



UFRR

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RORAIMA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RECURSOS NATURAIS
MESTRADO EM RECURSOS NATURAIS

WILSON PEREIRA LIMA JÚNIOR

**HEPATITE B EM RORAIMA: INFLUÊNCIA DAS MIGRAÇÕES PASSADAS E
CONTEMPORÂNEAS**

BOA VISTA, RR

2020

WILSON PEREIRA LIMA JÚNIOR

**HEPATITE B EM RORAIMA: INFLUÊNCIA DAS MIGRAÇÕES PASSADAS E
CONTEMPORÂNEAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Recursos Naturais, da Universidade Federal de Roraima, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Recursos Naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Granja

Coorientador: Prof. Dr. João Carlos Jarochinski
Silva


BOA VISTA, RR

2020

WILSON PEREIRA LIMA JÚNIOR

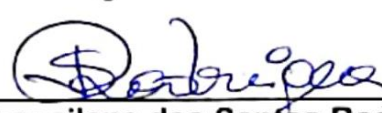
**HEPATITE B EM RORAIMA: INFLUÊNCIA DAS MIGRAÇÕES PASSADAS E
CONTEMPORÂNEAS**

Dissertação apresentada como pré-requisito para conclusão do Curso de Mestrado em Ciências Ambientais (Recursos Naturais) da Universidade Federal de Roraima, defendida em 26 de novembro de 2020 e avaliada pela seguinte Banca Examinadora:



Profa. Dra. Fabiana Granja

Orientadora - Universidade Federal de Roraima



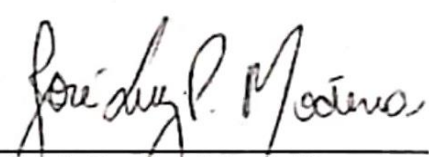
Profa. Dra. Francilene dos Santos Rodrigues

Membro - Universidade Federal de Roraima



Profa. Dra. Deisy de Freitas Lima Ventura

Membro - Universidade de São Paulo



Prof. Dr. José Luiz Proença Módena

Membro - Universidade Estadual de Campinas

DEDICATÓRIA

*Dedico a Rodrigo Lopes Borges, o melhor amigo que alguém pode
Esteja onde estiver “siga o besouro dourado”.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Vanda Ramos Rodrigues, que esteve sempre esteve comigo nos melhores e piores momentos dessa jornada. Sempre fazendo o possível e o impossível para tornar minha vida mais confortável. Obrigado por ter me ajudar a chegar até aqui.

À minha orientadora, professora Doutora Fabiana Granja, que me acolheu como seu filho científico em 2013 e tem confiado em mim desde então. Obrigado pelo suporte e pela inspiração que a senhora tem sido para mim nesses últimos anos.

Ao meu coorientador, professor Doutor João Carlos Jarochinski Silva, que aceitou o desafio de me orientar em um campo de estudo tão desconhecido para mim. Obrigado pela paciência para me ensinar o mais básico e me apontar os caminhos certo.

Aos voluntários deste estudo. Obrigado pela disposição de participar deste estudo. Vocês são os protagonistas nesta pesquisa.

Ao meu melhor amigo, Rodrigo Lopes Borges, que me impulsionou a ingressar nesse mestrado e fez de sua vida minha inspiração para nunca desistir dos meus objetivos. Eu sinto muito sua falta, amigo. JAMAIS esquecerei de você!

A Tulio Marroquim Galvão por ter me dado todo o apoio que eu precisava durante a escrita deste trabalho. Obrigado por não ter desistido de mim, por ter estado comigo nas horas mais sombrias, por ter dedicado mais do que deveria do seu tempo para me ajudar. Eu espero que possa retribuir um dia tudo o que você tem feito por mim. Muito obrigado!

À minha amiga Edmilla Carneiro, uma colega que a graduação me apresentou, mas uma amiga para vida que o mestrado me deu. Obrigado por ser a pessoa que sempre diz “Deixa de frescura que você é capaz!”. Obrigado pela sua alegria, seu companheirismo, sua amizade.

A Jacqueline Barros, Débora Dinelly e Claudiane Raquel por terem realizados trabalhos belíssimos que criaram a possibilidade da realização deste.

À toda minha turma de mestrado. Obrigado pelos momentos de descontração e todo o conhecimento que vocês me passaram.

E, por último, mas não menos importante, a Alexandra Elbakyan, idealiza do Sci-Hub. Obrigado por nos fornecer uma ferramenta de acesso livre à ciência.

RESUMO

A sociedade humana é acometida por diversas doenças infecciosas, dentre elas a Hepatite B. O vírus da Hepatite B (HBV) possui uma grande diversidade genética que o divide em 10 genótipos associados a diferentes populações de acordo com sua filogenia molecular. No Brasil, estima-se que cerca de 0,52% da população viva com a forma crônica da doença com uma taxa média de detecção de 6,6 casos por 100.000 habitantes em 2019. O estado de Roraima, norte do país, apresentou uma taxa de detecção de 28,9 casos por 100.000 habitantes no mesmo ano, elevando a endemicidade da doença na região. O estado possui, também, uma grande diversidade humana resultante de fluxos migratórios. Fluxos internos que datam da sua formação até sua consolidação. Já os externos, mais atuais, são relacionados ao Haiti, Cuba e, principalmente, Venezuela. Com isso, o objetivo deste trabalho foi caracterizar a origem dos genótipos do vírus da Hepatite B no estado de Roraima com base em seu histórico de acolhimento de migrantes através de filogenia molecular e analisar o efeito das imigrações contemporâneas no perfil epidemiológico da doença no intervalo de 2013 a 2019. A população do estudo foi constituída por pacientes portadores de HBV crônica que preencheram um questionário e forneceram uma amostra de sangue após o consentimento esclarecido. Os dados epidemiológicos foram comparados entre um momento de menor fluxo imigratório (2013-2015) e maior fluxo imigratório (2017-2019). Esses dados foram analisados através de ferramentas estatísticas. O sangue foi submetido a extração de DNA para amplificação do gene S viral que foi sequenciado. As sequências obtidas foram utilizadas para elaboração de árvores filogenéticas pelo método bayesiano e neighbor-joining. Como resultados, foi estabelecido que no momento de menor aumento populacional houve maior frequência de homens (55%). Já no momento de maior aumento mulheres foram mais frequentes (51%), grupo que apresentou aumento significativo entre os dois momentos. Houve um aumento significativo na faixa etária de 36 a 45 anos das mulheres. Escolaridade apresentou mudança com o aumento da frequência de ensino médio completo e a diminuição de ensino fundamental incompleto. Boa Vista permaneceu como o município com maior número de casos. Outras variáveis como raça, estado civil e estado vacinal não apresentaram diferenças significativas. A partir das 40 amostras sequenciadas, a filogenia confirmou suas identidades como subgenótipos A1 (52,5%), D3 (17,5%), F2a (17,5%), F3 (7,5%), D4 (2,5%), A5 (2,5%) e E (2,5%), sendo a primeira ocorrência dos dois últimos em Roraima. A topologia da árvore do subgenótipo A1 revelou a presença da linhagem africana, não ocorrente no restante do Brasil. Guiana, Rio de Janeiro e Maranhão foram fontes de cepas deste subgenótipo para Roraima. A topologia da árvore de neighbor-joining pontuou a relação do subgenótipo F2a com amostras brasileiras e venezuelanas. O subgenótipo F3 foi muito provavelmente introduzido a partir da Venezuela. Em ambas as árvores ficam claros os múltiplos eventos de introdução de cepas em Roraima que condizem com a diversidade humana encontrada no estado. A somatória dos resultados obtidos elucidou que o perfil epidemiológico da Hepatite B variou pouco entre os períodos de menor e maior aumento populacional. Contudo, as análises moleculares revelaram um aumento de diversidade viral. A vigilância da variação do perfil epidemiológico da Hepatite B e sua filogeografia são essenciais para melhorar o grupo-alvo de campanhas de tratamento e prevenção.

Palavras-chave: HBV, filogenia, migração

ABSTRACT

Human society is stricken by several infectious diseases, among them the hepatitis B. Hepatitis B Virus (HBV) has great genetic diversity, divided in 10 genotypes associated to different population according to its molecular phylogeny. In Brazil, it is estimated that about 0.52% of the population is living with the chronic form of the disease. This data is translated to an average detection rate of 6.6 cases per 100.000 inhabitants in 2019. Roraima state, north region, showed a detection rate of 28.9 cases per 100.000 inhabitants in the same year, rising the disease's endemicity in the region. The state also has vast human diversity due to migrations flux. Internal migration flux that date from its formation to its consolidation. Also, external flux, more current, related to Haiti, Cuba and, mostly, Venezuela. Thus, the objective of this research was to characterize the origin of Hepatitis B virus genotypes by molecular phylogeny and analyze the effect of contemporary migrations in the epidemiological profile of the disease between 2013 and 2019. The study population was comprised of chronic HBV carriers that filled a form and provided a sample of blood after informed consent. Epidemiological data were compared as minor migratory flux period (2013-2015) and major migratory flux period (2017-2019). This data was analyzed through statistical tools. The blood sample was submitted to DNA extraction in order to amplify the viral gene S that was sequenced. The obtained sequences were used to elaborate phylogenetic trees using the bayesian and neighbor-joining methods. The results concluded that the period with minor increase in population there was a higher frequency among men (55%). Whilst in the period with major increase, women were more frequent (51%), group that showed significant increase between the studied periods. There was a significant increase in the age range from 36 to 45 years in women. Education appeared to change, as there was an increase of people with a complete high school, but there was a decrease in people with incomplete middle school. Boa Vista remained as the city with most cases registered. Other variables like race, marital and vaccinal status did not show significant changes. From the 40 sequenced samples, the phylogeny confirmed its identities as subgenotypes A1 (52,5%), D3 (17,5%), F2a (17,5%), F3 (7,5%), D4 (2,5%), A5 (2,5%) and E (2,5%), with the last two having their first appearance in Roraima. The tree's topology from A1 subgenotype showed the existence of an African lineage that does not occur in the rest of Brazil. Guyana, Rio de Janeiro and Maranhão were the sources of strains with this subgenotype in Roraima. The neighbor-joining tree's topology showed the relation of the F2a subgenotype with Brazilian and Venezuelan samples. Subgenotype F3 was very likely introduced from Venezuela. In both trees, the multiple events of strain introduction are clear, which agree with the human diversity found in Roraima state. The sum of the results showed that the Hepatitis B epidemiologic profile did not change much between the periods of minor and major increase in population. However, the molecular analysis showed a big increase in viral diversity. The continuous vigilance of the epidemiologic profile of Hepatitis B and its phylogeography are essential to improve the target group of treatment and prevention campaigns.

Keywords: HBV, phylogeny, migration.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
1.1	RERERENCIAL TEÓRICO.....	10
1.1.1	O vírus e seus genótipos	10
1.1.2	Transmissão e prevenção da Hepatite B	16
1.1.3	Sorologia, diagnóstico e tratamento	19
1.1.4	Epidemiologia do vírus da Hepatite B	20
1.1.5	Formação populacional do estado de Roraima	23
1.1.6	Migrações internacionais contemporâneas para Roraima	24
2	OBJETIVOS	29
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3	ESTRUTURAÇÃO DO TRABALHO	29
4	CAPÍTULO 1 - INFLUÊNCIA DA IMIGRAÇÃO VENEZUELANA NA EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B EM RORAIMA	30
5	CAPÍTULO 2 – FILOGEOGRAFIA DOS GENÓTIPOS DA HEPATITE B CIRCULANTES NO ESTADO DE RORAIMA	53
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
7	REFERÊNCIAS	73
	ANEXOS	85

1 INTRODUÇÃO

O vírus da Hepatite B (HBV) é mundialmente disperso e um gerador de grandes despesas nos sistemas de saúde pública de diversos países, uma vez que causa complicações danosas ao fígado que podem evoluir para óbito se não diagnosticadas e tratadas (WHO, 2020b). O HBV possui grande diversidade genética que apresenta diferenças refletidas em sua sistemática, sendo dividido em genótipos. Cada genótipo viral, associado às características intrínsecas do portador, apresenta um padrão na evolução da patologia que o torna mais, ou menos, agressivo.

Roraima, um estado fronteiriço, de grande diversidade humana sempre foi acolhedor de movimentos migratórios partindo de diversas regiões do Brasil, principalmente Norte e Nordeste. Nos últimos anos, o estado tem recebido um fluxo de imigrante haitianos, cubanos e, principalmente, venezuelanos, levando ao aumento da diversidade local e aumento da população. As características da nova população resultante desse incremento podem não ser a mesma das características existentes previamente, isso inclui a diversidade viral do HBV e o perfil epidemiológico da doença. Em suma, existe uma necessidade básica do mapeamento e notificação dessas formas virais circulantes em Roraima, levando em consideração suas origens geográficas e temporais, assim como o estudo comparativo do perfil epidemiológico atual.

Para tal identificação dos genótipos e estabelecimento de suas rotas introdutórias ou de circulação, foram utilizadas técnicas de *nested*-PCR e sequenciamento de DNA a partir da extração de amostras de sangue total providas de pacientes portadores do vírus. Estes ensaios foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Estudos da Biodiversidade localizado no campus Paricarana da Universidade Federal de Roraima. Foram também aplicados questionários a estes pacientes para que se possa traçar um perfil epidemiológico. Comparando o monitoramento previamente realizado entre os anos de 2013 e 2015, período de menor aumento populacional, com o monitoramento realizado entre os anos de 2017 a 2019, período de maior aumento populacional, para a detecção de alterações na ocorrência e abundância dos diferentes genótipos circulantes em Roraima, assim como suas relações filogenéticas e temporais. Esta vigilância epidemiológica é de fundamental importância para que se possa conhecer as formas

virais circulantes e seus perfis epidemiológicos, endossando medidas de prevenção e contenção pelos poderes públicos.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

Para melhor compreensão dos objetivos e metodologia, uma breve abordagem geral sobre o assunto será feita nos tópicos que seguem. Estes serão focados na ocorrência, estrutura e diversidade do vírus da Hepatite B, assim como em dados sobre a migração para o Estado de Roraima.

1.1.1 O vírus e seus genótipos

O HBV é um vírus envelopado de morfologia esférica com diâmetro aproximado de 42 nm e capsídeo icosaedro de simetria T=4 (figura 1), tornando-o o menor vírus encapsulado de animais (WYNNE; CROWTHER; LESLIE, 1999). De acordo com Brookes e colaboradores (2013), o patógeno pertence à família Hepadnaviridae, gênero *Orthohepadnavirus*, possui DNA circular parcialmente dupla fita com aproximadamente 3200 pares de bases que carregam 4 matrizes de leitura aberta (ORF): P, pre-C/C, pre-S/S e X, dando origem a 7 proteínas virais: HBeAg, Polimerase, HBSP, Proteína S Grande, S Média, S Pequena e Proteína X (figura 2). O vírus apresenta tropismo pelas células hepáticas, porém existem evidências de infecção extra-hepáticas causando diversas complicações (YIMAM; MERRIMAN; FREDERICK, 2013). O gene S, responsável pela codificação do HBsAg, encontra-se em uma região de *overlap* com o gene P, responsável pela codificação da polimerase viral, assim quaisquer mudanças no gene S implicam em modificações no gene P. Além disso, o gene S possui uma grande quantidade de sítios polimórficos, em relação ao restante do genoma, que possibilita a discriminação dos diferentes genótipos (YEH, 2010).

O HBV liga-se ao hepatócito através de proteoglicanos do sulfato de heparan, formando uma ligação reversível e não célula-específica. Contudo, o receptor específico que media a entrada do vírus no citoplasma ainda é desconhecido, sabe-se somente que a proteína pre-S1 é o provável ligante (URBAN, 2008). A entrada do vírus pode ocorrer de duas formas: endocitose, mediada pelo receptor ainda não conhecido, ou por fusão do envelope viral com a membrana plasmática do hepatócito.

O nucleocapsídeo contendo o material genético é dirigido ao núcleo por microtúbulos, passando pelo complexo de poros nucleares (NPC) onde interage com a nucleoporina-153 diretamente causando a desmontagem do capsídeo, liberando o complexo Polimerase viral P-rcDNA (*relaxed circular DNA*/DNA circular relaxado) no nucleoplasma (SCHMITZ et al., 2010).

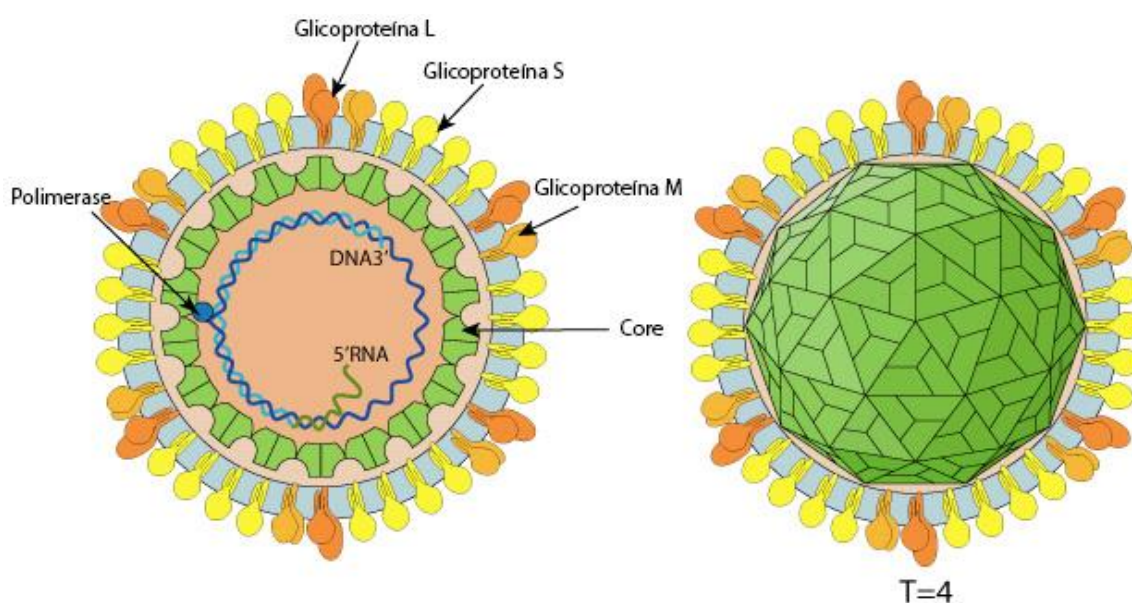
No núcleo, inicia-se a parte mais complexa de todo o ciclo de replicação do HBV. A polimerase viral é ativada começando o processo de “reparo” do rcDNA transformando-o em cccDNA (*covalent closed circular DNA*/DNA circular covalentemente fechado), que consiste em completar a síntese da parte do genoma que se encontra parcialmente dupla-fita pela polimerase viral (NASSAL, 2008). O cccDNA organiza-se de forma condensada com as histonas H1, H2A, H2B, H3 e H4, e a proteína viral HBc formando uma espécie de cromatina viral nomeada de minicromossomo (BOCK, et al., 2001; LEVRERO et al., 2009). A partir da formação desta estrutura, 4 vias podem existir: convalescença, integração ao genoma do hospedeiro, silenciamento e transcrição.

O processo de convalescença não é bem conhecido, porém existem dois modelos pesquisados que sugerem a viabilidade deste processo *in vivo*. Existem dois modelos que sugerem efeitos das citocinas no cccDNA que afetariam todo o processo de replicação viral (GUIDOTTI et al., 1999; MASON et al., 2007). A integração do HBV ao genoma do hospedeiro não faz parte do ciclo replicativo normal, pois as cópias integradas não exercerão nenhuma atividade. Pela falta de uma proteína integrase no genoma viral, acredita-se que a integração é mediada pela atividade da enzima topoisomerase I humana (CHEMIN e ZOULIM, 2009). O processo é um dos principais motivos pelo qual pacientes com HBV crônico desenvolvem hepatocarcinoma já que a integração pode ser feita em locais sensíveis do genoma, enquanto repetitivas integrações podem causar instabilidade cromossômica (HAI, TAMORI e KAWADA, 2014).

A proteína X exerce fundamental função na replicação e silenciamento do sistema imune inato. A X funciona como promotor para a síntese do pgRNA (*Pregenomic Ribonucleic Acid* / Ácido Ribonucleico Pré-genômico) viral, que dará origem a uma nova partícula viral (BOUCHARD e SCHNEIDER, 2004). A presença deste tipo de RNA é detectada por receptores mitocondriais que sinalizam a infecção viral. Todavia, a proteína HBx silencia todo esse sistema, impedindo que a célula reporte sua condição de infectada (KHAN et al., 2016). A transcrição dos mRNAs virais

a partir do cccDNA assemelha-se muito à transcrição de eucariontes, já que o vírus depende da maquinaria celular para síntese de suas proteínas e fatores de transcrição (YU, 2003). Para que o vírus seja exportado para fora da célula, seu material genético condensa-se com as proteínas virais de membrana: HBs, HBc e HBe. Este é empacotado e exportado via aparelho de golgi.

Figura 1 - Ultraestrutura do vírus da Hepatite B

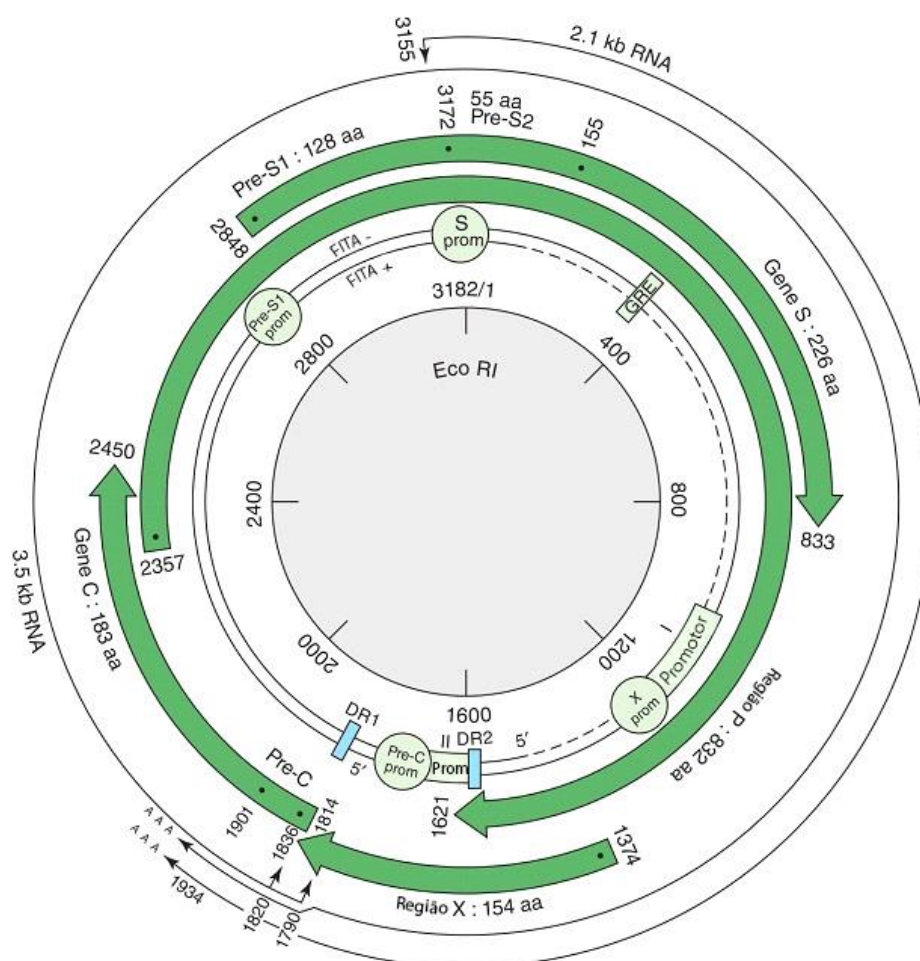


Fonte: Adaptado de <http://viralzone.expasy.org/9>

A hepatite B possui ainda uma vasta diversidade genética que o divide em 10 genótipos nomeados de A a J, e estes ainda são subdivididos em numerosos subgenótipos (TANWAR et al., 2012; LIU; KAO, 2013). A variação genética entre genótipos chega a ser no mínimo 8% ao longo do genoma, é tão expressiva que comumente são chamados e estudados como *quasiespecies*, principalmente quando se tratam de cepas com mutações que resultam na resistência às drogas usadas no tratamento da doença (CHEN et al., 2009; DENG et al., 2002). Estes genótipos podem ser identificados através do sequenciamento do DNA viral, sendo que este possui regiões altamente conservadas entre os genótipos. Este fato possibilita a ancoragem de iniciadores para a realização de técnicas moleculares. O genoma também sofre diversas alterações de bases, deleções e inserções pontuais que possibilitam a identificação genotípica, além de causarem mudanças substanciais no antígeno de superfície do vírus (MICHAILIDIS et al., 2012). Essas diferenças de cada genótipo

também podem afetar a forma como o portador responde ao tratamento com diferentes medicações (TANWAR; DUSHEIKO, 2012).

