Maria Célia Cunha Ciaccia

Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos

Tese apresentado à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a Gilda Porta

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ciaccia, Maria Célia Cunha

Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos / Maria Célia Cunha Ciaccia.

-- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Gilda Porta.

Descritores: 1.Prevalência 2.Hepatite A 3.Hepatite B 4.Hepatite C 5.Criança
6.Epidemiologia

USP/FM/DBD-341/12

Este trabalho é dedicado à

Célia, minha doce e adorável mãezinha, meu porto
seguro;

José Antonio, meu marido, meu companheiro;

Vicente e Fabrício, meus amados filhos,
a iluminação da minha vida;

Flávia Renata, minha querida nora, mais uma luz
para iluminar a minha vida.

Agradecimento especial

Prof^a. Dr^a. Gilda Porta

Minha orientadora,

minha amiga,

com muito amor e carinho,

obrigado por ter aberto as portas para

eu enxergar mais adiante do

que conseguiria.

Obrigado pela confiança e incentivo que

me proporcionou durante todo nosso

convívio.

Agradecimentos

Desejamos expressar nossa gratidão a todos que colaboraram para a realização deste trabalho, especialmente:

- *ao Dr. Evandro Roberto Baldacci, por acreditar, por incentivar, por orientar e pela valiosíssima amizade, o que me permitiu chegar até aqui;*
- *à Irene Kazue Miura, minha querida amiga, pelas valiosas orientações e segurança dedicada;*
- *à Regina Célia Moreira, pela amizade, dedicação e pela coordenação das atividades laboratoriais;*
- *ao Marcílio Figueiredo Lemos e Isabel Takano Oba pela coordenação das atividades laboratoriais;*
- *à Joice Ribeiro, Fátima Lobato e Ana Paula de Torres Santos pelo auxílio nas análises laboratoriais;*
- *ao Alexandre Archanjo Ferraro pela contribuição nas análises e discussão dos achados;*

- *à Mariza Kezue Umetsu, pelo auxílio na revisão das referências bibliográficas;*
- *à Secretaria de Saúde de Santos pela colaboração para que esse trabalho pudesse ser realizado;*
- *à Secretaria de Educação de Santos pela recepção, empenho, competência, organização e dedicação de altíssimo valor para a realização deste trabalho;*
- *às atendedoras de enfermagem Jaciara e Iracema, minhas amigas, que acompanharam do início ao fim as coletas de sangue e também no auxílio da coleta dos questionários;*
- *às diretoras, coordenadoras, orientadoras, pelo auxílio e dedicação prestados a esta pesquisa e pela forma carinhosa que nos receberam nas escolas;*
- *aos alunos e seus responsáveis, pela participação nessa pesquisa;*

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1- INTRODUÇÃO:	01
1.1- Hepatite A	03
1.2- Hepatite B	06
1.3- Hepatite C	10
2- OBJETIVO:	19
2.1- Objetivo geral	20
2.2- Objetivos específicos	20
3- CASUÍSTICA E MÉTODO	21
3.1- Método	22
3.1.1- Cálculo da amostra	23
3.1.2- Coleta das amostras	25
3.2- Marcadores moleculares	28
3.3- Fluxograma	29
3.3.1- Hepatite A	29
3.3.2- Hepatite B	30

3.3.3- Hepatite C	31
3.4- Operacionalização	31
3.5- Processamento e análise dos dados	32
4- RESULTADOS	34
4.1- Idade	35
4.2- Moradia	35
4.3- Grau de instrução dos pais	38
4.4. Renda familiar	39
4.5- Tempo de aleitamento materno	40
4.6- Sorologias da Hepatite A	40
4.7- Sorologias da Hepatite B	52
4.8- Sorologia da Hepatite C	55
5- DISCUSSÃO	57
6- CONCLUSÕES	76
7- ANEXOS	78
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102

RESUMO

Ciaccia MCC. *Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites A, B e C em crianças e adolescentes matriculadas em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos*. São Paulo, 2012. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

As hepatites virais continuam sendo uma preocupação em nível de saúde pública no Brasil e no Mundo, tanto pelo número de indivíduos atingidos, como pela possibilidade de complicação das formas agudas e crônicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 170 milhões de pessoas são portadoras crônicas de hepatite C e 350 milhões portadoras crônicas de hepatite B. No Brasil, a estimativa de portadores de hepatite B crônica é de aproximadamente 600 mil pessoas e de hepatite C crônica, 1,5 milhão. Quanto à hepatite aguda A foram confirmados no país, em 2010, 5943 casos. O objetivo deste estudo foi conhecer a prevalência de marcadores sorológicos dos vírus das hepatites A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas de ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos; conhecer os aspectos moleculares dos vírus das hepatites B e C, identificando o genótipo dos dois agentes e estudar modo de aquisição nos casos com sorologias positivas. Tratou-se de um estudo transversal realizado

no período de 28 de Junho a 14 de Dezembro de 2007 onde foram coletadas 4680 amostras de sangue colhidas através de punção capilar e ao mesmo tempo aplicado um questionário nos familiares das crianças e adolescentes. Os exames sorológicos foram realizados utilizando a técnica de ELISA. O estudo molecular foi realizado pela técnica de reação em cadeia de polimerase "*in House*". A idade da população estudada variou de 7 meses a 18 anos e 1 m. A prevalência geral do anti-HVA IgG reagente foi de 9,7% e desses 74,6% foi anti-HVA IgM reagente. A prevalência de anti-HVA IgG foi maior entre as crianças mais velhas, meninas, aquelas que brincavam em córregos, sem esgoto em sua moradia, de pais com baixa instrução, de baixa renda familiar e aquelas que não eram moradoras da Orla. A prevalência de anti-HVA IgM, não foi diferente entre as diferentes categorias, exceção feita à faixa etária (pico no primeiros anos e posterior queda) e morro e Zona Noroeste foi mais baixa. A prevalência geral do anti-HBc reagente foi de 0,1%, do AgHBs de 0,02% e do anti-HVC foi de 0,02%. Conclui-se que a prevalência geral em crianças dos marcadores sorológicos para hepatites A, B e C na cidade de Santos foi baixa, quando comparada com os dados de literatura. Apesar dos nossos dados confirmarem uma mudança no perfil epidemiológico da hepatite A, as medidas preventivas atuais quanto ao saneamento, grau de instrução, habitação, ainda permanece com uma deficiência em Santos, cidade balneária com o maior porto do Brasil. A vacinação para hepatite B foi altamente eficaz com a baixa prevalência encontrada dos marcadores sorológicos. A utilização do papel de filtro em estudos epidemiológicos para hepatite A foi eficaz. Entretanto para o vírus da

hepatite C ainda necessita de estudos comparativos utilizando sangue venoso, uma vez que a prevalência de crianças infectadas com hepatite C foi muito baixa na cidade de Santos.

Descritores: prevalência, hepatite A, hepatite B, hepatite C, criança, epidemiologia

SUMMARY

Epidemiological, serological and molecular aspects of hepatitis A, B and C in children and teenagers enrolled at municipal daycare facilities, pre-schools and elementary schools in the city of Santos. São Paulo, 2012.

Viral hepatitis are still a concern in the public health level in Brazil and around the World, due both to the number of affected subjects and the possibility of complication in the acute and chronic forms. According to the World Health organization (WHO), 170 million people are chronic carriers of hepatitis C and 350 million chronic carriers of hepatitis B. In Brasil, the estimate of people with chronic hepatitis B is approximately 600 thousand people and chronic hepatitis C, 1,5 million. It has been confirmed in the country, in 2010, 5943 cases of acute hepatitis A. The aim of this study was to learn the prevalence of serological markers of hepatitis A, B and C virus in children and teenagers enrolled at the municipal education network in the city of Santos, to learn molecular aspects of hepatitis B and C, identifying the genotype of the two agents and to study the acquisition mode in cases with positive serology. Cross-sectional study carried out over the period from June 28 to December 14, 2007, in which 4680 finger-prick blood samples were collected; at the same time, a survey questionnaire was applied to the family members of the children and teenagers. The serological tests were performed using the ELISA technique. The molecular analysis was performed using the technique of polymerase chain reaction “*in House*”. Age of the population studied ranged from 7 months to 18 years and 1

month. . The general prevalence of serological markers anti-HAV IgG reagent was 9.7% and between them 74,7% was anti-HAV IgM reagent. There was higher prevalence among older children, females, those who used to play in streams near their home, the absence of a sewage system in home, parents with low education, low household income and among those who did not live in the seashore. The prevalence of anti-HAV IgM was not different between the categories, except for the age (peak in the early years and subsequent fall) and lower on the Hills and Northweast Zone. The general prevalence of anti-HBc reagent was 0,1%, AgHBs was 0,02% and anti-HCV was 0,02%. It is concluded that, in children, the general prevalence of serological markers for hepatitis A, B and C in the city of Santos was low when compared with literature data. Although our data confirm a change in the epidemiological profile of hepatitis A, the current preventive measures regarding sanitation, education level and housing still remain with a deficiency in Santos, the coastal city with the largest harbor in Brazil. Vaccination for hepatitis B was highly effective because it found a low prevalence of serological markers. The use of filter paper in epidemiological studies for hepatitis A was effective. However for the vírus of hepatitis C still requires comparative studies using venous blood because the prevalence of infected children was very low in the city of Santos.

Descriptors: prevalence, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, children, epidemiology

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

As hepatites virais A, B e C são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal e têm em comum o hepatropismo. Possuem semelhanças clínicas e laboratoriais e diferenças na epidemiologia e na sua evolução¹.

No Brasil, como ocorre no Mundo, há grande variação regional na prevalência de cada um dos agentes etiológicos devido às condições socioeconômicas heterogêneas, à distribuição irregular dos serviços de saúde, à incorporação desigual de tecnologia para o diagnóstico e tratamento de enfermidades^{1,2}.

As hepatites virais continuam sendo uma preocupação em termos de saúde pública no Brasil e no Mundo, tanto pelo número de indivíduos atingidos, como pela possibilidade de complicação das formas agudas e crônicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 170 milhões de pessoas são portadoras crônicas de hepatite C e 350 milhões portadoras crônicas de hepatite B³. No Brasil, a estimativa de portadores de hepatite B crônica é de aproximadamente 600 mil pessoas e de hepatite C crônica, 1,5 milhão³. Quanto à hepatite aguda A, foram confirmados no país, em 2010, 5943 casos³.

O desconhecimento da condição de portador, por parte da maioria das pessoas, favorece a transmissão dos vírus das hepatites B e C, perpetuando assim as duas doenças^{2,4}.

Sabe-se que existe uma relação entre os fatores determinantes da transmissão viral: via fecal-oral para hepatite A; via sexual, mais prevalente para hepatite B e via parenteral, para hepatite C³.

O comportamento epidemiológico no Brasil e no Mundo tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos, devido à melhoria das condições de higiene e saneamento básico, à expansão da cobertura vacinal contra hepatite B e às novas técnicas moleculares de diagnóstico do vírus¹.

Hepatite A

O vírus da hepatite A (VHA) é a causa mais comum de hepatite viral aguda no mundo. Trata-se de uma infecção causada por um vírus RNA classificado como sendo da família Picornavírus e tem distribuição universal^{1,2}.

Sabe-se que as condições sanitárias e de higiene influenciam na incidência da hepatite A, já que a maior via de transmissão do vírus é a fecal-oral. A água e os alimentos contaminados por fezes com o vírus, são os grandes veículos de propagação da doença^{3,5,6}. A transmissão parenteral é rara, mas pode ocorrer se o doador estiver na fase de viremia do período de incubação⁴.

A epidemiologia varia de acordo com as diferentes regiões do mundo. Considera-se alta endemicidade quando há um predomínio de casos na primeira década de vida e intermediária quando a positividade é de mais de 50% na segunda ou terceira década de vida. Quando a maioria da população

torna-se positiva em idades avançadas, considera-se baixa endemicidade. No caso das taxas de soroprevalência ficarem próximas de 10%, mesmo em idades avançadas, dá-se a classificação de muito baixa endemicidade⁷.

Regiões com maior nível socioeconômico, como Europa Ocidental, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Estados Unidos, Japão, Coreia e Cingapura apresentam endemicidade muito baixa e uma alta proporção de adultos suscetíveis^{8,9,10,11}. As regiões com baixo nível socioeconômico como África e países do sul da Ásia, possuem alta endemicidade e quase não possuem adolescentes e adultos suscetíveis^{8,12,13}. Na maioria dos locais com nível socioeconômico médio, como na Ásia, América Latina, Europa Oriental e região Mediterrâneo Oriental, a endemicidade é intermediária ou baixa⁸.

As estimativas da OMS classificam o Brasil como de alta endemicidade. Entretanto, os dados do Inquérito revelam que, para o conjunto das capitais de cada macrorregião e o Distrito Federal, a endemicidade observada foi de intermediária a baixa^{3,14}.

O resultado global da prevalência, no ano de 2010, para a exposição à infecção pelo vírus da hepatite A, referente ao conjunto de capitais do Brasil, na faixa etária de 5 a 19 anos, foi de 39,5%. O percentual de expostos ao vírus, na faixa etária de 5 a 9 anos foi de 27,0% e de 44,1% para o grupo de 10 a 19 anos. A prevalência mais alta entre as crianças com idade de 5 a 9 anos, foi para a região Nordeste (41,3%) e a mais baixa, para a região Sul (18,9%). Entre os adolescentes, com idade de 10 a 19 anos, foi para a região Norte (67,5%) e a mais baixa, para a região Sul (34,5%)^{3,14}. Clemens et al.¹⁵, entre 1996 e 1997

avaliam a prevalência de anti-HAV em 3653 indivíduos entre 1 e 40 anos, em quatro capitais brasileiras, sendo na região Norte 92,8%; Nordeste 76,5% e Sul e Sudeste 55,7%. No município de São Paulo, Focaccia et al.¹⁶, em 1998, estimam a prevalência de hepatite A em 66,59% em indivíduos maiores de 2 anos de idade. Outros dados, no Brasil, em 1998⁵ e 2004¹⁷, mostram um declínio da prevalência em consequência das melhorias das condições sanitárias.

Vários estudos mostram uma associação inversa entre o nível socioeconômico, condições sanitárias e a prevalência de anti-HAV total, bem como a redução da prevalência nas faixas etárias de crianças e adolescentes, implicando num aumento do número de indivíduos suscetíveis à doença^{3,5,6,16,18}.

A gravidade do quadro clínico está diretamente relacionada à idade do paciente. Icterícia costuma estar presente em menos de 10% nas crianças abaixo de 6 anos e em 40 a 50% em crianças maiores¹. A doença é autolimitada e de caráter benigno. Cerca de menos de 1% dos casos de hepatite A pode evoluir para hepatite fulminante^{1,2,19,20}. Ainda que haja melhoria nas condições socioeconômicas das populações, as epidemias e surtos continuam ocorrendo, sendo um grande problema de Saúde Pública^{17,21,22,23}.

Considerando o aumento de adultos jovens suscetíveis à infecção e a gravidade da doença para essa faixa etária, faz-se necessário o conhecimento dos profissionais de Saúde sobre a prevalência da hepatite viral A para identificar, avaliar e controlar as epidemias e calcular o impacto dos programas de vacinação^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54}.

Vários estudos demonstram que a vacinação contra hepatite A é capaz de evitar a disseminação da doença durante um surto e também proteger contactantes domiciliares^{55,56,57,58,59,60,61,62,63,64}. As vacinas contra hepatite A, licenciadas no Brasil, são constituídas por vírus inativados, têm alta eficácia e efetividade, com taxas de soroconversão de 94% a 100%⁶⁰. A proteção induzida é por longo tempo e os eventos adversos são raros e não graves⁶⁰.

Hepatite B

O vírus da hepatite B (VHB) está classificado na família HepaDNA e o reservatório natural é o homem¹.

Na Hepatite B predomina a transmissão sexual¹, embora também possa ocorrer por via parenteral, horizontal (convivência íntima na família), vertical e, menos frequentemente, através da contaminação com líquidos corporais que contenham o agente, tais como: lágrima, suor, sêmen, urina, secreções de feridas e leite materno^{1,2,3}. Os portadores crônicos são infectantes por toda vida¹.

A epidemiologia da Hepatite B tem variação regional no mundo. É considerada de alta endemicidade quando a prevalência do AgHBs é superior a 7% ou o anti-HBc IgG for positivo em taxas superiores a 60%; intermediária, quando a presença de anti-HBc IgG for de 29-60% ou AgHBs reagente entre 2 e 7% e baixa quando a positividade do AgHBs for menor que 2%¹.

A endemicidade é alta na África; nos países em desenvolvimento do Mediterrâneo-Oriental com alta mortalidade; nos países da Europa Oriental e em desenvolvimento no Pacífico-Occidental⁶⁵. É intermediária nos países em desenvolvimento da região do Mediterrâneo-Oriental com baixa mortalidade, países da Europa Oriental e Sudeste Asiático⁶⁵ e baixa nas Américas, Europa Occidental e países desenvolvidos do Pacífico-Occidental⁶⁵. Margolis et al.⁶⁶, em 1991, descrevem altas taxas de infecção crônica em todo sudeste da Ásia, maioria do leste da Ásia, incluindo China, Mongólia e Coreia, Oriente médio Árabe, norte da África, Ilhas do Pacífico e Ártico e intermediárias na Índia, partes da Ásia oriental e ocidental, leste e sul da Europa, Japão, União Soviética e a maioria das Américas do Sul e Central⁶⁶. Na América Latina, Fay et al.⁶⁷, em 1990, encontram baixa endemicidade do vírus da hepatite B em clima temperado da América do Sul, México e algumas ilhas do Caribe; moderada no Brasil, países Andinos e parte da América Central e Caribe e alta em São Cristóvão e Névis, bacia Amazônica, parte do Brasil, Peru, Venezuela e Colômbia. Silveira et al.⁶⁸, em 1999, encontram uma prevalência de anti-HBc de 21,4% na República Dominicana; 7,9% no Brasil; 3,2% na Venezuela; 2,1% na Argentina; 1,4% no México e 0,6% no Chile. Nardoni et al.⁶⁹, em 2008, avaliam a epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em 10 países europeus, sendo que seis tinham baixos níveis de anti-HBc (<3%). Em 8 países testados para AgHBs, a maior prevalência é na Romênia (5,6%), e, em outros 7 países, é menor que 1%.

A taxa de detecção de casos de Hepatite B no Brasil, no ano de 2010 foi de 6,1 por 100 000 habitantes, sendo que as regiões Sul (12,8) e Sudeste (9,1) apresentavam as mais elevadas³. Do total desses casos, 71, 8% estão concentrados entre 20 e 49 anos de idade.

A Organização Mundial de Saúde classifica a região Norte como de alta endemicidade e as demais regiões, como de baixa. Entretanto, os dados do Inquérito sugerem índices menores de 1% de portadores de VHB no conjunto das capitais de cada macrorregião e do Distrito Federal³. As menores prevalências do marcador anti-HBc foram observadas no Centro-Oeste (4,3%) no Distrito Federal (3,0%), seguidos do Sudeste (6,3%). Os níveis mais elevados de exposição ao vírus foram observados nas regiões Nordeste (9,13%), Sul (9,59%) e Norte (10,9%)^{3,14}. Para o marcador AgHBs, a prevalência global referente ao conjunto das capitais do Brasil e o Distrito Federal foi de 0,37%, classificando o país como de baixa endemicidade^{3,14}. Clemens et al.¹⁵, em 2000, avaliam a soroprevalência no Brasil e observam um padrão de endemicidade intermediária para o vírus da hepatite B. Nesse estudo, em quatro regiões brasileiras, observa-se um amplo espectro de taxas de anticorpos anti-HBc; sendo a Bacia Amazônica com padrão de endemicidade maior⁷⁰ e baixa na região do Rio de Janeiro e Porto Alegre^{71,72}. No município de São Paulo, Focaccia et al.¹⁶, em 1998, estimam a soroprevalência de 5,94% em indivíduos maiores de 2 anos e uma tendência maior de disseminação do vírus entre a população de 15 e 17 anos.

