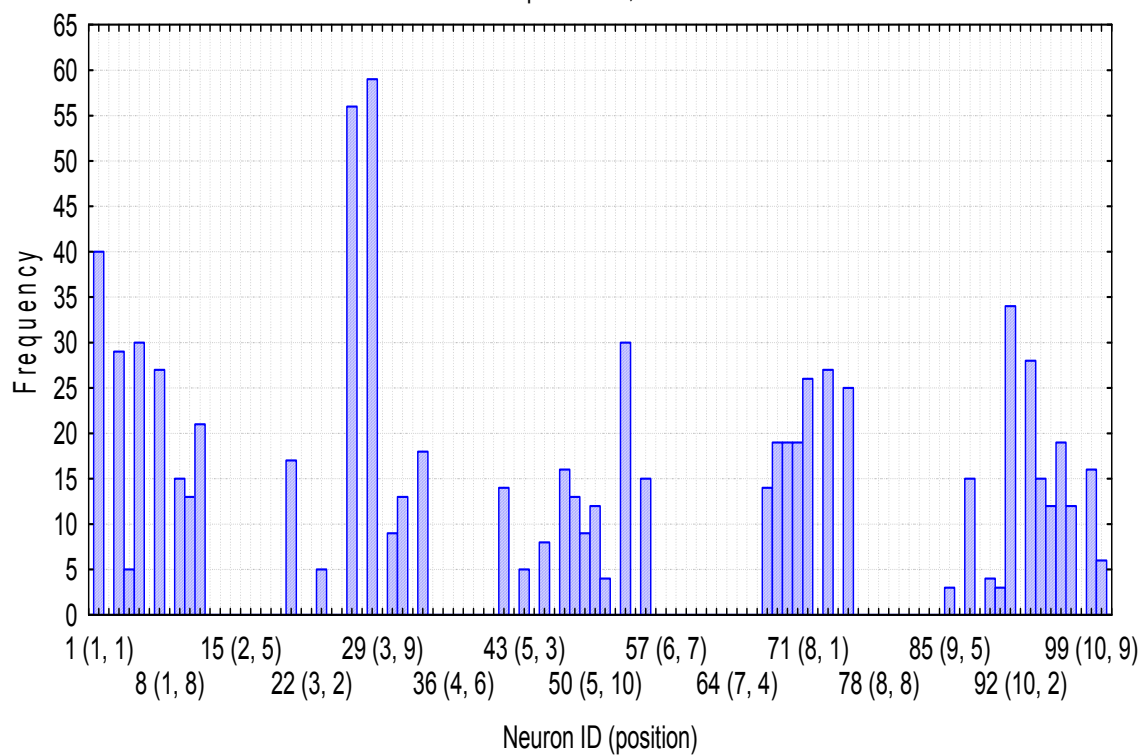
Frequency, Network 2.SOFM 16-100



LOCALIDADE (Input), IDADE (Input), Activations
[2.SOFM 16-100]