Figura 2 – Genoma do Vírus da Hepatite B



Fonte: Adaptado de Brooks et al. (2013)

O quadro clínico do paciente, sua resposta imunológica, sua resposta ao tratamento e a evolução da patologia parecem estar ligadas ao genótipo viral portado. Em uma pesquisa realizada no Japão, SUZUKI e colaboradores (2005) detectaram que o genótipo A apresentava maior taxa de cronificação em comparação com os genótipo B e C (SUZUKI et al., 2005), além disso esta taxa vinha apresentando incremento de 1,8% entre 2000 e 2006, aumentando sua prevalência nesse grupo de estudo (MATSUURA et al., 2009). Kew (2010), relatou que a infecção pelo genótipo A parece ter 4,5 vezes mais chances de evoluir para hepatocarcinoma em

afrodescendentes. Na década de 1980, quando o tratamento com interferon convencional era amplamente aplicado, notou-se que pacientes brancos com genótipo A respondiam melhor do que pacientes brancos com genótipo D (HOU et al., 2001). Um estudo randomizado e controlado subsequente, ainda com aplicação de interferon convencional, a resposta de pacientes com o genótipo A foi positiva, confirmando o estudo anterior (JANSSEN et al., 2005). Quando tratados com fumarato de tenofovir desoproxila, antiviral usado no tratamento de HIV-1, pacientes com genótipo A e D apresentaram perda significativa de HBsAg, o que facilitaria a remissão completa (MARCELLIN et al., 2014).

O genótipo D pode apresentar uma forma mais severa da doença visto que a maioria dos pacientes que desenvolvem hepatite fulminante são portadores deste genótipo (SHI, 2012). Dentre pacientes com anti-HBe positivo, acometidos por este genótipo exibiram elevada alanina aminotransferase (ALT), um conhecido marcador sanguíneo de dano hepático (VICTORIA et al., 2008). Quando comparado ao genótipo A, o genótipo D demonstra uma menor probabilidade de remissão após a positivação do anti-HBe e menor taxa de eliminação espontânea do HBsAg (HOU et al., 2001)

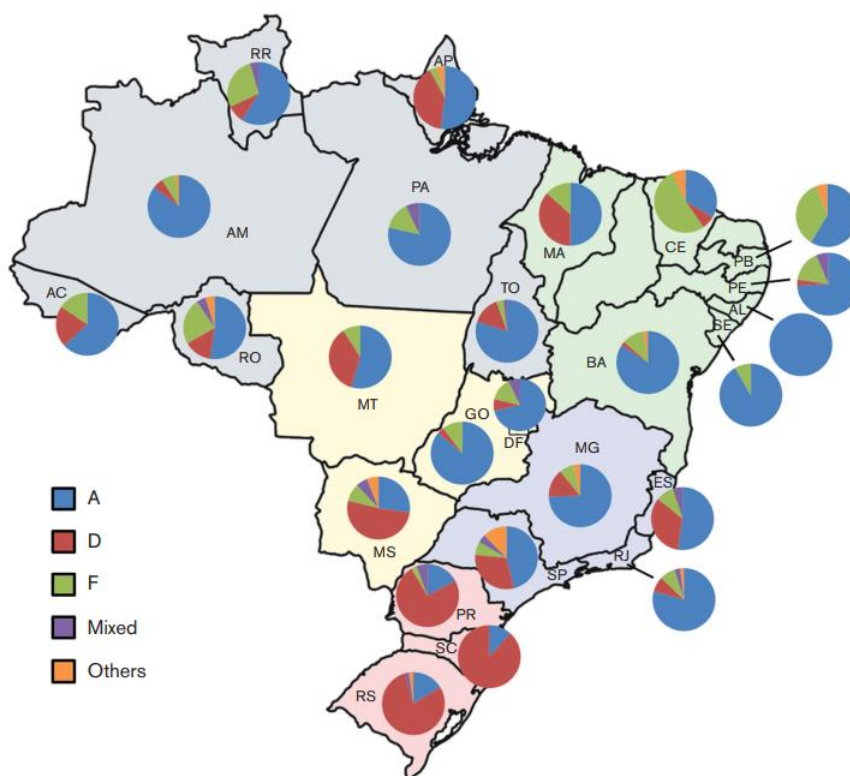
Com relação ao genótipo E, em uma pesquisa, BOGLIONE e colaboradores (2014) administraram interferon alfa peguilado em pacientes crônicos portadores desse genótipo. Somente 17,9% do grupo respondeu, pacientes com viremia mais alta não responderam. Em um outro estudo pacientes tratados com interferon alfa tiveram resposta em 36% dos casos (ERHARDT et al., 2009). No acompanhamento de pacientes crônicos pós-transplantados, um paciente portador do genótipo E veio a óbito. Todavia as evidências de relação com o genótipo são baixas, visto que o estudo contava com apenas um paciente deste genótipo (DEVARBHAVI et al., 2002).

O genótipo F também demonstra ter características próprias quanto à evolução e tratamento. Um estudo de LIMERES e colaboradores (2019) demonstrou que mutações presentes na HBsAg deste genótipo, principalmente nos subgenótipos F1b e F4, podem impactar a sensibilidade dos testes de imunodeteção, causando falso negativo. O estudo levanta ainda a possibilidade destes subgenótipos serem cepas de escape das vacinas comumente administradas. Pacientes crônicos portadores do genótipo F tratados com interferon alfa ou PEG-interferon alfa responderam positivamente em 62% dos casos, destes 31% apresentaram perda do HBsAg e soroconversão anti-HBs (VENEGAS et al., 2015). Estudo realizado no Alaska com nativos demonstrou um maior risco associado de progressão para hepatocarcinoma

em portadores dos genótipos A, C e F, em relação aos genótipos B e D (CHING et al., 2016).

Cada genótipo possui uma distribuição regional, embora estudos mais recentes já demonstrem que as grandes ondas migratórias estejam causando uma distribuição mais homogêneas. O genótipo C é mundialmente o mais frequente (26%) nos casos crônicos de Hepatite B, afetando principalmente China e Índia. Genótipo D é o segundo mais prevalente (22%), seguido pelo E (18%), A (17%) e B (14%), sendo os genótipos F e I, juntos, responsáveis por menos de 2% dos casos crônicos (VELKOV et al., 2018; SUNBUL, 2014). Na América do Sul, prevalecem os genótipos A, D e F (BECKER; MATTOS; BOGO, 2010; TANWAR; DUSHEIKO, 2012), pelas dimensões continentais do Brasil (figura 3), todos os genótipos sul-americanos ocorrem ao longo das regiões brasileiras (LAMPE et al., 2017). Sousa e colaboradores (2018) detectaram em Roraima, todos os genótipos que ocorrem no Brasil, sendo o genótipo A o mais frequente, aparecendo em 70% das amostras.

Figura 3 – Distribuição dos genótipos de HBV no Brasil



Fonte: LAMPE et al., 2017

Os genótipos A e D apresentam um gradiente de proporção entre eles, no qual ao longo de uma linha norte-sul no país os estados mais próximos da região Norte têm maior prevalência do genótipo A e seus subgenótipos, já estados mais próximos da região Sul possuem maior prevalência do genótipo D (PUJOL et al., 2020; LAGO et al., 2019). Na região Norte já foram encontrados os subgenótipos A1, A2, A3, F2a, F3, D2, D3, D4 e E (GOMES-GOUVÊA et al., 2009; SANTOS et al., 2010; LAGO et al., 2014; SOUSA et al., 2018; LAGO et al., 2019; PIAUIENSE et al., 2020). Para a região Nordeste já foram descritos todos os subgenótipos presentes na região Norte com adição dos subgenótipos C2 e G (LAGO et al., 2019). A região Centro-Oeste apresenta uma diversidade um pouco menor com a ocorrência dos subgenótipos A1, D3, D4, F2 e F4 (LAGO et al., 2019; CAETANO et al., 2020). A região Sudeste conta com os subgenótipos A1, A2, B2, C2, D2, D3, D4, E e G. A região Sul com muitos dos genótipos já citados para outras regiões com a adição dos subgenótipos D7 e H (BERTOLINI et al., 2012)

O caribe também apresenta uma grande diversidade de subgenótipos. No Haiti já foram descritos os subgenótipos A1, A2, A5, D3, D4 e E, que estão muito relacionados à descendência africana de grande parte da população (ANDERNACH et al., 2009). Cuba apresenta uma diversidade ainda maior que seu vizinho regional com a presença dos subgenótipos A1, A2, A4, B3, D1, D3, D4, D7, B3 e H (LOUREIRO et al., 2015). Já a Venezuela possui uma prevalência dos subgenótipos derivados do genótipo F: F1, F2a, F2b e F3 (DEVESA et al., 2008; MACHADO et al., 2010;), mas também já foram detectados o subgenótipos A2, C2, D1 e D7 (BLITZ et al., 1998; PUCHE et al., 2016).

O trabalho de Sousa e colaboradores (2018) também aponta a possível origem das formas virais do HBV que ocorrem no estado através da filogenia molecular do gene S. O estudo aponta estados da federação brasileira como possíveis dispersores e levanta a preocupação com as fronteiras internacionais, colocando Roraima como um centro receptor de uma grande diversidade viral.

1.1.2 Transmissão e prevenção da Hepatite B

O vírus pode ser transmitido por via parenteral, por contato direto com fluidos corporais e objetos contaminados, percutânea, transmissão vertical e através do contato sexual em virtude da alta virulência do HBV (ARAÚJO; CARVALHO;

MONTEIRO, 2012; MASON et al., 2019). O Hepatite B mostra-se como um vírus de alto poder infectante e sendo persistente no ambiente por mais de uma semana (BOND et al., 1981). Tais características alertam os profissionais que manipulam amostras infectadas por HBV sobre a necessidade de assepsia e esterilização do todo o material e espaço usado em procedimentos envolvendo essas amostras de risco. É recomendado que além dos cuidados de manipulação, esses profissionais de saúde e estética, incluindo tatuadores e manicures, estejam devidamente imunizados pela vacina anti-HBV (SOUZA, 2015).

A transmissão intrafamiliar da doença é a forma menos percebida de transmissão, oferecendo um risco maior para populações socioeconomicamente vulneráveis. Este tipo de transmissão está relacionado com o contato intradomiciliar, onde um portador pode infectar todo o ambiente familiar através de diversos mecanismos, dentre eles o compartilhamento de objetos de uso pessoal como alicates de unha, escovas de dente, toalhas de banho, barbeadores, dentre outros (BARROS, 2014). Um estudo feito por Ciaccia e colaboradores (2014), em crianças e adolescentes, apontou a presença da infecção em irmãos, categorizando-a como transmissão horizontal interpessoal. O risco associado da transmissão para irmãos de portadores que vivem na mesma casa é apontado em estudo de Lobato e colaboradores (2006) na Amazônia Ocidental. Nesta região, esse tipo de transmissão é considerada prevalente (OLIVEIRA, 2015), visto que existe uma forte cultura de compartilhamento, a além concentrar um grande número de famílias vulneráveis. Em trabalho realizado no ano de 2014 em Roraima, Barros, ao estudar o histórico de contato, apontou que 23% dos casos analisados possuíam contato familiar com portadores da doença reforçando, mais uma vez, que o compartilhamento de itens de uso pessoal são as principais causas.

A infecção pode ser impedida pela vacinação que segue o curso de três doses administradas dois e seis meses após a primeira. Estas são gratuitamente distribuídas pelo Governo Federal e já se faz incluída no calendário vacinal desde 1998, para menores de um ano, foi ampliada para menores de 20 anos em 2001 e em outubro de 2015 foi instituída a vacinação universal que independe da faixa etária e vulnerabilidades. Apesar da disponibilidade da vacinação eficaz e gratuita existe ainda um número elevado de portadores do vírus (BRASIL, 2017). A confiabilidade da soroconversão é assegurada pela administração das três doses da vacina, onde pessoas tratadas pelo esquema completo têm maior probabilidade de imunização

contra o HBV (ANDRÉ, 1990). Em alguns casos de não soroconvertidos ou fracamente soroconvertidos, existe a possibilidade da aplicação de doses extras para potencializar a resposta (CLEMENS et al., 1997).

A média cobertura vacinal de Hepatite B nas Américas para recém-nascidos atingiu 76% em 2017 (OPAS, 2019). No mesmo ano, a média da cobertura vacinal mundial era de apenas 43% (WHO, 2019). No Brasil, o Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQAVS) e o Contrato Organizativo de Ações Públicas (COAP) estipulam a meta de cobertura viral de 95% para vacina contra o HBV para menos de 1 ano. Em Roraima, entre os anos de 2013 e 2017, os municípios de Amajari, Mucajaí, Caracaraí e São Luiz do Anauá alcançaram valores acima da meta. Já os municípios de Uiramutã, Cantá, e São João da Baliza não atingiram a meta estipulada. O município de Boa Vista chegou aos 95% somente em 2015 e 2017, não atingindo a meta em 2013 e 2014 (FONSECA, 2019). Apesar do conhecimento da cobertura viral de anos atuais, é difícil averiguar a cobertura entre a população adulta com idade acima de 30 anos, visto que os índices de cobertura vacinal normalmente referem-se a crianças baixo de 1 ano e recém-nascidos.

Um estudo realizado entre os anos de 2005 e 2009 em três regiões do Brasil, incluindo Roraima na região norte, averiguou que a população com faixa etária entre 20 e 69 anos possuía apenas 49,8% de cobertura vacinal, enquanto a população mais jovem com idades entre 10 e 19 anos apresentava 68,9% (XIMENES et al., 2015). A cobertura na região norte apresentou tendência de crescimento para menores de 30 anos, indo de 70,5% em 2007 para 96% em 2016, a maior cobertura dentre as regiões brasileiras. A ampliação da cobertura também foi observada na faixa dos 30 aos 49 anos, indo de 6,1% em 2007 para 38,9% em 2016, porém ainda se encontra longe do ideal. Contrariamente ao aumento citado nas outras faixas etárias, para a faixa dos 50 ou mais anos teve-se uma queda da cobertura vacinal, indo de 10,1% em 2007 para 8,7% em 2016 (BRASIL, 2017).

O Brasil tem um histórico da vacinação muito parecido com demais países do continente americano. Em 1998, a Venezuela introduziu ao esquema nacional de vacinação a vacina recombinante, de dose única, contra Hepatite B. Considerando a alta incidência de infecção pela doença, o esquema foi intensificado para menores de 1 ano, também como forma de evitar a transmissão vertical. Em 2004 houve a introdução da vacina pentavalente, de três doses, e a redução da vacina recombinante para menor de 1 ano. A partir de então foi adotada uma nova estratégia na qual a

vacina passou a ser administrada em pessoas suscetíveis maiores de 5 anos, pessoas pertencentes a grupos de risco e gestantes. Em meados de 2009 a cobertura vacinal de dose única em recém-nascidos chegou a 66,4% e a cobertura da vacinação em 3 doses chegou a 84,4% em menos de 1 ano. Neste mesmo ano foram administradas 2.440.063 doses das vacinas, porém somente 338.111 aplicações faziam parte da terceira dose (VENEZUELA, 2011a) que confere maior probabilidade de soroconversão. Entre 2010 e 2015, a cobertura vacinal sofreu um aumento, variou entre 78% e 87% em crianças menores de um ano, considerando a administração da terceira dose (ÁLVAREZ et al., 2017). Apesar da variação média da cobertura próxima dos 80% nos últimos 10 anos, a partir de 2017 esta declinou para 66% e se estabeleceu em 64% em 2019 (WHO, 2020a).

Assim como a Venezuela há alguns anos atrás, Cuba teve bons números de cobertura. O país teve a implementação da vacina em três doses no ano de 1990 e a dose de nascimento dois anos depois. Em 2015, apresentou cobertura vacinal de 100% da série de três doses em crianças menores de 1 ano e 99% em recém-nascidos na dose feita até 24 horas após o nascimento. Desde então a cobertura vacinal manteve em 99% até 2019. Em contrapartida, o Haiti ainda está em progresso para atingir números ótimos de cobertura vacinal. O país só teve a introdução da vacina no calendário vacinal no ano de 2012. Com isso a cobertura vacinal, considerando as três doses, do país foi de apenas 36% para toda a população entre 2010 e 2015. Porém os números entre crianças com menos de 1 ano são mais favoráveis, alcançando 75% em 2015. Em 2019, esse número caiu para 51% bem baixo do esperado para a América Latina (ÁLVAREZ et al., 2017; WHO, 2020a).

1.1.3 Sorologia, diagnóstico e tratamento

As proteínas de superfície, também chamadas de antígenos virais, possuem grande importância sorológica. Os anticorpos produzidos em resposta à presença destes antígenos podem definir o estágio da infecção no paciente. O anti-HBs está presente em pessoas que passaram por convalescência viral, estão curadas, aparecendo também em pessoas vacinadas. O anti-HBc aparece em pacientes que estão infectados, possivelmente em estágio crônico, ou tiveram contato com o vírus, enquanto não aparece em pacientes vacinados. O anti-HBe está presente em pacientes em estágio crônico e pode inibir a replicação viral, mas não é uma cura

(BRASIL, 2017).

O protocolo mais atual de diagnóstico da Hepatite B, coloca o teste molecular de detecção viral livre no sangue em primeiro plano, deixando a sorologia como parte complementar. Estas mudanças consideram protocolos de diagnóstico internacionais, que preconizam o diagnóstico rápido das hepatites virais e o encaminhamento oportuno das pessoas infectadas para o tratamento. Diante das recomendações, a solicitação do teste molecular poderá ser realizada pelos médicos da atenção primária à saúde e rede de atenção hospitalar, havendo assim, a expectativa de aumento de realização deste exame (BRASIL, 2018).

Consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Hepatite B Crônica B e Coinfecções do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017) que, no Brasil, o tratamento de hepatite B crônica é feito com a administração de tenofovir, entecavir e alfaferona, sendo os dois primeiros mais comumente aplicados.

Tenofovir e entecavir são medicamentos que atuam como análogos de base, ou seja, afetam a ação da transcriptase reversa impossibilitando a replicação viral. Tenofovir também dificulta o surgimento de mutações de resistência genética no HBV, o que o torna seu uso mais efetivo em pacientes possuidores de cirrose hepática após cinco anos de tratamento. Apesar dos bons resultados, tenofovir apresenta toxicidade renal e desmineralização óssea, principalmente em portadores do HIV. Nesses casos contraindicados, o entecavir é apontado como melhor terapia. Este compartilha características com o tenofovir, porém é mais recomendado para pacientes que nunca passaram por nenhum tratamento e podem possuir vírus mutantes (BRASIL, 2017).

Em casos de pacientes que apresentem sorologia reagente para HBeAg, a alfaferona é a terapia mais recomendada. Esta é uma proteína imunomoduladora de efeito sistêmico com principal efeito antiviral e antiproliferativa. Dentre as alternativas terapêuticas citadas, esta apresenta a maior possibilidade de reações adversas. Devido a esta característica, caso o paciente não apresente soroconversão após 48 semanas de terapia, o tratamento é suspenso e um dos dois análogos de base supracitados devem ser empregados (BRASIL, 2017).

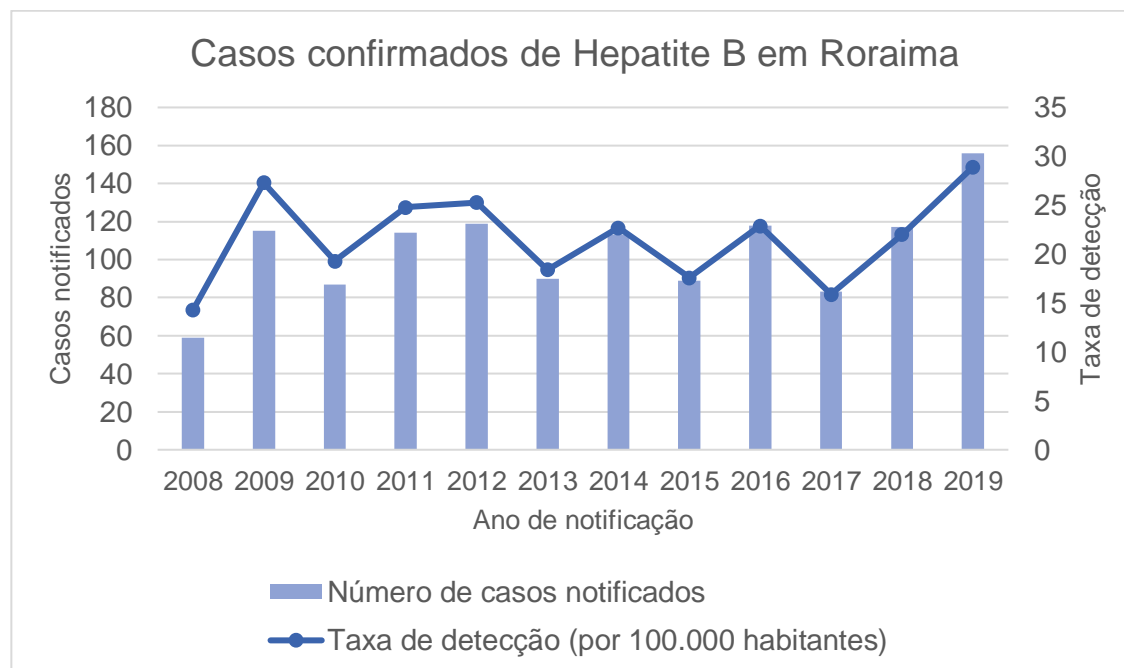
1.1.4 Epidemiologia do vírus da Hepatite B

O vírus da Hepatite B (HBV) é um dos mais importantes patógenos virais humanos e um dos maiores problemas para a saúde pública em todo o mundo. A

infecção acomete o fígado causando a doença em forma aguda que pode vir a evoluir para forma crônica. Estima-se que três bilhões de pessoas estejam infectadas pela doença e destas 257 milhões sejam portadoras crônicas do vírus. Em 2015, 887.000 indivíduos morreram em decorrência de complicações causadas pela infecção, como a cirrose hepática e o hepatocarcinoma. Em 2016, somente 10,6%, cerca de 27 milhões, dos portadores crônicos da doença sabiam de sua condição, e pouco mais de 16%, 4,5 milhões, dessas pessoas estava em tratamento. A Hepatite B pode ser considerada uma “epidemia silenciosa” pela falta de sintomas na maioria dos casos. A alcunha “silenciosa” estende-se também à sua dispersão e aos danos causados ao fígado que podem ser detectados tardiamente (WHO, 2020b. HEPATITIS B FOUNDATION, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde, 247.890 casos de Hepatite B foram confirmados no Brasil, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 1999 e 2019. Em 2019, a Região Norte apresentou 14,6% (36.160) dos casos notificados, exibindo a taxa de detecção de 13,4 a cada 100.000 habitantes, acima dos 6,6 da média nacional. Até o final de 2019, Roraima possuía 1688 casos detectados, sendo a taxa de detecção de 28,9 para o mesmo ano, maior taxa já descrita para o estado, perdendo apenas para o Acre com uma taxa de detecção de 41,9 casos a cada 100.000 habitantes. Desde 2008, as taxas de detecção apresentavam anos intermitentes de queda e aumento, porém o ano de 2019 parece ter fugido ao padrão e exibiu um aumento superior ao registrado no ano de 2018 que já se apresentava um ano de aumento em relação a 2017 (figura 4). Ainda em 2019, a capital Boa Vista apresentou a maior taxa de detecção entre as capitais nacionais com 30,6 casos a cada 100.000 habitantes, valor que só foi inferior à taxa de detecção de 2009, 32,2 casos a cada 100.000 habitantes. Roraima destacou-se ainda com terceiro maior índice de mortalidade por HBV com 0,8 mortes por 100.000 habitantes em 2018, enquanto média nacional foi de 0,2 mortes por 100.000 habitantes para o mesmo ano (BRASIL, 2020).

Figura 4 – Distribuição dos casos confirmados e taxa de detecção de Hepatite B em Roraima entre 2008 e 2019



Fonte: Brasil, 2020. Elaboração: O autor.

No país vizinho, Venezuela, a prevalência de Anti-HBc variou entre 5,18% e 4,14% entre os anos 1994 e 1999. No mesmo intervalo de tempo a soroprevalência de HBsAg variou entre 1,44% e 0,69% em toda a população (GUTIÉRREZ et al., 2001). No ano de 2000, a soroprevalência de anti-HBc no país era de 3,2%, contra 7,6% do Brasil para o mesmo ano (TANAKA, 2000). A soroprevalência de HBsAg em 2013 na população venezuelana foi de 0,43%, contudo ainda ficou acima da soroprevalência regional americana de 0,18%, para o mesmo ano. A prevalência desse marcador sorológico apresentou ainda uma tendência de aumento nos anos mais recentes. Um cálculo de projeção para o ano de 2016 obteve resultado de 0,9% para mesma prevalência supracitada (OPAS, 2016).

A prevalência de marcadores sorológicos para HBV na Venezuela é mais acentuada em comunidades indígenas (MONSALVE-CASTILLO et al., 2008). Foi detectada alta prevalência de anti-HBc em comunidades indígenas, 13% em Warao (BLANCO et al., 2018), 27% em Piaroa e 58% em Yanomami (DUARTE et al., 2010). Mesmo com a alta prevalência, principalmente em indígenas, entre 2009 e 2014, a

Venezuela registrou apenas 114 mortes decorrentes de complicações causadas por Hepatite B crônica, estabelecendo a taxa de mortalidade para a doença em 0,27% nesse intervalo de tempo (VENEZUELA, 2009; 2010; 2011b; 2012; 2013; 2014; OPAS, 2016). O país carece de dados oficiais providos do governo sobre a situação epidemiológica da Hepatite B. Sabe-se que até o ano 2016 a Venezuela não possuía testes rápidos nem testes de carga viral prontamente disponíveis para HBV, porém possuía política de tratamento gratuito pelo sistema de saúde (OPAS, 2017).