Para todas as regiões do Brasil verifica-se um aumento da positividade do anti-HBc total com a idade. Segundo o Inquérito Nacional de 2010, o percentil de expostos ao vírus foi de 1,1%, na faixa etária de 10 a 19 anos e de 11,6%, no grupo de 20 a 69 anos^{3,14}. A prevalência de AgHBs na faixa etária de 10 a 19 anos foi de 0,055% e no grupo de 20 a 69 anos, de 0,6%. Esse Inquérito mostra uma prevalência 10 vezes maior entre 20 e 39 anos de idade.

Embora a infecção aguda pelo vírus da hepatite B seja menos comum na criança que no adulto, sabe-se que a probabilidade de se tornar crônica é inversamente proporcional à idade de aquisição do vírus e o risco de desenvolver a doença aguda icterica aumenta com a idade do paciente^{1,2}.

As infecções causadas pelo vírus da Hepatite B são habitualmente anictéricas e somente 30% dos indivíduos apresentam a forma icterica da doença. Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos adultos infectados cronificam. Quando a transmissão é vertical, o risco de cronificação dos recém-nascidos, de gestantes com evidências de replicação viral, é cerca de 70 a 90%. Nos casos de baixa replicação, cerca de 10 a 40% cronificam. Aproximadamente 70 a 90% das infecções, adquiridas em menores de 5 anos, cronificam e 20 a 25%, com evidências de replicação viral, evoluem para cirrose⁴.

Há poucos estudos epidemiológicos sobre hepatite B no Brasil e, em geral, são feitos em grupos populacionais pequenos, com pouca representatividade, e em grupos específicos, como trabalhadores do serviço hospitalar^{73,74}, anestesiológicos⁷⁵, profissionais de laboratório⁷⁶, parturientes⁷⁷, grupos

indígenas^{78,79}, afro-descendentes⁸⁰ e portadores do vírus da Imunodeficiência Adquirida⁸¹.

É muito importante o conhecimento do profissional de saúde sobre a doença, desde a epidemiologia, vias de transmissão, diagnóstico e tratamento para prevenção. Conceição et al.⁸², em 2009, estudando o conhecimento de obstetras cadastrados na Sociedade de Ginecologia da Bahia, verificam que 90,3% reconhecem a transmissibilidade do vírus da hepatite B; 81,7% solicitam algum exame para a detecção de hepatite B durante o seguimento de suas pacientes; 66% referem ser o AgHBs o marcador sorológico mais adequado para avaliar a presença de infecção pelo vírus e 13% indicam, de modo sistemático, a vacina contra hepatite B e a administração de imunoglobulina em até 12 horas de vida do recém-nascido de mães infectadas.

A vacinação contra o vírus da hepatite B é a maneira mais eficaz na prevenção de infecção, sendo muito eficaz com 90 a 95 % de resposta vacinal^{1,83}. Vários estudos já demonstram o benefício da vacinação em neonatos e adolescentes^{84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102}.

Hepatite C

O vírus da Hepatite C (VHC) pertence ao gênero Hepacivírus da família Flaviridae e seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA. Os genótipos mais freqüentes no Brasil são 1, 2 e 3^{1,103}.

Em crianças, até 1992, a principal via de transmissão da hepatite C era a parenteral e, após este período, devido à introdução dos métodos diagnósticos,

a vertical predomina. Em percentual significativo de casos, não é possível identificar a via de aquisição viral^{2,5}. O foco da promoção à saúde deve estar voltado para os jovens que expõem ao risco de transmissão por meio do uso compartilhado de droga (seringa e agulhas), da prática freqüente de tatuagens e colocação de *piercings*, sem atenção à esterilização ou ao uso de materiais descartáveis^{2,104,105,106,107,108,109,110}. Um estudo feito na Venezuela¹¹¹, em 2007, mostra que não é encontrada uma prevalência maior de infecção com o VHC na população de risco. O foco da promoção à saúde também deve estar voltado para adultos acima de 45 anos, que tiveram sua exposição relacionada à transfusões de sangue efetuadas antes de 1993, ao uso de drogas injetáveis ou à realização de procedimentos hospitalares⁵. A transmissão sexual é pouco freqüente, com menos de 3% em parceiros estáveis e, ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e sem uso de preservativos^{2,105,112,113,114,115,116}. A transmissão vertical do vírus é rara quando comparada ao da hepatite B^{105,117}. No Japão, 2 a 5% de bebês, nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite C tornam-se infectados¹¹⁷. No Egito¹¹⁸, em 2009, em crianças nascidas de mães infectadas, encontra-se uma prevalência de HCV-RNA positivos de 4,6% e 2,4%, após 1 e 2 anos de idade, respectivamente. No sul do Brasil¹¹⁹, em 2004, é descrita uma prevalência de 5,56% (1/18), para transmissão vertical.

Já se demonstrou que gestantes com carga viral elevada ou co-infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) apresentam maior risco de transmissão do vírus para o recém-nascido¹⁰⁵. Revisão sistemática de um

grande número de estudos publicados entre 1992 e 2000 mostra que a taxa de transmissão perinatal em coinfectados é de 19,4%¹²³. Resti¹²², em 1999, em Florença, Itália, demonstra que a taxa de transmissão do vírus é de 5% quando a mãe é anti-HCV positivo e anti-HIV negativo e, quando coinfectada com HIV, é de 3 a 5 vezes maior.

Apesar da Hepatite C ser considerada endemia mundial, existe um elevado grau de variação geográfica de sua distribuição^{123,124}. A Organização Mundial de Saúde considera endemicidade intermediária, para Hepatite C, quando a prevalência da infecção está situada entre 2,5 e 10%¹²⁵.

Os países com alta endemicidade estão localizados na África e Ásia e as regiões com as mais baixas taxas incluem nações industrializadas na América do Norte, Europa Ocidental, Norte da Europa e Austrália. Níveis de baixas taxas de soroprevalência incluem Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%). Já os Estados Unidos (1,8%), Japão (1,5-2,3%) e Itália (2,2%) são de média endemicidade. Entre os países em desenvolvimento mais populosos está a China, com 3,2% de soroprevalência; Índia, com 0,9%; Indonésia, com 2,1%. Ressalte-se que esses dados foram obtidos através de pesquisa realizada em doadores de sangue, o que pode não refletir de forma acurada, a verdadeira prevalência de infectados, por se tratar de uma população com características específicas. No Paquistão, a taxa varia entre 2,4% e 6,5% e no Egito é de 22%^{123,124}.

A prevalência em crianças e adolescentes menores de 15 anos, na Arábia Saudita¹²⁶, em 2009, é de 0,012%; em Guadalajara¹²⁷, em 2001, de 0,7%; em

Madri¹²⁸, em 1996, de 0,36%; no Cairo¹²⁹, em 2007, de 2,02% entre 1 e 9 anos; em Taiwan¹³⁰, em 2008, de 0,3%, dos 6 a 13 anos, nas que viviam em áreas aborígenes.

No Brasil, o resultado global da prevalência para o marcador anti-HCV referente ao conjunto das capitais em 2010 foi de 1,38%. O percentual de adolescentes expostos ao VHC, entre 10 e 19 anos, foi de 0,75% e de 1,56%, de 20 a 69 anos. Assim, constatou-se que a endemicidade da infecção pelo VHC é baixa, diferentemente dos parâmetros da Organização Mundial de Saúde, que considera o País como intermediária^{3,4,14}. As mais elevadas taxas de detecção de infecção pelo VHC por 100 000 habitantes, em 2010, estão nas regiões Sudeste (7,2) e Sul (6,8)^{3,14}. Reis et al.¹³¹, em 2008, avaliam a prevalência de infecção em comunidades remanescentes de quilombos, existentes no Estado de Mato Grosso do Sul, no Brasil Central, de 0,2%. Souto et al.¹³², em 1996, encontram 9% de anti-HCV positivos em indivíduos de 2 a 63 anos de idade, numa pequena vila da região Amazônica, Estado do Mato Grosso e Focaccia et al.¹⁶, em 1998, no município de São Paulo, aponta 1,42% em indivíduos maiores de 2 anos, com um pico de 3,80% entre 50 e 59 anos.

A Hepatite aguda pelo VHC é muito rara na infância¹⁴. A forma predominante de Hepatite C é a crônica, em qualquer faixa etária, e ocorre em 70 a 85% dos casos¹³³, sendo que, em média, um quarto a um terço deles pode evoluir com quadro histológico grave, no período igual ou superior a 20 anos^{4,103,105,134}. É responsável por 70% das hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose hepática em fase terminal e 60% dos casos de hepatocarcinoma³. O

quadro clínico, bioquímico e histológico da infecção, na faixa pediátrica, é muito leve e poucos especialmente aqueles infectados no período perinatal, clareiam o vírus (6%)¹³⁴. Em adultos a infecção crônica em geral é oligo ou assintomática. A hepatite aguda não é frequente e a vigilância em âmbito nacional é difícil, pois não há marcador sorológico que detecte infecção aguda².

O conhecimento da prevalência das hepatites numa comunidade é sempre necessário, para que possam ser delimitadas as prioridades sanitárias e elaborados planos de prevenção e controle, que respondam a uma situação existente.

A cidade de Santos, em São Paulo, tem a maioria dos estudos de soroprevalência das hepatites feita em amostras populacionais não representativas^{135,136}, ou em adultos com maior risco para adquirir a doença^{137,138}. Um estudo realizado nesta cidade, durante três períodos (I= 1992 a 1993, II= 1994 a 1996 e III= 1999), em adultos com comportamento de risco para transmissão do HIV e usuários de drogas injetáveis, constata-se uma soroprevalência de hepatite B de 75, 71 e 51% e de hepatite C de 75, 77 e 44% respectivamente¹³⁷. Em 2004, na cidade de Santos, indivíduos adultos infectados com HIV a soroprevalência de hepatite C é de 36,2%¹³⁸. Em 2008, em 98 amostras de sangue de estudantes de 4 a 14 anos na rede municipal de Santos, a prevalência de anti-HBc é de 2,8%, de AgHBs, 1,3% e de anti-HCV, 2,8%¹³⁵. O anti-HAV é positivo em 21% de 82 amostras analisadas¹³⁶.

Santos é a maior cidade do litoral paulista, com uma área de 280.300 Km², uma das mais antigas do país, importante polo turístico e com o mais

movimentado porto da América Latina, o qual é o principal responsável pela dinâmica econômica da cidade, ao lado do turismo, da pesca e do comércio¹³⁹. É a sede da Região Metropolitana da Baixada Santista e uma das mais ricas do país, com Produto Interno Bruto (PIB) de R\$ 19 704,88 bilhões¹³⁹. O Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) 2000 posicionou a cidade de Santos em 6º lugar na lista dos municípios brasileiros por Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e 3º lugar na lista dos municípios de São Paulo¹⁴⁰. O clima da cidade é tropical litorâneo úmido e a vegetação é a Mata Atlântica. Sua densidade demográfica é de 1 492,6 hab./Km². Limita-se ao Norte com Salesópolis, Biritiba-mirim, Mogi das Cruzes e Santo André; a oeste, com Cubatão e São Vicente; a leste, com Bertioga; ao sul, com Guarujá e o Oceano Atlântico¹³⁹.

A população jovem de Santos tem cerca de 97820 crianças e adolescentes com idades entre 0 a 19 anos, correspondendo a 23,4% dos 419400 habitantes do município. Desta população, 21289 (5,1%) tem entre zero e 4 anos; 22529 (5,4%) de 5 a 9 anos; 26442 (6,3%) de 10 a 14 anos e 27569 (6,6%) de 15 a 19 anos¹⁴⁰. A cidade possui quase meio milhão de habitantes e recursos de assistência médica centrados no Serviço Único de Saúde e Convênios e não possui uma avaliação representativa sobre a prevalência de anticorpos contra hepatites A, B e C, em crianças e adolescentes.

Há quase cinco décadas, o uso de gotas de sangue em papel de filtro se tornou de muito interesse em diversas áreas de pesquisas e aplicações clínicas, para estudos de prevalência, epidemias, seguimento de infecções crônicas,

monitoramento e diagnóstico de infecções virais^{141,142,143,144}. A obtenção de amostras de sangue capilar, pela coleta de polpa digital, com gotas de sangue em papel de filtro para testes sorológicos facilita a coleta, o transporte e o armazenamento das amostras¹⁴⁵ e os resultados obtidos são comparáveis em termos de sensibilidade e especificidade, à utilização de soro ou plasma¹⁴⁶. Os dados na literatura já demonstram uma validação desses testes para hepatite A. Almeida et al.¹⁴⁷, em 1999, avaliam a coleta de sangue em papel de filtro para a detecção de anticorpos contra o vírus em 718 indivíduos em uma pequena área no estado do Rio de Janeiro. Os exames são realizados por duas técnicas diferentes, método ELISA, para o grupo total de estudo, e Ensaio de Micropartículas Enzima Imune (MEIA) para uma sub-amostra de 59 indivíduos. Pelo método ELISA, a sensibilidade e especificidade são de 89,6% e 97,5% respectivamente e são encontrados resultados semelhantes nos eluatos por MEIA. Desbois et al.¹⁴⁸, em 2009, detectam, pelo mesmo método, utilizando 68 amostras, o anti-HAV total e 64 para anti-HAV IgM, no Hospital Paul Brousse, Villejuif, França. A sensibilidade e a especificidade dos ensaios sorológicos foram de 100%, independente da temperatura e do tempo de armazenamento. Estes testes já vêm sendo empregados para estimar a soroprevalência de anti-HAV em Inquéritos epidemiológicos, como no estudo de Braga et al.¹⁴⁹, em 2008, com o objetivo de estimar áreas de risco para ocorrência de hepatite A, na região carente de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, em estudo transversal coletando amostras de 1298 crianças, de um a dez anos.

Vários trabalhos vem sendo realizados com o objetivo de se avaliar a eficácia do emprego da coleta de sangue em papel de filtro, para detecção dos marcadores sorológicos para hepatite B. Villar et al.¹⁵⁰, em 2011, detectam os marcadores anti-HBc, anti-HBs e AgHBS, pelo método ELISA, utilizando amostras de sangue colhidas em papel de filtro, cujos resultados mostram sensibilidade de 90,5%, 78% e 97,6% e especificidade de 92,6%, 97,3% e 96,7%, respectivamente. Referem que, se estocados na temperatura de -20°C , os resultados são mais consistentes. Há muitos anos, a coleta de sangue em papel de filtro vem sendo utilizada para pesquisas epidemiológicas para hepatite B¹⁵¹. Forbi et al.¹⁵², em 2010, numa nação hiperendêmica como a Nigéria, utilizando 300 amostras de sangue colhidas em papel de filtro, mostram uma sensibilidade e especificidade de 78,6% e 88,6%, respectivamente, para o AgHBs, mas relatam que se utilizassem um melhor tipo de papel de filtro talvez conseguissem resultados melhores. Durgadevi et al.¹⁵³, entre 2010 e 2011 diagnosticam a infecção pelo vírus da hepatite B utilizando papel de filtro e sangue coletado de casos suspeitos de doença hepática, atendidos num hospital de ensino em Puducherry, Índia, com resultados comparáveis. Halfon et al.¹⁵⁴, em 2012, mostram a eficácia do uso do papel de filtro, na detecção do anti-Hbc e AgHBs utilizando amostras obtidas por punção digital e punção venosa clássica. Na literatura, há mais de uma década, já se encontram estudos de prevalência para algum marcador sorológico para hepatite B, utilizando papel de filtro^{155,156}.

Quanto ao vírus da hepatite C, algumas referências avaliam o uso de papel de filtro como um método alternativo, comparando-o com o uso convencional via coleta por punção venosa^{157,158}. Assim, Parker et al.¹⁵⁹, em 1997; Toledo et al.¹⁶⁰, em 2005; Tuailon et al.¹⁶¹, em 2010; Eng Lee et al.¹⁶², em 2011 mostram especificidade e sensibilidade similares à metodologia convencional. Bennett et al.¹⁶³, em 2012, avaliam a detecção do RNA do vírus da hepatite C, pelo método de coleta de sangue em papel de filtro, com sensibilidade de 100% e especificidade de 95,8%. Um estudo realizado no Centro de Especialidade em Virologia do oeste da Escócia¹⁶⁴, entre 2009 e 2010, foi encontrada sensibilidade e a especificidade de 100%, utilizando papel de filtro para testar anti-HCV de amostras colhidas por punção capilar.

Propusemos identificar aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites A, B e C, em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal de ensino na cidade de Santos, usando coleta de sangue através de papel de filtro.

OBJETIVOS

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral:

Conhecer a prevalência de marcadores sorológicos dos vírus das hepatites A, B e C, em crianças e adolescentes matriculadas em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal da cidade de Santos.

2.2- Objetivos específicos:

2.2.1- Verificar a prevalência dos anticorpos anti-HAV IgG e IgM,

surpreendendo os casos de infecção aguda subclínica pelo vírus da hepatite A, dos anticorpos anti-HBc IgG, antiHBs e antígeno HBs, e do anticorpo anti-HCV em crianças e adolescentes matriculadas na rede municipal de ensino da cidade, de acordo com a faixa etária e o nível socioeconômico.

2.2.2- Conhecer aspectos moleculares do vírus da hepatite B e C, nos casos com sorologias positivas.

2.2.3 - Estudar o modo de aquisição nos casos positivos de hepatite B e C.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3- CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo transversal realizado no período de 28 de junho a 14 de dezembro de 2007, quando foram coletadas 4680 amostras de sangue, através de punção capilar, e, ao mesmo tempo, aplicado um questionário (anexos A e B) aos familiares de crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal, distribuídas em várias regiões da cidade de Santos.

Critérios de exclusão:

1. Alunos que não compareceram após três chamadas para participar do estudo
2. Alunos que não trouxeram a carteira de vacina para a análise dos marcadores sorológicos anti-HAV IgG (n=374)
3. Alunos que receberam a vacina contra a hepatite A (n=57), quanto à avaliação de anticorpos anti-HAV
4. Alunos menores de 15 meses com sorologia reagente para anti-HAV IgG (n=0)

3.1- Método

3.1.1 Cálculo da amostra:

O programa utilizado foi Epi Info versão 6 (novembro de 1996). Foi calculada uma frequência esperada de 1%, erro aceitável de 0,5% e nível de confiança de 95%.

O cálculo da amostra foi aplicado em 29.589 alunos matriculados na rede municipal de Santos (anexo D), sendo 2050 de creche, 6079 de ensino infantil, 16026 de ensino fundamental de 1ª a 4ª séries, 5434 de adolescentes de 5ª a 8ª séries. A amostra total obtida foi de 4680 alunos, sendo 880, 1220, 1390, 1190 respectivamente, para cada estrato de ensino. Posteriormente, a amostra foi dividida em tamanhos iguais, em cinco regiões da cidade de Santos.