Kohonen plot for selected cells
Samples: Train, Test



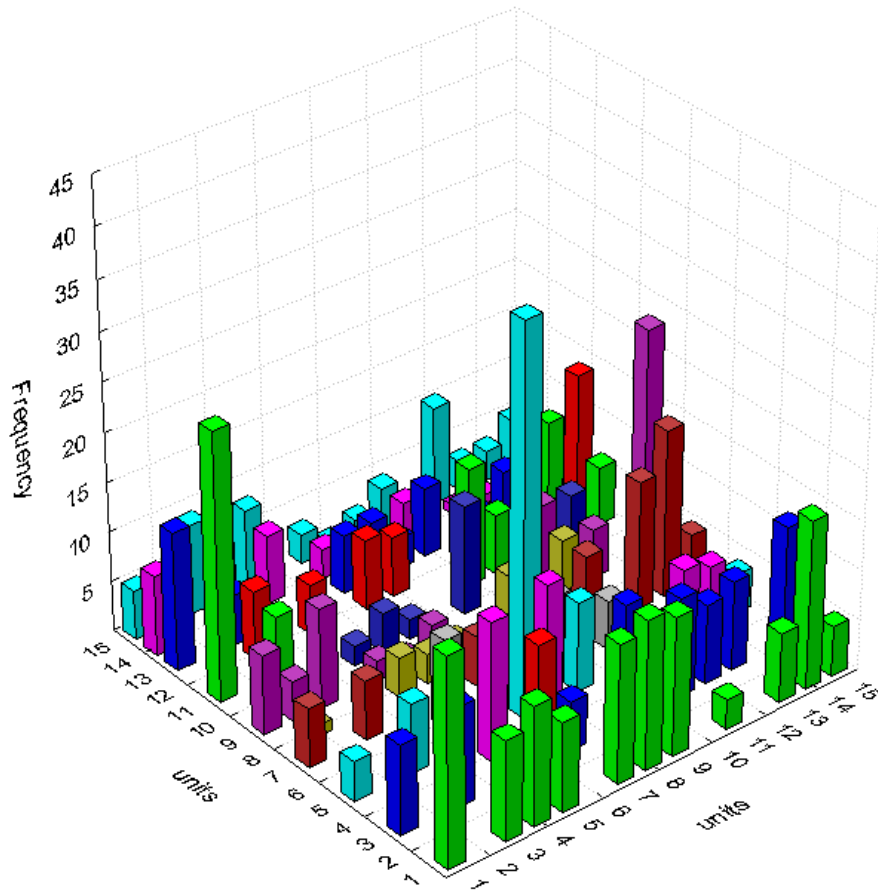
Mapa com 15x15 nós

Summary of active networks					
Index	Net. name	Training error	Test error	Validation error	Training algorithm
3	SOFM 16-225	0,025763	0,057114		Kohonen 1000

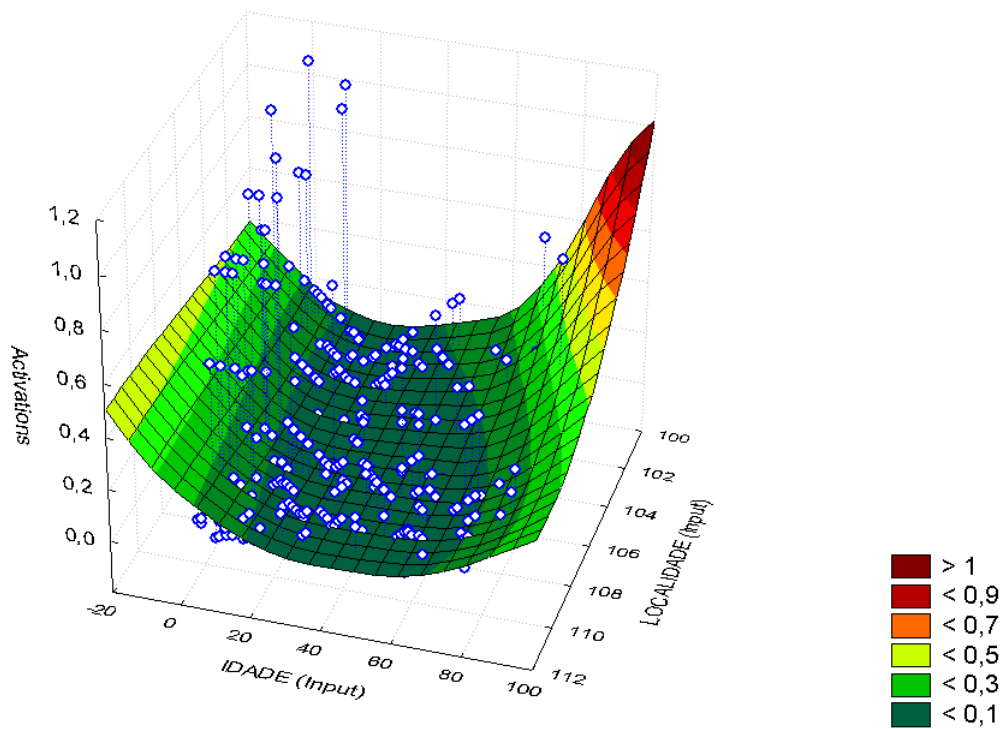
Samples	Data statistics
	Network: 3.SOFM 16-225
	IDADE
	Input
Minimum (Train)	0,00000
Maximum (Train)	85,00000
Mean (Train)	26,85714
Standard deviation (Train)	21,06513
Minimum (Test)	0,00000
Maximum (Test)	90,00000
Mean (Test)	25,54393
Standard deviation (Test)	20,57690
Minimum (Overall)	0,00000
Maximum (Overall)	90,00000
Mean (Overall)	26,46433
Standard deviation (Overall)	20,91607