1.1.5 Formação populacional do estado de Roraima

O processo de ocupação da Amazônia começou em 1616 com a presença militar portuguesa na foz do Rio Amazonas. Foi a partir de meados dos anos de 1830, os portugueses começaram a explorar o Rio Branco (BENEDETTI et al., 2020). A região era ocupada por povos nativos de diversas etnias como makuxis, yanomamis, taurepans, wai-wai, dentre outros (VALE, 2006). Em 1924, Boa Vista recebeu o título de vila destacando-se entre outros agrupamentos que existiam às margens do Rio Branco. Já haviam 164 casas que abrigavam 1200 pessoas como portugueses, brasileiros, mestiços, indígenas e poucos negros vindos da região do Caribe pela Guiana Inglesa (VERAS, 2009).

Entre os séculos XIX e XX, a Amazônia recebeu um grande fluxo imigratório vindo da região Nordeste, acentuado a partir de 1980, causada principalmente pela seca que afeta o sertão. A região do território do Rio Branco, onde hoje é Roraima, também acolheu uma parte dos imigrantes provenientes do Nordeste cuja principal atividade era a pecuária ao redor da cidade de Boa Vista. (VALE, 2006; BARROS, 1995). Entre 1970 e 1980, Roraima passou por um grande fluxo migratório, indo de 49.885 habitantes em '70 para 79.159 em 80', quase o dobrando sua população (RODRIGUES, 2008)

Em 2003, Roraima possuía imigrantes que representavam os outros 26 estados da Federação. O Maranhão foi a principal origem dos imigrantes de outros estados do Brasil para Roraima, tendo uma representatividade bem superior a outros estados da mesma região como Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte e Paraíba. O estado do Pará foi a segundo maior origem de imigrantes para Roraima, porém com um quantitativo muito próximo ao do estado do Amazonas, ambos sendo as principais fontes da região Norte. Estados da regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul tiveram uma menor

participação na formação da população de Roraima. Esses dados apontam Roraima como possuidora de uma das populações mais heterogêneas do país (VALE, 2006). De acordo com o CENSO 2010, Roraima possuía 41,66% da população formada por migrantes vindos de outros estados do Brasil (IBGE, 2010).

Hoje, o estado de Roraima é dividido em 15 municípios somando um total de 631.181 habitantes estimados para o ano de 2020, nos quais 419.652 (66,5%) estão concentrados em sua capital Boa Vista. O município de Rorainópolis é o segundo mais populoso com estimados 30.782 (4,9%) habitantes, seguido por Caracaraí com 22.283 (3,5%) habitantes (IBGE, 2020). É o estado mais setentrional da federação brasileira fazendo fronteira com Venezuela e República Cooperativa da Guiana, além das fronteiras interestaduais com Amazonas e Pará. Nos últimos 10 anos, a diversidade do estado tem sido ainda mais incrementada com o acolhimento de um elevado número de imigrantes internacionais.

1.1.6 Migrações internacionais contemporâneas para Roraima

Em 2019, a quantidade de imigrantes em todo mundo foi estimada em 272 milhões, cerca de 3,5% da população global. Dados de 2018 estimam que 25,9 milhões desses imigrantes são refugiados e mais da metade são menores de 18 anos. Também constam 41,3 milhões de pessoas em deslocamento interno e 3,9 milhões de apátridas. A maioria dos migrantes nascidos na África, Ásia e Europa mantem-se dentro de suas regiões de origem. Já na América Latina, Caribe e América do Norte, a maioria dos imigrantes residem fora de suas regiões. Cerca de 141 milhões de imigrantes, mais da metade de todos os imigrantes internacionais, vivem na Europa ou América do Norte (IOM, 2019).

Refugiados, de acordo com o Estatuto dos Refugiados da Convenção de 1951, diz respeito a pessoas que estão fora de seu país de origem por motivo de perseguição por sua religião, raça, opinião política, nacionalidade ou violações de direitos humanos (ACNUR, 1957). Posteriormente, a definição foi ampliada para que abrangessem mais pessoas em situação de insegurança. Mesmo que o indivíduo não tenha sido reconhecido pelo status de refugiado pelo governo do país acolhedor, ele já é refugiado por definição. Os procedimentos para obtenção desse status perante os poderes locais tem o propósito de regulamentar sua situação jurídica e seus direitos e benefícios (LIMA, 2017. ACNUR, 2020)

Além de refugiados por motivos supracitados, existem ainda os refugiados ambientais. Encaixam-se nessa classe de refugiados aqueles que foram deslocados interna ou externamente por motivos ambientais que podem ser por causas naturais, por causas antrópicas, ou ambos, a partir de eventos repentinos ou degradação cumulativa do meio ambiente e que as consequências sejam temporárias ou permanentes. São associadas a esses eventos de desordem econômica, cultural e/ou social, tornando esse fenômeno algo multicausal (JUBILUT et al., 2018).

Um claro exemplo de refugiados ambientais são os haitianos. Em janeiro de 2010, o Haiti foi atingido por um terremoto de magnitude 7,0 na escala Richter, com epicentro localizado a 24 km da capital Porto Príncipe. O abalo atingiu 14% da população do país (1,3 milhões) nas regiões de maior intensidade e 28% da população (2,5 milhões) nas regiões de menor intensidade, custando 222.570 vidas, 300.572 feridos, incluindo 4 mil vítimas de amputações, e cerca de 2 milhões de desabrigados. Por volta de 1,5 milhões dos desabrigados ficaram alojados em acampamentos improvisados, mas quase 80% dessas pessoas deixaram os locais após três anos em busca de melhor moradia. (ESTADOS UNIDOS, 2010; OCHA, 2013; KLAPPA; AUDETTE; DO, 2010). Estima-se que 468,701 pessoas deixaram Porto Príncipe, para outras áreas do país, usando transporte fornecido pelo governo local em busca de abrigo e assistência. Somado ao histórico político do país que havia sofrido por décadas com a ditadura, período que também levou um número considerável de haitianos a migrarem, e que somente em 2006 teve um presidente democraticamente eleito, o Haiti tinha o fenômeno multicausal instalado para forçá-los a deixarem seu país em busca de melhores condições de vida. (NORUEGA, 2013).

A República Dominicana, país vizinho do Haiti, foi um dos primeiros destinos de muitos haitianos, as estimativas são de 200.000 cruzando a fronteira por causa do desastre (IOM, 2011). Porém, o país acolhedor já tinha investido contra a imigração haitiana 4 anos antes do terremoto com a aprovação de uma lei, retroativa até 1929, que retirava a nacionalidade de todos os imigrantes irregulares incluindo seus descendentes, mesmo que estes estivessem nascido no país e estivessem regulares. Como resultados, estima-se que 200.000 haitianos se viram apátridas da noite para o dia antes mesmo da crise causada pelo terremoto de 2010 (NORUEGA, 2013; HOLZHACKER, 2018)

Muitos haitianos moveram-se para o Equador que tinha temporariamente suspenso a necessidade de visto, um movimento que exista antes do terremoto,

mas que foi exponencialmente acelerado após o desastre. Entrar pelo Equador, dava aos haitianos acesso a outros países da América do Sul, como o Brasil. Essas pessoas, sem visto brasileiro, faziam a rota de entrar pelo Equador, seguirem por terra até o Peru e entrar no Brasil pela Amazônia, nos estados do Amazonas ou Acre. Em 2013 foi notado também um movimento de re-emigração de haitianos a partir da Venezuela que se deslocaram principalmente para o Amazonas. Legalmente, desde 2012 haitianos, ainda no país de origem, podem aplicar para o visto humanitário¹ e então ingressar no Brasil (NORUEGA, 2013; SILVA, 2016).

Entre 2010 e 2018 foram emitidas 90.607 carteiras de trabalho e previdência social para refugiados haitianos, sendo esta nacionalidade a mais representativa nesse no mercado formal de trabalho nesse intervalo de tempo e com presença majoritária do sexo masculino (CAVALCANTI; OLIVEIRA; MACEDO; 2019). Considerando os haitianos que residem em São Paulo, 24% entrou pelas fronteiras da região norte (BAENINGER; PERES; 2017). Em Roraima, dados da Polícia Federal apontam a entrada de 13.511 haitianos em 2019 pela fronteira Guiana-Bonfim, um incremento de 1.360% em relação a 2018. A grande maioria que ingressa por essa fronteira, usa o Brasil ou Roraima apenas como corredor migratório e dirige-se para outras regiões. De 2015 a outubro de 2019 apenas 472 haitianos entraram em Roraima pela fronteira de Pacaraima (G1, 2019).

Ainda no contexto de imigrantes, temos os venezuelanos (LEVEL; SILVA; 2019). A Venezuela que historicamente recebia imigrantes europeus, caribenhos e sul-americanos, agora vinha passando por um movimento contrário: a saída de pessoas do país. A partir de 2015, o fluxo de venezuelanos deixando seu país pelas fronteiras com Brasil (figura 5), Colômbia e Guiana foi intensificado, devido a graves problemas de abastecimento, principalmente alimentos (SILVA; ABRAHÃO; 2018). Segundo a Agência da ONU para Refugiados (ACNUR), o número de venezuelanos deixando seu país chegou a 4 milhões em junho de 2019. Esse intenso fluxo tornou os venezuelanos uma das maiores comunidades deslocadas de seu país de origem (ONU, 2019).

¹ BRASIL. Conselho Nacional de Imigração. Resolução Normativa CNIg nº 97 de 12/01/2012. Dispõe sobre a concessão do visto permanente previsto no art. 16 da Lei nº 6.815, de 19 de agosto de 1980, a nacionais do Haiti.

_____. Conselho Nacional de Imigração. Resolução Normativa CNIg nº 102 de 26/04/2013. Altera o art. 2º da Resolução Normativa nº 97, de 12 de janeiro de 2012.

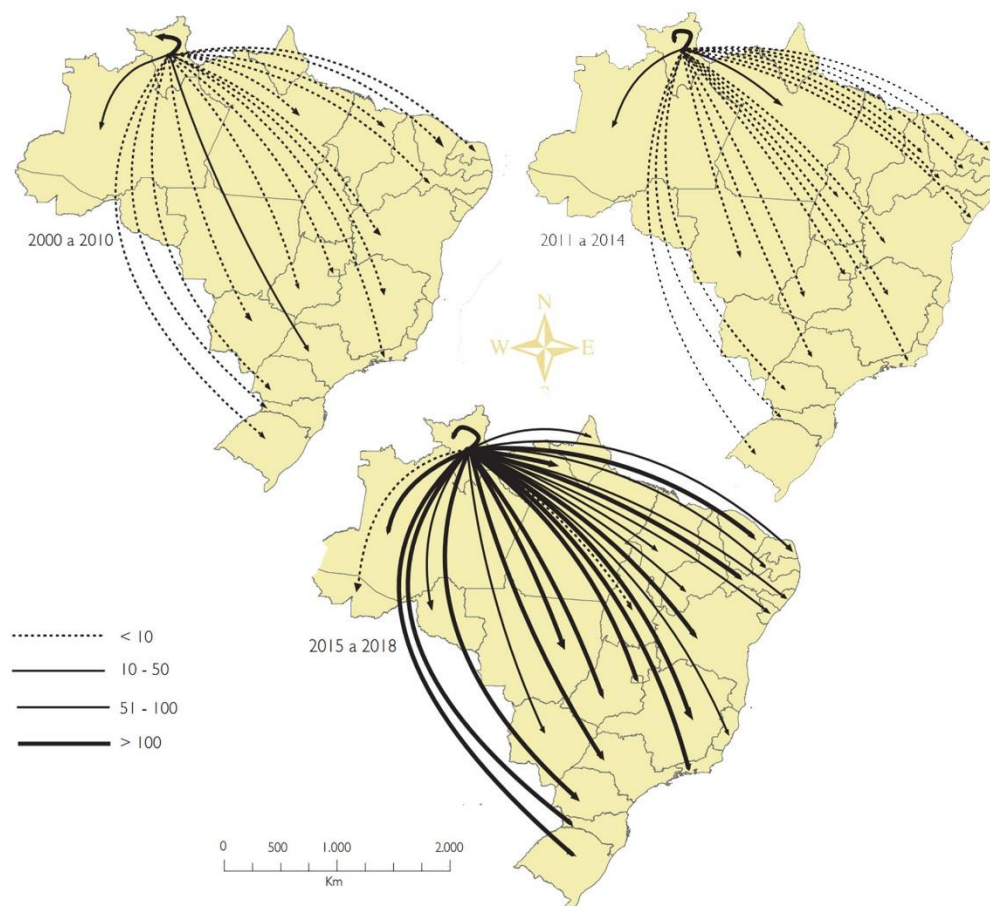
Figura 5 – Entrada e saída de pessoas pela fronteira de Pacaraima entre 2013 e 2019



Fonte: Polícia Federal. Elaboração: O autor.

Constam no Registro Nacional Migratório 167.503 registros ativos de venezuelanos entre 2000 e março de 2020 para todo o Brasil. A região norte conta com 120.912 destes registros, sendo Roraima o estado de maior participação com 94.138 registros, dos quais 5.896 encontram-se em abrigos no estado. Com a contabilização dos meses de abril e maio de 2020, o número registros para Roraima subiu para 109.834. A capital do estado, município de Boa Vista, apresentou 85.124 registros, seguido do município de Pacaraima com 20.400 registros como os maiores receptores de imigrantes venezuelanos. Com base nisso, Baeninger e colaboradores (2020) identificaram que a maior parte dos venezuelanos que entram no Brasil vieram por Pacaraima (figura 6). Dados da Polícia Federal (figura 5) apontam que o número de imigrantes cruzando a fronteira é ainda maior. A diferença acumulada de venezuelanos que cruzaram a fronteira de agosto de 2013 a novembro de 2019 resulta em mais de 350.000 pessoas, excedendo até o mesmo o número de registros para todo o Brasil.

Figura 6 – Fluxo de venezuelanos de Roraima para o restante do Brasil entre 2000 e 2018



Fonte: BAENINGER et al., 2020.

Dos imigrantes registrados de Roraima, 52% são homens e 48% mulheres. Com idades variando entre 0 e 80 anos, e maior concentração entre 20 e 34 anos para ambos os sexos. Com relação ao estado civil, 89,7% dos homens e 87,59% das mulheres são solteiros. As profissões mais representativas dessa população estabelecida em Roraima são estudantes (14.203), empregados domésticos (7.207), trabalhadores da construção civil (6.350) e vendedor (6.100). Em 2019, constavam 16.071 matriculados em escolas de ensino básico de administração privada, municipal, estadual e federal. A maior partes desses imigrantes estão matriculados no ensino fundamental e a menor no ensino superior (BAENINGER et al., 2020).

Outro país de origem que tem sido significativo nos movimentos migratórios para Roraima é Cuba. Entre 2013 e 2019, de acordo com dados da Polícia Federal, o estado possuía 2.496 solicitações de refúgio ativas de cubanos. Porém, foram

contabilizadas o ingresso de 34.714 cubanos pela fronteira do Bonfim entre 2015 e 2019.

Impulsionado por essas correntes migratórias, Roraima teve em 2019 um incremento populacional de 5,1% em relação ao ano anterior e foi o estado brasileiro com maior crescimento populacional para o mesmo ano, assim como o município de Boa Vista foi a capital brasileira com maior crescimento populacional para o mesmo ano (IBGE, 2020).

2 OBJETIVOS

Com base no problema levantado neste projeto, foram elaborados os objetivos aqui descritos.

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar a origem dos genótipos do vírus da Hepatite B no estado de Roraima com base em seu histórico de acolhimento de migrantes através de filogenia molecular e analisar o efeito das imigrações contemporâneas no perfil epidemiológico da doença no intervalo de 2013 a 2019.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a)** Comparar os perfis epidemiológico entre os períodos de menor aumento populacional (2013-2015) com o de maior aumento populacional (2017-2019);
- b)** Identificar os genótipos circulantes em Roraima em 2019;
- c)** Analisar suas possíveis rotas de entrada com base no relógio molecular e a filogeografia.

3 ESTRUTURAÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho foi dividido em dois capítulos:

- O primeiro capítulo refere-se ao objetivo a);
- O segundo capítulo refere-se aos objetivos b) e c).

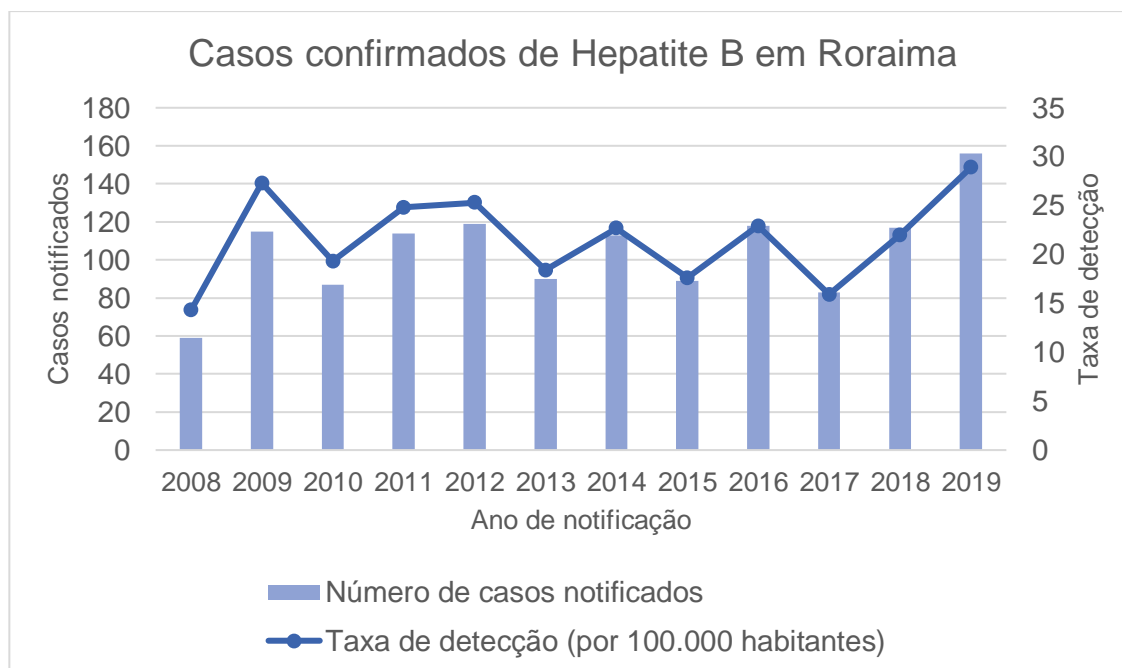
4 CAPÍTULO 1 – INFLUÊNCIA DA IMIGRAÇÃO VENEZUELANA NA EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B EM RORAIMA

Introdução

O vírus da Hepatite B (HBV) é um dos mais importantes patógenos virais humanos e um dos maiores problemas para a saúde pública em todo o mundo. A infecção acomete o fígado causando a doença em forma aguda que pode vir a evoluir para forma crônica. Estima-se que três bilhões de pessoas estejam infectadas pela doença e destas 257 milhões sejam portadoras crônicas do vírus. Em 2015, 887.000 indivíduos morreram em decorrência de complicações causadas pela infecção, como a cirrose hepática e o hepatocarcinoma. Em 2016, somente 10,6%, cerca de 27 milhões, dos portadores crônicos da doença sabiam de sua condição, e pouco mais de 16%, 4,5 milhões, dessas pessoas estava em tratamento (WHO, 2020a). A Hepatite B pode ser considerada uma “epidemia silenciosa” pela falta de sintomas na maioria dos casos. A alcunha “silenciosa” estende-se também à sua dispersão e aos danos causados ao fígado que podem ser detectados tardiamente (HEPATITIS B FOUNDATION, 2020).

Em 2019, a Região Norte apresentou 14,6% (36.160) dos casos notificados no Brasil, exibindo a taxa de detecção de 13,4 a cada 100.000 habitantes, acima dos 6,6 da média nacional. Até o final de 2019, Roraima possuía 1688 casos detectados, sendo a taxa de detecção de 28,9 a cada 100.000 habitantes para o mesmo ano, maior taxa já descrita para o estado, perdendo apenas para o Acre com uma taxa de detecção de 41,9 casos a cada 100.000 habitantes. Desde 2008 as taxas de detecção apresentavam anos intermitentes de queda e aumento, porém o ano de 2019 parece ter fugido ao padrão e exibiu um aumento superior ao registrado no ano de 2018 que já apresentava um ano de aumento em relação a 2017 (figura 7). Ainda em 2019, a capital Boa Vista apresentou a maior taxa de detecção entre as capitais nacionais com 30,6 casos a cada 100.000 habitantes, valor que só foi inferior à taxa de detecção de 2009, 32,2 casos a cada 100.000 habitantes. Roraima destacou-se ainda com o terceiro maior índice de mortalidade por HBV com 0,8 mortes por 100.000 habitantes em 2018, enquanto média nacional foi de 0,2 mortes por 100.000 habitantes para o mesmo ano (BRASIL, 2020).

Figura 7 – Casos de Hepatite B em Roraima entre 2008 e 2019



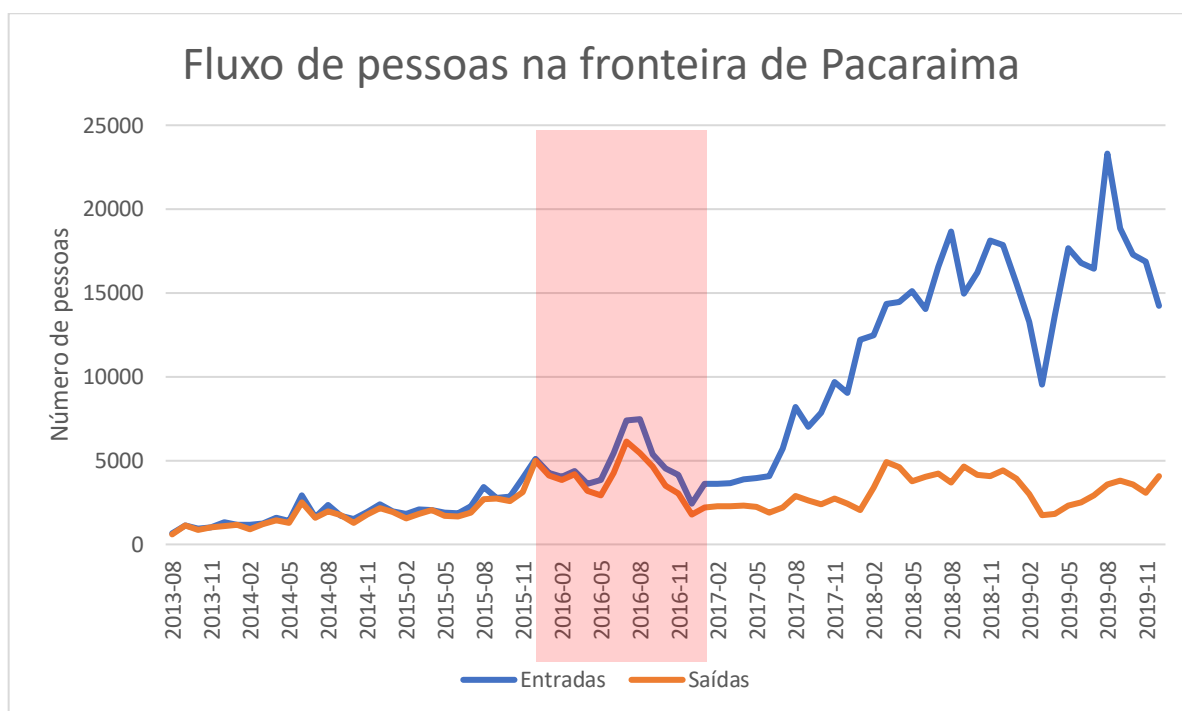
Fonte: Brasil, 2020. Elaboração: O autor.

O estado de Roraima tem recebido um grande fluxo migratório vindo da Venezuela. Este fluxo passou a ser mais perceptível a partir de 2015 causado por graves problemas de abastecimento, principalmente alimentos naquele país (SILVA; ABRAHÃO, 2018;). A maioria das imigrantes chegam em situação de grande vulnerabilidade econômica e social, onde a partir disso alguns podem ser considerados imigrantes forçados (LEVEL; SILVA, 2019). De acordo com dados da Polícia Federal, o ano de 2016, teve um rápido aumento e um rápido declínio entre entradas e saídas de venezuelanos pela fronteira de Pacaraima (figura 8). A partir de 2017, o número de entradas passou a ser expressivamente maior que o número de saídas, significando que o número de permanências no estado também passou a ser maior.