Fonte: Cidade de Santos – Brasil sua localização. Flickr- Photo

- Zona Noroeste
- Orla
- Centro
- Morro
- Zona Intermediária

A escolha dessas regiões foi baseada nas diferenças socioeconômicas e prevalência das doenças existentes entre elas, cujos dados foram fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Santos (anexos E, F, G, H e I). Na região da Zona Noroeste encontra-se maior concentração de palafitas e favelas e, entre os principais problemas de saúde, estão os agravos de violência, maior mortalidade entre os adolescentes, doenças gastrintestinais, leptospirose e hepatite viral A. Na região do Morro há tráfico de drogas, doenças de veiculação hídrica. Na região do Centro, com maior número de cortiços, ocorre alto índice de doenças respiratórias, gastrintestinais, tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doenças sexualmente transmissíveis,

elevado índice de tráfico de drogas e é a região de maior mortalidade infantil. Na Zona Intermediária (região entre a Orla e o Centro), há menor incidência de tráfico de drogas, doenças transmissíveis e tuberculose. Na região da Orla predomina a classe média, com maior número de idosos, há mais doenças crônicas degenerativas, doenças respiratórias e gastrintestinais, na infância.

Em cada uma dessas regiões foram sorteadas duas creches (com exceção do Morro, em que foram sorteadas três por não atingirem o número suficiente da amostra), duas escolas do ensino infantil, duas do ensino fundamental de 1ª a 4ª séries e duas de 5ª a 8ª série (Anexos J, L, M, N, O, P, Q e R). Em cada unidade escolar, foram sorteadas as classes e o número de alunos em cada classe, sempre em tamanhos iguais, até ser atingido o número total da amostra.

3.1.2 Coleta das amostras:

O procedimento utilizado incluiu primeiramente o questionário, que foi respondido pelos pais dos alunos ou responsáveis, contendo:

- identificação do aluno
- idade e sexo
- data de nascimento
- grau de instrução e profissão dos pais
- renda familiar

- antecedentes pessoais e familiares
- ambiente físico
- vacinação (carteira de vacinação foi vistoriada)

A segunda parte do estudo incluiu a realização da coleta das amostras de sangue.

Duas auxiliares de enfermagem foram treinadas para coleta de sangue. A técnica consistiu de uma punção do dedo, com uma lanceta descartável apropriada, e após coletado, o material foi colocado em papel de filtro (Whatman-1004917) contendo 2 círculos de 2,5 cm de diâmetro e espaço suficiente para a identificação da criança. No laboratório, o papel foi eluido em tampão apropriado, para a posterior realização dos testes sorológicos, utilizando-se kits comerciais pelo método ELISA. Quando os resultados eram indeterminados e/ou reagentes, eram colhidas novas amostras de sangue venoso, em tubo com gel, sem anticoagulante e transportados no mesmo dia, sob refrigeração, ao laboratório.

Após a coleta, o papel de filtro, com identificação do aluno, permaneceu por duas horas num recipiente para secagem e armazenado a -20°C em saquinhos plásticos transparentes e fechados. O transporte para o laboratório foi feito em isopor com gelo seco.

Os exames sorológicos e moleculares foram realizados no laboratório de Hepatites do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo (Anexo C) utilizando a técnica

de ELISA para sorologia. O estudo molecular foi realizada pela técnica de reação em cadeia de polimerase “*in House*”.

Para a realização das sorologias, o papel de filtro com as amostras foi manipulado para a obtenção do eluato.

As etapas para obtenção do eluato foram:

1 – Colocação do papel de filtro, com os dois círculos de 2,5 cm de diâmetro recortados, em tubo cônicos de plástico.

2 - Adicionamos 600 microL de tampão de eluição (PBS + 0,2% Tween 20 + 5% de albumina bovina) e a seguir foi mantida na geladeira por, no mínimo, 12 hs.

3 - No dia seguinte, os tubos ficaram sob agitação por 6 horas.

4- A seguir, os discos foram retirados dos tubos e submetidos à centrifugação a 3.000 rpm por 5 minutos.

5- Os eluatos obtidos foram transferidos para tubos do tipo Eppendorf e armazenados a -20° C, até o momento da realização das sorologias.

Foram realizados marcadores sorológicos para hepatites virais A, B e C e análise molecular para as hepatites virais B e C. Para hepatite A, pesquisou-se anti-HAV IgG. Nos casos em que o IgG era positivo e nos duvidosos, realizou-se o anti-HAV IgM. Para hepatite B fizemos o AgHBs, anti-HBs e antiHBc e, para hepatite C, anti- HCV. Resultados indeterminados ou reagentes foram confirmados com a utilização de amostras de sangue obtidos pela coleta tradicional, realizada no próprio domicílio. O sangue foi colhido e encaminhado imediatamente ao Laboratório de Hepatites do Instituto Adolfo Lutz (IAL).

3.2- Marcadores Moleculares

Nos casos positivos de AgHBs, foi feita a detecção qualitativa do DNA do vírus da hepatite B, amplificando o fragmento S do vírus B pela técnica de reação da polimerase em cadeia (PCR) “*in House*”. com limite inferior de detecção: 3×10^2 cópias/mL. O método empregado foi o do “nested” PCR descrito por al Kaneko et al¹⁶⁵, em 1989. Os “primers” para a região C geram produtos de 250 pares de base (pb) segundo Kaneko et al.^{165,166}, e os da região S produtos de 450 pb segundo Sitnik et al.¹⁶⁷. Controle positivo foi soro conhecido e negativo, água.

Para casos positivos anti-HCV, foi realizada a reação qualitativa do RNA do vírus da hepatite C, amplificando-se o fragmento 5'NCR pela técnica do PCR, com limite de detecção: 10^3 cópias/mL.

Os alunos com resultados positivos, para os vírus da hepatite B e C, foram orientados a fazer acompanhamento em ambulatório de especialidade de Hepatologia.

3.3- Fluxograma

3.3.1 : Hepatite A

NR= não reagente R= reagente

3.3.2 Hepatite B

NR= Não Reagente
R= Reagente

3.3.3- Hepatite C

NR= Não reagente

R= reagente

3.4 Operacionalização:

O projeto foi apresentado aos diretores, coordenadores e professores das creches e escolas sorteadas, após aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo S), pelo Comitê de Ética da Secretaria de Saúde de Santos (Anexo T) e pela Secretaria de Educação de Santos (Anexo U). Os alunos sorteados foram convocados pela diretoria, por três vezes, por escrito, solicitando a presença dos

responsáveis, munidos da carteira de vacinação (Anexo V). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre a pesquisa (anexos X e Z) foi apresentado aos responsáveis pelas crianças e adolescentes e, após a aprovação, iniciou-se a aplicação dos dados do questionário e a coleta do sangue da polpa digital.

A terceira etapa consistiu da realização dos testes laboratoriais,

Todos os resultados foram entregues nas respectivas escolas, em envelopes fechados e com identificação, para manter o sigilo, com exceção dos resultados positivos ou duvidosos de anti-HBc, AgHBs e anti-HCV.

Nos casos de sorologias duvidosas ou positivas, para hepatite B ou C, foi realizada nova coleta, para confirmação do resultado. A amostra foi obtida a partir de sangue venoso, colocadas em tubo seco. Os membros da família das crianças, com sorologia para Hepatite B ou C positivos ou duvidosos, foram convocados e, após aprovação, foram coletadas amostras destes. Nesse caso, todos os resultados foram entregues na residência de cada aluno.

A última etapa foi o processamento e análise dos resultados.

3.5- Processamento e análise dos dados

A análise foi feita através do software STATA®, versão 9.0. As proporções foram comparadas através do teste de quiquadrado de Mantel-Haenszel e do quiquadrado de tendência, nos casos de variáveis categóricas ordinais.

Para a análise de risco, calculou-se a razão de prevalência por categoria e seu intervalo de 95% de confiança, através da regressão de Poisson. A fim de conhecer o efeito independente das variáveis, fez-se uma regressão multivariada de Poisson, com cálculo da tendência linear ou heterogeneidade, no caso de haver mais de uma categoria de risco. Contribuíram, nessa análise, 3928 indivíduos, que apresentavam dados completos. Estabeleceu-se um valor para rejeitar a hipótese de nulidade de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4- RESULTADOS

4.1- Idade :

A tabela 1 mostra a distribuição dos grupos etários da população estudada e suas medianas. A idade variou de 7 meses a 18 anos e 1 mês.

Tabela 1-Mediana de idade e intervalos interquartis nos diferentes grupos de ensino escolar

Grupo de ensino	mediana de idade em anos
Creche	2,5 (2-3,2)
Infantil	5,3 (4,5-6,1)
fundamental 1ª a 4ª	9,2 (8,2-10,2)
fundamental 5ª a 8ª	12,5 (11,5-13,8)

4.2- Moradia

4.2.1- A tabela 2 mostra a distribuição da população quanto ao numero de pessoas por cômodo, nas moradias das diferentes áreas de Santos. Em todas as áreas, na maioria das casas, o número de pessoas varia entre uma e duas por cômodo.

Tabela 2- Distribuição da população em numero e porcentagem quanto ao numero de pessoas por cômodo nas moradias das diferentes áreas

Pessoas por cômodo	Área				
	Centro	Intermediária	Morro	Orla	Zona Noroeste
	Número (%)				
0,00 a 0,99	333 (35,6)	320 (34,2)	303 (32,4)	397 (42,4)	348 (37,2)
1,00 a 1,99	482 (51,5)	446 (47,7)	508 (54,3)	411 (43,9)	479 (51,2)
2,00 a 2,99	83 (8,9)	87 (9,3)	96 (10,3)	83 (8,9)	87 (9,3)
3,00 a 3,99	18 (1,9)	32 (3,4)	14 (1,5)	28 (3,0)	8 (0,9)
4,00 a 4,99	11 (1,2)	23 (2,4)	7 (0,7)	12 (1,3)	9 (0,9)
5,00 a 5,99	5 (0,5)	14 (1,5)	4 (0,4)	4 (0,4)	2 (0,2)
6,00 ou mais	1 (0,1)	13 (1,4)	4 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,2)
Não informou	3 (0,3)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Total	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)

4.2.2- A tabela 3 mostra o numero e a porcentagem de água encanada e rede de esgoto, nas moradias dos alunos nas diferentes áreas estudadas. Na Zona Noroeste havia menos água encanada e rede de esgoto, ao contrário da região da orla.

Tabela 3- Numero e porcentagem de água encanada e rede de esgoto nas moradias dos alunos nas diferentes áreas estudadas

Área	Centro	Intermediária	Morro Número (%)	Orla	Zona Noroeste
<i>Água encanada</i>					
Sim	926 (98,9)	924 (98,7)	921 (98,4)	927 (99,0)	919 (98,2)
Não	10 (1,1)	12 (1,3)	14 (1,5)	9 (1,0)	17 (1,8)
Não sabe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)
<i>Rede de Esgoto</i>					
Sim	859 (95,6)	881 (94,1)	870 (93,0)	895 (95,6)	703 (75,1)
Não	76 (8,1)	54 (5,8)	65 (6,9)	41 (4,4)	233 (24,9)
Não sabe	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)

4.2.3- A tabela 4 mostra o numero e a porcentagem dos tipos de casas dos alunos, nas diferentes áreas estudadas. Com exceção da Orla, com maior número de apartamentos, todas as áreas apresentam uma porcentagem maior de casas feitas de bloco. A maior quantidade de casas de madeira está concentrada na Zona Noroeste, seguida pela área do Morro; casas de tijolo na área Intermediária, palafitas na Zona Noroeste e cortiço e porão na área Intermediária.

Tabela 4- Porcentagem do tipo de casa dos alunos nas diferentes áreas estudadas

Tipo de casa	Centro	Intermediária	Área	Orla	Zona Noroeste
			Morro Número (%)		
Alvenaria/bloco	384 (41,0)	299 (32,0)	467 (49,9)	279 (29,8)	440 (47,0)
Mista	30 (3,2)	23 (2,5)	28 (3,0)	16 (1,7)	9 (1,0)
Madeira	122 (13,0)	68 (7,2)	170 (18,1)	55 (5,9)	181 (19,3)
Tijolo	234 (25,0)	291 (31,1)	229 (24,5)	227 (24,3)	202 (21,6)
Apartamento	164 (17,6)	232 (24,8)	41 (4,4)	356 (38,0)	53 (5,7)
Palafita	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	49 (5,2)
Cortiço	0 (0,0)	19 (2,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)
Porão	0 (0,0)	4 (0,4)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não Informou	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Total	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)

4.3- Grau de instrução

4.3.1-A tabela 5 mostra a frequência da população estudada, quanto aos diferentes graus de instrução dos pais. Há um predomínio de primeiro grau incompleto, seguido de segundo grau completo, excluindo os que não souberam informar (n= 322).

Tabela 5- Frequência da população quanto aos diferentes graus de instrução do pai, excluindo os que não souberam informar

Instrução do pai	número	%	% acumulativa
Analfabeto	123	2,8	2,8
1º grau incompleto	1694	38,9	41,7
1º grau completo	739	16,9	58,6
2º grau incompleto	419	9,6	68,2
2º grau completo	1140	26,2	94,4
Nível superior	243	5,6	100,0
Total	4358	100,0	

4.3.2-A tabela 6 mostra a frequência da população estudada, quanto aos diferentes graus de instrução das mães. Observa-se maior

porcentagem de primeiro grau incompleto, seguido de segundo grau completo, excluindo os que não souberam informar (n=38).

Tabela 6- Frequência da população quanto aos diferentes graus de instrução da mãe, excluindo os que não souberam informar

Instrução da mãe	Número	%	% acumulativa
Analfabeta	114	2,5	2,5
1º grau incompleto	1658	35,7	38,2
1º grau completo	694	14,9	53,1
2º grau incompleto	516	11,1	64,2
2º grau completo	1443	31,1	95,3
Nível superior	217	4,7	100
Total	4642	100	

4.4- Renda familiar.

A tabela 7 mostra a porcentagem da população quanto à renda familiar, nas diferentes regiões estudadas. Observa-se que, na área do Morro, há maior número de famílias com renda inferior a dois salários mínimos e, na orla, com mais de dois salários mínimos.

Tabela 7- Numero e porcentagem da população quanto a renda familiar nas diferentes áreas estudadas

Renda familiar	Centro	Intermediária	Área		
			Morro	Orla	Zona Noroeste
			Número (%)		
01-02 SM	558 (59,6)	456 (48,7)	626 (66,9)	351 (37,5)	555 (59,3)
03-04 SM	297 (31,8)	330 (35,3)	258 (27,6)	402 (43,0)	288 (30,8)
05-10 SM	75 (8,0)	38 (14,7)	47 (5,0)	165 (17,6)	89 (9,5)
10-20 SM	5 (0,5)	12 (1,3)	4 (0,4)	17 (1,8)	4 (0,4)
Não sabe	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)
Total	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)	936 (100,0)

SM= salários mínimos

4.5- Tempo de aleitamento materno.

Quatro mil seiscentos e trinta e um informantes responderam à pergunta quanto ao aleitamento materno. A mediana do tempo de aleitamento materno (em intervalos interquartis) foi de 9 meses (4-24 meses).

4.6- Sorologias da Hepatite A

Todas as crianças menores de 15 meses não apresentaram anti-HAV IgG reagente. A prevalência geral de anti-HAV IgG reagente foi de 9,7% (413/4249 alunos) e desses, 74,7% (308/413 alunos) apresentavam anti-HAV IgM reagente, como mostra o fluxograma a seguir e a tabela 8.

Hepatite A

NR= não reagente R= reagente

Tabela 8- Prevalência geral de marcadores sorológicos anti-HAV IgG e anti-HAV IgM nos casos de anti-HAV IgG reagentes

	Número (%)	
	Anti-HAV IgG	Anti-HAV IgM
Não reagente	3836 (90,3)	105 (25,4)
Reagente	413 (9,7)	308 (74,6)
Total	4249 (100,0)	413 (100,0)

Avaliamos os sintomas e sinais das crianças ou de familiares com anti-HAV IgG e IgM reagentes. A maioria refere não ter tido nenhum sintoma e não

ter o conhecimento de já ter tido hepatite (95,6%). Naqueles com sintomas, a icterícia foi predominante (3,9%). Apenas uma criança de creche, com anti-HAV IgM reagente, ficou internada por apresentar vômitos e desidratação. Não houve nenhum caso de óbito.

A tabela 9 mostra a prevalência de anti-HAV IgG e IgM por características da população. Todas as variáveis mostraram-se estatisticamente associadas à presença de anti-HAV IgG, sendo maior entre as crianças mais velhas, nas meninas, nas que brincavam em córregos, sem esgoto em sua moradia, pais com baixa instrução, baixa renda familiar e entre aquelas que não eram moradoras da Orla da cidade (sem diferenças entre as outras áreas).

A prevalência de anti-HAV IgM, como mostra a tabela 9, não foi diferente entre as categorias, exceção feita à faixa etária (pico no primeiros anos e posterior queda) e à área da cidade (morro e Zona Noroeste mais baixos).

Tabela 9- Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti-HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG +) conforme características da população

Variável	anti-HAV IgG (N=4249)				anti-HAV IgM (N=413)			
	N	n	%	p *	N	n	%	p *
<i>Grupo de ensino</i>				<0,001†				<0,001†
Creche	835	21	2,5		21	16	76,2	
Infantil	1188	65	5,5		65	60	92,3	
Fundamental 1ª-4ª	1263	192	15,2		192	167	87,0	
Fundamental 5ª-8ª	963	135	14,0		135	63	46,7	
<i>Sexo</i>				0,039				0,855
Masculino	2119	186	8,8		186	137	73,7	
Feminino	2130	227	10,7		227	169	74,5	
<i>Brincar em córrego</i>				<0,001				0,934
Não	3990	358	9,0		358	265	74,0	
Sim	258	55	21,3		55	41	74,6	
<i>Esgoto em casa</i>				<0,001				0,847
Sim	3812	341	9,0		341	252	73,9	
Não	434	72	16,6		72	54	75	
<i>Instrução pai</i>				<0,001†				0,135†
Analfabeto	106	24	22,6		24	15	62,5	
Básico incompleto	1514	233	15,4		233	168	72,1	
Básico completo	673	57	8,5		57	45	79,0	
Médio incompleto	390	16	4,1		16	14	87,5	
Médio completo	1050	38	3,6		38	28	73,7	
Nível superior	221	7	3,8		7	5	71,4	
<i>Instrução mãe</i>				<0,001†				0,920†
Analfabeto	97	24	24,7		24	15	62,5	
Básico incompleto	1479	238	16,1		238	179	75,2	
Básico completo	626	52	8,3		52	39	75,0	
Médio incompleto	469	27	5,8		27	24	88,9	
Médio completo	1346	55	4,1		55	37	67,3	
Nível superior	197	8	4,1		8	4	50,0	
<i>Renda familiar</i>				<0,001†				0,558†
1-2 SM	2320	301	13,0		301	225	74,8	
3-4 SM	1431	95	6,6		95	70	73,7	
5 + SM	495	17	3,4		17	11	64,7	
<i>Áreas</i>				0,001				<0,001
Orla	839	49	5,8		49	36	73,5	
Centro	876	95	10,8		95	83	87,4	
Intermediária	854	90	10,5		90	74	82,2	
Morro	795	80	10,4		80	55	68,8	
Zona Noroeste	885	99	10,9		99	58	58,6	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico;
SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

A tabela 10 mostra o risco, associado a cada categoria das variáveis estudadas, para a positividade de IgG-HAV. Os maiores riscos estiveram ligados à instrução dos pais (RP=7,15 com IC95% de 3,08-16,59 para ter pai analfabeto e RP=6,09 com IC95% de 2,74-13,56 para ter mãe analfabeta) e o menor à renda familiar (RP= 0,26 com IC95% de 0,16-0,43 para os mais abastados).

A análise multivariada para positividade de anti-HVA IgG mostrou que as variáveis eram todas independentes entre si, com exceção do sexo e da área da cidade, sem significância estatística. O maior risco passou a ser entre os adolescentes: 6,11 vezes maior do que entre as crianças de creche.

Tabela 10- Análise uni e multivariada estudando o risco da presença de características da população sobre a positividade da sorologia reagente para anti-HVA IgG (N=3928).