Frequency spreadsheet															
Network: 3.SOFM 16-225															
Samples: Train, Test															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	21	0	10	12	9	0	14	15	14	0	3	0	7	17	5
2	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	9	0	10	0	1	0	5	0	12	8	10	8	9	0	12
4	0	0	0	0	14	0	15	0	0	0	0	10	9	0	0
5	4	0	7	0	0	0	39	0	9	0	3	0	5	0	4
6	0	0	0	0	9	0	0	0	8	0	5	0	0	0	0
7	6	0	6	0	0	0	5	0	2	0	8	0	13	17	5
8	0	1	0	0	4	3	3	0	7	0	8	0	0	0	0
9	8	4	10	0	2	1	3	0	0	0	10	0	5	0	23
10	0	0	0	0	2	4	2	0	11	0	0	0	7	0	0
11	27	0	6	0	0	0	0	0	0	12	6	0	13	0	6
12	0	0	7	0	5	0	7	6	0	0	0	0	0	0	14
13	14	0	5	0	0	0	6	6	3	7	0	2	5	2	5
14	8	0	0	0	7	0	3	2	2	4	0	1	1	1	3
15	5	0	9	3	8	0	3	1	2	4	0	10	3	3	5

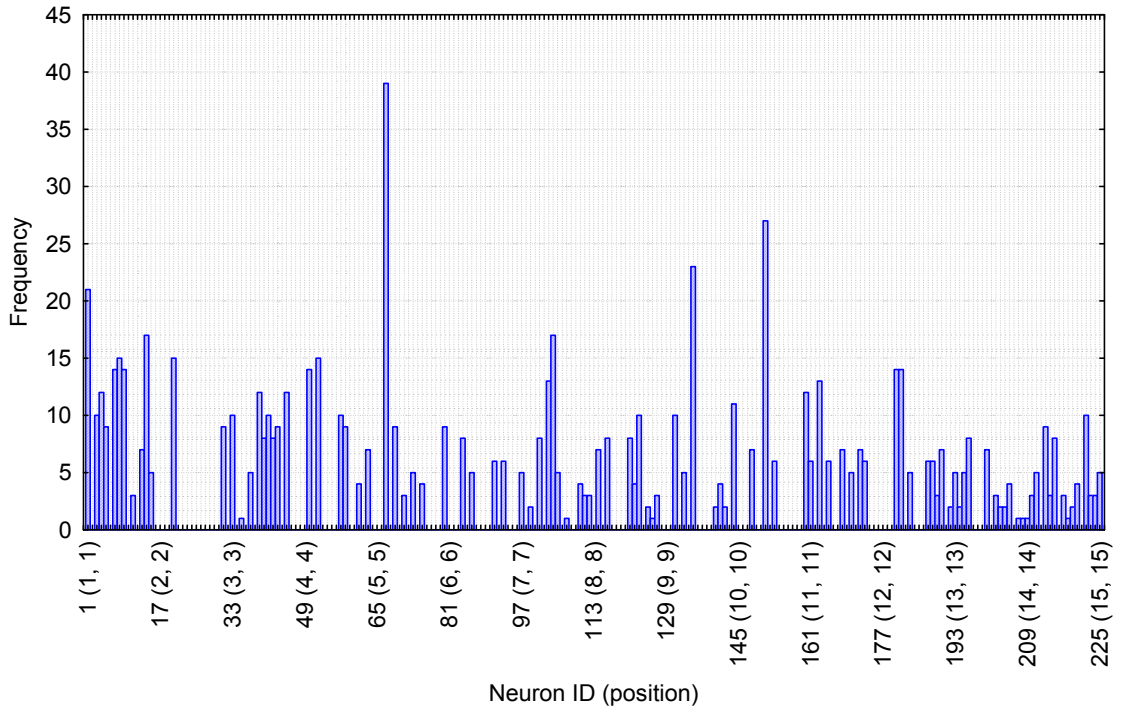
Frequency, Network 3.SOFM 16-225



LOCALIDADE (Input), IDADE (Input), Activations [3.SOFM 16-225]



Kohonen plot for selected cells
Samples: Train, Test



9.4. Relatório de saída da análise de Regressão Logística

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
	Included in Analysis	799	100,0
Selected Cases	Missing Cases	0	,0
	Total	799	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		799	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
NãoReagente	0
Reagente	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
			(1)
Gênero	Feminino	426	1,000
	Masculino	373	,000
Localização	Aldeias	357	1,000
	Povoados	442	,000

Block0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted			
		Resultado_AntiHAV		Percentage Correct	
		NãoReagente	Reagente		
Step0	Resultado_AntiHAV	NãoReagente	0	116	,0
		Reagente	0	683	100,0
Overall Percentage					85,5