Constam no Registro Nacional Migratório 167.503 registros ativos de venezuelanos entre 2000 e março de 2020 para todo o Brasil. A região norte conta com 120.912 destes registros, sendo Roraima o estado de maior participação com 94.138 registros, dos quais 5.896 encontram-se em abrigos no estado. Com a contabilização dos meses de abril e maio de 2020, o número registros para Roraima subiu para 109.834 (BAENINGER et al., 2020). Esse acolhimento levou um incremento populacional de 5,1% em 2019. Tornando Roraima o estado com maior

crescimento populacional para o mesmo ano, assim como o município de Boa Vista foi a capital brasileira com maior crescimento populacional para o mesmo ano (IBGE, 2020a). Todavia, o número de imigrantes é ainda maior. De acordo com dados da Polícia Federal, mais de 350.000 venezuelanos passaram pela fronteira de Pacaraima e se mantiveram em Roraima (figura 8). Com isso, o objetivo deste estudo foi comparar o perfil epidemiológico de Hepatite B crônica em Roraima entre os momentos de menor e maior aumento populacional causada pela imigração venezuelana.

Figura 8 – Entrada e saídas de imigrantes pela fronteira de Pacaraima entre 2013 e 2019



Faixa vermelha: período de transição. Fonte: Polícia Federal. Elaboração: O autor.

Material e métodos

O trabalho desenvolvido tem cunho descritivo transversal, no qual foram analisadas amostras dos anos 2013 a 2019 de portadores de Hepatite B crônica. As amostras de 2013 e 2014 foram coletadas por BARROS (2014) e as amostras de 2015 a 2018 por SOUSA e colaboradores (2018). As coletas foram conduzidas no Laboratório de Central de Saúde Pública de Roraima (LACEN/RR) que recebe pacientes de todos os municípios do estado. A população do estudo foi composta por

portadores de Hepatite B crônica sem coinfeções com quaisquer outras hepatites virais (HAV, HCV, HDV) ou HIV. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa durante as coletas rotineiras de carga viral realizadas no LACEN e foram informados sobre o objetivo e metodologia da pesquisa. Os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Roraima, Parecer número 1.134.366 (anexo B).

Após o aceite, foi aplicado um questionário (anexo C) contendo perguntas relacionadas ao paciente (sexo, idade, estado civil, naturalidade), características socioeconômicas (nível de escolaridade, ocupação), possíveis fatores relacionados à transmissão da hepatite B (procedimento médico e cirúrgico, hábitos de higiene, uso de drogas e comportamento sexual) e fatores relacionados à doença (ano do diagnóstico, presença dos sintomas, tipo de tratamento). Também foram acessados os dados de notificação pelo SINAN, para obtenção de informações adicionais, principalmente dos voluntários que se recusaram a responder o questionário, mesmo com a assinatura do TCLE. Quando houve a falta de informação, o dado foi considerado como ignorado.

Os dados foram tabulados no programa Excel 2018 (pacote Microsoft Office) e a partir dele também foram obtidas as frequências para as variáveis analisadas. Os teste estatístico Qui-quadrado foi realizado no programa BioEstat 5.3 (AYRES et al., 2020) e o teste T de Welch foi realizado na ferramenta online Statistics Kingdom (2020). Para melhor entender o efeito do aumento populacional nas variáveis, em ambos os testes, a população do estudo foi dividida em duas de acordo com o número de entradas e saídas de imigrantes pela fronteira de Pacaraima (figura 2), principal fonte de incremento populacional nos anos estudados. Sendo assim, a amostra foi dividida em anos de baixa aumento populacional (2013, 2014 e 2015), quando o número de entradas foi menor ou igual ao de saídas; e alto aumento populacional (2017, 2018 e 2019), quando o número de entradas foi maior que o de saídas. O ano de 2016 aparentou ser um ano transicional e foi removido dos cálculos supracitados. Foi também realizado teste de hipótese a partir de um modelo linear generalizado com distribuição nominal negativa (VENABLES; RIPLEY, 2002) no programa R (R CORE TEAM, 2020), onde o número de pessoas que permaneciam em Roraima foi confrontando com as variáveis obtidas dos pacientes, para este teste foram utilizados

todos os anos coletados. Para todos os testes foi considerado o valor crítico de 0,05. Valores abaixo disso foram considerados significativos.

Resultados e discussão

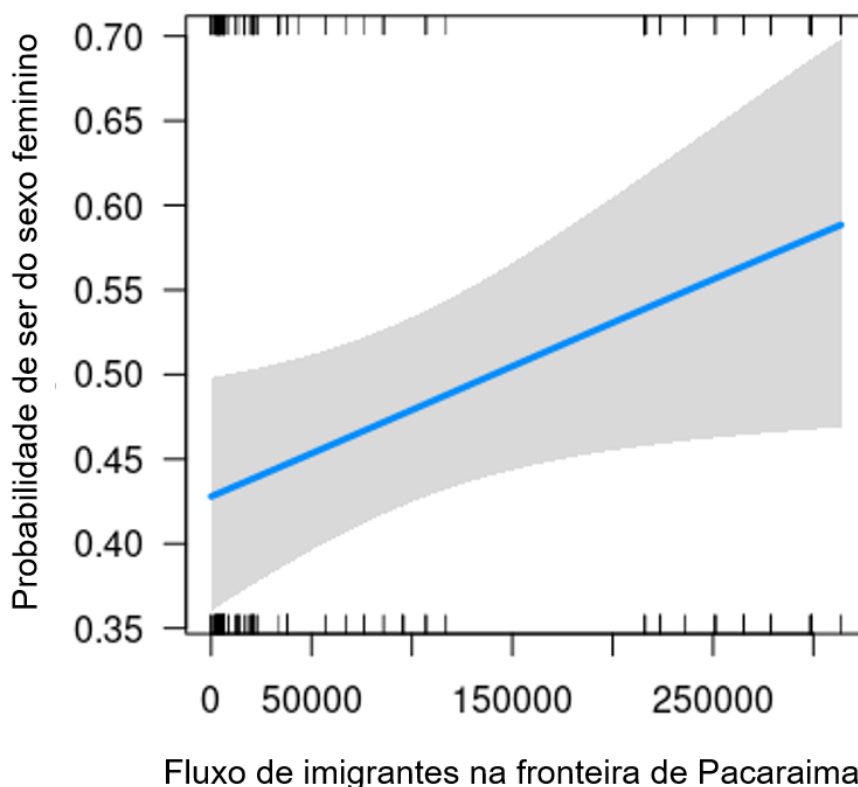
Entre os anos de 2013 e 2019 foram coletadas 665 amostras. Destas foram excluídas 259 amostras duplicadas referentes a pacientes já coletados em momentos anteriores. Restaram 406 amostras únicas, representando 53% dos casos confirmados em Roraima para o mesmo intervalo de tempo (BRASIL, 2020). Da amostragem total (tabela 1), homens (52%) foram mais frequentes que mulheres (48%). Isso também foi observado quando se olha para o momento de menor aumento populacional (2013, 2014 e 2015): homens foram mais prevalentes (55%) que a mulheres (45%). No momento de maior aumento populacional (2017, 2018 e 2019), mulheres foram levemente mais frequentes (51%) que os homens (49%). Quando comparados os dois momentos, houve uma mudança significativa na prevalência das mulheres ($X^2=9,71$, $p<0,01$), porém o mesmo não foi notado na frequência masculina ($X^2=2,35$, $p=0,14$). Quando olhamos para todo o período amostrado e confrontamos com o fluxo de imigrantes na fronteira de Pacaraima (gráfico 1), a probabilidade do portador de Hepatite B pertencer ao sexo feminino sofre um aumento ($Z=2,085$, $p=0,037$).

Tabela 1 – Comparação dos sexos dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Sexo	2013+2014+2015 (n=148)	%	2017+2018+2019 (n=211)	%	Total n=359 (%)	p*
Feminino	66	45%	107	51%	173 (48%)	<0,01
Masculino	83	55%	104	49%	187 (52%)	0,14

*Teste Qui-quadrado

Gráfico 1 – Probabilidade de ser do sexo feminino por número de imigrantes



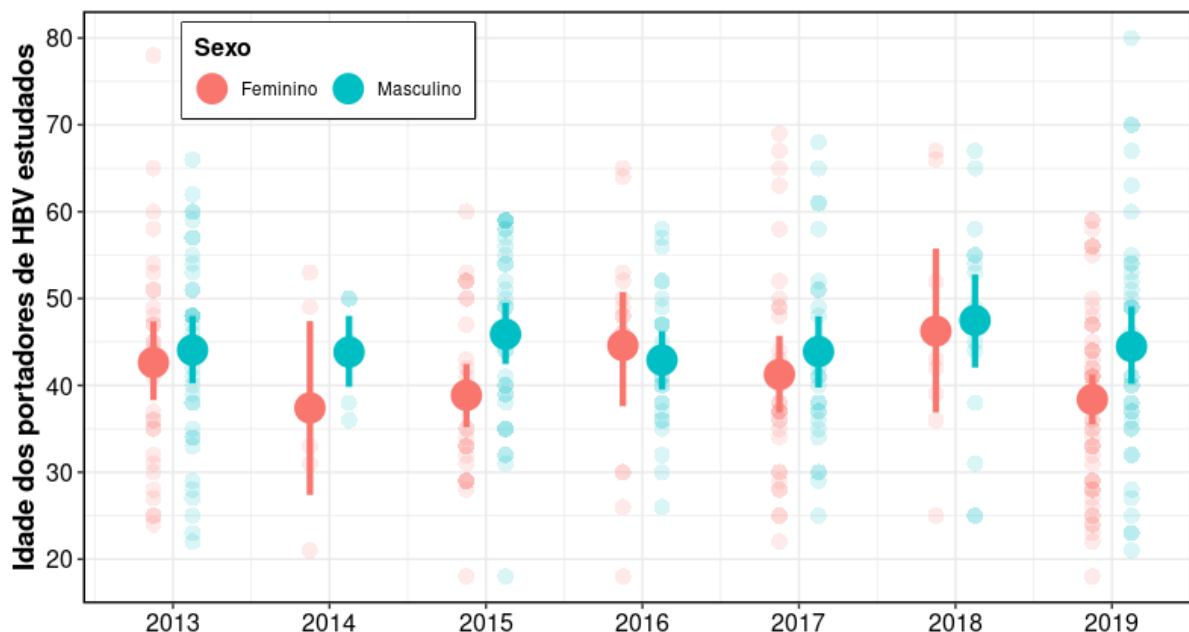
Os refugiados venezuelanos registrados em Roraima dividem-se em 52% do masculino e 48% do feminino (BAENINGER et al., 2020). À primeira vista, esse dado aponta uma dissociação entre o aumento populacional causado pela imigração venezuelana e o aumento da frequência observada para sexo feminino. Um trabalho de Machado e colaboradores (2010), ao estudar portadores de Hepatite B crônica em um ambiente urbano na Venezuela, teve uma coorte composta por 47,7% de mulheres e 52,3% de homens (MACHADO et al., 2010), valores que corroboram com frequência observada para os refugiados, porém discordam com o encontrado no presente estudo entre os anos de 2017 e 2019. Outro estudo que corrobora com o anterior teve uma coorte de 43,6% de mulheres e 54,4% de homens em pacientes venezuelanos com diferentes graus de patologias associadas à Hepatite B (PUCHE et al., 2016).

De fato, mulheres são menos frequentes que homens quando se trata de Hepatite B crônica. De 1999 a 2019, o sexo masculino prevaleceu sobre o feminino no número de casos confirmados no Brasil. Em 2019 foram 56,8% de homens e 43,2% de mulheres em todo o país. Essa razão entre os sexos masculino e feminino variou de 2,0 em 1999, para 1,3 em 2019. Em linhas gerais, homens sempre apresentaram

a maior taxa de detecção no Brasil (BRASIL, 2020). Os dados encontrados no estudo parecem discordar tanto com as informações nacionais quanto com os dados que consideram os refugiados venezuelanos.

A média (\pm desvio padrão) de idade nos anos de 2013, 2014 e 2015, anos de menor aumento populacional, foi de 42,02 (\pm 11,4) anos. Em 2017, 2018 e 2019, anos de maior aumento populacional, a média de idade foi 42,45 (\pm 12,6) anos, não havendo diferença estatística entre os dois momentos ($t=0,299$, $p=0,764$) e apontando um tamanho de efeito pequeno ($d=0,036$) para a diferença entre as médias. Quando divididos por sexo, a média de idade nos anos de 2013, 2014 e 2015 foi de 44,87 (\pm 10,6) anos para homens e 40,42 (\pm 11,6) anos para mulheres. Já nos anos de 2017, 2018 e 2019 foi de 44,89 (\pm 12,8) anos para homens e 40,01 (\pm 12,1) anos para mulheres. Nota-se que não houve significância estatística na média de idade dos homens ($t=0,008$, $p=0,992$) e nem das mulheres ($t=0,211$, $p=0,832$) com o aumento populacional. Em regras gerais, a idade média sofreu pouca variação ao longo dos anos (gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição da idade de portadores de Hepatite B crônica por sexo



Quando analisado por faixa etária (tabela 2), no momento de menor aumento populacional, a faixa etária de 46 a 55 anos foi a mais frequente (28%), seguida pela faixa etária de 26 a 35 anos (25%), que apresentou frequência muito próxima da faixa de 36 a 45 anos (24%). Para esse mesmo momento a faixa de 25 a 39 anos foi a mais

frequente no Brasil (BRASIL, 2020), levando a uma discordância dos dados de Roraima com a somatória dos dados do país. Em momento de maior aumento populacional, a faixa etária mais frequente foi de 36 a 45 anos (27%), seguida pelas faixas de 46 a 55 anos (18%) e 26 a 35 anos (17%). Esses dados também discordam dos dados nacionais para o mesmo período, em que a maior frequência foi observada na faixa etária acima de 60 anos, seguida por 35 a 39 anos (BRASIL, 2020).

Tabela 2 – Comparação das faixas etárias dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional²

Idade	2013+2014+2015	%	2017+2018+2019	%	Total	p*
	(n=149)		(n=204)		(%)	
Feminino						
18 – 25	5	8%	11	10%	16 (9%)	
26 – 35	23	35%	23	21%	46 (27%)	0,06
36 – 45	14	22%	32	30%	46 (27%)	<0,01
46 – 55	17	26%	13	12%	30 (17%)	0,46
56 +	4	6%	13	12%	17 (10%)	
Ignorado	2	3%	15	14%	17 (10%)	
Masculino						
18 – 25	4	5%	7	7%	11 (6%)	
26 – 35	14	17%	12	12%	26 (14%)	0,69
36 – 45	21	25%	26	25%	47 (25%)	0,46
46 – 55	25	30%	24	23%	49 (26%)	0,88
56 +	16	19%	15	14%	31 (17%)	
Ignorado	3	4%	20	19%	23 (12%)	
Total						
18 – 25	9	6%	18	9%	27 (8%)	
26 – 35	37	25%	35	17%	72 (20%)	0,81
36 – 45	35	24%	58	27%	93 (26%)	0,01
46 – 55	42	28%	37	18%	79 (22%)	0,57
56 +	20	14%	28	13%	48 (13%)	0,24
Ignorado	5	3%	35	17%	40 (11%)	

*Teste Qui-quadrado

² Os intervalos de idade foram escolhidos de forma a obter um número significativo de pessoas para obter maior confiança no cálculo estatístico

Em comparação entre os dois momentos das faixas etárias mais frequentes, percebe-se uma diferença significativa na faixa de 36 a 45 anos ($X^2=5,68$, $p=0,01$). Não houve diferença nas faixas etárias de 26 a 35 anos, 46 a 55 anos e acima de 56 anos. Quando analisados por sexo, a faixa etária de 36 a 45 anos ($X^2=7,04$, $p<0,01$) apresentou uma mudança significativa entre os dois momentos para o sexo feminino, porém não para o sexo masculino. A faixa de 26 a 35 anos não apresentou diferença para mulheres, nem para homens. Nenhuma diferença também foi observada na faixa de 46 a 55 anos, tanto para mulheres quanto para homens.

Em um estudo realizado no Amazonas, segundo estado brasileiro com o maior número de refugiados registrados, encontrou maior prevalência de anti-HBc nas faixas etárias de 31 a 40 anos, seguida pela faixa de 41 a 50 anos (BAENINGER et al., 2020; ROCHA et al., 2020). Nunes e colaboradores (2017), ao estudarem a sorologia de uma população que sofre constante fluxo migratório regional, detectaram a maior prevalência de HBsAg na faixa etária de 40 a 49 anos e anti-HBc em pessoas acima de 60 anos (NUNES et al., 2017). Ambos os estudos corroboram parcialmente com o observado em Roraima nos dois momentos de incremento populacional. Outro estudo desenvolvido com gestantes, também no Amazonas, aponta maior frequência de HBV em mulheres acima dos 25 anos (SANSON et al., 2018). Corroborando com a frequência encontrada para o sexo feminino em ambos os momentos de aumento populacional.

O Censo 2011 venezuelano apontou uma população jovem na qual pessoas de 0 a 39 anos compunham mais de 70% da população, com a faixa etária mais prevalente sendo 15 a 19 anos (VENEZUELA, 2014). Em uma projeção demográfica do ano de 2019, a divisão da faixa etária continuou muito próxima do observado em 2011, porém com menor representação de crianças com idade abaixo de 5 anos e uma maior representação de crianças entre 5 e 10 anos (UN, 2019). Contudo, adultos acima de 25 anos ainda representam a maior parte da população. Do modo geral, a faixa etária de prevalência está mais associada à vacinação, no qual pessoas acima de 30 anos possuem uma cobertura vacinal menor e, logo, estão mais susceptíveis à infecção pelo HBV (XIMENES et al., 2015).

Tabela 3 – Comparação das raças dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Raça /Cor	2013+2014+2015 (n=149)	%	2017+2018+2019 (n=211)	%	Total (%)	p*
Parda	73	49%	97	46%	189 (47%)	0,06
Branca	21	14%	30	14%	59 (15%)	0,2
Preta	18	12%	16	8%	43 (11%)	0,73
Indígena	8	5%	14	7%	23 (6%)	
Amarela	1	1%	9	4%	10 (2%)	
Ignorado	28	19%	45	21%	82 (20%)	

*Teste de Qui-quadrado

A raça parda foi a mais frequente (tabela 3) em toda a amostra representando 47% do total. Esse dado encaixa-se dentro do universo amostral esperado, visto que em Roraima pardos representam 60,9% da população (IBGE, 2018). Não houve diferença significativa na frequência de raças (tabela 3) quando analisados os momentos de menor e maior aumento populacional, ou seja, em Roraima as prevalências dessas raças se mantiveram ao longo dos anos analisados. No Brasil, a raça mais prevalente em portadores de HBV tem lentamente mudado ao longo dos anos. Em 2013, a raça branca era a mais comum com 51% de prevalência, seguida pela parda com 37,6%. Pulando para 2019, observa-se um deslocamento no qual parda se torna mais prevalente com 44,1% e branca assume o segundo lugar com 42,5% (BRASIL, 2020). Dos imigrantes venezuelanos registrados no Brasil, 47,9% se declaram pardos e 43,1% brancos (BAENINGER et al., 2020), com proporções próximas às observadas entre brasileiros. As frequências na distribuição demográfica das raças são muito similares entre o Brasil e Venezuela. No país vizinho, a raça parda também se faz mais prevalente correspondendo a 51,6% da população geral, seguida pela raça branca com 43,6% de representatividade (VENEZUELA, 2014).

Tabela 4 – Comparação da escolaridade por sexo dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Escolaridade	2013+2014+2015 N=149	%	2017+2018+2019 N=211	%	Total N (%)	p*
Feminino						
Analfabeto	3	5%	0	-	3 (2%)	
EF incompleto	25	38%	9	8%	34 (20%)	0,01
EF completo	3	5%	4	4%	7 (4%)	
EM incompleto	1	2%	5	5%	6 (3%)	
EM completo	13	20%	33	31%	46 (26%)	0,02
ES incompleto	3	5%	6	6%	9 (5%)	
ES completo	4	6%	13	12%	17 (10%)	
Ignorado	14	21%	38	35%	52 (30%)	
Masculino						
Analfabeto	5	6%	1	1%	6 (3%)	
EF incompleto	34	41%	20	19%	54 (29%)	>0,05
EF completo	5	6%	8	8%	13 (7%)	
EM incompleto	3	4%	7	7%	10 (5%)	
EM completo	9	11%	18	17%	27 (14%)	0,8
ES incompleto	2	2%	4	4%	6 (3%)	
ES completo	4	5%	7	7%	11 (6%)	
Ignorado	21	25%	39	38%	60 (32%)	
Total						
Analfabeto	8	5%	1	<1%	9 (3%)	
EF incompleto	59	40%	29	14%	88 (24%)	<0,01
EF completo	8	5%	12	6%	20 (6%)	
EM incompleto	4	3%	12	6%	16 (4%)	
EM completo	22	15%	51	24%	73 (20%)	<0,01
ES incompleto	5	3%	10	5%	15 (4%)	
ES completo	8	5%	19	9%	27 (8%)	
Ignorado	35	23%	77	36%	112 (31%)	

*Teste de Qui-quadrado. EF: ensino fundamental; EM: ensino médio; ES: ensino superior.

Quando analisado o nível de instrução formal dos pacientes crônicos (tabela 4), no momento anterior ao aumento populacional, ensino fundamental incompleto foi escolaridade mais prevalente (40%), seguido de ensino médio completo (15%). Isso foi também observado quando analisados por sexo: ensino fundamental incompleto foi o mais prevalente entre mulheres (38%) e homens (41%), seguido por ensino médio completo. Em momento de maior aumento populacional, ensino médio completo foi o mais prevalente (24%), seguido por ensino fundamental incompleto (14%). Quando analisados por sexo, ensino médio completo (31%) e ensino superior completo (12%) foram mais prevalentes nas mulheres. Já para os homens, ensino fundamental incompleto (19%) e ensino médio completo (17%) foram as escolaridades mais prevalentes.

Em todo o Brasil, entre 2013 e 2019, ensino médio completo é o nível de educação mais prevalente em portadores de Hepatite B, com ensino fundamental incompleto ocupando o segundo lugar, discordando com o momento de menor aumento populacional. O mesmo é confirmando quando os sexos são analisados separadamente (BRASIL, 2020). Pesquisa do IBGE aponta que 51% da população brasileira maiores de 25 anos possuíam educação formal até no máximo o ensino fundamental completo. As regiões Norte e Nordeste são as mais afetadas por esse dado, pois são as áreas com maior número de pessoas sem instrução educacional (IBGE, 2017). Dados de imigrantes venezuelanos registrados, introduzidos em 2019 no mercado formal de trabalho do Brasil, apontam que 72% possuem ensino médio completo. O segundo nível de instrução mais prevalente é ensino superior completo variando entre 8% e 10% dos trabalhadores. Ensino fundamental incompleto representa de 4% a 5% dessa população (BAENINGER et al., 2020).

Comparando as diferenças nas frequências observadas entre os dois momentos, nota-se que ensino fundamental incompleto ($X^2=10,22$, $p<0,01$) e ensino médio completo ($X^2=11,52$, $p<0,01$) apresentaram diferença significativa entre os dois momentos. As diferenças apontam que houve uma inversão na prevalência das duas escolaridades entre os dois momentos analisados. Com relação ao sexo, a mesma diferença pode ser detectada para as mulheres: ensino fundamental incompleto ($X^2=7,53$, $p=0,01$) e ensino médio completo ($X^2=8,69$, $p<0,01$), ambas apresentando diferença significativa entre os momentos. Para os homens, não houve diferença significativa no ensino fundamental incompleto ($X^2=3,63$, $p>0,05$) ou ensino médio completo ($X^2=3$, $p=0,08$). O aumento da participação feminina do primeiro para o

segundo momento pode ter resultado na mudança significativa percebida quando a totalidade é analisada.

A redução significativa verificada na frequência de ensino fundamental incompleto foi percebida na amostragem nacional, porém em menor proporção: de 2013 a 2015 a frequência foi de 28,33%, já de 2017 a 2019 foi de 26,23%, sofrendo uma redução 2,1% de um período para o outro. O aumento observado entre os dois momentos para ensino médio completo também foi notado para o restante do Brasil, representando um aumento de 1,4% entre os momentos. O alto número de ignorados foi percebido para o restante do Brasil uma máxima de 29,6% em 2015 e uma mínima de 28,4% em 2013 (BRASIL, 2020).

Tabela 5 – Comparação do estado civil por sexo dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Estado Civil	2013+2014+2015	%	2017+2018+2019	%	Total	p*
	N=149 (%)		N=211		N (%)	
Feminino						
Amigado	3	5%	4	4%	7 (9%)	
Casado	26	39%	27	25%	53 (31%)	0,89
Divorciado	1	2%	3	3%	4 (2%)	
Solteiro	16	24%	11	10%	27 (16%)	0,33
Viúvo	2	3%	1	1%	3 (2%)	
Ignorado	18	27%	61	57%	79 (46%)	
Masculino						
Amigado	3	4%	4	4%	7 (8%)	
Casado	36	43%	24	23%	60 (32%)	0,12
Divorciado	2	2%	0	0	2 (1%)	
Solteiro	13	16%	17	17%	30 (16%)	0,46
Viúvo	2	2%	0	0%	2 (1%)	
Ignorado	27	33%	59	56%	86 (46%)	
Total						
Amigado	6	4%	8	4%	14 (8%)	
Casado	62	42%	51	24%	113 (31%)	0,3
Divorciado	3	2%	3	1%	6 (2%)	
Solteiro	29	19%	28	13%	57 (16%)	0,89
Viúvo	4	3%	1	0%	5 (1%)	
Ignorado	45	30%	120	57%	165 (46%)	

*Teste Qui-quadrado

Com relação ao estado civil (tabela 5), casado foi o estado mais prevalente no momento de menor aumento populacional (42%), seguido de solteiro (19%). O mesmo pode ser observado quando se olha os sexos individualmente: casado foi o mais prevalente para mulheres (25%) e homens (23%), seguido por solteiro. No momento de maior aumento populacional, casado (24%) continuou sendo o estado civil mais frequente, seguido por solteiro (13%). A prevalência também persistiu nos sexos isoladamente: casado sendo mais frequente em mulheres (25%) e homens (32%), seguido por solteiro. Dentre os imigrantes venezuelanos registrados residentes da região norte do Brasil, solteiros são maioria entre homens (89,8%) e mulheres (87,6%), seguido por casados com 8,5% entre homens e 9,8% entre mulheres (BAENINGER et al., 2020). O volume de imigrantes pode não ter afetado a relação de estado civil entre os dois momentos estudados. O alto número de ignorados para essa variável impossibilita uma análise mais precisa.