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada (variáveis reciprocamente ajustadas)		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
<i>Grupo de ensino</i>			<0,001*			<0,001*
Creche	1,00			1,00		
Infantil	2,18	1,33-3,56		2,21	1,28-3,80	
Fundamental 1 ^a -4 ^a	6,04	3,85-9,48		5,81	3,52-9,61	
Fundamental 5 ^a -8 ^a	5,57	3,52-8,83		6,11	3,67-10,19	
<i>Sexo</i>			0,050			0,373
Masculino	1,00			1,00		
Feminino	1,21	1,00-1,47		1,10	0,89-1,35	
<i>Brincar em córrego</i>			<0,001			0,006
Não	1,00			1,00		
Sim	2,38	1,79-3,16		1,54	1,13-2,10	
<i>Esgoto em casa</i>			<0,001			0,041
Sim	1,00			1,00		
Não	1,85	1,44-2,39		1,36	1,01-1,84	
<i>Instrução pai</i>			<0,001*			<0,001*
Analfabeto	7,15	3,08-16,59		3,02	1,21-7,48	
Básico incompleto	4,86	2,29-10,30		2,35	1,05-5,26	
Básico completo	2,67	1,22-5,86		1,79	0,78-4,11	
Médio incompleto	1,30	0,53-3,15		1,05	0,42-2,66	
Médio completo	1,14	0,51-2,56		1,11	0,48-2,53	
Nível superior	1,00			1,00		
<i>Instrução mãe</i>			<0,001*			<0,001*
Analfabeto	6,09	2,74-13,56		1,80	0,74-4,38	
Básico incompleto	3,96	1,96-8,02		1,32	0,61-2,85	
Básico completo	2,05	0,97-4,31		0,87	0,39-1,94	
Médio incompleto	1,42	0,64-3,12		0,80	0,34-1,85	
Médio completo	1,01	0,48-2,11		0,67	0,31-1,45	
Nível superior	1,00			1,00		
<i>Renda familiar</i>			<0,001*			0,001*
1-2 SM	1,00			1,00		
3-4 SM	0,51	0,41-0,64		0,69	0,54-0,90	
5 + SM	0,26	0,16-0,43		0,52	0,31-0,88	
<i>Áreas</i>			0,003†			0,513†
Orla	1,00			1,00		
Centro	1,86	1,31-2,62		1,35	0,94-1,94	
Intermediária	1,80	1,27-2,56		1,33	0,92-1,93	
Morro	1,78	1,25-2,54		1,19	0,82-1,73	
Zona Noroeste	1,86	1,32-2,62		1,27	0,88-1,84	

RP – razão de prevalência; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; SM- salários mínimos; * = teste de tendência linear; † teste de heterogeneidade.

As tabelas 11, 12, 13, 14 e 15 mostram as prevalências das sorologias reagentes para anti-HAV IgG e anti-HAV IgM, de acordo com as características da população, nas diferentes áreas da cidade de Santos.

As variáveis grupo de ensino, renda familiar, instrução do pai e da mãe, mostraram-se estatisticamente associadas à presença de anti-HAV IgG, em todas as áreas da cidade. A maior prevalência foi entre as crianças mais velhas, de baixa renda familiar e de pais e mães com menor grau de instrução. Valores estatisticamente significantes, quanto à positividade para anti-HAV IgG, foram observados nas áreas da Zona Noroeste e Intermediária, em relação à presença de esgoto nas moradias e nas áreas do Centro e Intermediária quanto ao maior número de pessoas por cômodo. Todas as variáveis estudadas mostraram-se estatisticamente associadas na área Intermediária (tabela 10).

A prevalência de anti-HAV IgM não foi diferente, entre as categorias, em todas as áreas de Santos, exceção feita na Zona Noroeste quanto à faixa etária, que obteve pico no primeiros anos e posterior queda.

Tabela 11- Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti- HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG+) conforme características da população na Zona Noroeste

Variável	Anti-HAV IgG (N=885)			p*	Anti-HAV IgM (N=99)			p*
	N	n	%		N	n	%	
<i>Grupo de ensino</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,023†</i>
creche	171	4	2,3		4	3	75	
infantil	238	20	8,4		20	18	90	
fundamental 1ª a 4ª	270	27	10		27	21	77,7	
fundamental 5ª a 8ª	206	48	23,3		48	16	33,3	
<i>Rede de esgoto</i>				<i>p<0,001</i>				<i>p=0,807</i>
Sim	676	60	8,8		60	34	56,6	
Não	209	39	18,6		39	24	61,5	
<i>Pessoas/cômodo</i>				<i>p=0,057†</i>				<i>p=0,692†</i>
0,00 a 0,99	334	29	8,6		29	15	51,7	
1,00 a 1,99	455	57	12,5		57	37	64,9	
2,00 a 2,99	79	9	11,4		9	2	22,2	
3,00 a 3,99	6	1	16,6		1	1	100	
4,00 ou mais	10	3	30		3	3	100	
<i>Renda familiar</i>				<i>p=0,008†</i>				<i>p=0,879†</i>
1-2 SM	531	73	13,7		73	43	58,9	
3-4 SM	268	21	7,8		21	11	52,4	
5+ SM	86	5	5,8		5	4	80	
<i>Instrução pai</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,404†</i>
analfabeto	20	1	5		1	1	100	
1ºG incompleto	323	60	18,5		60	30	50	
1ºG completo	149	10	6,7		10	7	70	
2ºG incompleto	81	7	8,6		7	4	57,1	
2ºG completo	226	12	5,3		12	9	75	
nível superior	35	1	2,8		1	1	100	
<i>Instrução mãe</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,452†</i>
analfabeto	14	3	21,4		3	1	33,3	
1ºG incompleto	295	53	17,9		53	29	54,7	
1ºG completo	142	13	9,1		13	7	53,8	
2ºG incompleto	108	10	9,2		10	8	80	
2ºG completo	293	17	5,8		17	11	64,7	
nível superior	27	1	3,7		1	1	100	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico; SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

Tabela 12- Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti- HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG+) conforme características da população na região do Morro

Variável	Anti-HAV IgG (N=795)			p*	Anti-HAV IgM (N=80)			p*
	N	n	%		N	n	%	
<i>Grupo de ensino</i>				$p<0,001†$				$p=0,259†$
creche	170	2	1,1		2	1	50	
infantil	239	11	4,6		11	11	100	
fundamental 1ª a 4ª	250	42	16,8		42	31	73,8	
fundamental 5ª a 8ª	136	25	18,3		25	12	48	
<i>Rede de esgoto</i>				$p=0,347$				$p=0,907$
Sim	731	76	10,4		76	52	68,4	
Não	63	4	6,3		4	3	75	
<i>Pessoas/cômodo</i>				$p=0,090†$				$p=0,553†$
0,00 a 0,99	237	16	6,7		16	7	43,7	
1,00 a 1,99	445	48	10,7		48	36	75	
2,00 a 2,99	87	14	16,1		14	11	78,5	
3,00 a 3,99	12	0	0		0	0	0	
4,00 ou mais	14	2	14,3		2	1	50	
<i>Renda familiar</i>				$p=0,020†$				$p=0,692†$
1-2 SM	534	62	11,6		62	41	66,1	
3-4 SM	218	18	8,2		18	14	77,7	
5+ SM	42	0	0		0	0	0	
<i>Instrução pai</i>				$p<0,001†$				$p=0,353†$
analfabeto	27	6	22,2		6	1	16,6	
1ºG incompleto	342	46	13,4		46	32	69,5	
1ºG completo	123	10	8,1		10	8	80	
2ºG incompleto	66	2	3		2	2	100	
2ºG completo	150	5	3,3		5	4	80	
nível superior	14	2	14,3		2	2	100	
<i>Instrução mãe</i>				$p<0,001†$				$p=0,882†$
analfabeto	22	4	18,2		4	2	50	
1ºG incompleto	352	59	16,7		59	39	66,1	
1ºG completo	112	7	6,2		7	7	100	
2ºG incompleto	100	4	4		4	4	100	
2ºG completo	185	5	2,7		5	2	40	
nível superior	17	0	0		0	0	0	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico;
SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

Tabela 13- Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti- HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG+) conforme características da população na região do Centro

Variável	Anti-HAV IgG (N=876)			p*	Anti-HAV IgM (N=95)			p*
	N	n	%		N	n	%	
<i>Grupo de ensino</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,627†</i>
creche	169	10	5,9		10	9	90	
infantil	241	15	6,2		15	13	86,6	
fundamental 1ª a 4ª	264	40	15,1		40	40	100	
fundamental 5ª a 8ª	202	30	14,8		30	21	70	
<i>Rede de esgoto</i>				<i>p=0,053</i>				<i>p=0,697</i>
Sim	800	81	10,1		81	69	85,2	
Não	76	14	18,4		14	14	100	
<i>Pessoas/cômodo</i>				<i>p=0,013†</i>				<i>p=0,883†</i>
0,00 a 0,99	307	20	6,5		20	18	90	
1,00 a 1,99	455	59	12,9		59	51	86,4	
2,00 a 2,99	80	10	12,5		10	10	100	
3,00 a 3,99	17	4	23,5		4	2	50	
4,00 ou mais	14	2	14,3		2	2	100	
<i>Renda familiar</i>				<i>p=0,044†</i>				<i>p=0,980†</i>
1-2 SM	524	66	12,6		66	57	86,3	
3-4 SM	278	25	9		25	23	92	
5+ SM	74	4	5,4		4	3	75	
<i>Instrução pai</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,906†</i>
analfabeto	22	7	31,8		7	6	85,7	
1ºG incompleto	372	57	15,3		57	49	85,9	
1ºG completo	151	11	7,2		11	9	81,8	
2ºG incompleto	70	6	8,5		6	6	100	
2ºG completo	178	7	3,9		7	6	85,7	
nível superior	20	1	5		1	1	100	
<i>Instrução mãe</i>				<i>p<0,001†</i>				<i>p=0,950†</i>
analfabeto	21	6	28,5		6	4	66,6	
1ºG incompleto	369	57	15,4		57	52	91,2	
1ºG completo	134	12	8,9		12	9	75	
2ºG incompleto	78	5	6,4		5	5	100	
2ºG completo	246	13	5,3		13	11	84,6	
nível superior	25	2	8		2	2	100	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico;
SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

Tabela 14- Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti- HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG+) conforme características da população na região intermediária

Variável	Anti-HAV IgG (N=854)			p*	Anti-HAV IgM (N=90)			p*
	N	n	%		N	n	%	
<i>Grupo de ensino</i>				$p<0,001†$				$p=0,247†$
creche	155	4	2,5		4	2	50	
infantil	235	13	5,5		13	13	100	
fundamental 1ª a 4ª	246	53	21,5		53	52	98,1	
fundamental 5ª a 8ª	218	20	9,1		20	7	35	
<i>Rede de esgoto</i>				$p=0,016$				$p=0,990$
Sim	803	79	9,8		79	65	82,2	
Não	49	11	22,4		11	9	81,8	
<i>Pessoas/cômodo</i>				$p<0,001†$				$p=0,381†$
0,00 a 0,99	289	19	6,5		19	13	68,4	
1,00 a 1,99	406	39	9,6		39	30	76,9	
2,00 a 2,99	84	9	10,7		9	8	88,8	
3,00 a 3,99	27	6	22,2		6	6	100	
4,00 ou mais	46	17	36,9		17	17	100	
<i>Renda familiar</i>				$p<0,001†$				$p=0,273†$
1-2 SM	411	68	16,5		68	60	88,2	
3-4 SM	309	20	6,4		20	14	70	
5+ SM	134	2	1,5		2	0	0	
<i>Instrução pai</i>				$p<0,001†$				$p=0,261†$
analfabeto	26	8	30,7		8	6	75	
1ºG incompleto	256	40	15,6		40	37	92,5	
1ºG completo	131	18	13,7		18	15	83,3	
2ºG incompleto	86	1	1,1		1	1	100	
2ºG completo	229	8	3,5		8	4	50	
nível superior	61	2	3,2		2	0	0	
<i>Instrução mãe</i>				$p<0,001†$				$p=0,173†$
analfabeto	23	6	26,1		6	4	66,6	
1ºG incompleto	263	44	16,7		44	42	95,4	
1ºG completo	128	14	10,9		14	11	78,5	
2ºG incompleto	81	5	6,1		5	5	100	
2ºG completo	287	12	4,2		12	7	58,3	
nível superior	60	4	6,6		4	0	0	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico;
SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

Tabela 15-Prevalência da sorologia reagente para anti-HAV IgG e anti- HAV IgM (sub-amostra dos que apresentaram IgG+) conforme características da população na região da Orla

Variável	Anti-HAV IgG (N=839)			p*	Anti-HAV IgM (N=49)			p*
	N	n	%		N	n	%	
<i>Grupo de ensino</i>				$p<0,001†$				$p=0,579†$
creche	170	1	0,5		1	1	100	
infantil	235	6	2,5		6	5	83,3	
fundamental 1ª a 4ª	233	30	12,8		30	23	76,6	
fundamental 5ª a 8ª	201	12	5,9		12	7	58,3	
<i>Rede de esgoto</i>				$p=0,184$				$p=0,460$
Sim	802	45	5,6		45	32	71,1	
Não	37	4	10,8		4	4	100	
<i>Pessoas/cômodo</i>				$p=0,560†$				$p=0,853†$
0,00 a 0,99	347	15	4,3		15	11	73,3	
1,00 a 1,99	374	28	7,5		28	20	71,4	
2,00 a 2,99	75	5	6,6		5	4	80	
3,00 a 3,99	25	0	0		0	0	0	
4,00 ou mais	14	1	7,1		1	1	100	
<i>Renda familiar</i>				$p<0,001†$				$p=0,467†$
1-2 SM	320	32	10		32	26	81,2	
3-4 SM	359	11	3		11	7	63,6	
5+ SM	159	6	3,7		6	3	50	
<i>Instrução pai</i>				$p<0,001†$				$p=0,597†$
analfabeto	11	1	9,1		1	0	0	
1ºG incompleto	221	30	13,5		30	21	70	
1ºG completo	120	7	5,8		7	5	71,4	
2ºG incompleto	87	2	2,3		2	2	100	
2ºG completo	267	6	2,2		6	5	83,3	
nível superior	91	1	1,1		1	1	100	
<i>Instrução mãe</i>				$p<0,001†$				$p=0,849†$
analfabeto	17	5	29,4		5	4	80	
1ºG incompleto	200	24	12		24	16	66,6	
1ºG completo	110	6	5,4		6	5	83,3	
2ºG incompleto	102	4	3,9		4	3	75	
2ºG completo	335	8	2,4		8	6	75	
nível superior	68	1	1,4		1	1	100	

N- amostra total; n- amostra com sorologia positiva; %- prevalência de positividade no exame sorológico;
SM- salários mínimos; a incongruência de algumas somas deve-se a 'missing data'

* qui-quadrado; † qui-quadrado de tendência

4.7- Sorologia da Hepatite B

Das 4680 coletas realizadas através de sangue capilar, 4646 (99,3%) foram negativos para anti-HBc e AgHBs, 9 (0,2%) foram reagentes, sendo 6 anti-HBc isolados, 3 antiHBc e AgHBs reagentes e 25 duvidosos (0,5%). Foram coletadas novas amostras em 22/25 casos duvidosos (três se recusaram) e os resultados foram negativos para todos os marcadores de hepatite B. Os nove casos com sorologia positiva para o anti-HBc e/ou AgHBs, seis (0,1%) confirmaram o resultado, após nova coleta de sangue venoso, para anti-HBc e um (0,02%) desses seis, também foi positivo para AgHBs, como mostra o fluxograma a seguir e a tabela 16.

Resultado das sorologias da Hepatite B

NR= Não Reagente
R= Reagente

Dos seis casos com algum marcador para hepatite B positivo, quatro eram do sexo masculino e dois do feminino. A idade variou de 12 anos e 11 meses a 14 anos e 10 meses. Cinco dos seis alunos com anti-HBc reagentes apresentaram pelo menos um familiar com sorologia positiva na mesma moradia. Na avaliação da carteira de vacina dos 6 alunos com anti-HBc reagente, em três não constava terem recebido a vacina contra a hepatite B

(um deles era o que tinha AgHBs positivo) e três receberam o esquema vacinal no ano de 2002 (cinco anos antes da coleta) e tinham o anti-HBs acima de 10 mUI/mL.

Tabela 16- Resultados das coletas de amostras de sangue venoso e o estudo familiar dos casos que obtiveram sorologias reagentes dos marcadores da hepatite B com amostras de punção capilar

Nº	Idade (anos)	sexo	anti-HBc	AgHBs	DNA HBV	anti-HBs (mUI/mL)	vacinação (doses)	Estudo anti-HBc/AgHBs/DNA HBV	familiar
1	14,5	M	R	NR	ND	285,4		3 pai: recusou mãe: R/NR/ND irmã: NR/NR/ND irmã: recusou	
2	14,1	M	R	NR	ND	531,4		3 avó: NR/NR/ND mãe: NR/NR/ND 2 irmãos: NR/NR/ND	
3	14,9	F	R	NR	ND	>1000	não consta	mãe: R/NR/ND 4 irmãos: NR/NR/ND	
4	15,0	F	NR	NR	ND	31,7	não trouxe	pai: R/NR/ND mãe: NR/NR/ND 2 irmãos: NR/NR/ND sobrinha: NR/NR/ND	
5	10,1	M	NR	NR	NF	78,2		3 pai: NR/NR/NF mãe: NR/NR/NF	
6	2,3	M	NR	NR	NF	79,1		3 mãe: NR/NR/NF avô: NR/NR/NF avó: NR/NR/NF 2 tios: NR/NR/NF	
7	12,1	M	R	NR	ND	101,5		3 pai: R/NR/ND mãe: R/ R/ND	
8	13,3	F	R	NR	ND	12,9	não consta	pai: R/ R/ND mãe: R/NR/ND irmão: R/ R/ND	
9	14,5	M	R	R	ND	24,23	não consta	pai: R/ R/ND mãe: R/NR/ND irmã: R/NR/ND	

M= masculino; F= feminino; R= reagente; NR= não reagente; ND= não detectado; NF= não foi realizado

Das 4680 coletas de sangue analisadas, somente cinco apresentaram anti-HBs menor que 10 mUI/mL, com idade maior de 10 anos e meio. Destes cinco, um não trouxe a carteira de vacina, não sendo possível saber se foi vacinado, três apresentaram esquema vacinal adequado e um caso não constava a vacina contra hepatite B. Ausência de vacinação contra hepatite B foi observado em 116 casos (2,7%) de 4306 que trouxeram a carteira.

4.8- Sorologia da Hepatite C

Tivemos apenas dois casos anti-HCV positivos (0,04%) de 4680 amostras colhidas por punção digital, como mostra o fluxograma abaixo. Após nova coleta, em tubo seco, o resultado dos alunos e familiares foi:

Resultado das sorologias da Hepatite C

- 1- Uma criança, o anti-HCV foi negativo e um familiar tinha anti-HCV reagente com PCR-HCV não detectado.
- 2- No outro aluno, a sorologia para anti-HCV foi reagente (0,02%) e o PCR-HCV não detectado. Trata-se de uma adolescente de 11 anos e 3 meses, que já estava em tratamento para hepatite crônica C, por ocasião da coleta. A mãe tinha sorologia para hepatite C positiva e PCR-RNA do vírus C não detectado.

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO.

A amostragem desse estudo foi probabilística, garantindo a sua representatividade e mantendo as proporções por faixa etária segundo os dados censitários.

Após esclarecimento da pesquisa, houve boa aceitação e colaboração das diretoras, coordenadoras e professoras, na convocação dos alunos, bem como no preenchimento dos formulários, na coleta de sangue. Também foi positiva a participação dos alunos, juntamente com seus pais ou responsáveis, em toda a pesquisa.