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step0	Constant	1,773	,100	311,676	1	,000	5,888

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step0	Variables	Localização(1)	,192	1	,661
		Genero(1)	2,495	1	,114
		Idade	124,966	1	,000
	Overall Statistics		143,118	3	,000

Block1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step1	Step	263,475	3	,000
	Block	263,475	3	,000
	Model	263,475	3	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	398,511 ^a	,281	,499

a. Estimation terminated at iteration number 8 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		Resultado_AntiHAV		PercentageCorrect	
		NãoReagente	Reagente		
Step1	Resultado_AntiHAV	NãoReagente	54	62	46,6
		Reagente	30	653	95,6
Overall Percentage					88,5

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	Localização(1)	1,430	,274	27,143	1	,000	4,177
	Genero(1)	,466	,252	3,414	1	,065	1,594
	Idade	,214	,022	92,462	1	,000	1,239
	Constant	-1,934	,334	33,482	1	,000	,145

a.Variable(s) entered on step 1: Localização, Genero, Idade.

9.5. Tabela de revisão de literatura: Estudos sobre hepatite A em comunidades nativas ou indígenas no mundo.

Autor	Povoado	Local	Período	Nº de pessoas	Nativos analisados	HAV reagente em não nativos	HAV reagente em nativos
Hanna, 2004	Povoado Local e Aborígenes	North, Queensland Austrália	Entre 1996 e 1999	787		550 Notificações	237 Notificações
			Entre 2000 e 2003	66 Notificações		57 Notificações	9 Notificações
MacIntyre, 2003	Aborígenes da Austrália	Ilhas de Torres Strait - Austrália	Entre janeiro de 1999 e dezembro de 2002	1718		1.8 / 100.000 hab.	134 (8%) notificações (24.4/100.000hab)
Minuk, 2003	Inuit (nativo)	Baker Lake, Ártico - Canadá	Setembro de 1980	780 Nativos	660 Nativos testados	8 (17%)	494 (75%)
Peach, 2002	90% Yupik Eskimo	Bristol Bay, Alaska - EUA	Entre 1983 - 1987 e entre dezembro	Pop. Nativa Local =1832.	85 Nativos testados		53% em 1983
			Entre 1993 e janeiro de 1994		604 Nativos testados		52% em 1993
Shaw, 1990	Sioux	Pine Ridge and Rosebud Sioux, Dakota do Sul - EUA	Junho de 1985	11 Brancos	586 Índios entrevistados	7 pessoas	76.2% (349/456)
Lin HH, 2000	Vilas: Futien, Fonbin, Fushiu, Sholin	Hualien, eastern - Taiwan	Entre 1996 e 1998	1748 Nativos	1293		98,1 % até os 15 anos
Black & Jacobson, 1986	Parakanã Bom Jardim; Parakanã Novo; e Asurini Trocará	Bacaja, Pará - Brasil	Junho de 1984	Total = 153 Nativos	Bom Jardim=95; Novo= 10; Trocará= 48	Todos os nativos com amostra reagente possuíam contato prévio com não índios	Bom Jardim =5,26%; Novo = 100%; Trocará = 100%
SVS, 2003	Kururuzinho	Jacareacanga - Pará - Brasil	Ano de 2001	109 Nativos	91 Nativos testados		42 IgG reagente 30 IgM reagente
Nunes, 2004	Xicrin	Altamira, Pará - Brasil	Novembro de 2002	410 Nativos	352		98%
Kozlowski, 2007	Quilombola/ comunidade Afro-Brasileira	Área Rural e Urbana do Mato -Grosso do Sul - Brasil	Entre março 2002 e novembro 2003	Total: 947; Urbano: 348	Rurais: 599	Total: 716 (75,6%). Comunidade urbana (84,8%)	Comunidade rural (70,3%)
Lafer, 2007	Kuiukuro e Kaiabi	Parque nacional do Xingu, Mato Grosso - Brasil	Entre junho e setembro de 2001	589 Nativos	220 Nativos testados		220 (97,7%)
Aguiar, 2009	Terena	Sidrolândia e Dois Irmãos do Buriti, Mato Grosso do Sul - BR	Entre 1999 e 2002	1278 Nativos	275 Nativos testados		275 (89,3%)
Oliveira , 2013	Apinajé	Tocantinópolis – Tocantins Brasil	Junho 2011	Total 799 Pessoas	357 Nativos testados	Total = 85% Aldeia= 85,97%	84,87%

9.6. Mapa gerado pelo georeferenciamento