Alguns estudos recentes apontam para a prevalência de solteiros dentre pessoas que possuem ou possuíram em algum momento da vida o HBV (PIMENTEL et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2015; CARDONA-ARIAS; CORREA; HIGUITA-GUTIÉRREZ, 2020), ao mesmo tempo que outros apontam a prevalência de casados (SILVA et al., 2015; GRUHN et al., 2020). Todavia, o padrão dos estudos aponta que a proporção entre solteiros e casados pode estar mais relacionada à origem das amostras.

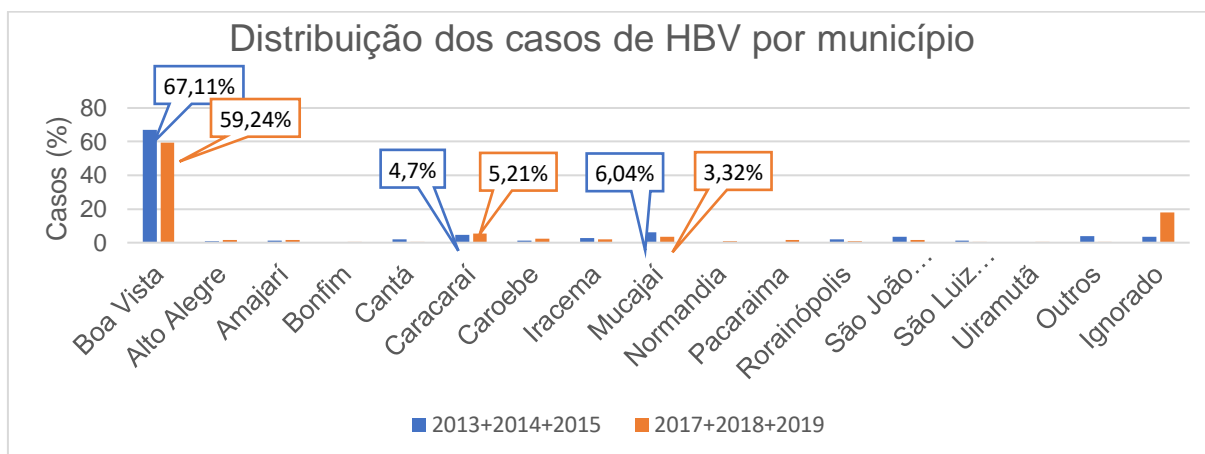
Quando se compara os dois momentos, não houve diferença significativa entre a proporção de casados ($X^2=1,07$, $p=0,3$), nem solteiros ($X^2=0,02$, $p=0,89$). Nos sexos também não houve diferença significativa quando se compara casado nas mulheres ($X^2=0,01$, $p=0,89$) e homens ($X^2=2,04$, $p=12$). O estado solteiro também não apresentou diferença nas mulheres ($X^2=0,92$, $p=0,33$) e homens ($X^2=0,46$, $p=0,46$). Apesar do alto número de ignorados, as proporções se mantiveram estáveis entre os diferentes momentos de aumento populacional.

Boa Vista foi o município com o maior número de pacientes crônicos (tabela 6/gráfico 3) tanto no momento de menor aumento populacional (67,1%), quanto no momento de maior aumento (59,2%). Considerando que Boa Vista concentra 66,5% da população do estado de Roraima (IBGE, 2020b), esse dado já era esperado. O município de Mucajaí foi o segundo mais frequente no intervalo de menor aumento (6,04%), seguido por Caracaraí (4,7%). No momento de maior aumento, Caracaraí assumiu o segundo lugar (5,21%), seguido por Mucajaí (3,32%).

Tabela 6 – Comparação do município de residência dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Município de residência	2013+2014+2015 (n=149)	%	2017+2018+2019 (n=211)	%	Total (%)
Boa Vista	100	67.1	125	59.2	225 (62,5%)
Alto Alegre	1	0.7	3	1.4	4 (1,1%)
Amajari	2	1.3	3	1.4	5 (1,4%)
Bonfim	0	-	1	0.5	1 (0,3%)
Cantá	3	2.0	1	0.5	4 (1,1%)
Caracarái	7	4.7	11	5.2	18 (5%)
Caroebe	2	1.3	5	2.4	7 (1,9%)
Iracema	4	2.7	4	1.9	8 (2,2%)
Mucajá	9	6.0	7	3.3	16 (4,4%)
Normandia	0	-	2	0.9	2 (0,6%)
Pacaraima	0	-	3	1.4	3 (0,8%)
Rorainópolis	3	2.0	2	0.9	5 (1,4%)
S. João da Baliza	5	3.4	3	1.4	8 (2,2%)
S. Luiz do Anauá	2	1.3	1	0.5	3 (0,8%)
Uiramutã	0	-	1	0.5	1 (0,3%)
Outros	6	4.0	1	0.5	7 (1,9%)
Ignorado	5	3.4	38	18.0	43 (11,9%)

Gráfico 3 – Distribuição de casos de Hepatite B crônica por município de residência



Os pacientes vacinados (tabela 7) foram mais frequentes tanto no momento de menor aumento populacional (28%) quanto no de maior aumento (18%), não havendo diferença estatística entre os dois momentos ($X^2=0,73$, $p=0,11$). Também não houve diferença entre o número de pacientes com vacinação incompleta ($X^2=0,42$, $p=0,18$) e não vacinados ($X^2=0,64$, $p=0,42$). Percebe-se o alto número de ignorados tanto no momento de menor (40%) quanto de maior (55%) aumento populacional. Esse dado o prejudica detalhamento da cobertura vacinal nos dois momentos. É importante apontar que dentre os ignorados também estavam incluídos pacientes que não sabiam de sua situação vacinal e não possuíam cartão de vacina para confirmar, assim como pacientes que tinham desconhecimento da existência da vacina. Pacientes que assinalaram “vacinação completa” também não apresentaram qualquer documentação que comprovasse a afirmação.

Tabela 7 – Comparação do estado vacinal dos casos de Hepatite B crônica nos momentos de maior e menor aumento populacional

Vacina	2013+2014+2015 (n=149)	%	2017+2018+2019 (n=211)	%	Total (%)	p*
Completa	41	28%	38	18%	79 (22%)	0,73
Incompleta	23	15%	26	12%	49 (14%)	0,66
Não vacinado	25	17%	31	15%	56 (16%)	0,42
Ignorado	60	40%	116	55%	176 (49%)	

*Teste Qui-quadrado

A vacinação é um componente fundamental na atenção básica, um direito humano inegável. São indispensáveis para a prevenção e controle de surtos de doenças infecciosas (WHO, 2020b). No Brasil, a vacina contra o HBV foi primeiramente introduzida na Amazônia Ocidental em 1989 por ser uma área de alta endemicidade. Após o piloto, foi incluída no calendário vacinal em 1998, para menores de um ano, e foi ampliada para menores de 20 anos em 2001. Em outubro de 2015 foi instituída a vacinação universal que independe da faixa etária e das vulnerabilidades (BRASIL, 2017). Com isso, a falta de vacinação não pode ser explicada pela baixa oferta.

Um estudo realizado entre os anos de 2005 e 2009 em três regiões do Brasil, incluindo Roraima na região norte, averiguou que a população com faixa etária entre

20 e 69 anos possuía apenas 49,8% de cobertura vacinal (XIMENES et al., 2015). Um outro trabalho analisou que cobertura vacinal entre 2007 e 2016 em todas as regiões do Brasil, averiguou a baixa cobertura vacinal em pessoas acima dos 30 anos (BRASIL, 2018). Ambos os trabalhos corroboram com as faixas etárias prevalentes observadas neste trabalho. As coberturas vacinais tendem a ser maiores para os mais jovens. Em Roraima, entre os anos de 2013 e 2017, os municípios de Amajari, Mucajaí, Caracará e São Luiz do Anauá alcançaram cobertura vacinal acima de 95% em crianças menores de 1 ano. Já os municípios de Uiramutã, Cantá, e São João da Baliza ficaram abaixo de 95%. O município de Boa Vista chegou aos 95% somente em 2015 e 2017, não atingindo essa marca nos anos de 2013 e 2014 (FONSECA, 2019). Tais dados acabam por elevar a cobertura vacinal de pessoas mais jovens pela inserção da vacina no calendário vacinal de recém-nascidos e crianças menores de 1 ano, em detrimento das pessoas com idade acima dos 30 anos. Pessoas mais velhas podem não ter o conhecimento e compreensão dos efeitos positivos da vacinação para um envelhecimento saudável. É importante que se faça entender que os custos pessoais e financeiros podem ser reduzidos com a administração da vacina (GOMENSORO; GIUDICE; DOHERTY, 2018).

A Venezuela introduziu a primeira vacina contra HBV em 1998, com ênfase na administração para menores de 1 ano. Para o mesmo ano, a cobertura vacinal era de apenas 1% para esse grupo de crianças (WHO, 2020c). Em outros termos, pessoas que tinham entre 18 ou 19 anos em 2017, primeiro ano do momento de maior aumento populacional de Roraima, teriam pelo menos 1% da cobertura vacinal. É difícil estipular a cobertura vacinal para pessoas acima de 30 anos pela falta de informações prévias à introdução da vacina no calendário vacinal. Essa informação necessita de estudos sobre a soroprevalência na população adulta e tais estudos precisam de testagem sorológica que pode ser escassa na Venezuela (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016). Como forma de elevar a cobertura vacinal dos refugiados que cruzaram a fronteira de Pacaraina, foram administradas 26.146 doses da vacina contra Hepatite B, sendo esta a primeira dose, mais 753 doses da pentavalente entre março e dezembro de 2018. Nos abrigos da Operação Acolhida na cidade de Boa Vista foram aplicadas mais 714 vacinas contra HBV (BRASIL, 2019), contudo não há certeza sobre a conclusão do esquema vacinal.

Outro dado de elevada importância é quanto aos pacientes que tiveram vacinação completa. Diversos fatores podem afetar a resposta à vacina, como o tipo

de vacina administrada, idade, sexo, índice de massa corporal, fumo, local da administração e a interação com outros medicamentos utilizados pelo paciente. Um estudo realizado com pessoas acima de 40 anos demonstrou que 94% das pessoas apresentaram imunidade contra HBV após a administração das três doses da vacina. Deixando 6% das pessoas com título sérico de anticorpos anti-HBs abaixo do ideal para conferir imunidade (WIELEN et al., 2006). Outro estudo comparou a eficácia de duas vacinas contra Hepatite B, uma recombinante desenvolvida pelo Instituto Butantan e outra comercial, em pessoas com idade entre 31 e 40 anos. A vacina nacional obteve 98,6% de soroconversão da população amostral, e a comercial obteve 95,6% (MORAES; LUNA; GRIMALDI, 2010). A resposta à vacina piora com a idade, foi analisada a resposta em pessoas com idade entre 65 e 82 anos em dois métodos de aplicação: subcutânea e intramuscular. As aplicações subcutâneas foram responsáveis por 54% de resposta, contra apenas 16% da administração intramuscular (AKKINA et al., 2019).

Devido à ausência de sintomas na maioria dos casos, a hepatite B pode ser considerada uma "epidemia silenciosa" (HEPATITIS B FOUNDATION, 2020). O apelido de "silenciosa" também se estende à sua propagação, uma vez que pacientes assintomáticos podem ser reservatórios humanos, transmitindo a doença sem ter conhecimento. Esse silêncio epidemiológico foi notado nas poucas variações encontradas neste trabalho. Contudo, a taxa de detecção para Roraima tem apresentado um aumento acentuado em relação à taxa de detecção média do Brasil. No ano de 2019, o estado teve uma taxa de detecção de 28,9 casos a cada 100.000 habitantes, enquanto a média nacional foi de 6,6 casos a cada 100.000 habitantes. A capital Boa Vista apresentou uma taxa ainda mais elevada com 30,6 casos a cada 100.000 habitantes, sendo a capital com maior taxa de detecção em 2019 (BRASIL, 2020).

Tendo em vista os resultados obtidos, não foram notadas grandes variações na idade, raça, estado civil, cidade de residência e vacinação dos portadores de Hepatite B crônico ao longo do gradiente migratório. No entanto, isso não significa que a imigração não teve impacto na epidemiologia local, significa um silêncio epidemiológico. Outras metodologias podem ser aplicadas para melhor analisar esse efeito. Uma análise molecular do vírus portado pelos pacientes do estudo, por exemplo, pode elucidar diferenças genéticas que revelem sua origem geográfica. Dessa forma, mesmo com pouco impacto nas variáveis epidemiológicas, é possível

traçar essas rotas de dispersão viral e, possivelmente, relacioná-las ao fenômeno migratório.

Conclusão

A vigilância da variação do perfil epidemiológico da Hepatite B é essencial para melhorar o grupo-alvo de campanhas de tratamento e prevenção. Compreender quais variáveis epidemiológicas são mais prevalentes é necessário para estabelecer planos de ação e promoção em saúde. Foram notadas mudanças no nível de escolaridade e um evidente aumento na frequência do sexo feminino, que provavelmente causou leves mudanças de prevalência nas outras variáveis estudadas. O número de ignorados dentre as variáveis também se fez representativo. Essa falta de dados acaba por levar à subnotificação que pode ocultar a real situação epidemiológica do estado, enfraquecendo políticas públicas de saúde. Em suma, a imigração venezuelana causou pouco impacto no perfil epidemiológico já instalado dos portadores de HBV em Roraima.

Referências

AKKINA, R. et al. 2019 meeting of the global virus network. **Antiviral Research**, S/L, v. 172, S/N, p. 10, dez., 2019.

ALLAIN, J.; OPARE-SEM, O. Screening and diagnosis of HBV in low-income and middle-income countries. *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology*, S/L, v. 13, S/N, p. 643-653, 2016.

AYRES, M. et al. **Bioestat**. Versão 5.3. Disponível em: <<https://www.mamiraua.org.br/documentos/374dcfb64a59a98770b581ec51962b.zip>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

BAENINGER, R; et al. (Coord.). **Atlas Temático do Observatório das Migrações em São Paulo: migrações venezuelanas**. Campinas. S/N. Campinas: Núcleo de Estudos de População “Elza Berquó” – Nepo/Unicamp, 2020, p. 446.

BARROS, Jacqueline de Aguiar. **Caracterização genotípica do vírus da Hepatite B no estado de Roraima**. 2014. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**, Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 122 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Saúde Brasil 2017: Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável**, Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 426 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2019: Uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização**, Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 520 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**. Nº especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CARDONA-ARIAS, J. A.; CORREA, J. C. C.; HIGUITA-GUTIÉRREZ, L. F. Prevalence of hepatitis B/C viruses and associated factors in key groups attending a health services institution in Colombia, 2019. **PLOS ONE**, Lyon, v. 9, n. 15, p. 14, set., 2020.

FONSECA, Keila Rodrigues. **Análise situacional do programa de imunizações no estado de Roraima: cumprimento do calendário básico de vacinação no Período de 2013 a 2017**. 2019. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2019.

GOMENSORO, E.; GIUDICE, G.; DOHERTY, T. M. Challenges in adult vaccination. **Annals of Medicine**, S/L, v. 20, n. 3, p. 191-192, 2018.

GRUHN, E. G. et al. Análise epidemiológica e manejo de gestantes portadoras de Hepatite B acompanhadas no Centro Especializado de Doenças Infecto Parasitárias da cidade de Cascavel (PR). **Revista Thêma et Scientia**, S/L, v. 10, n. 1, jan., 2020.

HEPATITIS B FOUNDATION. **What Is Hepatitis B?**. Disponível em: <<https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil, 2018**. Disponível em:

<<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/25844-desigualdades-sociais-por-cor-ou-raca.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **PNAD Contínua 2016: 51% da população com 25 anos ou mais do Brasil possuíam no máximo o ensino fundamental completo, 2017.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacao-com-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamental-completo>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE divulga estimativa da população dos municípios para 2020.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28668-ibge-divulga-estimativa-da-populacao-dos-municipios-para-2020>>. Acesso em: 25 ago. 2020a.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Roraima.** Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sintese/rr?indicadores=29171>>. Acesso em: 25 ago. 2020b.

LEVEL, B. P. L.; SILVA, J. C. J. Venezuelanos no Brasil e o atendimento humanitário. In: JUBILUT, L. L et al. **Direitos Humanos e Vulnerabilidade e o Direito Humanitário.** S/N. Boa Vista: UFRR, 2019, p. 823-845.

MACHADO, I. V. et al. Genotype F prevails in Venezuelan urban patients with chronic hepatitis B. **Annals of Hepatology**, Espanha, v. 9, n. 2, p. 172-176, abr. 2010.

MORAES, J. C.; LUNA, E. J. A.; GRIMALDI, R. A. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. **Rev. Saúde Pública**, S/L, v. 2, n. 44, p. 353-359, 2010.

NUNES, H. M. et al. Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em comunidade amazônica submetida a intenso fluxo migratório, estado do Pará, Brasil. **Rev. Pan-Amaz. Saúde**, S/L, v. 8, n. 3, p. 35-49, 2017.

OLIVEIRA, L. T. et al., Prevalência de doadores com marcadores da Hepatite B detectados pela triagem sorológica no Instituto Oncohematológico de Anápolis em 2012 e 2013. **Revista Educação em Saúde**, S/L, v.3, n. 1, p. 61-69, 2015.

PIMENTEL, D. S. et al., Soroprevalência de Hepatite B em doadores de sangue na cidade de Anápolis-GO. **Revista Cereus**, Gurupi, v. 7, n. 3, p. 176-186, dez., 2015.

PUCHE, M. L. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus and mutations associated to hepatocellular carcinoma in patients from Venezuela, with different stages of liver disease. **Invest. Clin.**, S/L, v. 1, n. 57, p. 38-46, 2016.

R CORE TEAM (2020). **R: A language and environment for statistical computing**. Disponível em: <http://www.R-project.org/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

ROCHA, L. B. et al. Soroprevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue em um município do Amazonas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, S/L, v. 12, n. 11, p. 1-8, 2020.

SANSON, M. C. G et al. Prevalence and epidemiological profile of Hepatitis B in pregnant women: a population study in a Brazilian Western Amazon city from 2007 to 2015. **Rev. Bras. Saúde Mater.**, Recife, v. 18, n. 4, p. 711-721, out., 2018.

SILVA, A. C. B. et al., Perfil soropidemiológico da hepatite B em localidades ribeirinhas do rio Madeira, em Porto Velho, Estado de Rondônia, Brasil. **Rev. Pan-Amaz. Saúde**, S/L, v. 2, n. 6, p. 51-59, 2015.

SILVA, J. C. J; ABRAHÃO, B. A. Migração pela Sobrevivência – o Caso dos Venezuelanos em Roraima. In: JUBILUT, L. L; FRINHANI, F. M. D.; LOPES, R. O. **Migrantes Forçad@s: Conceitos e Contextos**. S/N. Boa Vista: UFRR, 2018, p. 636-621.

SOUSA, D. D. et al. Phylogenetic analysis and genotype distribution of Hepatitis B Virus (HBV) in Roraima, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, São Paulo, v. 60, [s/n], p. 35, fev. 2018.

Statistics Kingdom. **Two Sample T-Test Calculator (Welch's T-test)**. Disponível em: <<https://www.statskingdom.com/150MeanT2uneq.html>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

UN. United Nations, Department of Economic and Social Affairs Population. **World Population Prospects 2019**. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/Pyramid/862>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

VENABLES, W. N.; RIPLEY, B. D. **Modern Applied Statistics with S**. 4.ed. New York: Springer, 2020. 446 p.

VENEZUELA, Gerencia General de Estadísticas Demográficas, Gerencia de Censo Población y Vivienda. **XIV Censo Nacional de población y vivienda**. Venezuela: Instituto Nacional de Estadística, 2014.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis B. WHO Media Centre. Fact Sheet, Update July 2020**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 25 ago. 2020a.

WHO. World Health Organization. **Vaccines and immunization**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1>. Acesso em: 14 ago. 2020b.

WHO. World Health Organization. **WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary: Venezuela**. Disponível em: <https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=VEN>. Acesso em: 14 ago. 2020c.

WIELEN, M. V. et al., Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*, S/L, v. 24, n. 26, p. 5509-5515, jun., 2006.

XIMENES, R. A. A. et al., Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10–20 Years after the Beginning of Vaccination. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, S/L, v. 6, n. 93, p. 1341-1348, 2015.

5 CAPÍTULO 2 – FILOGEOGRAFIA DOS GENÓTIPOS DA HEPATITE B CIRCULANTES NO ESTADO DE RORAIMA

Introdução

O vírus da Hepatite B (HBV) é dos causa um dos maiores problemas para a saúde pública em todo o mundo. A infecção causa uma doença aguda que ataca o fígado, pode cronicar e, ao longo dos anos, evoluir para hepatocarcinoma. Estima-se que três bilhões de pessoas estejam infectadas pela doença e destas 257 milhões sejam portadoras crônicas do vírus (WHO, 2020). O vírus apresenta ainda uma vasta diversidade genética que o divide em 10 genótipos nomeados de A a J, e estes ainda são subdivididos em numerosos subgenótipos (TANWAR et al., 2012; LIU; KAO; 2013). A variação genética entre genótipos chega a ser no mínimo 8% ao longo do genoma e é tão expressiva que comumente são chamados e estudados como *quasiespecies*, principalmente quando se tratam de cepas com mutações que resultam na resistência às drogas usadas no tratamento da doença (CHEN et al., 2009; DENG et al., 2002).

Cada genótipo possui uma distribuição regional, embora estudos mais recentes já demonstrem que as grandes ondas migratórias estejam causando uma distribuição mais homogênea (SUNBUL, 2014). O genótipo C é mundialmente o mais frequente (26%) nos casos crônicos de Hepatite B, afetando principalmente China e Índia. Genótipo D é o segundo mais prevalente (22%), seguido pelo E (18%), A (17%) e B (14%), sendo os genótipos F e I, juntos, responsáveis por menos de 2% dos casos crônicos (VELKOV et al., 2018). A região do Caribe também apresenta uma grande diversidade de subgenótipos. No Haiti já foram descritos os subgenótipos A1, A2, A5, D3, D4 e E, (ANDERNACH et al., 2009). Cuba apresenta uma diversidade ainda maior que seu vizinho regional com a presença dos subgenótipos A1, A2, A4, B3, D1, D3, D4, D7, B3 e H (LOUREIRO et al., 2015). Já a Venezuela possui uma prevalência dos subgenótipos derivados do genótipo F: F1, F2a, F2b e F3 (DEVESA et al., 2008; MACHADO et al., 2010;), mas também já foram detectados o subgenótipos A2, C2, D1 e D7 (BLITZ et al., 1998; PUCHE et al., 2016).

Na América do Sul, prevalecem os genótipos A, D e F (BECKER; MATTOS; BOGO, 2010; TANWAR; DUSHEIKO, 2012), pelas dimensões continentais do Brasil, todos os genótipos sul-americanos ocorrem ao longo das regiões brasileiras (LAMPE

et al., 2017). Na região Norte já foram encontrados os subgenótipos A1, A2, A3, F2a, F3, D2, D3, D4 e E (GOMES-GOUVÊA et al., 2009; SANTOS et al., 2010; LAGO et al., 2014; SOUSA et al., 2018; LAGO et al., 2019; PIAUIENSE et al., 2020). Para a região Nordeste já foram descritos todos os subgenótipos presentes na região Norte com adição dos subgenótipos C2 e G (LAGO et al., 2019). A região Centro-Oeste apresenta uma diversidade um pouco menor com a ocorrência dos subgenótipos A1, D3, D4, F2 e F4 (LAGO et al., 2019; CAETANO et al., 2020). A região Sudeste conta com os subgenótipos A1, A2, B2, C2, D2, D3, D4, E e G. A região Sul com muitos dos genótipos já citados para outras regiões com a adição dos subgenótipos D7 e H (BERTOLINI et al., 2012). Sousa e colaboradores (2018) detectaram em Roraima, todos os genótipos que ocorrem no Brasil, com a presença dos subgenótipos A1, A2, D2, D3, D4, F2a e F3.