A coleta de amostras de sangue, utilizando papel de filtro para testes sorológicos, oferece excelente oportunidade para estudos epidemiológicos por facilitar a coleta, o transporte e o armazenamento das amostras e também pelos resultados obtidos serem comparáveis, em termos de sensibilidade e especificidade, à utilização de soro ou plasma.

A presença do anti-HAV IgG indica uma exposição prévia ao vírus ou vacinação. A sua determinação permite avaliar o estado de imunidade dessa população de crianças e adolescentes não vacinada contra o vírus da hepatite A, indicando infecção natural.

A prevalência geral de anti-HAV IgG de 9,7%, em nosso estudo, foi mais baixa, comparando com outras regiões do Brasil, que é de 39,5% no conjunto de capitais, na faixa etária de 5 a 19 anos, sendo a mais baixa no Sul, com

18,9% entre 5 a 9 anos e 34,5% entre 10 a 19 anos de idade^{3,13}. Outros estudos realizados no Brasil, na faixa etária pediátrica, mostraram uma prevalência maior que variou de 32,3% na região Centro-Oeste¹⁶⁸, em 2008, a 60%, na região de Lábrea, na Amazônia Ocidental Brasileira¹⁶⁹, em 2009, em menores de 10 anos. Nessa mesma faixa etária, na área norte do Rio de Janeiro¹⁷⁰ em 2002, a prevalência é de 57,4%; na região de Vila Velha, Espírito Santo¹⁷¹, em 2005, de 38,6% em crianças do ensino fundamental e, em ambulatório da Universidade Federal de São Paulo¹⁷², em 2006, de 54,2% entre 10,4 a 19,9 anos.

Comparando dados mundiais, a prevalência variou dependendo da localização^{8,9,10,11,12,173,174,175,176}, sendo rara com 1,68% no Japão¹¹, em 2003, em indivíduos abaixo de 44 anos, podendo chegar a 80% na Turquia¹⁷⁶, em 2008, em crianças abaixo de 9 anos.

Observamos que o anti-HAV IgG foi mais prevalente no sexo feminino, o que não é relatado na maioria dos dados da literatura. Na Mongólia¹⁷⁷, em 2009, dados mostram maior prevalência no sexo feminino em escolares de 7 a 12 anos. Na região do semiárido do Estado da Bahia, no povoado de Cavunge¹⁷⁸, em 2006; na região Amazônica Ocidental Brasileira¹⁶⁸, em 2009; no município de Peixoto de Azevedo, norte de Mato Grosso¹⁷⁹, em 2002, em escolares menores de 10 anos e em Marrocos¹², em 2009, em crianças entre 6 meses e 14 anos, dados semelhantes entre os sexos.

A positividade do anti-HAV IgG nas diferentes áreas da cidade de Santos variou e foi maior naquelas com renda familiar mais baixa e nas moradias sem

rede de esgoto. Houve uma correlação estatística significativa entre esse marcador sorológico com o menor grau de instrução dos pais e com o hábito de brincar em córrego perto de casa. Essa forte relação entre a positividade do anti-HAV IgG e condições socioeconômicas baixas é semelhante na maioria dos estudos do Brasil e do mundo, mostrando, assim, uma concordância com os dados da literatura. Pinho et al.⁵, em 1998, demonstram em doadores adultos jovens (idade entre 18 a 30 anos), em Campinas, uma prevalência de anti-HAV IgG no grupo de baixo e alto nível socioeconômico de 95% e 19,6% respectivamente. Ferreira et al.⁶, em 1996, avaliando a relação entre a positividade do anti-VHA IgG e o nível socioeconômico em Porto Alegre, encontram 51% para o grupo de menor renda e 11% para o de maior. Moisseeva et al.¹⁸⁰, em 2008, em Kiev, Ucrânia, encontram uma soropositividade duas vezes maior (11,1% e 6,3% baixo e alto nível socioeconômico, respectivamente) em crianças de 5 a 11 anos de idade, no grupo de baixo nível socioeconômico. Salama et al.¹⁸¹, em 2007, no Cairo, mostram uma soropositividade em crianças e adolescentes de 3 a 18 anos de idade significativamente maior no grupo de baixo nível socioeconômico (90%), comparada com o de alto nível (50%). Al Faleh et al.¹⁸², em 2008, na Arábia Saudita, demonstram que a prevalência vai diminuindo de acordo com o maior nível socioeconômico, em estudantes entre 16 e 18 anos (36,6%, 16,6%, 9,6% e 5,9% para as classes baixa, média baixa, média alta e alta, respectivamente).

Zago-Gomes et al.¹⁷¹, em 2005, em Vila Velha, Espírito Santo, mostram que a presença de anti-HAV IgG esteve presente na população com menor

acesso à água filtrada, à rede de esgoto, com hábitos de nadar em rios ou mar e ao maior número de pessoas morando no mesmo cômodo. Braga et al.¹⁶⁹, em 2009, na região da Amazônia Ocidental Brasileira, associam, também, ao maior número de pessoas na família. Luiz et al.¹⁸³, em 2003, no Rio de Janeiro, demonstram que é fator importante a relação entre a prevalência de anti-HAV com acesso à água e ao canal de esgoto, nas proximidades da moradia. Michos et al.¹⁸⁴, em 2008, na Grécia, mostram a forte relação entre a positividade para hepatite A com o baixo nível de educação dos pais, maior número de pessoas por cômodo, baixo acesso à água, em crianças com média de 9 anos. Kaya et al.¹⁸⁵, em 2007, na Turquia, também verificam essa correlação em crianças entre 6 meses e 18 anos, como também Bouskraoui et al.¹³, em 2009, em Marrocos, com o baixo nível de educação dos pais.

Observamos, do mesmo modo, que na maioria dos dados da literatura, há um aumento da prevalência do anti-HAV IgG reagente com a idade, indicando uma mudança no perfil epidemiológico da hepatite A, ficando expostos também, em nosso meio, um maior número de adolescentes com alto risco de infecção, principalmente aqueles que possuem condições socioeconômicas mais elevadas. Dinelli et al.¹⁷², em 2006, no ambulatório da Universidade Federal de São Paulo, referem que a prevalência de anti-HAV foi maior no grupo de adolescentes de 15 a 19 anos (64%) comparando com os de 10 a 14 anos (46%). Clemens et al.¹⁵, em 2000, mostram o aumento da prevalência de anticorpos por idade, nas quatro regiões brasileiras (35,1%, 53,9%, 60,7%, 72,9%, 85,9%, 95,3% nas faixas etárias entre 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-30,

31-40 anos, respectivamente), com exceção da região Norte, onde já se observou alta porcentagem na infância. Gaze et al.¹⁸⁶, em 2002, em Macaé, mostram a tendência de aumento da soroprevalência com a idade (65,6%, 79,7%, 88,5% e 96,2% nas crianças entre 1 e 10 anos, nos adolescentes, nos adultos jovens e nos maiores de 40 anos respectivamente); Almeida et al.¹⁷⁸, em 2006, no povoado de Cavunge, Bahia, também verificam que a distribuição das soroprevalências para hepatite A evidencia uma curva etária ascendente (15,9%, 60,8%, 86,0%, 95,5%, 97,5%, 98,5% e 100% nas idades entre 0-4, 5-10, 11-20, 21-30, 31-50, 51-70 e maiores de 70 anos).

Em outras regiões do mundo, dados da literatura também mostram aumento da prevalência do anti-HAV IgG com a idade. Sac et al.¹⁸⁷, em 2009, na província de Ancara, Turquia, mostram que a positividade do anti-HAV IgG foi mais significativa em adolescentes entre 11 e 15 anos (69,4%) do que entre 6 e 10 anos (48,9%); Antunes et al.¹⁰, em 2003, em Portugal, verificam uma porcentagem de 1,6% em crianças até 5 anos, 3,9% aos 8 anos e 32,5% aos 14 anos; Moisseeva et al.¹⁸⁰, em 2008, em Kiev, Ucrânia, relatam que a soropositividade aumentou com a idade, de 9,2%, entre de 2 a 5 anos, para 81,7%, entre pessoas acima de 50 anos.

Observamos, durante a realização do estudo, um surto de infecção aguda pelo vírus da hepatite A, sem que as crianças tivessem muita sintomatologia, evidenciada pela positividade do anti-HAV IgM. A prevalência de anti-HAV IgM, não mostrou diferença entre as diferentes categorias, exceção feita à faixa etária e às regiões da cidade, sendo que as mais atingidas foram as dos grupos

de ensino Infantil e Fundamental de 1ª a 4ª séries. Esses resultados mostram, apesar do surto, uma mudança no perfil epidemiológico da hepatite A e traduzem uma melhoria nas condições socioeconômicas da população estudada. Almeida et al.¹⁸⁸, em 2002, discutem essa mudança no perfil epidemiológico com as melhorias das condições socioeconômicas em Duque de Caxias, em indivíduos de 1 a 83 anos. Vitral et al.¹⁸⁹, em 2008, mostram, em revisão da literatura sobre a epidemiologia da hepatite A no Brasil, que tem havido um declínio na circulação desse vírus em todas as regiões do Brasil, nas ultimas duas décadas, ao mesmo tempo em que tem havido uma melhoria nas condições socioeconômicas da população. O declínio da positividade da hepatite A no mundo reflete a melhoria nas condições socioeconômicas nas diversas regiões do mundo^{11,190,191,192}.

Como relatado anteriormente, a maioria das crianças com anti-HAV IgM reagente não apresentou nenhuma sintomatologia e esses dados são concordantes com a literatura. Vitral et al.¹⁹³, em 2006, demonstram, numa revisão entre 1980 e 2002, no Brasil, que muito frequentemente a infecção pelo vírus da hepatite A é assintomática ou com poucos achados clínicos nas crianças e que os sintomas aumentam com a idade. Moraes et al.¹⁹⁴, em 2006, verificam que, de 38 crianças de um mês a 10 anos, atendidas em um hospital público no centro do Rio de Janeiro, apresentando anti-HAV IgM positivo 30 (79%) eram assintomáticas.

A alta proporção de casos assintomáticos nas faixas etárias mais baixas, provavelmente, dificulta a estimativa da magnitude dos eventos e a decisão a

respeito de medidas de intervenção em tempo hábil a fim de impedir a difusão de epidemias e atingir, assim, idades mais avançadas.

Verificou-se que as poucas crianças que tiveram sintomas apresentaram icterícia e colúria. Estudos mostram que as crianças com hepatite A aguda tendem a apresentar sintomas gastrintestinais inespecíficos e que mais raramente se manifestam com icterícia e colúria. Chen et al.¹⁹⁵, em 2007, em Taiwan, demonstram que os sintomas inespecíficos mais citados foram perda de apetite, mal-estar, dor abdominal, vômitos e febre e os sintomas específicos foram icterícia e colúria. Smahi et al.¹⁹⁶, em 2009, no Nordeste da Algeria, mostram que a prevalência de icterícia pós-natal foi mais relatada em crianças com anti-HAV IgM positivo (19,3%) que nas crianças sem sorologia positiva (1,7%).

A hepatite pelo vírus A é uma das causas etiológicas mais frequentes de Insuficiência Hepática Aguda em países onde a endemicidade é elevada. Ferreira et al.¹⁹⁷, em 2008, referem que 39% de crianças e adolescentes, internadas com insuficiência hepática aguda na unidade pediátrica de transplante hepático do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, apresentam anti-HAV IgM positivos. Há também relatos, na literatura, de associação da hepatite pelo vírus A com complicações hematológicas como anemia aplástica, púrpura trombocitopenica, síndrome hemofagocítica vírus associada¹⁹⁸.

A permanência de adultos suscetíveis ao vírus da hepatite A, como já descrito, indica melhoria nas condições sócio-ambientais, mas possibilita a

ocorrência de casos agudos da doença em idade adulta, com possibilidade de maior gravidade. Ao mesmo tempo havendo crianças menores suscetíveis ao vírus pode-se levar a traçar estudos sobre estratégias de vacinação, pois se trata de doença comum e passível de imunização preventiva. Como há uma proporção aumentada de indivíduos suscetíveis e como os adultos podem apresentar formas mais grave da doença, sugerimos a implantação da vacinação contra hepatite A, pois sabemos que, mesmo com as melhorias nas condições socioeconômicas das populações, as epidemias e surtos continuam ocorrendo, permanecendo um grande problema de saúde pública. Villar et al.²², numa epidemia em escola pública no Rio de Janeiro, em 2002, concluem que a transmissão do vírus provavelmente foi por contato de pessoa para pessoa e referem que a investigação epidemiológica demonstrou que quase 50% dessa população era suscetível à infecção.

Os dados epidemiológicos, desde que sejam representativos, são muito importantes porque nos permitem acompanhar a tendência dessas infecções em cada localidade e nos permitem também traçar prioridades de ações de prevenção e controle. Sendo os perfis epidemiológicos tão heterogêneos, os dados devem ser de amostras representativas da população, para serem oportunos para a tomada de decisões das autoridades frente à complexidade da situação.

Pleiteamos com esses dados epidemiológicos, uma resposta das esferas governamentais, que sejam voltadas para o enfrentamento deste importante problema de saúde pública, pois eles mostram que na cidade de Santos, apesar

das melhorias socioeconômicas, ainda persiste uma boa parcela de fatores ambientais, que permanece do mesmo modo ao longo dos anos. Exemplos são as más condições de higiene e educação familiar, condições sanitárias inadequadas e esgoto inapropriado da prefeitura de Santos, inabilidade das autoridades de solucionar a falta de rede de esgoto, para a prevenção da transmissão de infecções, não somente da hepatite A, como também de outras infecções entéricas.

A prevalência de marcadores sorológicos reagentes para hepatite B (0,128%), que observamos, foi menor que em outras regiões do Brasil e no mundo. Deve ser lembrado que foram considerados positivos somente os casos que foram confirmados após nova coleta, utilizando sangue venoso. Segundo o Boletim epidemiológico de 2010¹⁴, a prevalência de anti-HBc na faixa etária de 10 a 19 anos, referente ao conjunto de capitais no Brasil, foi de 1,1% e o AgHBs foi de 0,015%, nessa mesma faixa etária. Clemens et al.¹⁵, em 2000, avaliam, em 7,9% a prevalência de anticorpos anti-HBc, em idades entre 1 e 40 anos, em quatro capitais brasileiras, onde na região Norte foi de 21,4%, no Nordeste 1,2% e nas regiões Sul 7,6% e Sudeste de 5,5%. Estudo multicêntrico realizado nas capitais do Nordeste e Centro-Oeste do Brasil¹⁹⁹, em 2009, estima prevalência em indivíduos entre 13 e 69 anos, de anti-HBc, nos não vacinados de 10% e, nos vacinados, de 4,3%. O AgHBs variou de 0,19% na região Nordeste e 0,60 no Distrito Federal. Aquino et al.²⁰⁰, no Pará, em 2008, encontram uma prevalência de AgHBs de 3,6% e anti-HBc de 37,7%, para faixa etária de 20 a 29 anos. Assis et al.²⁰², em 2004, relatam que 11,1% das

crianças de 3 a 9 anos, matriculadas em creches e escolas públicas no município de Peixoto de Azevedo já entraram em contato com o vírus da hepatite B e 1,2% eram portadoras de AgHBs. Chávez et al.²⁰¹, no período de 1997 a 2001, realizam um levantamento bibliográfico e consulta à Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina e à Fundação Nacional de Saúde, e observam que a hepatite B foi o segundo tipo de hepatite viral mais prevalente no Brasil, chegando a 25% dos casos.

Na década passada, no Brasil, dados da literatura apontam uma soroprevalência mais elevada de todos os marcadores sorológicos de hepatite B. Passos et al.²⁰³, em 1992, no município de Cássia dos Coqueiros, Estado de São Paulo, observam que a presença de anti-HBc é de 2,3% em crianças entre 1 e 5 anos, de 5,2% entre 5 e 10 anos e 5,0% entre 10 e 15 anos. Focaccia et al.¹⁶, em 1998, no município de São Paulo, verificam que o anti-HBc é de 5,94% em indivíduos maiores de 2 anos, com uma tendência maior de disseminação do vírus entre a população com idade entre 15 e 17 anos. Oselka e Kiss²⁰⁴, em 1978, em São Paulo, encontram uma prevalência de AgHBs de 1,6% em crianças menores de 12 anos moradoras em favelas, de 4% em crianças com retardo mental, institucionalizadas, indicando um maior risco de aquisição do vírus já na primeira década de vida. Nesta época, não havia esquema de vacinação contra hepatite B em postos de saúde, justificando esses números elevados de soroprevalência.

Quanto as variações da soroepidemiologia da hepatite B no mundo, Nardone et al.⁶⁹, em 2008, descrevem que em 10 países da Europa, seis

apresentavam os níveis de anti-HBc menores de 3% e, de oito países testados para AgHBs, a maior prevalência é a Romênia com 5,6%. Ali et al.²⁰⁵, em 2007, no Paquistão, verificam que a média de AgHBs na população pediátrica é de 2,4%. Alizadeh et al.²⁰⁶, em 2006, na Republica Islâmica do Irã, verificam 2,3% para AgHBs e 7,8% para anti-HBc, em indivíduos maiores de 5 anos.

Vale ressaltar a importância da vacinação, ocasionando uma queda no número de indivíduos portadores de hepatite B, na última década. Nos últimos anos, vários estudos estão voltados para se saber qual o impacto que os programas de vacinação exercem na epidemiologia da hepatite B. Sabe-se que a implantação do esquema de vacinação no Brasil foi na década de 90, o que faz pensar que este seja o motivo de não ser encontrado nenhuma criança de 0 a 10 anos com sorologia positiva em nosso estudo, sendo a grande maioria com anti- HBs acima de 10mUI/mL, e apenas cinco adolescentes com níveis abaixo de 10. Tavares-Neto et al.²⁰⁷, em 2004, no Rio Branco, Acre, encontram altas taxas de cobertura vacinal em estudo piloto de programa de vacinação. De La Hoz et al.²⁰⁸, em 2007, na Colômbia em área voltada para o Amazonas, referem uma redução de 60 a 75% da hepatite B oito anos após esquema vacinal. Salleras et al.²⁰⁹, em 2007, na Catalonia, observam uma diminuição do anti-HBc reagente após 12 anos da introdução universal da vacinação. Pitigoi et al.²¹⁰, em 2008, na Romênia, observam um acentuado declínio na incidência de hepatite B, do ano de 1989 (43/100 mil habitantes) a 2004 (8,5/100 mil habitantes). Dong et al.²¹¹, em 2009, na China, concluem que as estratégias da vacinação contra hepatite B foram um sucesso após 15 anos de sua

implantação, comparando os resultados do marcador sorológico AgHBs de 1,52% em crianças de zero a 8 anos em 2007, com a prevalência já conhecida de 5,5% nas crianças nascidas em 1992. Iarovoi et al.²¹², em 2008, na República de Moldova, mostram o impacto da vacinação contra hepatite B na redução da incidência de 80,8 por 100 mil em 1989 para 2 por 100 mil em 2006 crianças e adolescentes menores de 15 anos. Gidding et al.²¹³, em 2007, na Austrália; Davavlkham et al.²¹⁴, em 2007, na Mongólia, e Kurugol et al.²¹⁵, em 2009, na Turquia, também mostram a redução na prevalência de hepatite B após implantação do esquema vacinal.

Quanto aos três alunos que apresentaram anti-HBc reagentes e foram vacinados em 2002, podemos inferir que houve falha vacinal ou que entraram em contato anteriormente, mas clarearam o vírus.

Devido ao baixo numero de crianças com anti-HBc e AgHBs reagentes, torna-se difícil a comparação entre os grupos socioeconômicos. A associação de hepatite B com baixo nível foi publicada em vários trabalhos, em diversas áreas do mundo. Exemplificando, Alam et al.²¹⁶, em 2007, no Paquistão, demonstram uma maior prevalência de AgHBs no grupo socioeconômico baixo (33%) comparado ao de melhor nível, (19%), entre 8 e 53 anos .

Há maior prevalência no sexo masculino de marcadores sorológicos positivos para hepatite B. Provavelmente se deve à maior exposição do vírus, devido ao comportamento sexual dos adolescentes. Aquino et al.²⁰⁰, em 2008, no estado do Pará, encontram uma prevalência total de anti-HBc de 37,7% sendo que desses, 62,6% são do sexo masculino; Monsalve-Castillo et al.²¹⁷,

em 2008, numa comunidade indígena na Venezuela, de 72,9% para o sexo feminino e 81,1% para o masculino. Assis et al.²⁰², em 2004, num município da Amazônia brasileira, não encontram diferença significativa entre os sexos masculino e feminino, entre 3 a 9 anos de idade, indicando uma outra via de transmissão importante para essa faixa etária.

Na adolescência, foi encontrada uma maior prevalência do anti-HBc. Isto sugere que a atividade sexual possa ser a principal rota de transmissão desse agente. Assim, Aquino et al.²⁰⁰, em 2008, encontram uma prevalência de 0,9% de anti-HBc, em crianças de zero a 9 anos; de 6,0%, de 10 a 19 anos e de 20,8%, de 20 a 29 anos, no Pará. Clemens et al.¹⁵, em 2000, encontram nas quatro regiões do Brasil um aumento significativo de anti-HBc na adolescência, indicando que a atividade sexual é uma significativa via de transmissão desse agente, nessa população. O Inquérito Nacional revela prevalência de anti-HBc, no Brasil, 10 vezes maior na faixa etária entre 20 e 39 anos¹⁴. Al.Tawfiq et al.²¹⁸, em 2008, na Arábia Saudita, acham infecção pelo vírus da hepatite B em 49,3% de indivíduos, nas idades entre 31 e 50 anos.

Cinco dos seis alunos com sorologias reagentes para hepatite B, tinham pelo menos um familiar com um marcador positivo, sugerindo assim que o ambiente familiar possa ter contribuído para a disseminação do vírus. Dois alunos, sendo irmãos, podem caracterizar uma transmissão horizontal e interpessoal, apesar de não estar evidenciado o mecanismo de transmissão entre eles. Alguns trabalhos têm sido publicados a respeito da transmissão por contatos familiares. Tavares-Neto et al.²⁰⁷, em 2004, no Estado do Amazonas,

revelam ser o ambiente familiar um dos principais reservatórios do vírus B, mostrando uma alta prevalência de infecção pelo vírus entre irmãos (23,6%), o que caracteriza a transmissão horizontal e familiar. Salkic et al.²²⁰, em 2006, na Bósnia, revela que a porcentagem de AgHBs foi maior, entre membros de família de casos índices (12,2%), que o grupo controle (3,6%). Ucmak et al.²²¹, em 2007, na Turquia, referem haver algum marcador para o vírus B e AgHBs entre membros de família com caso índice, de 50,5% e 30,5%, respectivamente. Gupta et al.²²², em 2008, no norte da Índia, em estudo sobre transmissão horizontal em contatos domiciliares, verificam que houve um número maior de AgHBs em grupos de idade entre um e 15 anos (37%), especialmente entre irmãos (48,3%). No nosso estudo, devido ao número muito pequeno de alunos com sorologias reagentes para hepatite B, torna-se impossível determinar os mecanismos de transmissão do vírus. Vários dados da literatura estão voltados para tentativa de determinar os mecanismos de transmissão do vírus da hepatite B^{223,224,225,226}. No entanto, ainda permanece um desafio identificar com precisão as vias e modos de contágio e a sugestão de que múltiplos fatores de transmissão participam nessa infecção.

A prevalência de 0,02% de anti-VHC encontrada foi baixa e bem menor que o estimado para a população brasileira, que oscila entre 1 a 2%^{1,4}. Segundo o Boletim epidemiológico de 2011¹⁴, anti-HVC positivo na população geral do Brasil é de 1,38%, sendo 0,75% para a faixa etária entre 10 e 19 anos. No Estado do Mato Grosso do Sul¹³¹, em 2008, de 0,2 % em comunidades remanescentes de quilombos. Segundo o Relatório do Grupo de Estudo da

Sociedade Brasileira de Hepatologia, com dados oriundos do Estado do Amazonas, Bahia e Mato Grosso, o anti-HCV na população de escolares é de 0,20% e não havia nenhuma criança de creche com anti-HCV²²⁷. Focaccia et al.¹⁶, em 1998, no município de São Paulo, é de 0% em 59 crianças no grupo etário de 2 a 4 anos, de 0,93% em 108, no grupo de 5 a 9 anos e de 0% em 104 adolescentes, no grupo 10 a 14 anos.

Em 560 escolares entre 4 e 17 anos, na região de Madrid, Espanha¹²⁸, em 1996, a prevalência é de 0,36% de hepatite C. Na província de Guadalajara¹²⁷, em 2001, é de 0,7%, em 268 alunos de uma escola da 8ª série. Na Arábia Saudita¹²⁶, em 2009, é de 0,012% em crianças menores de 15 anos. No Cairo¹²⁹, em 2007, encontram 1,43% (15/1042) crianças de 1 a 9 anos com sorologia positiva para vírus da hepatite C. Em área aborígine, em Taiwan¹³⁰, em 2008, a prevalência da infecção pelo vírus C em adultos é considerada mais alta, comparada com a área urbana. Em estudo feito em crianças, entre 6 e 13 anos de idade, dessa região, a prevalência é de 0,3% (4/1176), semelhante às outras áreas urbanas, sugerindo, nesse estudo, que a alta prevalência nos adultos deva ser à exposição a um fator de risco, após a idade escolar.

Muitos estudos têm contribuído para o conhecimento do perfil da infecção pelo vírus da hepatite C, tentando elucidar os vários mecanismos de transmissão e os aspectos moleculares. Paraná et al.¹⁰⁶, em 2000, em Salvador, avaliando a frequência do genótipo e os aspectos epidemiológicos em 232 adultos portadores do vírus C, verificam que, dentre os fatores de risco

para a infecção viral, 40% tinham história de transfusão, 6% eram usuários de droga venosa, 18% inalavam cocaína, 12% tinham tatuagem, 7% eram trabalhadores da área de saúde, 2% reutilizavam seringas descartáveis, 2% tinham múltiplos fatores de risco e 23% era desconhecido. Conry-Cantilena et al.¹⁰⁷, verificam em doadores voluntários de sangue da Grande Chesapeake e Região Potomac da Cruz Vermelha Americana, que transfusão sanguínea, uso de cocaína intranasal, uso de droga intravenosa, sexo sem proteção e piercing na orelha, em homens, são fatores de risco para infecção. Alter¹¹², em 1999, mostra serem o uso de drogas ilegais e comportamento sexual de alto risco as principais vias de aquisição do vírus C, nos Estados Unidos. Plancoulaine et al.¹¹⁴, em 2008, numa vila da região delta do rio Nilo, correlacionam fortemente a soroprevalência entre parentes de primeiro grau, sugerindo transmissão viral intrafamiliar e predisposição genética para a infecção do vírus da hepatite C. Cavalheiro et al.¹¹⁶, em dois centros de referência de hepatites, na Universidade do Estado de São Paulo e no Hospital Guilherme Álvaro, em Santos, concluem que o alto grau de similaridade genômica, entre os vírus da hepatite C, suporta a hipótese de transmissão entre casais. Concluem que o uso compartilhado de utensílios de higiene pessoal sugere a possibilidade de transmissão intrafamiliar. Entretanto, Ndong-Atome et al.¹¹⁵, em 2009, na região central da África mostram que a transmissão do vírus seja possivelmente mais por uma prévia iatrogenia do que transmissão intrafamiliar ou sexual. Monsalve-Castilho et al.¹¹¹, em 2007, na Venezuela, mostram prevalência muito baixa de infecção na população de risco para adquirir a infecção.

Quanto a transmissão vertical, principal via de aquisição na infância, há muitos estudos desde que o vírus da hepatite C foi descoberto em 1989. Uma revisão sistemática da taxa de transmissão vertical, publicada entre 1992 e 2000²²⁸, mostra 1,7% de positividade na criança de mães anti-HCV positivos, independentemente do RNA-VHC, 4,3%, quando a mãe era RNA-VHC positivo, e 19,4% na coinfeção pelo vírus da imunodeficiência (HIV)²²⁹. Em nosso estudo, apenas uma criança foi positiva para hepatite C, cuja transmissão foi vertical. A literatura aponta uma prevalência alta de anti-HVC em adultos na cidade de Santos¹³⁸, e a fonte de infecção via transmissão vertical foi muito rara.

O motivo que levou a prevalência ser tão baixa de portadores de vírus da hepatite C pode levar uma dúvida a ser questionada sobre a metodologia empregada na obtenção de amostras de sangue em papel de filtro para testes sorológicos, com resultados falsos negativos. Na literatura, desde a década passada, já se encontram estudos sobre pesquisa de anticorpos para hepatite C, utilizando o papel de filtro, e também discutindo a sua eficácia, na tentativa de se obter um método alternativo para testar o anti-HCV e mostrando uma especificidade e sensibilidade similar à metodologia convencional (Parker et al.¹⁵⁷, Mc Carron et al.¹⁶³, Toledo et al.¹⁵⁸, Tuaillon et al.¹⁵⁹, Eng Lee et al.¹⁶⁰). O Centro de Especialidade em Virologia do Oeste da Escócia¹⁶², entre 2009 e 2010, utilizando papel de filtro, encontram uma sensibilidade de 100% e especificidade de 94,7% e verificam que, se aumentar o ponto de corte dos ensaios, alcançam uma especificidade e sensibilidade de 100%. Parker et al.¹⁶⁴,

utilizam o método de papel de filtro para avaliar a prevalência do anti-HCV de amostras das mães e seus filhos atendidos no Departamento de Obstetrícia e Pediatria em Lahore, Paquistão e encontram uma prevalência de 6,7% nas mães e 1,3% nos filhos. Podemos, portanto, inferir que a utilização do papel de filtro para pesquisa de anti-VHC em estudos epidemiológicos é válida, com boa sensibilidade e especificidade, porém ainda necessita de mais dados para comprovar a eficácia da pesquisa do sangue colhido em papel de filtro.

As esferas governamentais devem continuar e intensificar as informações sobre modos de transmissão e medidas de controle da hepatite viral C e dar à população os instrumentos necessários para que se responsabilizem, conjuntamente, com a fiscalização de instrumentos e praticas que possam veicular a infecção, dada à importância da transmissão através de objetos que carregem sangue. Enfim, intensificar todas as atuações de todas as esferas da vida pública, aperfeiçoando as políticas voltadas para a solução desse importante problema de saúde pública.

CONCLUSÕES

6- CONCLUSÕES

- A prevalência geral, em crianças, dos marcadores sorológicos para hepatites A, B e C, na cidade de Santos, foi baixa, quando comparada com os dados de literatura.

- Apesar dos nossos dados confirmarem uma mudança no perfil epidemiológico da hepatite A, as medidas preventivas atuais quanto ao saneamento, grau de instrução, habitação, ainda permanecem com uma deficiência em Santos, cidade balneária com o maior porto do Brasil.

- Não foi possível conhecer os aspectos moleculares e, nem estudar o modo de aquisição do vírus da hepatite B e C, devido ao número de casos positivos ser muito baixo.

ANEXOS

7- ANEXOS

Anexo A

Ficha nº _____

Data _____

Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares da Hepatite A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos

1. Identificação:

Escola/Creche: _____

Nome do aluno: _____ Série: _____

Idade: _____ Data Nasc.: ____/____/____ Sexo: M() F()

Grau de instrução dos pais:

	Analfabeto	1º grau incompleto	1º grau completo	2º grau incompleto	2º grau completo	Nível superior
Mãe						
Pai						

Profissão dos pais: Mãe: _____ Pai: _____

Renda familiar: 1- 2 salários mínimos () 2- 4 salários mínimos ()
5-10 salários mínimos () 10-20 salários mínimos ()

2. Antecedentes familiares:(anotar o grau de parentesco, a data da doença e como foi feito o diagnóstico da doença)

Doença de Fígado: sim () não () qual _____

Hepatite: sim () não ()

Fez sorologia sim () não () Qual o resultado _____

Aids: _____

Uso _____ de
drogas _____

Outras
doenças: _____

Transfusão materna :Antes da gravidez _____

Durante a gravidez _____

Após a gravidez _____

Anexo B

Transfusão paterna: _____

3. Antecedentes pessoais: (anotar data e como foi feito o diagnóstico das doenças)

Hepatite: sim () não ()

Sem sintomas ()

Com sintomas () icterícia () colúria () acolia fecal ()

Outros () Tempo de evolução ()

Fez sorologia: sim () não (). Resultado _____

Transfusão de sangue no período neonatal ()

Transfusão de sangue: quantas vezes ()

Cirurgia () manipulação dentária ()

Piercing () Tatuagem () acupuntura ()

Faz uso de drogas () Faz uso de medicamentos ()

Doença de fígado () Leptospirose () Dengue ()

Outras doenças ()

Aleitamento materno: quanto tempo ()

4. Ambiente físico:

Tipo de casa: _____ Água encanada: Sim () Não ()

Esgoto: Sim () Não () N° de cômodos _____ N° de pessoas _____

Brinca em córrego perto de casa ()

5. Vacinação(anotar datas das doses):

Hepatite B						
Febre Amarela						
Hepatite A						

6. Sorologias

IgM HVA	
IgG HVA	
Anti HBc IgG	
Ag HBs	
Anti HBs	
Anti HVC	

Anexo C

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
SERVIÇO DE VIROLOGIA- LABORATÓRIO DE HEPATITES
Tel: 3068-2911
E-mail: labhepsp@ial.sp.gov.br

São Paulo, maio de 2006.

O Laboratório de Hepatites do Instituto Adolfo Lutz (IAL) estará realizando em parceria com o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o projeto de pesquisa intitulado "Aspectos Epidemiológicos, Sorológicos e Moleculares da Hepatite A, B e C em Crianças e Adolescentes em Creches e Escolas do Ensino Infantil e Fundamental da Rede Municipal na Cidade de Santos", de autoria de Maria Célia Cunha Ciacca, sob a orientação da Profa. Dra Gilda Porta.

A Pesquisadora Científica Dra. Regina Célia Moreira do (IAL), será a coordenadora das atividades laboratoriais, que consistirá em:

- 1- Compra e estoque dos insumos necessários
- 2- Recebimento e armazenamento das amostras
- 3- Padronização de fluxograma para a realização dos testes laboratoriais
- 4- Realização de todas as reações de sorologia e de biologia molecular
- 5- Interpretação e validação dos testes realizados
- 6- Liberação dos resultados
- 7- Discussão dos procedimentos utilizados

Esclareço, ainda, que as atividades laboratoriais estarão vinculadas ao financiamento do referido projeto por Agências de Fomento à Pesquisa

Angela Maria M Spina
Chefe do Laboratório de Hepatites do
Instituto Adolfo Lutz

Anexo D

Anexo E

**PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS
SECRETARIA DE SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

ORLA :

Ponta da Praia (31250 hab.) / Gonzaga (25478 hab.) *estimativa 2000 , censo 1996

- Classe média
- Alta concentração de idosos

Predomínio :

- Doenças crônicas –degenerativas
- Doenças ligadas à população idosa (hipertensão , derrame , reumatismo , etc)
- Crianças com doenças respiratórias e gastrointestinais

Idade	Ponta da Praia	Gonzaga
0-4 anos	4,6 %	3,9 %
5-9	5,8 %	4,8 %
10-14	7,6%	6,5%
15 –19	8,7%	8,3%
20-14	8,0%	7,8%
25-29	6,9%	6,5%
Total	41,6 %	37,8%
50 – 60) HATS	26,7%	33,5%
maior 60 anos	15,1%	22%

Gestante adolescente :

Ponta da Praia : 10-14 anos = 2 / 15-19 anos = 26
Gonzaga : -- / 15-19 anos = 20

MARAPÉ : (21.447 hab.)

- Área intermediária Orla / Morro (O/M)
- Classe baixa para média

Anexo F

Idade	%
0-4 anos	5,4
5-9	6,9
10-14	8,3
15-19	8,3
20-24	7,5
25-29	7,3
Total	43,7
50 - 00 <i>HAIS</i>	25,3
maior 60 anos	14,6

Gestante adolescente ; 15-19 anos = 26

ENCRUZILHADA : (14.864 hab .)

- Área intermediária Orla / Centro (O/C)

Idade	%
0-4 anos	5,2
5-9	6,7
10-14	8,0
15-19	8,5
20-24	7,5
25-29	7,4
Total	43,3
50 - 00 <i>HAIS</i>	25,6
maior 60 anos	15,3

Gestante Adolescente ; 15-19 anos = 12

Anexo G

MACUCO : (11948 hab.)

- Área intermediária O/C
- Menor incidência de drogas que no Centro
- Doenças Transmissíveis
- Tuberculose semelhante ao Centro.

Idade	%
0-4 anos	7,0
5-9	6,9
10-14	8,3
15-19	8,7
20-24	9,1
25-29	8,1
Total	48,1
50 - 00 MAIS	23,2%
maior 60 anos	13,9%

Gestante Adolescente : 15-19 anos = 42

MORROS : Morro São Bento (7531 hab.)

- Tráfico de drogas
- Doenças de veiculação hídrica (contaminação alimentar / água)
- Doenças ligadas a pobreza (desnutrição)
- Tuberculose (semelhante a Orla)

Idade	%
0-4 anos	8,4
5-9	9,7
10-14	10,6
15-19	10,4
20-24	10,6
25-29	10,4
Total	60,1
50 - 00 MAIS	12,2
maior 60 anos	6,2

Gestante adolescente : 15-19 anos = 32

ZONA NOROESTE : V. São Jorge (75643 hab.) , Jd. Castelo (12622 hab.) , Jd. Rádio Clube (16402 hab.) , Jd. São Manuel (2801 hab.) .

- Palafitas e favelas

Anexo H

- Agravos da violência
- Maior mortalidade de adolescentes
- Doenças Gastrointestinais , agudas e crônicas
- Leptospirose
- Doenças ligadas à pobreza (Tuberculose e desnutrição)
- Hepatite viral A

Bairros mais comprometidos : Rádio Clube , Castelo , ^{Chui}Francisco de Paula , Alemôa ,
intermediário ; V. São Jorge

CENTRO : Valongo (789 hab.) e Saboó (11833 hab.)