Roraima possui uma população muito diversa formada por imigrantes. De acordo com o CENSO 2010, Roraima possuía 41,66% da população formada por migrantes vindo de outros estados do Brasil (CENSO IBGE, 2010). O Maranhão foi a principal origem dos imigrantes de outros estados, seguido por Pará e Amazonas. Estados das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul tiveram uma menor participação na formação da população de Roraima. Esses dados apontam Roraima como possuidora de uma das populações mais heterogêneas do país (VALE, 2006). Atualmente Roraima faz parte de uma rota migratória que inclui venezuelanos, haitianos e cubanos que ajudam a incrementar a diversidade populacional do estado.

Material e métodos

As coletas foram conduzidas no Laboratório de Central de Saúde Pública de Roraima (LACEN/RR) que recebe pacientes de todos os municípios do estado. A população do estudo foi composta por portadores de Hepatite B crônica sem coinfeções com quaisquer outras hepatites virais (HAV, HCV, HDV) ou HIV. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa durante as coletas rotineiras de carga viral realizadas no LACEN e foram informados sobre o objetivo e metodologia da pesquisa. Os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Roraima, Parecer número 1.134.366 (anexo B).

As amostras de sangue foram submetidas a extração de DNA com uso de Kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN®) de acordo com as instruções do

fabricante. Um fragmento de 447 pares de base referente ao gene viral S foi amplificado por *nested-PCR*, com a utilização dos iniciados FHBS1 (5' - GAG TCT AGA CTC GTG GTG GAC TTC - 3') e RHBS1 (5' - GCT AAA TKG CAC TAG TAA ACT GAG CCA - 3') para a primeira amplificação, e FHBS2 (5' - CGT GGT GGA CTT CTC TCA ATT TTC - 3') e RHBS2 (5' - GCC ARG AGA AAC GGR CTG AGG CCC - 3') para a segunda amplificação (SITNIK et al., 2004). Na reação da primeira amplificação foram utilizados 3 μL (11 ng) do DNA extraído das amostras de sangue total acrescidos a 22 μL do MIX da PCR contendo 0,5 μL de dNTPs (10 mM), 0,75 μL do iniciador FHBS1 (10mM), 0,75 μL do iniciador RHBS1 (10mM), 5 μL do tampão 10x, 1,5 μL de MgCl_2 (30mM), 0,8 μL de Taq DNA Polimerase (5U/ μL) e água livre de nucleases q.s.p 25 μL . As misturas foram submetidas ao termociclador a diferentes temperaturas com 1 ciclo de desnaturação inicial a 95°C por 1 minutos, 35 ciclos divididos em desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento dos iniciadores a 55,1°C por 30 segundos e extensão a 72°C por 45 segundos, finalizando com 1 ciclo de extensão final a 72°C por 1 minuto. Na segunda amplificação, foram usados 0,5 μL do produto da primeira amplificação acrescidos a 24,5 μL do MIX da PCR contendo 0,5 μL de dNTPs (10 mM), 0,5 μL do iniciador FHBS2 (10 mM), 0,5 μL do iniciador RHBS2 (10 mM), 5 μL do tampão 10x, 0,75 μL de MgCl_2 (30 mM), 0,5 μL de Taq DNA Polimerase (5U/ μL) e água livre de nucleases q.s.p 25 μL . Foram submetidas a 1 ciclo de desnaturação inicial a 95°C por 1 minuto, 25 ciclos divididos em desnaturação a 95°C por 20 segundos, anelamento dos iniciadores a 56,5 °C por minutos e extensão a 72°C por 45 segundos, finalizando com 1 ciclo de extensão final a 72°C por 1 minuto. Os produtos de ambas as PCR foram submetidas a eletroforese em gel de agarose a 1% para confirmar a amplificação.

Os produtos amplificados foram direcionados para o sequenciamento de DNA pelo método de Sanger, Nicklens e Coulson (1977). Para tal foi empregado o kit mix de sequenciamento BigDye 3.1 Ready (Applied Biosystems®, USA) seguindo parcialmente as instruções do fabricante somado a adaptações estipuladas pelo LaBMol/CBio/UFRR. Foi utilizado de 1ul do material amplificado, acrescido de 1 μL dos iniciadores senso e anti-senso a 3,3 μM em reações separadas, 1,75 ul de tampão de reação 5X e 5,75 ul de água livre de nucleases. As reações foram distribuídas pelos 96 poços da placa de reação e submetidas a ciclos de temperatura em termociclador. Sendo, 96°C por 1 minuto, 25 ciclos de desnaturação a 96°C por 10 segundos, anelamento a 50°C por 5 segundos, extensão a 60°C por 4 minutos. Os produtos da

reação de sequenciamento foram precipitados com etanol, EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) e acetato de sódio, seguido de secagem em placa térmica. Foi adicionada formamida, aquecida para a desnaturação dos fragmentos e logo levada ao sequenciador automático Genetic Analyzer 3500 (HITACHI®, Japão / Applied Biosystems®, USA). A corrida no sequenciador foi feita em um capilar de 50 cm com a utilização do polímero POP7, onde os fragmentos foram separados e lidos, e as sequências geradas, pelo software do sequenciador, de acordo com a qualidade do pico da base detectada. As sequências obtidas foram submetidas à ferramenta online BLAST (Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov) para validação da identidade. Logo após, as amostras foram analisadas e editadas no programa Geneious v9.0 com base em sequências referência disponíveis no GenBank (NCBI). Todas as amostras foram submetidas a alinhamento no programa MEGA X com a implementação do algoritmo ClustalW.

Para as análises filogenéticas foram construídas duas árvores: uma do subgenótipo A1, subgenótipo mais representativo em Roraima e no Brasil (LAGO et al., 2019) e outra com todos os outros genótipos obtidas no estudo. A primeira árvore foi elaborada por inferência bayesiana usando Cadeias de Markov e Monte Carlo (MCMC) implementado pelo programa BEAST v1.10.4 sob o modelo *General Time Reverse* (GTR) com quatro categorias gamma, sítios invariáveis (1, 2 e 3), considerando uma taxa de substituição de $1,9$ a $4,4 \times 10^{-5}$ (ZEHENDER et al., 2015), e as datas de obtenção das amostras foram usadas como *tips*. A MCMC foi corrida por 300 milhões de gerações em duplicata, como forma de diminuir as variações estocásticas, menos 10% de *burn-in*, e os *logs* obtidos foram analisados no programa Tracer v1.7.1 até que todos os parâmetros apresentassem um Tamanho Efetivo da Amostra (ESS) maior que 200. A melhor árvore foi escolhida no programa TreeAnnotator v1.10.4 com 0,5 de limite da probabilidade posterior e, finalmente, editada e colorida no programa FigTree v1.4.4. Para essa árvore, além das amostras deste estudo, foram utilizadas as amostras de Roraima obtidas por BARROS (2014a) e SOUSA e colaboradores (2018), e amostras disponíveis no GenBank de estados brasileiros e outros países que possuíssem identificação precisa de origem, ano de coleta e subgenótipo. A segunda árvore foi elaborada pelo modelo de *Neighbor-Joining* com amostras obtidas neste estudo mais sequências identificadas de estados brasileiros e outros países disponíveis no GenBank.

Resultados e discussão

Foram coletadas 203 amostras no ano de 2019, com a eliminação de duplicadas e cargas virais negativas, restaram 80 com HBV-DNA positivo que foram submetidas à PCR. Destas, 40 obtiveram resultado positivo e foram sequenciadas. A das amostras sequenciadas (tabela 8) foram identificadas como 21 (52,5%) pertencentes ao genótipo A, 8 (20%) ao genótipo D, 10 (25%) ao genótipo F e 1 (2,5%) ao genótipo E. A alta frequência do genótipo A já era conhecida para Roraima (LAMPE et al., 2017; SOUSA et al., 2018), porém foi notado um aumento na frequência do genótipo D. Quando analisamos os subgenótipos, A1 mostra-se o mais prevalente aparecendo em 52,5% das amostras, seguido pelo subgenótipo D3 (17,5%), F2a (17,5%), F3 (7,5%), A5 (2,5%) e D4 (2,5%). Essa trata-se da primeira ocorrência genótipo E e subgenótipo A5 para Roraima, e a primeira ocorrência de A5 para o Brasil.

Tabela 8 – Genótipos descritos para o Estado de Roraima

Genótipos	LAMPE et al. (2017)	Sousa et al. (2018)	Este estudo
	N (%)	N (%)	N (%)
A	13 (59,1%)	28 (70%)	21 (52,5%)
A1		24 (60%)	20 (50%)
A2		4 (10%)	-
A5		-	1 (2,5%)
D	2 (9,1%)	3 (7,5%)	8 (20%)
D2		1 (2,5%)	-
D3		1 (2,5%)	7 (17,5%)
D4		1 (2,5%)	1 (2,5%)
E	-	-	1 (2,5%)
F	6 (27,3%)	9 (22,5%)	10 (25%)
F2a		5 (12,5%)	7 (17,5%)
F3		4 (10%)	3 (7,5%)

Estudo de Lago e colaboradores (2019) apontou o subgenótipo A1 como o mais prevalente no Brasil, exceto na região Sul, correspondendo a 87,6% dos representantes do genótipo A, enquanto A2 foi detectado em apenas 11,3% das

amostras analisadas pelo grupo. Analisando a árvore de inferência bayesiana do subgenótipo A1 (figura 9), na raiz, o ancestral comum mais recentes de todos as amostras existiu por volta do ano de 1878. De acordo com Zehender e colaboradores (2015), o ancestral de todos os representantes atuais do subgenótipo A1 existiu entre os anos de 1059 e 1686, estando o valor encontrado no presente estudo fora desse intervalo. Podemos então inferir que a raiz da árvore não diz respeito à origem do subgenótipo, mas sim a um ancestral que deu origem à maioria dos representantes atuais circulando no Brasil e a alguns países do Caribe. O subgenótipo A1 surgiu muito provavelmente no sul do continente africano (KRAMVIS; PARASKEVIS; 2013) e foi disperso para diversas regiões do mundo através de rotas transoceânicas de tráfico de escravo existente entre os séculos XVI e XIX (MELLO et al., 2007).

A ampla dispersão desse subgenótipo deu origem a duas linhagens: Ásio-americana e africana. A origem da primeira linhagem pode ser traçada para a África do Sul, subcontinente Indiano e América Latina, já a segunda é puramente africana (KRAMVIS; PARASKEVIS; 2013). No Brasil, somente representantes da linhagem asio-americana foram encontrados (LAGO et al., 2014; LAGO et al., 2019). O clado I (figura 9), isolado de todas as amostras de diversos estados brasileiros, certamente pertence à linhagem africana do subgenótipo A1. Em 1924, Boa Vista tinha representantes negros vindos da região do Caribe pela Guiana Inglesa (VERAS, 2009) que podem ter introduzido essa linhagem no estado, apesar da atual baixa representatividade deste subgenótipo na região do Caribe atualmente (ANDERNACH et al., 2009; BRICHLER et al., 2013), ele ainda se faz presente na região (LAGO et al., 2014).

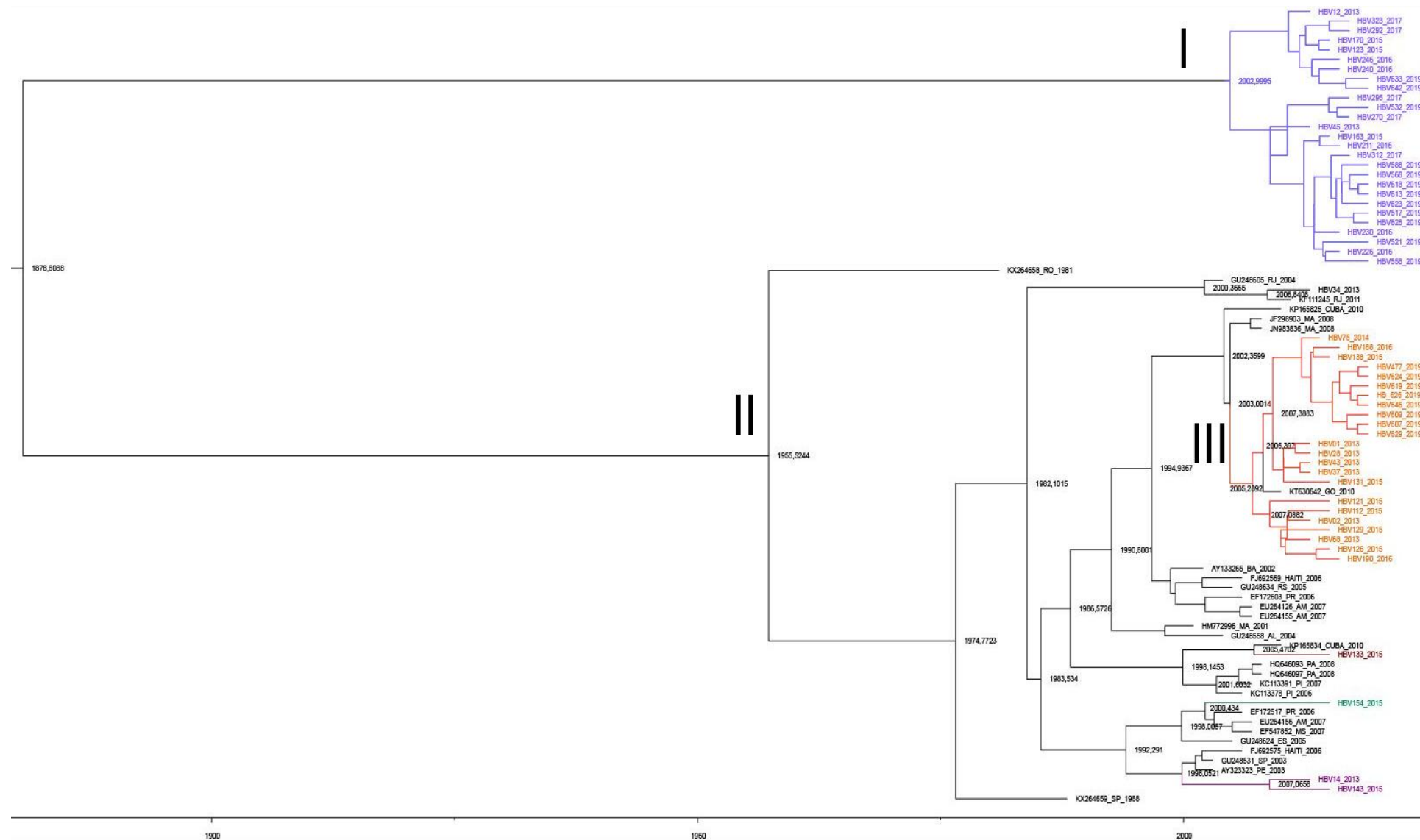
O clado II teve um ancestral que existiu em meados de 1955, que apresentou ter uma lenta divergência entre sua origem até 1974, onde passou por uma intensa diversificação até o os dias atuais. Este clado agrupou amostras de diversos estados brasileiros, Haiti e Cuba em seus mais diversos períodos de divergência, apontando uma complexa dinâmica populacional. A amostra HBV34, obtida em 2013, agrupou-se diretamente com um representante do estado do Rio de Janeiro, cujo ancestral também está relacionado com uma amostra do Rio de Janeiro por volta do ano 2000. Por inferência direta, podemos afirmar que essa cepa viral foi introduzida em Roraima a partir do Rio de Janeiro em meados dos anos 2006. O genótipo A possui uma alta prevalência no Rio de Janeiro. Estudo encontrou uma prevalência de 68% do genótipo A em amostras de portadores crônicos do vírus da Hepatites B (NABUCO et al., 2012),

um outro estudo detectou quase 80% de prevalência para o genótipo A no mesmo estado (LAMPE et al., 2017). Dentre o genótipo A, o subgenótipo A1 destaca-se em prevalência. Um estudo de Bottecchia e colaboradores (2008) apontaram a prevalência do subgenótipo A1 em 52,2% das amostras estudadas originadas de dois hospitais de referência do Rio de Janeiro. Em um outro estudo foram encontrados apenas representantes do subgenótipo A1 após sequenciamento de genoma completo de amostras pertencentes ao genótipo A do Rio de Janeiro (LAGO et al., 2014)

O clado III agrupou numerosas amostras de Roraima dividindo ancestral com amostras do Maranhão em 2003. Nota-se nesse clado uma amostra do estado de Goiás que também teve sua origem de introdução a partir do Maranhão. Lampe e colaboradores (LAMPE et al., 2017) descreveram o genótipo A como o mais frequente para o estado do Maranhão, aparecendo em 50% das amostras. Barros e colaboradores (BARROS et al., 2014b) detectou a maior prevalência para o subgenótipo A1, representando 67% de 119 amostras de portadores crônicos do estado do Maranhão. Um levantamento realizado pela prefeitura de Boa Vista feito em 2003 com 41.012 famílias demonstrou que dessas, 12.458 famílias, mais de 30%, tinham chefes de família nascidos no Maranhão, esse quantitativo superou até mesmo o número de roraimenses representados por 10.978, 26,8% do total (VALE, 2006). Tornando clara a forte presença de migrantes maranhenses no estado de Roraima e corroborando com a origem das cepas virais supracitadas.

A amostra HBV133, obtida em 2015, agrupou-se com uma sequência de Cuba cujo ancestral comum a ambos existiu em 2005. O portador da cepa viral em questão é de origem guianense e residente da cidade de Boa Vista há 20 anos. Dados de genotipagem do HBV para o Guiana são escassos, porém uma prevalência de 57,9% do subgenótipo A1 foi descrita entre militares guianeses (O'CONNOR et al., 2019). Para Cuba foi descrita a presença do subgenótipo A1, porém com uma baixa prevalência, sendo subgenótipo A2 o mais comum naquele país (RODRÍGUEZ et al., 2015; LOUREIRO et al., 2015). Pela falta de uma relação mais próxima dessa sequência com qualquer outra amostra de Roraima, configura-se um caso alóctone e um evento de introdução individual.

Figura 9 – Árvore de inferência bayesiana do subgenótipo A/A1



A amostra HBV154, obtida em 2015, apresentou relação genética com amostras do Paraná, Amazonas e Mato Grosso do Sul dividindo um ancestral comum a todas no ano 2000. Dois estudos apontam a baixa prevalência do genótipo A no estado do Paraná, variando entre 14,1% e 17,1%, com o subgenótipo A1 representando pouco mais de 10% dentre toda a diversidade de HBV para esse estado (BERTOLINI et al., 2012; LAMPE et al., 2017). O estado do Mato Grosso do Sul possui característica muito similar ao Paraná. O genótipo A foi detectado em 27,3% das amostrados da pesquisara multicêntrica realizada por Lampe e colaboradores (2017). Em ambos os estados, existe a prevalência do genótipo D sobre o A. O Amazonas está inserido na região Norte do Brasil, na qual o subgenótipo A1 é o mais prevalente (MELLO et al., 2007; LAGO et al., 2019), logo espera-se que o estado tenha a mesma característica. Dentre os três estado do clado, Amazonas é o que tem maior participação na formação atual da população de Roraima (VALE, 2006), provavelmente pela proximidade geográfica. A partir disso, é mais provável que a origem dessa cepa seja a partir desse estado.

As amostras HBV14 e HBV143, obtidas em 2013 e 2015, respectivamente, agruparam-se com amostras dos estados de Pernambuco, São Paulo e Haiti com o ancestral comum a todas existindo em 1998. O portador HBV14 é nascido no Ceará e residia em Roraima há 6 anos no ano da coleta, 2007. Já o portador HBV143 é nascido no Pará e residia em Roraima há 27 anos no período da obtenção da amostra, 1988. Levando em consideração o tempo de residência e o tempo do ancestral comum mais recente de ambas as amostras, 2007, o portador HBV14 contraiu a doença muito próximo de sua chegada no estado e provavelmente da mesma fonte que o portador HBV143. A falta de uma relação mais próxima da amostra HBV143 com amostras do Pará também aponta que esse estado não foi a fonte do ancestral. A falta de sequências públicas de HBV do estado do Ceará dificulta uma maior inferência sobre a origem da cepa viral, porém seu isolamento configura uma introdução individual. Os estados de Pará, Pernambuco e São Paulo apresentam o genótipo A como o mais prevalente, com o subgenótipo A1 chegando a 69,2% de presença em amostras do Pará e 65,4% em amostras de São Paulo (NUNES et al., 2017; LAMPE et al., 2017; SANTANA et al., 2017). No estado do Ceará, o genótipo A perde o posto de mais frequente para o genótipo F (CRUZ, 2015).

Por fim, esse clado aponta uma introdução individual, resultando em seis introduções únicas para o subgenótipo A1 no estado de Roraima em diferentes tempos.

Analisando a topologia da árvore de Neighbor-joining (figura 10), a amostra HBV529 agrupou-se com sequências representantes da linhagem referente ao subgenótipo A5. Essa é uma rara linhagem africana primeiramente descrita na Nigéria (OLINGER et al., 2006) e mais tarde em Camarões (HÜBSCHEN et al., 2011). Esse subgenótipo foi também detectado no Haiti com uma prevalência de 19,6%, superior ao esperado para fora da África (ANDERNACH et al., 2009). Pelo fato de ser uma amostra única, trata-se possivelmente de um caso alóctone.

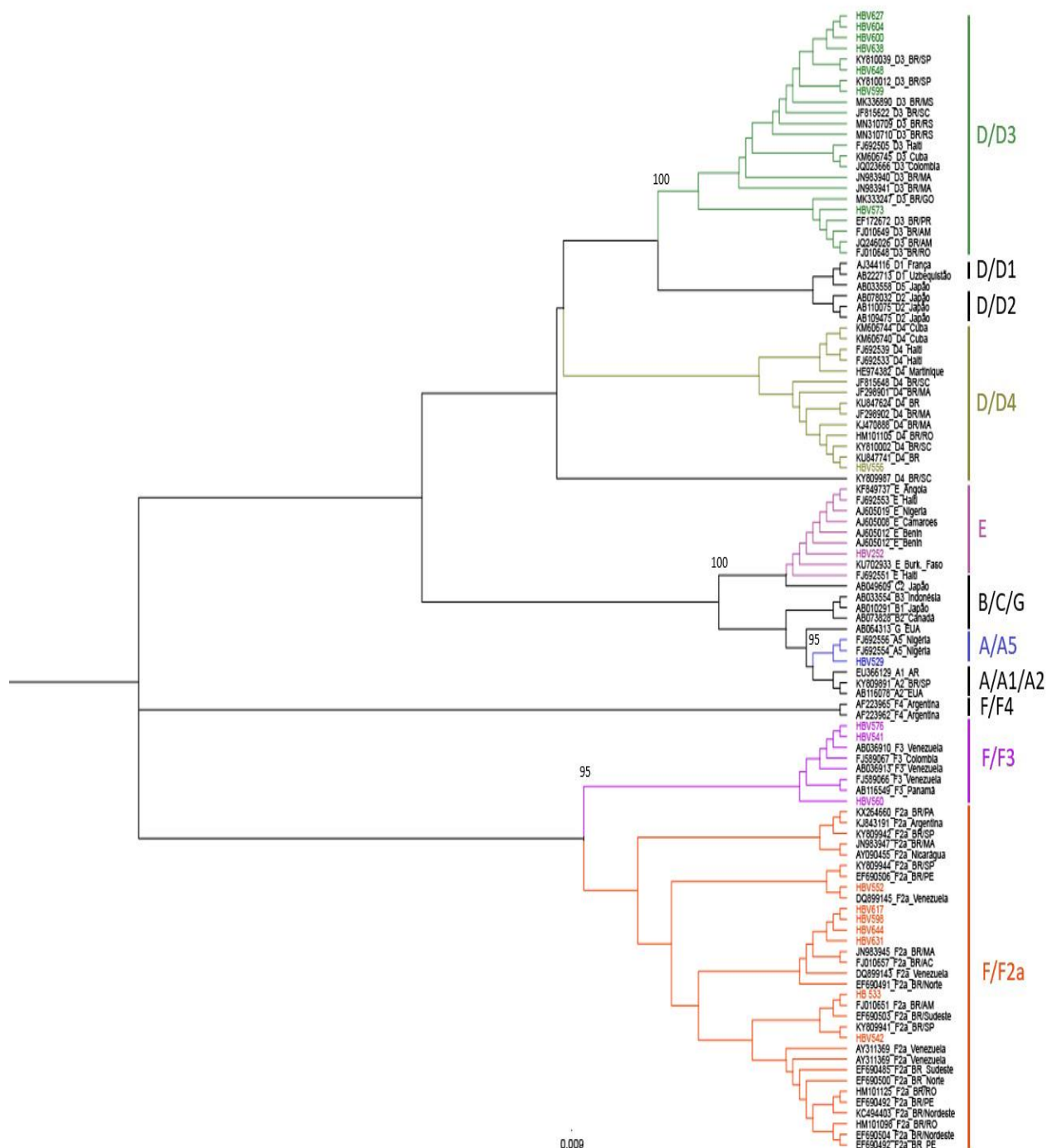
As amostras HBV573, HBV599, HBV600, HBV604, HBV627, HBV638 e HBV648 ficaram dispostas no clado referente ao subgenótipo D3. A amostra HBV573 agrupou-se em um clado com amostras do Amazonas, Rondônia, Goiás e Paraná. As amostras HBV599 e HBV648 apresentaram uma maior relação com sequências de São Paulo. Apesar de ambos serem nascidos em Roraima, a relação próxima pode indicar o estado de São Paulo como origem. As demais amostras agruparam-se em um clado monofilético. O subgenótipo D3 tem uma ampla distribuição aparecendo com alta prevalência em países da Ásia, Sul da África, Europa e América (OZARAS et al., 2015; SAGNELLI et al., 2014). No Brasil, D3 é o subgenótipo mais prevalente do genótipo D representando 51,5% das amostras desse genótipo. Na região Sul, região de maior prevalência para esse subgenótipo, chega a ser o segundo subgenótipo mais frequente (LAGO et al., 2019), atingindo até 81% de prevalência no Rio Grande do Sul (PAOLI et al., 2018). Em linhas gerais, a topologia da árvore aponta pelo menos dois eventos de introdução individuais.

A amostra HBV556 alinhou-se ao clado referente ao subgenótipo D4. Sua relação mais próxima foi com uma sequência do Brasil sem identificação precisa do estado de origem, podendo ser Acre ou Bahia (PACHECO et al., 2017), dentre outras sequências provenientes de estados brasileiros, ficando distante das sequências do Caribe. Esse subgenótipo tem origem africana e possui uma distribuição relativamente restrita já sendo encontrado na Rússia e região Báltica, Kenya, Marroco, Rwanda e também na região do Caribe representados por Cuba, Martinica e Haiti, chegando até 20% de prevalência no último país

(ANDERNACH et al., 2009; OZARAS et al., 2015). Sua dispersão pelo Caribe provavelmente se deu pelo mesmo processo de tráfico de escravo já descrito para o subgenótipo A1 (LOUREIRO et al., 2015). No Brasil, foi detectado nas regiões Norte e Nordeste, sendo este subgenótipo o terceiro mais prevalente do genótipo D (LAGO et al., 2019). Estudo de Barros e colaboradores (2014) aponta prevalência de 24% para esse subgenótipo no Maranhão, perdendo apenas para o subgenótipo A1 (BARROS et al., 2014b).

A amostra HBV252 alinhou-se com um clado de sequências do genótipo E, logo apontando o genótipo da referida amostra. O portador dessa cepa tem origem haitiana e reside em Boa Vista há 10 anos. O genótipo E possivelmente emergiu na Nigéria em meados de 1850 e dispersou-se pela costa Oeste africana até a Angola, sendo introduzido no Haiti apenas entre 62 e 55 anos atrás, muito após o fim do tráfico transatlântico de escravos (ANDERNACH; HUNEWALD; MULLER, 2013). Atualmente, tem uma dispersão de maior prevalência que abrange a África Ocidental e Central, também tendo sido encontrado na Colômbia e Caribe (OLINGER et al., 2006; ANDERNACH et al., 2009; ALVARADO-MORA et al., 2012). No Brasil, esse genótipo já foi detectado como casos alóctones. A primeira detecção foi em um portador residente de uma comunidade afro-brasileira no estado do Mato Grosso do Sul, nascido na Angola vindo para o Brasil no ano 2000 (MOTTA-CASTRO et al., 2008). Outra detecção foi em portador nascido em Guiné-Bissau residente do estado do Paraná (MELLO et al., 2014). Portadores desse genótipo também foram encontrados no estado do Amazonas, Rondônia e Bahia (LAMPE et al., 2017). A presente amostra também se configura como um caso alóctone. Em janeiro de 2010, o Haiti foi atingido por um terremoto de grande magnitude que causou inúmeras vítimas e desabrigados que se viram forçados a imigrar (OCHA, 2013). Entre 2010 e 2018 foram emitidas 90.607 carteiras de trabalho e previdência social para refugiados haitianos (CAVALCANTI; OLIVEIRA; MACEDO; 2019), o número total de haitianos migraram para o Brasil, pode ser maior. Porém, sabe-se que apenas 24% do total entrou pelas fronteiras norte (BAENINGER; PERES; 2017).

Figura 10 – Árvore neighbor-joining dos subgenótipos A/A5, D/D3/D4, E, F/F2a/F3



Os galhos estão coloridos de acordo com os seus respectivos subgenótipos. As amostras coloridas representam amostras deste estudo.

As amostras HBV533, HBV542, HBV552, HBV598, HBV617, HBV631 e HBV644 foram identificadas como pertencentes ao subgenótipo F2a por estarem

agrupadas esse clado na árvore. O genótipo F é considerado um dos genótipos do HBV mais diversos. Este possui origem americana e se divide em subgenótipos nas diferentes populações nativas (DEVESA et al., 2004; MOJSIEJCZUK et al., 2015). De acordo com Mojsiejczuk e colaboradores (2020), o subgenótipo F2a provavelmente emergiu na Venezuela há aproximadamente 5.300 anos atrás, de onde divergiu para América Central, Brasil e Argentina nos últimos 2.000 anos. No Brasil é encontrado em todas as regiões com maior prevalência no Norte e Nordeste (MELLO et al., 2013; LAGO et al., 2019). O estudo de Mojsiejczuk e colaboradores (2020) aponta ainda a introdução de apenas uma linhagem a partir da Venezuela no Brasil, porém nossos dados discordam pela polifilia encontrada em nossas amostras.

A amostra HBV552 apresentou uma relação próxima com uma sequência venezuelana, enquanto as amostras HBV533 e HBV542 estão mais relacionadas a sequências do Brasil. As demais amostras estão localizadas em um clado mais heterogêneo com sequências do Brasil e Venezuela. O estado de Roraima tem recebido um fluxo de imigração da Venezuela devido a graves problemas de abastecimento, principalmente alimentos (SILVA; ABRAHÃO, 2018). Constam no Registro Nacional Migratório 94.138 registros ativos de venezuelanos entre 2000 e março de 2020 para o estado de Roraima (BAENINGER et al., 2020). Contudo, dados da Polícia Federal apontam que até o final de 2019 mais de 350.000 venezuelanos cruzaram a fronteira e se mantiveram em território brasileiro. Com isso, as cepas deste subgenótipo circulantes em Roraima têm relação tanto com o restante do Brasil, quanto com a Venezuela.

As amostras HBV576, HBV541 e HBV560 agruparam-se com representantes do subgenótipo F3. Esse subgenótipo tem uma história evolutiva muito similar ao subgenótipo F2a, porém com uma emergência mais recente. Surgiu há aproximadamente 3.000 anos atrás também na Venezuela divergindo nos últimos 2.500 anos para Colômbia e América Central (MOJSIEJCZUK et al., 2020). Não foi encontrado no Brasil (MELLO et al., 2013; LAGO et al., 2019), além de Roraima (Sousa et al., 2018). Sua introdução em Roraima provavelmente veio do mesmo fenômeno da imigração venezuelana descrita para o subgenótipo F2a.

Os subgenótipos virais encontrados demonstram uma participação substancial das migrações passadas e contemporâneas que estão em vigor no

estado de Roraima. Contudo, os achados deste trabalho apontam apenas o início do processo de estabelecimento dessas novas cepas introduzidas no estado. Considerando que a hepatite B é uma doença infecciosa de potencial crônico, possui alta virulência, com as principais vias de transmissão sendo sexual e percutânea e um elevado número básico de reprodução $R_0=2,406$ (ZOU; ZHANG; RUAN; 2010): espera-se que uma maior diversidade seja detectada com o passar do tempo em decorrência de amplo assentamento da população imigrante. A doença é definida como crônica a partir de 6 meses de infecção ativa com expressão de HBsAg (VIANA et al., 2017) e a falta de sintomas na maioria dos infectados aumenta o tempo de diagnóstico em vários anos, o que pode retardar a detecção de outras cepas virais emergentes e suas respectivas medidas de contenção.

Conclusão

Através da filogenia molecular é possível entender as relações existentes entre os patógenos que circulam em uma determinada região e a partir disso criar um plano de ação para que novas formas virais não tenham um impacto significativo na população. A diversidade humana existente em Roraima explica também a diversidade viral encontrada para o HBV. A partir desse trabalho foi possível identificar as formas virais circulantes em Roraima e definir seus diversos momentos de introduções individuais, assim como suas origens nacionais e internacionais que corroboram com fenômenos migratórios históricos e contemporâneos.

Referências

ALVARADO-MORA, M. V. et al. Phylogenetic analysis of complete genome sequences of hepatitis B virus from an Afro-Colombian community: Presence of HBV F3/A1 recombinant strain. **Virology Journal**, v. 9, p. 1–7, 2012.

ANDERNACH, I. E. et al. Slave trade and hepatitis B virus genotypes and subgenotypes in Haiti and Africa. **Emerging Infectious Diseases**, S/L, v. 15, n. 8, p. 1222–1228, 2009.

ANDERNACH, I. E.; HUNEWALD, O. E.; MULLER, C. P. Bayesian inference of the evolution of HBV/E. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–9, 2013.

BAENINGER, R.; PERES, R. Migração de crise: A migração haitiana para o Brasil. **Revista Brasileira de Estudos de População**, S/L, v. 34, n. 1, p. 119–143, 2017.

BAENINGER, R; et al. (Coord.). **Atlas Temático do Observatório das Migrações em São Paulo: migrações venezuelanas**. Campinas. S/N. Campinas: Núcleo de Estudos de População “Elza Berquó” – Nepo/Unicamp, 2020, p. 446.

BECKER, C.; MATTOS, A.; BOGO, M. Genotyping of hepatitis B virus in a cohort of patients evaluated in a hospital of Porto Alegre, South of Brazil. **Arq. de Gastroenterol.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 13-17, 2010.

BARROS, Jacqueline de Aguiar. **Caracterização genotípica do vírus da Hepatite B no estado de Roraima**. 2014. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2014a.

BARROS, L. M. F. et al. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhão state, Northeast Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 24, p. 68–75, 2014b.

BERTOLINI, D. A. et al. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, n. 6, p. 1295–1304, 2012.

BLITZ, L. et al. Antigenic Diversity of Hepatitis B Virus Strains of Genotype F in Amerindians and Other Population Groups from Venezuela. **Journal of Clinical Microbiology**, S/L, v. 36, n. 3, p. 1–5, 1998.

BOTTECCHIA, M. et al. Hepatitis B virus genotypes and resistance mutations in patients under long term lamivudine therapy: Characterization of genotype G in Brazil. **BMC Microbiology**, v. 8, p. 1–10, 2008.

BRICHLER, S. et al. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. **Journal of General Virology**, v. 94, n. PART10, p. 2318–2329, 2013.

CAETANO, K. A. A. et al. Hepatotropic viruses (hepatitis A, B, C, D and E) in a rural Brazilian population: Prevalence, genotypes, risk factors and vaccination.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, S/L, v. 114, n. 2, p. 91–98, 2020.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T.; MACEDO, M.; **Relatório Anual 2019: Imigração e Refúgio no Brasil. A inserção de imigrantes, solicitantes de refúgio e refugiados no mercado de trabalho**. Distrito Federal: OBmigra, 2019. 106 p. Disponível em: < <https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados/relatorios-a>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

CHEN, L et al. Early changes of hepatitis B virus quasispecies during lamivudine treatment and the correlation with antiviral efficacy. **Journal of hepatology**, Genebra, v. 50, n. 5, p. 895-905, 2009.

CRUZ, José Napoleão Monte da. **Estudo da prevalência dos genótipos e mutações de resistência associadas aos antivirais em pacientes com Hepatite B crônica atendidos nos serviços de referência do estado do Ceará**. 2015. 86 f. Dissertação (Doutorado em Patologia e Medicina Legal) – Programa de Pós-graduação em Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

DENG, H. et al. Quasispecies groups in the core promoter region of hepatitis B virus. **Hepatobil. Pancreatic. Dis. Int.**, Zhejiang, v. 1, p. 392-396, 2002.

DEVESA, M. et al. Clade Analysis and Surface Antigen Polymorphism of Hepatitis B Virus American Genotypes. **Journal of Medical Virology**, v. 72, n. 3, p. 377–384, 2004.

DEVESA, M. et al. Subgenotype diversity of hepatitis B Virus American Genotype F in Amerindians from Venezuela and the general population of Colombia. **Journal of Medical Virology**, S/L, v. 80, n. 1, p. 20–26, 2008.

GOMES-GOUVÊA, M. S. et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. **Journal of General Virology**, S/L, v. 90, n. 11, p. 2638–2643, 2009.

HÜBSCHEN, J. M. et al. Detection of a new subgenotype of hepatitis B virus genotype A in Cameroon but not in neighbouring Nigeria. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 1, p. 88–94, 2011.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **CENSO 2010**. Disponível em: < <https://censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

KRAMVIS, A.; PARASKEVIS, D. Subgenotype A1 of HBV - Tracing human migrations in and out of Africa. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 3 PARTB, p. 513–521, 2013.

LAGO, B. V. et al. Genetic Diversity of the Hepatitis B Virus Subgenotypes in Brazil. **Viruses**, S/L, v. 11, n. 9, p. 16, 2019.

LAGO, B. V. et al. Hepatitis B virus subgenotype A1: Evolutionary relationships between Brazilian, African and Asian isolates. **PLoS ONE**, S/L, v. 9, n. 8, p. 9, 2014.

LAMPE, E. et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 6, p. 1389–1398, 20 jun. 2017.

LIU, C; KAO, J. Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B: Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J. **Semin Liver Dis**, New York, v. 33, n. 2, p. 97-102, 2013.

LOUREIRO, C. L. et al. HBV genotypic variability in Cuba. **PLoS ONE**, S/L, v. 10, n. 3, p. 1–12, 2015.

MACHADO, I. V. et al. Genotype f prevails in Venezuelan urban patients with chronic hepatitis B. **Annals of Hepatology**, S/L, v. 9, n. 2, p. 172–176, 2010.

MELLO, F. C. a et al. Phylogeography and evolutionary history of hepatitis B virus genotype F in Brazil. **Virology journal**, v. 10, n. 1, p. 236, jan. 2013.

MELLO, F. C. A. et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: Molecular characterization of genotype F isolates. **BMC Microbiology**, v. 7, p. 1–9, 2007.

MELLO, F. M. M. et al. Hepatitis B virus genotypes and mutations in the basal core promoter and pre-core/core in chronically infected patients in southern Brazil: a cross-sectional study of HBV genotypes and mutations in chronic carriers. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, S/L, v. 47, n. 6, p. 701-708, 2014.

MOJSIEJCZUK, L. et al. Long-term evolution of hepatitis B virus genotype F: Strong association between viral diversification and the prehistoric settlement of Central and South America. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 27, n. 6, p. 620–630, 2020.

MOJSIEJCZUK, L. N. et al. Identification of a new clade of hepatitis B virus genotype F. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 34, p. 122–125, 2015.

MOTTA-CASTRO, A. R. C. et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in an isolated Afro-Brazilian community. **Archives of Virology**, v. 153, n. 12, p. 2197–2205, 8 dez. 2008.

NABUCO, L. C. et al. Hepatitis B virus genotypes in southeast Brazil and its relationship with histological features. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 785–789, 2012.

NUNES, H. M. et al. Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em comunidade amazônica submetida a intenso fluxo migratório, estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n. 3, p. 35–49, 2017.

O'CONNOR, S. M. et al. Integrated HIV surveillance finds recent adult hepatitis B virus (HBV) transmission and intermediate HBV prevalence among military in uncharacterized Caribbean country. **PLoS ONE**, v. 14, n. 10, p. 1–12, 2019.

OCHA. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. **Haiti: Three years after the earthquake, 2013**. Disponível em: <<https://www.unocha.org/story/haiti-three-years-after-earthquake>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

OLINGER, C. M. et al. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: New subtypes, mixed infections and recombinations. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 5, p. 1163–1173, 2006.

OZARAS, R. et al. Epidemiology of HBV subgenotypes D. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 39, n. 1, p. 28–37, 2015.

PACHECO, S. R. et al. Genotyping of HBV and tracking of resistance mutations in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, p. 201–207, 2017.

PAOLI, J. de et al. HBV epidemiology and genetic diversity in an area of high prevalence of hepatitis B in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. 294–304, 2018.

PIAUIENSE, J. N. F. et al. Hepatitis B Virus Infection among People Who Use Illicit Drugs: Prevalence, Genotypes and Risk Factors in the State of Amapá, Northern Brazil. **Substance Use and Misuse**, S/L, v. 55, n. 10, p. 1633–1639, 2020.

PUCHE, M. L. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus and mutations associated to hepatocellular carcinoma in patients from Venezuela, with different stages of liver disease. **Investigación Clínica**, S/L, v. 57, n. 1, p. 38–46, 2016.

RODRÍGUEZ, L. A. et al. Genetic diversity of the hepatitis B virus strains in Cuba: Absence of West-African genotypes despite the transatlantic slave trade. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, 2015.

SAGNELLI, C. et al. Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus Genotypes Circulating in Acute Hepatitis B Patients in the Campania Region. **Journal of Medical Virology**, S/L, v. 86, n. 10, p. 1683-1693, 2014.

SANTANA, L. C. et al. Identification of a new hepatitis B virus recombinant D2/D3 in the city of São Paulo, Brazil. **Archives of Virology**, v. 162, n. 2, p. 457–467, 2017.

SANTOS, A. O. et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients from Rondônia, Brazil. **Virology journal**, S/L, v. 7, n. 1, p. 315, 2010.

SILVA, J. C. J; ABRAHÃO, B. A. Migração pela Sobrevivência – o Caso dos Venezuelanos em Roraima. In: JUBILUT, L. L; FRINHANI, F. M. D.; LOPES, R. O. **Migrantes Forçados: Conceitos e Contextos**. S/N. Boa Vista: UFRR, 2018, p. 636-621.

SITNIK, R. et al. Hepatitis B Virus Genotypes and Precore and Core Mutants in Brazilian Patients. **American Society for Microbiology**, S/L, v. 42, n. 6, p. 2455-2460, 2004.

SOUSA, D. D. et al. Phylogenetic analysis and genotype distribution of Hepatitis B Virus (HBV) in Roraima, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, São Paulo, v. 60, [s/n], p. 35, fev. 2018.

SUNBUL, M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 20, n. 18, p. 5427-5434, maio 2014.

TANWAR, S.; DUSHEIKO, G. Is there any value to hepatitis B virus genotype analysis? **Current gastroenterology reports**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 37–46, fev. 2012.

VALE, A. L. F. Imigração de nordestinos para Roraima. **Estudos Avancados**, v. 20, n. 57, p. 255–261, 2006.

VELKOV, S. et al. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. **Genes**, S/L, v. 9, n. 10, p. 495, 2018.

VERAS, Antonio Tolrino de Rezende. **A produção do espaço urbano de Boa Vista – Roraima**. 2009. 2009 f. Tese (Doutorado em Geografia Humana) – Programa de Pós-graduação em Geografia Humana, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

VIANA, D. R. et al. Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 3, p. 73, 2017.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis B. WHO Media Centre. Fact Sheet, Update July 2020**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 25 ago. 2020b.

ZEHENDER, G. et al. Reliable timescale inference of HBV genotype A origin and phylodynamics. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 32, p. 361–369, 2015.

ZOU, L.; ZHANG, W.; RUAN, S. Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China. **Journal of Theoretical Biology**, v. 262, n. 2, p. 330–338, 2010.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A somatória dos resultados obtidos elucidou que o perfil epidemiológico da Hepatite B variou pouco entre os períodos de menor e maior aumento populacional. Foram encontrados genótipos de nova ocorrência para Roraima e Brasil, assim como foi possível traçar suas origens. Os fenômenos históricos de migração interna e externa e ferramentas moleculares, tanto computacionais quanto biotecnológicas, foram fundamentais para elucidar as relações filogeográficas e temporais entre as amostras obtidas neste estudo. A conexão entre as duas metodologias elucidou a real participação do movimento de pessoas na dispersão viral. Apesar de pouca alteração na epidemiologia local neste momento, mudança mais profundas podem ser notadas no futuro com uma maior consolidação da população mista resultante que levaria a uma maior dispersão dessas novas cepas virais. Tendo em vista que diferentes genótipos podem ter desenvolvimentos clínicos diferentes, a vigilância molecular deve ser mantida para melhor compreender essa dinâmica, combater a sua dispersão e aprimorar os protocolos de tratamento. Também deve ser considerado que novas cepas podem resultar em recombinantes virais que se tornem cepas de escape vacinal ou resistentes ao tratamento. Em suma, espera-se que o trabalho venha a expandir o conhecimento sobre o HBV e a doença no estado de Roraima e no norte brasileiro.

7 REFERÊNCIAS

ACNUR, United Nations High Commissioner for Refugees. **CONVENÇÃO RELATIVA AO ESTATUTO DOS REFUGIADOS**. 21 p., 1951. Disponível em: <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/portugues/BDL/Convencao_relativa_ao_Estatuto_dos_Refugiados.pdf>. Acesso em: 10 maio 2019.

ACNUR. United Nations High Commissioner for Refugees. **Perguntas e respostas**. Disponível em: <<https://www.acnur.org/portugues/dados-sobre-refugio/perguntas-e-respostas/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

ÁLVAREZ, A. M. P. et al. Progress in vaccination towards hepatitis B control and elimination in the Region of the Americas. **BMC Public Health**, S/L, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.

ANDERNACH, I. E. et al. Slave trade and hepatitis B virus genotypes and subgenotypes in Haiti and Africa. **Emerging Infectious Diseases**, S/L, v. 15, n. 8, p. 1222–1228, 2009.

ANDRÉ, F. E. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. **Vaccine**, Rochester, v. 8, [s.n.], p. 74-78, 1990.

ARAÚJO, T. M. E.; CARVALHO, K. M.; MONTEIRO, R. M. Análise da vulnerabilidade dos adolescentes à hepatite B em Teresina/PI. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiania, v. 14, n. 4, p. 873-882, dez. 2012.

BAENINGER, R.; PERES, R. Migração de crise: A migração haitiana para o Brasil. **Revista Brasileira de Estudos de População**, S/L, v. 34, n. 1, p. 119–143, 2017.

BARROS, Jacqueline de Aguiar. **Caracterização genotípica do vírus da Hepatite B no estado de Roraima**. 2014. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2014.

BARROS, N. C. C. **Roraima: paisagens e tempo na Amazônia setentrional: estudo de ocupação pioneira na América do Sul**. Recife: Editora Universitária, 1995. 269 p.

BECKER, C.; MATTOS, A.; BOGO, M. Genotyping of hepatitis B virus in a cohort of patients evaluated in a hospital of Porto Alegre, South of Brazil. **Arq. de Gastroenterol.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 13-17, 2010.

BENEDETTI, M. S. G et al. Aspectos socioambientais da migração no estado de Roraima, Brasil. In: OLIVEIRA, M. M.; DIAS, M. G. S. (Coord). **INTERFACES DA MOBILIDADE HUMANA NA FRONTEIRA AMAZÔNICA**. Boa Vista: UFRR, 2020, p. 37-52.

BERTOLINI, D. A. et al. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, S/L, v. 12, n. 6, p. 1295–1304, 2012.

BLANCO, R. Y. et al. Decreasing prevalence of Hepatitis B and absence of Hepatitis C Virus infection in the Warao indigenous population of Venezuela. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, p. 1–11, 2018.

BLITZ, L. et al. Antigenic Diversity of Hepatitis B Virus Strains of Genotype F in Amerindians and Other Population Groups from Venezuela. **Journal of Clinical Microbiology**, S/L, v. 36, n. 3, p. 1–5, 1998.

BOCK, C. T. *et al.* Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. **J Mol Biol**, v. 307, n. 1, p. 183–196, 2001.

BOGLIONE, L. et al. The E genotype of hepatitis B: Clinical and virological characteristics, and response to interferon. **The British Infection Association**, Londres, v. 69, n. 1, p. 1-7, 2014.

BOND, W. et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. **The Lancet**, Londres, v. 317, n. 8219, p. 550-551, 1981.

BOUCHARD, M. J.; SCHNEIDER, R. J. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. **J. Virol.**, v. 78, n. 23, p. 12725–12734, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**, Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 122 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**. Nº especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**, Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 121 p.

BROOKS, G. F. et al. **Jawetz, Melnick & Adelberg's: Medical Microbiology**. 26ª ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Medical, 2013. 877 p.

CAETANO, K. A. A. et al. Hepatotropic viruses (hepatitis A, B, C, D and E) in a rural Brazilian population: Prevalence, genotypes, risk factors and vaccination. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, S/L, v. 114, n. 2, p. 91–98, 2020.

CAVALCANTI, L.; OLIVEIRA, T.; MACEDO, M.; **Relatório Anual 2019: Imigração e Refúgio no Brasil. A inserção de imigrantes, solicitantes de refúgio e refugiados no mercado de trabalho**. Distrito Federal: OBmigra, 2019. 106 p. Disponível em: < <https://portaldeimigracao.mj.gov.br/pt/dados/relatorios-a>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

CHEMIN, I.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. **Cancer Letters**, v. 286, n. 1, p. 52–59, 2009.

CHEN, L et al. Early changes of hepatitis B virus quasispecies during lamivudine treatment and the correlation with antiviral efficacy. **Journal of hepatology**, Genebra, v. 50, n. 5, p. 895-905, 2009.

CHING, L. K. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma according to Hepatitis B virus genotype in Alaska Native people. **Liver Internacional**, S/L, v. 30, n. 10, p. 1507-1515, 2016.

CIACCIA, M. C. C. et al. Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites B e C em crianças e adolescentes de creches e escolas municipais na cidade de Santos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 588-599, jul-set 2014.

CLEMENS, R. et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule-results of a post-marketing surveillance. **Vaccine**, Rochester, v. 15, n. 4, p. 349-352, 1997.