- Problemas relacionados com má habitação
- Piores indicadores de saúde
- Doenças respiratórias , gastrointestinais , tuberculose (mais acentuado no estado), AIDS , D.S.T.,
problemas ligados às drogas (mentais)
- Doenças infantis – respiratórias agudas
- Mortalidade infantil muito acentuada

ZONA NOROESTE :

Idade	Rádio Clube , %	Jd. Castelo , %	São Manuel , %	V. São Jorge , %
0-4 anos	9,0	7,5	10,9	7,0
5-9	9,5	7,4	9,9	7,5
10-14	10,4	8,9	10,3	8,8
15-19	10,1	9,9	10,5	9,8
20-24	10,1	9,5	9,7	8,0
25-29	9,4	8,8	9,2	8,2
Total	58,4	52	60,5	49,3
50-60 ^{14/15} anos	14,3	20,4	11,3	20,2
maior 60 anos	7	10,2	5,3	11,1

Adolescente gestante : Rádio Clube , 10-14 anos = 4 / 15-19 anos = 59
 Jd. Castelo , 15-19 anos = 33
 São Manuel , 10-14 anos = 1 / 15-19 anos = 16
 V. São Jorge , 10-14 anos = 1 / 15-19 anos = 13

Anexo I

CENTRO : Valongo , Saboó

Idade	Valongo , %	Saboó , %
0-4 anos	10	8,9
5-9	7,8	8,8
10-14	10,2	10,9
15-19	7,7	10,0
20-24	10,6	8,6
25-29	6,5	7,3
Total	52,8	54,5
50 - 0J MAIS	16,3	12
maior 60 anos	8,4	4,8

Adolescente gestante : Valongo 15-19 anos = 8
 Saboó 15- 19 anos = 26

Anexo J

Escolas incluídas no estudo

Creches:

ZONA NOROESTE:- Creche “Sandra Cristina T. da Gama”

Rua Francisco Di Domenico, S/Nº - Jd Castelo

Tel: 3291-3535

- Creche “João Walter Sampaio Smolka”

Rua Prof. Nelson Spíndola Lobato, S/Nº – Radio Clube

CEP: 11088-330 – Tel: 3203-6662

MORRO: - Creche “Regina Altman”

Rua Três- casas 1 e 2 – Vila Progresso

CEP: 11080-550 – Tel: 3258-6905

- Creche “Laurival Rodrigues”

Av. Brasil, S/Nº – Morro Nova Cintra

Tel: 3258-7518

- Creche “Dr. Luiz Lopes”

Av. Santista, Nº 1038 Morro Nova Cintra

Tel: 32580031- orelhão

CENTRO: - Creche “Profª Maria Luiza S. Ribeiro”

Rua Pio XII, Nº 40 – Saboó

CEP: 11085-050 – Tel: 3296-5455

Anexo L

- Creche “Hilda Rabaça”

Rua Santa Maria, Nº 9 – Chico de Paula

CEP: 11085-380 – Tel: 3296-4856

ZONA INTERMEDIARIA: - Creche “Casa da Criança”

Av. Senador Dantas, Nº 123 – Macuco

CEP: 11065-401

- Creche “Gemma Rebelo”

Rua Campos Melo, Nº 130 – Vila Mathias

CEP: 11015-010 – Tel: 3222-9464

ORLA: - Creche “Lydia Federici”

Av. Gen. Francisco Glicério, Nº 213 – Gonzaga

CEP: 11065-401 – Tel: 3286-1583

- Escola dos “Andradas I”

Av. Ernesto de Melo Jr., Nº 130 – Aparecida

Tel: 3271-6707

Anexo M

Emeis:

ZONA NOROESTE: - Emei “Dr. Samuel Augusto Leão de Moura”

Rua Eng. M. Ferramenta Jr., Nº 101- Areia Branca

CEP: 11086-400 – Tel: 3203-2909

- Emei “Ver. João Ignácio de Souza”

Av. Hugo Maia, S/Nº - Jd Radio Clube

CEP: 11088-001- Tel: 3299-4876

MORRO: - Emei “ Dr Cyro de Athyde Carneiro”

Av. Santista, Nº 65 – Morro Nova Cintra

CEP: 11080-000 – Tel. 3258-6930

- Emei “ Prof. Magali Alonso”

Rua São João, S/Nº - Morro São Bento

CEP: 11082-160 – Tel. 3233-1327

CENTRO: - Emei “Dr. Nelson de Toledo Piza”

Rua Flamínio Levy, S/Nº - Saboó

CEP: 11085-080 – Tel. 3296-3361

- Emei “ Maria Patrícia”

Av. Martins Fontes, Nº 225 – Valongo

CEP: 11085-000 – Tel. 3219-1202

ZONA INTERMEDIARIA: - Emei “Dr. Alcides Lobo Viana”

Av. Senador Pinheiro Machado, Nº 606 – Marapé

Anexo N

CEP: 11085-000 – Tel. 3239-4170

- Emei “Prof. Maria Helena Roxo”
Pça Iguatemi Martins, S/Nº - Paquetá
CEP: 11013-310 - Tel. 3233-8557

ORLA: - Emei “Prof. Iveta Mesquita Nogueira”
Av. Rei Albertol, Nº 379 - Ponta da Praia
CEP: 11030-381 - Tel. 3261-3668

- Emei “Dr. Porchat de Assis”
Rua Ana Pimentel, Nº 23 - Ponta da Praia
CEP: 11030-050 - Tel. 3261-5583

Anexo O

Emefs: de 1ª a 4ª séries

ZONA NOROESTE: - Emef “Padre Leonardo Nunes”

Av. Afonso Schmidt, Nº 610 - Jd. S. Maria

CEP: 11087-000 - Tel. 3299-1143

- Emef “ Prof. Waldery de Almeida”

Pça M. Coelho Lopes, Nº 328 - Jd.S. Maria

CEP: 11089-030 - Tel. 3203-1392

MORRO: - Emef “Prof. Terezinha J. S. Pimentel”

Rua São Roque S/Nº - M. São Bento

CEP: 11081-000 - Tel. 3258-7699

- Emef “Martins Fontes”

Estrada João Batista, S/Nº - M. da Penha

CEP: 11081-200 - Tel. 3296-1059

CENTRO: - Emef “28 de Fevereiro”

Rua Flamínio Levy, Nº 1051 - Saboó

CEP: 11085-080 - Tel. 3296-4606

- Emef “Prof. Mário de A. Alcântara”

Rua Mansueto Pierotti, Nº 75 - Valongo

CEP: 11010-270 - Tel. 3219-3475

ZONA INTERMEDIARIA: - Prof. Emilia Maria Reis”

Rua Dom Pedro I, S/Nº - Vila Belmiro

Anexo P

CEP: 11075-550 - Tel.3237-7106

- Emef “Docas de Santos”

Rua Campos Melo, Nº 130 - Vila Nova

CEP: 11015-010 - Tel. 3232-3425

ORLA: - Emef “Edméa Ladevig”

Rua Bahia, Nº 49 - Gonzaga

CEP: 11060-450 - Tel. 3284-5905

- Emef “Prof. Florestan Fernandes”

Rua Oswaldo Cochrane, Nº 91 - Embaré

CEP: 11040-111 - Tel. 3227-2120

Anexo Q

Emefs: de 5ª a 8ª séries

ZONA NOROESTE: - Emef “José Carlos de Azevedo Júnior”

Rua Nicolau Moran, Nº 21 - Jardim São Manuel

CEP: 11095-070 -Tel. 3203-2447

- Emef “Dr. José da C. e S. Sobrinho”

Rua Lúcia H. Caiaffa, Nº 375 - J. Piratininga

CEP: 11095-420 - Tel. 3296-1747

MORRO: - Emef “Martins Fontes”

Estrada João Batista, S/Nº - M. da Penha

CEP: 11081-200 - Tel. 3296-1059

- Emef “Irmão José Genésio”

Rua Pedro Borges Gon. Nº 106 - J. Menino

CEP: 113000-065 - Tel. 3237-6966

CENTRO: - Emef “28 de Fevereiro”

Rua Flamínio Levy, Nº 1051 - Saboó

CEP: 11085-080 - Tel. 3296-4606

- Emef “Prof. Mário de A. Alcântara”

Rua Mansueto Pierotti, Nº 75 - Valongo

CEP: 11010-270 - Tel. 3219-3475

Anexo R

ZONA INTERMEDIARIA: - Emef “Ayrton Senna da Silva”

Av. Sem. Pinheiro Machado, Nº 617 - Campo
Grande

CEP: 11075- 002 - Tel. 3237-0640

- Emef “Cidade de Santos”

Rua Senador Dantas, Nº 410 - Embaré

CEP: 11030-430 - Tel. 3231-1212

ORLA: - Emef “Pedro II”

Av. Aristóteles de Menezes, Nº 41 - Ponta da Praia

CEP: 11035-030 - Tel. 3261-1181

- Emef “Prof. Florestan Fernandes”

Rua Oswaldo Cochrane, Nº 91 - Embaré

CEP: 11040-111 - Tel. 3227-2120

Anexo S

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 611/06, intitulado: **"Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares da hepatite A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos"** apresentado pelo Departamento de Pediatria, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra. Gilda Porta**

Pesquisador(a) Executante : **Maria Célia Cunha Ciaccia**

CAPPesq, 12 de julho de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
fms

Anexo T

PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS
ESTÂNCIA BALNEÁRIA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

SMS
Secretaria Municipal
de Saúde

Santos, 30 de agosto de 2006

Ilma. Sra.
Dra. Maria Célia Cunha Ciaccia

O Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde tem a informar que o projeto de pesquisa, sob o Título **“Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares da hepatite A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos”**, foi classificado segundo Regimento Interno do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde, nos termos do, item a, Artigo 9º, Capítulo III, ou seja, **aprovado**.

Colocamo-nos à disposição para maiores esclarecimentos pelo telefone 3201-5608.

Comissão de Ética em Saúde

*recebido em
06.09.06*

Sra. Sílvia M. Tagé T. Karamidas
Coordenadora de Formação
Continuada em Saúde
COFORM / DESRO / SMS

Anexo U

Prefeitura Municipal de Santos

ESTÂNCIA BALNEÁRIA
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO

D E C L A R A Ç Ã O

Declaro para os devidos fins que, a Dr^a
MARIA CÉLIA CUNHA CIACCIA está autorizada a realizar Trabalho de
Pesquisa, sob o título de *“Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares da
hepatite A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas de
ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos”*, nas
Unidades desta Secretaria Municipal.

Santos, 24 de maio de 2007.

SELMA MARTINEZ S. R. DE LARA
Chefe do Departamento Pedagógico

Anexo V

PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS
ESTÂNCIA BALNEÁRIA
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO

COMUNICADO

SR(A). RESPONSÁVEL DO ALUNO (A)

TURMA _____

Informamos que a Sra. Maria Célia Cunha Ciaccia, médica e doutoranda na USP, realizará pesquisa na área de Saúde Escolar.

O(A) Sr(a). responsável do(a) aluno(a) deverá comparecer no dia _____ às _____ aqui na escola, munido da carteira de vacinação do aluno e RG do(a) responsável.

Gratia

Dra. Maria Célia Cunha Ciaccia

Anexo X

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
 2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO:CIDADE:
 CEP:TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares

da hepatite A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos

PESQUISADOR: Gilda Porta.....

CARGO/FUNÇÃO: médicaINSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 20466.....

UNIDADE DO HCFMUSP: .Departamento de Pediatria.....

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa para saber quantos casos de hepatites A,B e C existem em crianças e adolescentes entre as idades de 1a 14 anos matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos para que se possam traçar planos de prevenção e controle.

Anexo Z

Primeiro faremos um questionário sobre doenças na família e no(a) aluno(a), sobre a moradia em que vive o(a) aluno(a); verificaremos a carteira de vacinação; mediremos o peso e a altura do(a) aluno(a). Em uma 2ª parte realizaremos uma picadinha no dedo com uma pequena agulha descartável apropriada, por somente uma vez, para ser colhido sangue para fazer exame sobre a presença dos vírus das hepatites A, B e C. No local da picadinha poderá sentir uma pequenina dor. O desconforto esperado será muito pequeno e com risco mínimo.

Se o (a) senhor (a) não quiser que seu filho (a) participe da pesquisa tem todo o direito de se recusar.

Será dada uma cópia dos resultados dos exames de laboratório para todos os participantes da pesquisa via escola ou endereço dado.

Os participantes que obtiverem resultados positivos para hepatite serão encaminhados para o ambulatório de especialidade situado no Centro de Referência de Tratamento em DST, AIDS e Hepatites

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- 1- O participante da pesquisa terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecimento de qualquer dúvida que possa surgir.
- 2- O participante terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
- 3- Terá total sigilo e privacidade das respostas dada e também total sigilo dos resultados dos exames laboratoriais.
- 4- Terá disponibilidade de assistência por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa, no Centro de Referência de Tratamento em DST, AIDS e Hepatites.
- 5- O participante não terá viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V- ENDEREÇO E TELEFONE PARA CONTATO PARA QUALQUER EVENTUALIDADE:

Maria Célia Cunha Ciaccia

Endereço: Centro de Referência de Tratamento em DST, AIDS e Hepatites

Rua Silva Jardim esquina com rua Luiza Macuco

Telefone: (013) 32238893

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Santos, de de 200....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador

REFERÊNCIAS

8- REFERÊNCIAS

- 1- Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7:473-87.
- 2- Secretaria de Estado da Saúde São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. *Guia de orientações Técnicas. Hepatites B e C*. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde São Paulo; Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”; 2002.
- 3- Ministério da Saúde. *Hepatites virais no Brasil: situação, ações e agenda*. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2011.
- 4- Ministério da Saúde. *Hepatites virais*. O Brasil está atento. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2005: 2ª edição.
- 5- Pinho JRR, Sumita LM, Moreira RC, Souza VAUF, Saraceni CP, Oba IT, Carvalho MCS, Pannuti CS. Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a Study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998;40:105-6.

- 6- Ferreira CT, Silva GL, Barros FC, Ferreira-Lima J. Soroepidemiologia da hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 1996;15:85-90.
- 7- Informativo da Sociedade Brasileira de Imunizações. *Informativo* 2007. *Hepatite A. Epidemiologia, clínica e estratégias de enfrentamento.* Ano II, nº 10. Agosto de 2007.
- 8- Jacobsen KH, Wirsma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;6653-7.
- 9- Gentili C, Albertini I, Manini I, Rossi S, Montomoli E, Pozzi T, Rizzo C, Alfonsi V. Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Euro Surveill.* 2009;14:pii:19146.
- 10- Antunes H, Macedo M, Estrada A. Hepatitis A vírus prevalence: Portuguese first results of low endemicity. *Acta Med Port.* 2004;17:219-24.
- 11- Kiyohara T, Sato T, Totsuka A, Miyamura T, Ito T, Yoneyama T. Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol.* 2007;51:185-91.

- 12- Al-Aziz AM, Awad MA. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies among a sample of Egyptian children. *East Mediterr Health J.* 2008;14:1028-35.
- 13- Bouskraoui M, Bourrous M, Amine M. Prevalence of anti-hepatitis A virus antibodies in children in Marrakech. *Arch Pediatr.* 2009;16:132-6.
- 14- Ministério da Saúde. Hepatites virais. *Boletim Epidemiológico.* Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Aids, DST e Hepatites Virais; 2011.
- 15- Clemens SAC, Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti AC, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop São Paulo.* 2000;33:1-10.
- 16- Focaccia R, Conceição OJG, Sette Jr. H, Sabino E, Bassif L, Nitrini DR, Lomar AV, Lorenço R, Souza FV, Kiffer CRV, Santos EB, Gonzáles MP, Sáez-Alquézar A, Riscal JR, Fisher D. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General population of the Municipality of São Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis.* 1998;2:269-84.
- 17- Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Silva LC. Epidemiology of hepatitis A

- and E vírus infection in Brazil. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:118-25.
- 18- Raharimanga V, Carod JF, Ramarokoto CE, Chrétien JB, Rakotomanana F, Talarmin A, Richard V. Age-specific seroprevalence of hepatitis A in Antananarivo (Madagascar). *BMC Infect Dis*. 2008;8:78.
- 19- Moreira-Silva SF, Frauches DO, Almeida AL, Mendonça HFMS, Pereira EL. Acute liver failure in children: observations in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop São Paulo*. 2002;35:483-6.
- 20- Ciocca M, Moreira –Silva SF, Alegria S, Galoppo MC, Ruttiman R, Porta G, Da Silvera TR, Rubio P, Macias M, Cervantes Y, Ávila-Aguero ML, Clemens AS, Clemens R, Weil J. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin América. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:711-5.
- 21- Taylor-Robinson DC, Regan M, Crowcroft N, Parry JV, Dardamissis E. Exploration of cost effectiveness of active vaccination in the control of a school outbreak of hepatitis a in a deprived community in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2007;12:pil:752.
- 22- Villar LM, Esteves da Costa MC, de Paula VS, Gaspar AM. Hepatitis A outbreak in a public school in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo*

Cruz. 2002;97:301-5.

23 - Tosti ME, Spada E, Romanò L, Zanetti A, Mele A; SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. *J Viral Hepat*. 2008;15:26-32.

24- Franca R, Silva L, Melo MC, Cavalcante S, Lima B, Gomes AC, Franca M. Pediatric Knowledge about acute viral hepatitis. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:361-6.

25- Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A vírus infection in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51:331-7.

26- de Castro Silva P, Vitral CL, Barcellos C, Gracie HK, Rosa MLG. Hepatite A no município do Rio de Janeiro, Brasil: padrão epidemiológico e associação das variáveis sócio-ambientais. Vinculando dados do SINAN aos do Censo Demográfico. *Cad Saúde Pública*. 2007;23:1553-64.

27- Medronho RA, Valencia LIO, Fortes BPMD, Braga RCC, Ribeiro VS. Análise espacial da soroprevalência da hepatite A em crianças de uma região carente de Duque de Caxias, RJ, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2003;6:328-34.

- 28- Guimaraens MA, Codeço CT. Modelagem matemática para simular a dinâmica populacional da hepatite A de acordo com diferentes níveis de endemicidade. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:1531-9.
- 29- Queiroz DAO, Cardoso DDP, Martelli CMT, Martins RMB, Porto SOB, Borges AMT, Azevedo MSP, Daher RR. Fatores de risco e prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A (HAV) em crianças de creche em Goiania, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1995;37:427-33.
- 30- Chodick G, Green MS, Heymann AD, Rosenmann L, Shalev V. The shifting epidemiology of hepatitis following routine childhood immunization program in Israel. *Prev Med*. 2007;45:386-91.
- 31- Lieberman JM, Word BM, Jacobs RJ, Dagan R, Marchant CD. Universal hepatitis A vaccination in the United States: a call for action. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:287-91.
- 32- Zhuang GH, Pan XJ, Wang XL. A cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in China. *Vaccine*. 2008;26:4608-16.
- 33- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis A vaccine recommendations. *Pediatrics*. 2007;120:189-99.

- 34- Chodick G, Heymann AD, Ashkenazi S, Kokia E, Shalev V. Long-term Trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program. *J Viral Hepat.* 2008;15:62-5.
- 35- Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008;57:1-24.
- 36- Kyrka A, Tragiannidis A, Cassimos D, Pantelaki K, Tzoufi M, Mavrokosta M, Pedeli X, Athanassiadou F, Hatzimichael A, Konstantopoulos A, Kafetzis D, Papaevangelou V. Seroepidemiology of hepatitis A among Greek children indicates that the virus is still prevalent: Implications for universal vaccination. *J Med Virol.* 2009;81:582-7.
- 37- Suijkerbuijk AW, Lindeboom R, van Steenbergen JE, Sonder GJ, Doorduyn Y. Effect of hepatitis A vaccination programs for migrant children on the incidence of hepatitis A in The Netherlands. *Eur J Public Health.* 2009;19:240-4.
- 38- Vogt TM, Wise ME, Bell BP, Finelli L. Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination. *J Infect Dis.* 2008;197:1282-8.

- 39- Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L, Plasència A. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine*. 2008;26:1737-41.
- 40- Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat*. 2008;15:47-50.
- 41- Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansá JM, Borrás E, Salleras L, Plasència A. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat*. 2008;15:51-6.
- 42- Fisenka EG, Germanovich FA, Glinskaya IN, Lyabis OI, Rasuli AM. Effectiveness of universal hepatitis A immunization of children in Minsk City, Belarus: four-year follow-up. *J Viral Hepat*. 2008;15:57-61.
- 43- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24-35 months-United States, 2004-2005. *MMWR Morb Mort Wkly Rep*. 2007;56:678-81.
- 44- Bauch CT, Anonychuk AM, Pham BZ, Gilca V, Duval B, Krahn MD. Cost-utility of universal hepatitis A vaccination in Canada. *Vaccine*.