DENG, H. et al. Quasispecies groups in the core promoter region of hepatitis B virus. **Hepatobil. Pancreatic. Dis. Int.**, Zhejiang, v. 1, p. 392-396, 2002.

DEVARBHAVI, H. C. et al. Preliminary Results: Outcome of Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Varies by Hepatitis B Virus Genotype. **Liver Transplantation**, S/L, v. 8, n. 6, p. 550-555, 2002.

DEVESA, M. et al. Subgenotype diversity of hepatitis B virus American genotype F in Amerindians from Venezuela and the general population of Colombia. **Journal of Medical Virology**, Londre, v. 26, n. 1, p. 20-26, 2008.

DUARTE, M. C. et al. A comparative epidemiological study of hepatitis B and hepatitis D virus infections in Yanomami and Piaroa Amerindians of Amazonas State, Venezuela. **Tropical Medicine and International Health**, v. 15, n. 8, p. 924–933, 2010.

ERHARDT, A. et al. Response to Antiviral Treatment in Patients Infected with Hepatitis B Virus Genotypes E–H. **Journal of Medical Virology**, S/L, v. 81, n. 10, p. 1716-1720, 2009.

ESTADOS UNIDOS. United States Census Bureau. "**Earthquake in Haiti, January 12, 2010**". Disponível em: <<https://www.census.gov/topics/preparedness/events/earthquakes/haiti.html>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

FONSECA, Keila Rodrigues. **Análise situacional do programa de imunizações no estado de Roraima: cumprimento do calendário básico de vacinação no Período de 2013 a 2017**. 2019. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2019.

G1. **Nova onda de haitianos chega ao Brasil pela Guiana e engrossa êxodo de estrangeiros em Roraima**. 2019. Disponível em: <<https://g1.globo.com/rr/roraima/noticia/2019/12/16/nova-onda-de-haitianos-chega-ao-brasil-pela-guiana-e-engrossa-exodo-de-estrangeiros-em-roraima.ghtml>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GOMES-GOUVÊA, M. S. et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western

Brazilian Amazon region. **Journal of General Virology**, S/L, v. 90, n. 11, p. 2638–2643, 2009.

GUIDOTTI, L. G. Viral Clearance Without Destruction of Infected Cells During Acute HBV Infection. **Science**, v. 284, n. 5415, p. 825–829, 30 abr. 1999.

GUTIÉRREZ, C. et al. Bajo impacto de la infección silente por el virus de la hepatitis B en la incidencia de hepatitis postransfusional en Venezuela. **Revista Panamericana de Salud Pública**, S/L, v. 10, n. 6, p. 382–387, 2001.

HAI, H.; TAMORI, A.; KAWADA, N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 20, p. 6236–6243, 2014.

HEPATITIS B FOUNDATION. **What Is Hepatitis B?**. Disponível em: < <https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

HOLZHACKER, V. O Conceito de Refugiado no Direito Internacional. In: JUBILUT, L. L. et al (Org.). **“Refugiados Ambientais”**. Boa Vista: Editora UFRR, 2018. 932 p.

HOU, J. et al. Molecular characteristics of hepatitis B virus genotype A confer a higher response to interferon treatment. **Journal of Hepatology**, S/L, v. 35, S/N, p. 15-16, 2001.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **CENSO 2010**. Disponível em: < <https://censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2020**. Disponível em: < https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2020.

IOM, International Organization for Migration. **Earthquake-Displaced Haitians in the Dominican Republic Provided Assisted Voluntary Return Home**. 2011. Disponível em: <<https://reliefweb.int/report/dominican-republic/earthquake-displaced-haitians-dominican-republic-provided-assisted>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

IOM, International Organization for Migration. **IOM SNAPSHOT. Dignified, orderly and safe migration for the benefit of all.** 2 p., 2019. Disponível em: <https://www.iom.int/sites/default/files/about-iom/iom_snapshot_a4_en.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2019.

JANSSEN, H. L. A. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBe antigen positive chronic hepatitis B: a randomized trial. **Lancet**, S/L, v. 365, n. 9454, p. 123-129, 2005.

JUBILUT, L. L. et al (Org.). **“Refugiados Ambientais”**. Boa Vista: Editora UFRR, 2018. 932 p.

KEW, M. C. Hepatocellular carcinoma in African Blacks: Recent progress in etiology and pathogenesis. **World Journal of Hepatology**, Pleasanton, v. 2, n. 2, p. 65-73, fev. 2010.

KHAN, M. *et al.* Hepatitis B Virus-Induced Parkin-Dependent Recruitment of Linear Ubiquitin Assembly Complex (LUBAC) to Mitochondria and Attenuation of Innate Immunity. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 6, p. e1005693, 2016.

KLAPPA, S.; AUDETTE, J.; DO, S. The roles, barriers and experiences of rehabilitation therapists in disaster relief: Post-earthquake Haiti 2010. **Disability and Rehabilitation**, S/L, v. 36, n. 4, p. 330–338, 2014.

LAGO, B. V. et al. Genetic Diversity of the Hepatitis B Virus Subgenotypes in Brazil. **Viruses**, S/L, v. 11, n. 9, p. 16, 2019.

LAGO, B. V. et al. Hepatitis B virus subgenotype A1: Evolutionary relationships between Brazilian, African and Asian isolates. **PLoS ONE**, S/L, v. 9, n. 8, p. 9, 2014.

LAMPE, E. et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. **Journal of General Virology**, Londres, v. 98, p. 1389-1398, 2017.

LEVEL, B. P. L.; SILVA, J. C. J. Venezuelanos no Brasil e o atendimento humanitário. In: JUBILUT, L. L et al. **Direitos Humanos e Vulnerabilidade e o Direito Humanitário**. S/N. Boa Vista: UFRR, 2019, p. 823-845.

LEVRERO, M. *et al.* Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 51, n. 3, p. 581–592, 2009.

LIMA, J. B. B. *et al.* **Refúgio no Brasil caracterização dos perfis sociodemográficos dos refugiados (1998-2014)**. Brasília: Ipea, 2017. 234 p.

LIMERES, M. J. *et al.* Impact of hepatitis B virus genotype F on in vitro diagnosis: detection efficiency of HBsAg from Amerindian subgenotypes F1b and F4. **Archives of Virology**, v. 164, S/N, p. 2297-2307, 2019.

LIU, C; KAO, J. Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B: Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J. **Semin Liver Dis**, New York, v. 33, n. 2, p. 97-102, 2013.

LOBATO, C. *et al.*, Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, [s/l], v. 21, n. 5, p. 863-868, maio 2006.

LOUREIRO, C. L. *et al.* HBV genotypic variability in Cuba. **PLoS ONE**, S/L, v. 10, n. 3, p. 1–12, 2015.

MACHADO, I. V. *et al.* Genotype f prevails in Venezuelan urban patients with chronic hepatitis B. **Annals of Hepatology**, S/L, v. 9, n. 2, p. 172–176, 2010.

MARCELLIN, P. *et al.* Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. **Journal of Hepatology**, S/L, v. 61, n. 6, p. 1228-1237, 2014.

MASON, W. S. *et al.* Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, n. SUPPL. 1, p. 22–28, 2007.

MASON, L. M. K. *et al.* Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. **Journal of Viral Hepatitis**, S/L, v. 26, n. 12, p. 1431–1453, 2019.

MATSUURA, K. *et al.* Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. **Journal of Clinical Microbiology**, S/L, v. 47, n. 5, p. 1476-1483, 2009.

MICHAILIDIS, E. et al. Antiviral therapies: focus on hepatitis B reverse transcriptase. **The international journal of biochemistry & cell biology**, Londres, v. 44, n. 7, p. 1060-1071, jul. 2012.

MONSALVE-CASTILLO, F. et al. High prevalence of hepatitis B infection in Amerindians in Japreira, Zulia State, Venezuela. **Cadernos de saude publica**, v. 24, n. 5, p. 1183–116, 2008.

NASSAL, M. Hepatitis B viruses: Reverse transcription a different way. **Virus Research**, v. 134, n. 1–2, p. 235–249, 2008.

NORUEGA, Departamento Norueguês de Relações Internacionais. **Receiving Haitian migrants in the context of the 2010 earthquake**, 2013. 32 p. Disponível em: http://www.nanseninitiative.org/wp-content/uploads/2015/03/DP_Receiving_Haitian_Migrants_in_the_Context_of_the_2010_earthquake.pdf. Acesso em: 25 ago. 2020.

OCHA. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. **Haiti: Three years after the earthquake, 2013**. Disponível em: <https://www.unocha.org/story/haiti-three-years-after-earthquake>. Acesso em: 25 ago. 2020.

OLIVEIRA, M. S. et al., Hepatite B crônica e a superinfecção por vírus D em pacientes na Amazônia Ocidental brasileira. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz, v. 5, n. 2, abr. 2015.

ONU. **Número de refugiados e migrantes da Venezuela ultrapassa 4 milhões, segundo ACNUR e OIM**. 2019. Disponível em: <https://nacoesunidas486780792.wpcomstaging.com/numero-de-refugiados-e-migrantes-da-venezuela-ultrapassa-4-milhoes-segundo-acnur-e-oim/>. Acesso em: 10 jan. 2019.

OPAS, Organización Panamericana de la Salud. **Las hepatitis B y C bajo la lupa: La respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016**. 147 p., 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31447>. Acesso em: 14 set. 2020.

OPAS, Organización Panamericana de la Salud. **Hepatitis B and C in the Spotlight: A public health response in the Americas**. 14 p., 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34257>. Acesso em: 10 jan. 2019.

OPAS, Organización Panamericana de la Salud. **Plan estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2020-2025**. 147 p., 2019. Disponível em: < <https://www.paho.org/es/documentos/plan-estrategico-organizacion-panamericana-salud-2020-2025>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

PIAUIENSE, J. N. F. et al. Hepatitis B Virus Infection among People Who Use Illicit Drugs: Prevalence, Genotypes and Risk Factors in the State of Amapá, Northern Brazil. **Substance Use and Misuse**, S/L, v. 55, n. 10, p. 1633–1639, 2020.

PUCHE, M. L. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus and mutations associated to hepatocellular carcinoma in patients from Venezuela, with different stages of liver disease. **Investigación Clínica**, S/L, v. 57, n. 1, p. 38–46, 2016.

PUJOL, F. et al. Hepatitis B virus American genotypes: Pathogenic variant? **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, S/L, S/V, S/N, p. 11, 2020.

RODRIGUES, F. S. Apresentação da formação histórica da sociedade e economia roraimense. In: BORGES, H. S. (org.). **Pensando e preservando o olhar histórico, socioeconômico e político de Roraima**. Manaus: Editora Valer, 2008, p. 13-40.

SANTOS, A. O. et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients from Rondônia, Brazil. **Virology journal**, Singapura, v. 7, n. 1, p. 315, jan. 2010.

SCHMITZ, A. *et al.* Nucleoporin 153 arrests the nuclear import of hepatitis B virus capsids in the nuclear basket. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 1, 2010.

SHI, Y. Correlation between Hepatitis B Virus Genotypes and Clinical Outcomes. **Jpn. J. Infect. Dis.**, S/L, v. 65, S/N, p. 476-482, 2012.

SILVA, J. C. J.; ABRAHÃO, B. A. Migração pela Sobrevivência – o Caso dos Venezuelanos em Roraima. In: JUBILUT, L. L.; FRINHANI, F. M. D.; LOPES, O. R. (Org.). **Migrantes Forçad@s: Conceitos e Contextos**. Boa Vista: UFRR, 2018. p. 636-661.

SILVA, S. A. Entre o Caribe e a Amazônia: Haitianos em Manaus e os desafios da inserção sociocultural. **Estudos Avancados**, v. 30, n. 88, p. 139–152, 2016.

SOUSA, D. D. et al. Phylogenetic analysis and genotype distribution of Hepatitis B Virus (HBV) in Roraima, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, São Paulo, v. 60, [s/n], p. 35, fev. 2018.

SUNBUL, M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 20, n. 18, p. 5427-5434, maio 2014.

SUZUKI, Y. et al. Persistence of Acute Infection with Hepatitis B Virus genotype A and Treatment in Japan. **Journal of Medical Virology**, S/L, v. 76, n. 1, p. 33-39, 2005.

TANAKA, J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. **Vaccine**, v. 18, n. 1, p. 17-19, 2000.

TANWAR, S.; DUSHEIKO, G. Is there any value to hepatitis B virus genotype analysis? **Current gastroenterology reports**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 37–46, fev. 2012.

URBAN, S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. **Future Virology**, v. 3, n. 3, p. 253–264, 2008.

VALE, A. L. F. Imigração de nordestinos para Roraima. **Estudos Avancados**, v. 20, n. 57, p. 255–261, 2006.

VELKOV, S. et al. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. **Genes**, S/L, v. 9, n. 10, p. 495, 2018.

VENEGAS, M. et al. Genotype F of Hepatitis B: response to interferon. **Antiviral Therapy**, S/L, v. 20, n. 4, p. 453-456, 2015.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Direccion de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2009**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2009.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2010**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2010.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Inmunizaciones en Venezuela 1962 - 2009**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2011a.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2011**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2011b.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2012**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2012.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2013**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2013.

VENEZUELA, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección de inmunizaciones. **Anuario de Mortalidad 2014**. Caracas; Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2014.

VERAS, Antonio Tolrino de Rezende. **A produção do espaço urbano de Boa Vista – Roraima**. 2009. 2009 f. Tese (Doutorado em Geografia Humana) – Programa de Pós-graduação em Geografia Humana, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

VICTORIA, F. S. et al. Characterization of HBeAg-negative chronic hepatitis B in Western Brazilian Amazonia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, S/L, v. 12, n. 1, p. 27-37, 2008.

VIRALZONE. **Hepadnaviridae**. Disponível em: <<https://viralzone.expasy.org/9>>. Acesso em: 10 out. 2018.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis B (HepB3) immunization coverage among 1-year-olds (%)**. Disponível em: <[https://www.who.int/publications/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/hepatitis-b-\(hepb3\)-immunization-coverage-among-1-year-olds-\(-\)>](https://www.who.int/publications/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/hepatitis-b-(hepb3)-immunization-coverage-among-1-year-olds-(-)>)>. Acesso em: 14 ago. 2020a.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis B. WHO Media Centre. Fact Sheet, Update July 2020.** Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 25 ago. 2020b.

WHO. World Health Organization. **Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2019.** 48 p. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WYNNE, S. A.; CROWTHER, R. A.; LESLIE, A. G. W. The Crystal Structure of the Human Hepatitis B Virus Capsid. **Molecular Cell**, Cambridge, v. 3, n. 6, p. 771–780, 1999.

XIMENES, R. A. A. et al., Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10–20 Years after the Beginning of Vaccination. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, S/L, v. 6, n. 93, p. 1341-1348, 2015.

YEH, C. T., Development of HBV S gene mutants in chronic hepatitis B patients receiving nucleotide/nucleoside analogue therapy. **Antiviral therapy**, [s/l], v. 3, n. 6, p. 471, 2010.

YIMAM, K. K.; MERRIMAN, R. B.; FREDERICK, R. T. A rare case of acute hepatitis B virus infection causing Guillain-Barré syndrome. **Gastroenterology and Hepatology**, New York, v. 9, n. 2, p. 121–123, 2013.

YU, X. Distinct modes of regulation of transcription of hepatitis B virus by the nuclear receptors HNF4 {alpha} and COUP-TF1. **Journal of virology**, v. 77, n. 4, p. 2489–2499, 2003.

ANEXOS

Anexo A – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que fui satisfatoriamente esclarecido pelos pesquisadores Fabiana Granja e Wilson Júnior, em relação a minha participação no projeto de pesquisa intitulado “PERFIL MOLECULAR E FILOGENÉTICO DO VÍRUS DA HEPATITE B E A ANÁLISE DE FATORES IMUNOGENÉTICOS RELACIONADOS A INFECÇÃO”, estou ciente que o estudo deverá esclarecer questões sobre a doença, tais como: (1) quem são as pessoas que estão adoecendo, quando adoeceram e em que local; (2) Como as pessoas estão se contaminando, ou seja, pegando a doença; (3) Determinar qual o tipo de vírus da hepatite B está causando a doença no Estado de Roraima; (4) Correlacionar o tipo de vírus da hepatite B com as principais variáveis clínicas e laboratoriais da doença, assim como a resposta dos indivíduos ao tratamento. Permito ao pesquisador fazer perguntas sobre as condições que vivo e sobre alguns hábitos e comportamentos. Permito que seja coletado sangue da veia, usando agulha e tudo de coleta (material descartável), perfurando-se a pele até alcançar a veia do braço, a fim de colher 5 ml de sangue. Este procedimento pode causar um leve desconforto, como dor no local da punção, e, raramente, pode levar ao aparecimento de uma mancha roxa ao redor da picada, causada pelo extravasamento de pequena quantidade de sangue (hematoma). Permito que a pesquisadora pesquise em meu prontuário médico dados relativos a resultados de exames clínicos, sorológicos, laboratoriais, de biópsia hepática e tratamento. Estou ciente que o resultado da Genotipagem (tipo de vírus B) será disponibilizado para o médico que me acompanha. O resultado não será passado para outras pessoas e meu nome também não será revelado. Estou ciente e autorizo a realização dos procedimentos acima citados e a utilização dos dados originados destes procedimentos para fins didáticos e de divulgação em revistas científicas brasileiras ou estrangeiras contanto que sejam mantidas em sigilo informações relacionadas à minha privacidade, bem como garantido meu direito de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de dúvidas acerca dos procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, além de que se cumpra a legislação em caso de dano. É possível retirar o meu consentimento a qualquer hora e deixar de participar do estudo sem que isso traga qualquer prejuízo à minha pessoa. Desta forma, concordo voluntariamente e dou meu consentimento, sem ter sido submetido a qualquer tipo de pressão ou coação. Caso eu não queira participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para minha pessoa ou de meus familiares. Eu concordo em participar deste estudo, assinando esse termo em duas vias, ficando uma cópia comigo.

Eu, _____, após ter lido e entendido as informações e esclarecido todas as minhas dúvidas referentes a este estudo com Wilson Júnior e a Profa. Dr^a Fabiana Granja, CONCORDO VOLUNTARIAMENTE, participar do mesmo.

Boa Vista/RR, ____/____/_____

Nome e assinatura (do pesquisador ou responsável) ou impressão datiloscópica

Eu, **Wilson Pereira Lima Júnior**, declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo ao paciente.

Para maiores esclarecimentos, entrar em contato com os pesquisadores nos endereços abaixo relacionados:

Nome: Wilson Pereira Lima Júnior

Endereço: Rua Dona Marina Carneiro, 786

Bairro: Cinturão Verde

Cidade: Boa Vista UF: RR
Fones: (95) 98106-6656 e-mail: wilsonjunior113@gmail.com

Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL MOLECULAR E FILOGENÉTICO DO VÍRUS DA HEPATITE B E A ANÁLISE DE FATORES IMUNOGENÉTICOS RELACIONADOS A INFECÇÃO

Pesquisador: Fabiana Granja

Área Temática: Genética Humana: (Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 46591915.9.0000.5302

Instituição Proponente: Universidade Federal de Roraima - UFR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.134.366

Data da Relatoria: 01/07/2015

Apresentação do Projeto:

O Protocolo de pesquisa é um estudo que deve identificar a variabilidade genética dos vírus HBV circulantes no estado, vírus da Hepatite B, definindo genótipos, e como eles se relacionam filogeneticamente com os HBVs de outras regiões. Esta deve encontrar possíveis relações entre genótipo e desenvolvimento clínico dos pacientes, como também, relacionar possíveis perfis de resistência ao tratamento e mutações que possam influenciar na resposta imune à infecção viral. Os resultados podem contribuir para uma melhor vigilância epidemiológica molecular/imunológica e permitir ações e medidas que melhorem a assistência aos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a epidemiologia molecular dos vírus da Hepatite B circulantes e progressão da doença em pacientes, no Estado de Roraima.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sobre riscos, os sujeitos da pesquisa não serão de grupos vulneráveis, porém, estarão expostos à um baixo risco, relacionado ao procedimento de punção venosa para coleta de sangue, em que pode haver um leve desconforto durante a sua realização ou durante o questionário, onde os sujeitos poderão se sentir constrangidos, ficando a vontade para responder ou não as perguntas.

Quanto aos benefícios, deve-se obter conhecimento sobre o genótipo viral circulante em Boa Vista, assim como fatores de resistência e a análise de fatores imunogenéticos ligados a resposta ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A análise estatística será feita a partir do cálculo das frequências alélicas e genotípicas (Equilíbrio de HardyWeinberg) dos pacientes e grupo controle por meio de contagem direta. O cálculo

estatístico das diferenças entre os grupos será determinado pelo Teste X² (Qui-quadrado). Os resultados com valor $p=0,05$ serão considerados estatisticamente significantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta o TCLE, informa risco no TCLE conforme Res. 466/2012 item IV.3, Carta e termo de anuência, HEMOCENTRO-HBV.pdf, Carta LACEN-HBV.pdf, Projeto Detalhado da Pesquisa.

Recomendações:

Recomenda-se aprovação do Colegiado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora apresenta currículo da equipe de pesquisa. O tamanho da amostra é compatível com a metodologia adotada, e o orçamento está de acordo com o desenvolvimento da pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BOA VISTA, 01 de Julho de 2015

Assinado por:
Ivete Souza da Silva
(Coordenador)

Anexo C – Questionário aos portadores de HBV

IMPACTO DO FLUXO MIGRATÓRIO VENEZUELANO NA COMPOSIÇÃO GENÉTICA DO VÍRUS DA HEPATITE B EM RORAIMA ENTRE 2013 E 2020			
QUESTIONÁRIO			
DADOS DO INDIVÍDUO			
Data da Coleta ____/____/____	Número do indivíduo para a coleta de sangue <input type="text"/>	Data da entrevista ____/____/____	
Nome do Indivíduo _____		Sexo 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino <input type="checkbox"/>	
Idade _____ anos	Data do seu nascimento ____/____/____	Estado civil: 1. Solteiro <input type="checkbox"/> 2. Casado <input type="checkbox"/> 3. Amigado 4. Divorciado 5. Viúvo	
Escolaridade: 0. Analfabeto 1. 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2. 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3. 5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4. Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5. Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6. Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7. Educação superior incompleta 8. Educação superior completa <input type="checkbox"/> 9. Ignorado 10. Não se aplica		Profissão: _____ Raça/cor: 1. Branca 2. Preta <input type="checkbox"/> 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena	Cidade de nascimento: _____ Cidade de residência? _____ Quanto tempo? _____
Renda: 1. Até 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> 2. De 1 a 3 salários mínimos 3. De 3 a 5 salários mínimos 4. De 5 a 15 salários mínimos 5. Acima de 15 salários mínimos			
DADOS DE RESIDÊNCIA			
Rua: _____ Nº: _____ Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____ Telefone _____		Zona 1. Urbana <input type="checkbox"/> 2. Rural 3. Periurbana	
Número de pessoas na casa: _____			
HISTÓRICO DE CONTATO			
O indivíduo foi submetido ou exposto a Sim 2. Não Obs: Se sim, informar o ano.			
<input type="checkbox"/> Medicamentos Injetáveis Ano: _____	<input type="checkbox"/> Drogas inaláveis ou Crack Ano: _____	<input type="checkbox"/> Hemodiálise Ano: _____	<input type="checkbox"/> Acidente com Material Biológico Ano: _____
<input type="checkbox"/> Drogas injetáveis Ano: _____	<input type="checkbox"/> Relação Sexual sem camisinha Ano: _____	<input type="checkbox"/> Transfusão de sangue /derivados Ano: _____	<input type="checkbox"/> Tratamento Cirúrgico Ano: _____
<input type="checkbox"/> Transplante Ano: _____	<input type="checkbox"/> Tatuagem/Piercing Ano: _____	<input type="checkbox"/> Tratamento Dentário Ano: _____	<input type="checkbox"/> Compartilhamento de escova de dente/Lâmina de Barbearador/Material de Manicure/Pedicure Ano: _____
<input type="checkbox"/> Acupuntura Ano: _____			
Contato com imigrantes: 1. Venezuelano <input type="checkbox"/> 2. Haitiano 3. Guianense Outro _____		Tipo de contato: 1. Intradomiciliar 2. Profissional. Tipo: _____ 3. Sexual	
HISTORICO DE CONTATO			
Quantos parceiros(as) sexuais você teve nos últimos 12 meses? _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Você sabe se algum de seus (suas) parceiros (as) teve alguma doença venérea? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não informou <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica	Você já teve relações sexuais com parceiro (a) sabidamente portador de Hepatite ? 1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não informou <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica	Você já teve alguma doença venérea (sífilis, gonorréia) ? 1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não informou <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica
Com que frequência você geralmente toma cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1. Todos os dias 2. Quase todos os dias 3. 3 a 4 dias por semana <input type="checkbox"/> 4. 1 a 2 dias por semana 5. 2 a 3 dias por mês 6. uma vez por mês 7. Menos de uma vez por mês 8. Refere ter parado de beber; Quanto tempo: _____ 9. Nunca bebeu		Tomou vacina para Hepatite B 1. Completa <input type="checkbox"/> 2. Incompleta 3. Não vacinado 4. Desconhece sua situação vacinal 5. Desconhece sobre existência da vacina OBS: Tem Cartão de Vacina? _____	