2007;25:8536-48.

- 45- Luyten J, Beutels P. Costing Infectious disease outbreaks for economic evaluation: a review for hepatitis A. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:379-89.
- 46- Cui F, Hadler SC, Zheng H, Wang F, Zhenhua W, Yuansheng H, Gong X, Chen Y, Liang X. Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007. *J Epidemiol*. 2009;19:189-95.
- 47- Xu ZY, Wang XY, Liu CQ, Li YT, Zhuang FC. Decline in the risk of hepatitis A virus infection in China, a country with booming economy and changing lifestyles. *J Viral Hepat*. 2008;15:33-7.
- 48- Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis- United States, 2007. *MMWR Surveill Summ*. 2009;58:1-27.
- 49- Quezada A, Baron-Papillon F, Coudeville L, Maggi L. Universal vaccination of children against hepatitis A in Chile: a cost-effectiveness study. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23:303-12.
- 50- Koff RS. Review article: vaccination and viral hepatitis- current status and

future prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1285-92.

- 51- Lopez E, Debbag R, Coudeville L, Baron-Papillon F, Armoni J. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: results of a dynamic health- economic analysis. *J Gastroenterol.* 2007;42:152-60.
- 52- Ellis A, Ruttimann RW, Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Innis BL. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: a second dose is warranted. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;21:345-56.
- 53- Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE, Hoerger TJ, Bell BP, Armstrong GL. Cost- effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics.* 2007;119:12-21.
- 54- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24-35 months- United States, 2006 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:689-94.
- 55- Selnikova O, Moisseeva A, Zadorozhnaja V, Dokachenko A, Kachur N, Gavrik S. Hepatitis A vaccination effectiveness during na outbreak in the Ukraine. *Vaccine.* 2008;26:3135-7.

- 56- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of hepatitis A vaccine in close contacts of newly arriving international adoptees. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1006-7.
- 57- Stein-Zamir C, Volovik I, Rispon S. Control of Hepatitis A outbreaks in an endemic community: the role of sustained immunization coverage. *Public Health.* 2007;121:199-201.
- 58- Barkai G, Belmaker I, Givon-Lavi N, Dagan R. The effect of universal toddlers-only hepatitis A virus vaccination program on seropositivity rate in unvaccinated toddlers: evidence for reduced virus circulation in the community. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:391-3.
- 59- Shen YG, Gu XJ, Zhou JH. Protective effect of inactivated hepatitis A vaccine against the outbreak of hepatitis A in an open rural community. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2771-5.
- 60- Lopes MH. Imunoglobulina e/ ou vacina profilaxia da hepatite A pós-exposição. In: Weckx LY, Kfoury RA, Amato Neto V. *Controvérsias em imunizações.* São Paulo: Segmento Farma; 2007. p.85-9.

- 61- Brodtkin E, Lindegger M, Kassam S, Gustafson R. Possible transmission of hepatitis A in a school setting. *Can Commun Dis Rep.* 2007;33:49-51.
- 62- Ahmed M, Munshi SU, Nessa A, Ullah MS, Tabassum S, Islam MN. High prevalence of hepatitis A virus antibody among Bangladeshi children and young adults warrants pre-immunization screening of antibody in HAV vaccination strategy. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27:48-50.
- 63- Bouskraoui M, Bourrous M, Amine M. Prevalence of anti-hepatitis A virus antibodies in Marrakech. *Arch Pediatr.* 2009;16:847-9.
- 64- Gentile A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *J Viral Hepat.* 2008;15:16-21.
- 65- Merrile RM, Hunter BD. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection. *Intern J Infect Dis.* 2011;15:78-121.
- 66- Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis.* 1991;11:84-92.
- 67- Fay OH, Latin American Regional Study Group. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. *Vaccine.* 1990;8:100-6.

- 68- Silveira TR, Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Clemens SAC. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;6:378-83.
- 69- Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, Kriz B, Davidkin I, Thierfelder W, O'Flanagan D, Bruzzzone B, Mossong J, Boot HJ, Butur D, Slaciková M, Panait ML, Hellenbrand W, De Melker H, Sobotová Z, Icard G, Andrews N, Pebody RG, Van Damme P, Kafatos G, Miller E, Hatzakis A. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol Infect*. 2009;137:961-9.
- 70- Bensabath G, Boshell J. Presença do antígeno “Austrália” (Au) em populações do interior do estado do Amazonas- Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1973;15:284-8.
- 71- Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta vírus infection in South América. *Gut*. 1996;38:48-55.
- 72- Ferreira CRB, Yoshida CFT, Mercadante LAC, Gomes DF, Oliveira JM, França MS, Sidoni M, Ennes IC, Baptista ML, Schatzmayr HG, Gaspar AMC, Immunization against hepatitis B in children from endemic zone: evaluation of the antibody response against the DNA recombinant (Engerix B-20 mcg). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1993;35:89-92.

- 73- Fernandes JV, Braz RFS, Neto FVA, Siva MA, Costa NF, Ferreira AM. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. *Rev Saúde Pública*.1999;33:122-8.
- 74- Coelho HSM, Atemenko SRT, Martins CN, Carvalho DM, Valente J, Rodrigues EC, Alves LS, Martins MLM. Prevalencia da infecção pelo vírus B na comunidade hospitalar. *Rev Soc Bras Med Trop*.1990;23:71-6.
- 75- Carneiro AF, Daher RR. Soroprevalência do vírus de Hepatite B em anesthesiologistas. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:672-9.
- 76- Silva PA, Fiaccadori FS, Borges AMT, Silva AS, Daher RR, Martins RMB, Cardoso DDP. Seroprevalence of hepatitis B vírus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiânia, Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38;153-6.
- 77- Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MSA. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25:571-6.
- 78- Nunes HM, Monteiro MRCC, Soares MCP. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do

grupo Parakanã, Pará, Brasil. *Cad Saúde Publica*. 2007;23:2756-66.

- 79- Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. *Rev Bras Med Trop São Paulo*. 2001;34:349-55.
- 80- Castro-Motta ARC, Yohida CFT, Lemos ERS, Oliveira JM, Cunha RV, Lewis-Ximenez LL, Cabello PH, Lima KMB, Martins RMB. Seroprevalence of hepatitis B vírus infection among na afro-descendant community in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98:13-7.
- 81- Mendes-Corrêa MCJ, Barone AA, Cavalheiro NP, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2000;42:81-5.
- 82- Conceição JS, Diniz-Santos, Ferreira CD, Melo FCN, Silva LR. Conhecimento dos obstetras sobre a transmissão vertical da hepatite B. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:57-61.
- 83- Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. Vacina contra hepatite B. In: Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein Manual de Imunizações. São Paulo: Office Editora e Publicidade São Paulo;

2002. p.48-51.

- 84- Danielsson N, Fakakovikaetau, Szegedi E. Improved immunization practices reduce childhood hepatitis B infection in Tonga. *Vaccine*. 2009;27:4462-7.
- 85- Kazemi A, Koosha A, Rafizadeh B, Mousavinasab N, Mahram M. Serum level of anti-hepatitis B surface antigen 6-8 years after hepatitis B vaccination at birth. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*. 2008;14:960-5.
- 86- Huang CF, Daí CY, Chuang WL, Ho CK, Wu TC, Hou NJ, Wang CL, Hsieh MY, Huang JF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Yu ML. HBV infection in indigenous children, 20 years after immunization in Taiwan: A community-based study. *Prev Med*. 2009;48:397-400.
- 87- Vildozola H. Vaccination against Hepatitis B: 20 years later. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27:57-66.
- 88- El Sherbini A, Mohsen SA, Seleem Z, Ghany AA, Moneib A, Abaza AH. Hepatitis B virus among schoolchildren in an endemic area in Egypt over a decade: impact of hepatitis B vaccine. *Am J Infect Control*. 2006;34:600-2.
- 89- Rubin L, Hefer E, Dubnov Y, Warman S, Rishpon S. An evaluation of the

efficacy of the national immunization programme for hepatitis B. *Public Health*. 2007;121:529-33.

- 90- Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Srinivasa K, Hutagalung Y, Bock HL, Hoet B. Long-term benefit of hepatitis B vaccination among children in Thailand with transient hepatitis B virus infection who were born to hepatitis B surface antigen-positive mothers. *J Infect Dis*. 2009;200:33-8.
- 91- La Torre G, Nicolotti N, de Waure C, Chiaradia G, Specchia ML, Mannocci A, Ricciardi W. An assessment of the effect of hepatitis B vaccine in decreasing the amount of hepatitis B disease in Italy. *Virology*. 2008;5:84.
- 92- Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007;132:1287-93.
- 93- Bialek SR, Helgenberger L, Fischer GE, Bower WA, Konelios M, Chaine JP, Armstrong G, Williams IT, Bell BP. Impact of routine hepatitis B immunization on the prevalence of chronic hepatitis B virus infection in the Marshall Islands and the Federated States of Micronesia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;29:18-22.

- 94- Davaalkham D, Ojima T, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Wiersma SNymadawa P, Nakamura Y. Impact of the universal hepatitis B immunization program in Mongolia: achievements and challenges. *J Epidemiol.* 2007;17:69-75.
- 95- Magoni M, Ekra KD, Aka LN, Sita KS, Kanga K. Effectiveness of hepatitis-B vaccination in Ivory Coast: the case of the Grand Bassam health district. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009;103:519-27.
- 96- Shuler CM, Fiore AE, Neeman R, Bell BP, Kuhnert W, Watkins S, Kilgour K, Arnold KE. Reduction in hepatitis B virus seroprevalence among U.S.- born children of foreign-born Asian parents- benefit of universal infant hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 2009;27:5942-7.
- 97- Zacharakis G, Kotsiou S, Papoutselis M, Vafiadis N, Tzara F, Pouliou E, Maltezos E, Koskinas J, Paoutselis K. Changes in the epidemiology of hepatitis B virus infection following the implementation of immunization programmes in northeastern Greece. *Euro Surveill.* 2009;14:pii:19297.
- 98- Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China-Declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine.*

2009;27:6550-7.

- 99- Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J Infect Dis.* 2009;200:39-47.
- 100- Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos DC, Pantelaki K, Tzivaras A, Hatzimichael A, Theodoridou M. Seroepidemiology of hepatitis B in Greece children 6 years after the implementation of universal vaccination. *Infection.* 2008;36:135-9.
- 101- Ribeiro TM, Azevedo RS. Seroconversion of hepatitis B vaccine in infants related to the mother's serostatus in a community of São José dos Campos, State of São Paulo, Brazil. *Clinics.* 2006;61:387-94.
- 102- Da Villa G, Romano L, Sepe A, Iorio R, Paribello N, Zappa A, Zanetti AR. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine.* 2007;25:3133-6.
- 103- Purcell R. The hepatitis C virus: overview. *Hepatology.* 1997;26:11-4.

- 104- Vogler IH, Nishiya A, Morimoto HK, Reiche EMV, Bortoliero AL, Matsuo T, Sabino EC, Vaz AJ. Serological, epidemiological and molecular aspects of hepatitis C vírus infection in a population from Londrina, PR, Brazil, 2001- 2002. *Rev Inst Med trop São Paulo*. 2004;46:303-8.
- 105- Ministério da Saúde. *Hepatite Viral Crônica C*. Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas. Secretaria de Assistência à Saúde Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Extraído na íntegra da Portaria SAS/MS nº 863, de 04 de novembro de 2002.
- 106- Paraná R, Vitvitski L, Berby F, Portugal M, Cotrim HP, Cavalcante A, Lyra L, Trepo C. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3 a and absence of African genotypes. *Arq Gastroenterol*. 2000;37:213-6.
- 107- Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1996;334:1691-6.
- 108- Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF, Mau YC, Hsu LC, Chao WH. High rate of hepatitis C virus infection in an isolated community:

Persistent hyperendemicity or period-related phenomena? *J Med Virol.* 1997;52:370-6.

109- Picardi A, Gentilucci UV, Bambacioni F, Galati G, Mazzarelli C, D'Avola D, Fiori E, Riva E. Lower schooling, higher hepatitis C virus prevalence in Italy: An association dependent on age. *J Clin Virol.* 2007;40:168-70.

110- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2003;37:1498-9.

111- Monsalve-Castillo F, Gómez-Gamboa L, Albillos A, Alvarez-Mon M, Costa-León L, Araújo Soto M, Porto-Espinoza L, Garcia Pavón M. Hepatitis C virus in populations at risk for infection. Venezuela. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:315-9.

112- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341:556-62.

113- Cavalheiro NP. Hepatite C: transmissão entre casais. II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C. Epidemiologia e Prevenção- Destaques. 2004

- 114- Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N, Bakr I, Rekacewicz C, Trégouet DA, Obach D, El Daly M, Thiers V, Féray C, Abdel-Hamid M, Abel L, Fontanet A. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*. 2008;57:1268-74.
- 115- Ndong-Atome GR, Njouom R, Padilla C, Bisvigou U, Makuwa M, Kazanji M. Absence of intrafamilial transmission of hepatitis C virus and low risk for sexual transmission in rural central Africa indicate a cohort effect. *J Clin Virol*. 2009;45:349-53.
- 116- Cavaleiro NP, De La Rosa A, Elagin S, Tengan FM, Araujo ESA, Barone AA. Hepatitis C: sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:239-44.
- 117- Moriya T, Koyama T, Tanaka J, Mishiro S, Yoshizawa H. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. *Intervirology*. 1999;42:153-8.
- 118- Shebl FM, El-Kamary SS. Saleh DA, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Allam A, El-Arabi H, Elhenawy I, El-Kafrawy S, El Daly M, Selim S, El-Wahab AA, Motafa M, Sharaf S, Hashem M, Heyward S, Stine OC, Magder LS, Stoszek S, Strickland GT. Prospective cohort study of mother-to-infant

infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol.* 2009;81:1024-31.

- 119- Peixoto MF, Mattos AA, Remião JOR, Alexandre COP, Lemos SK, Azevedo AMP. Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:84-7.
- 120- Mendes-Corrêa MCJ, Barone AA. Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2005;47:59-64.
- 121- Claret G, Noguera A, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Sánchez E, Fortuny C. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1297-9.
- 122- Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:489-93.
- 123- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus Infection. *Lancet Infect Dis.* 2005(5):558-67.
- 124- Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2011;57(1):107-112.

- 125- Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite viral C e coinfeções*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasil-DF-2011.
- 126- Madani TA. Hepatitis C virus infections reported over 11 years of surveillance in Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:132-6.
- 127- Pérez JAM, Fernández CG, Praetorius AG, Luengo MG, Orduña MJC, Moreno LC. Seroprevalencia de três tipos de vírus hepatotropos em población adolescente de la província de Guadalajara. *Rev Esp Salud Publica*. 2001;75:151-8.
- 128- Calero JR, Miguel AG, Ruedas A, Santos MS. Prevalencia de infección por el vírus de la hepatitis C em escolares de uma área urbana y periurbana de Madrid. *Aten Primaria*. 1996;17:521-2.
- 129- El-Raziky MS, El-Hawary M, Esmat G, Abouzied AM, El-Koofy N, Mansour S, Shaheen A, Abdel Hamid M, El-Karaksy H. Prevalence and risk factors of asymptomatic hepatitis C virus infection in Egyptian children. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1828-32.

- 130- Wu TC, Chuang WL, Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lee LP, Lin WY, Yang JF, Chiu CC, Chen SC, Hsieh MY, Yu ML. Hepatitis C virus infection among children in aboriginal areas in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:935-8.
- 131- Reis NRS, Motta-Castro ARC, Silva AMC, Teles SA, Yoshida CFT, Martins RMB. Prevalence of hepatitis C vírus infection in quilombo remnant communities in Central Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2008;50:359-60.
- 132- Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC, Paraná R, Lyra LGC. Concomitant high prevalence of hepatitis C vírus antibodies and hepatitis B vírus markers in a small village of the amazon region, Mato Grosso State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1996;38:221-3.
- 133- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:21-9.
- 134- Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbero C, Zancan L, Crivellaro C, Sokal E, Azzari C, Guido M, Bertolotti F. Chronic hepatitis C vírus infection in childhood:clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003;36:275-80.

- 135- Ventura MHT. *Prevalência de anticorpos para hepatites virais B e C em estudantes de ensino fundamental da rede municipal de Santos-SP* 2008. [Dissertação]. Santos: Universidade Católica de Santos; 2009.
- 136- Atallah V. *Prevalência de hepatites virais A e E em estudantes do ensino fundamental da rede municipal da cidade de Santos- SP no ano de 2008*. Dissertação]. Santos: Universidade Católica de Santos; 2009.
- 137- Mesquita F, Bueno R, Kral A, Reingold A, Lopes G, Haddad I, Piconez D, Sanches M, Araújo PJ, Buchalla CM. *Aids entre usuários de drogas injetáveis na região metropolitana de Santos, na década de 1990*. Ministério da Saúde- Série Avaliação 8- A Contribuição dos Estudos Multicêntricos. Disponível em: www.aids.gov.br/final/biblioteca/avalia8/santos/santos.htm. (acesso 31/3/2005).
- 138-Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MRA. Hepatitis C vírus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;180:135-43.
- 139-Santos SP. On line. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/santos> (acesso 31/8/2010).

- 140- IBGE. Pirâmide etária. *Distribuição da população por sexo, segundo os grupos etários de idade*. Santos –São Paulo. 2010. Disponível em: www.censo2010.IBGE.gov.br (acesso 08/06/12)
- 141- Snijdewind UJM, Van Kampen JJA, Fraaij PLA, Van der Ende ME, Osterhaus ADME, Gruters RA. Current and future applications of dried blood spots in viral disease management. *Antiviral Research*. 2012;93(3):309-21
- 142- Thakar MR, Ghate MV, Paranjape RS. Collection of Blood on Filter Paper; Stability & Validation Study for HIV Serology. *Indian Journal of Community Medicine*. 2000;25(4):184
- 143- Hogrefe WR, Ernst C, Su X. Efficiency of Reconstitution of Immunoglobulin G from Blood Dried on Filter Paper and Utility in Herpes Simplex Virus T1 Serology Sceening. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:1338-42.
- 144- Panteleeff DV, Johu G, Nduati R, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Kreiss J, Overbaugh J. Rapid Method for Screening Dried Blood Samples on Filter Paper for Human Immunodeficiency Virus Type 1 DNA. *J Clin Microbiol*. 1999;37:350-3.

- 145- Parker SP, Cubitt WD. The use of the dried blood spot sample in epidemiological studies. *J Clin Pathol*. 1999;52:633-9
- 146- Proietti ABFC, Gonçalves VF, Eller REM. Padronização dos testes sorológicos. Série avaliação- projeto AJUDE- Brasil. On Line. Disponível em: www.aids.gov.br/final/biblioteca/avaliacao6/ajude_21.htm (acesso 6/2/2005).
- 147- Almeida LM, Azevedo RS, Guimarães AAM, Coutinho ESF, Struchiner CJ, Massad E. Detection of antibodies against hepatitis A virus in eluates of blood spotted on filter-paper: a pilot study in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:401-4.
- 148- Desbois D, Roque-Afonso AM, Lebraud P, Dussaix E. Use of Dried Serum Spots for Serological and Molecular detection of Hepatitis A virus. *JCM*. 2009;47(5):1536-42
- 149- Braga RCC, Valencia LIO, Medronho RAM, Escorteguy CC. Estimativa de áreas de risco para hepatite A. *Cad Saúde Pública*. 2008;24:1743-52.
- 150- Villar LM, Oliveira JC, Cruz HM, Yoshida CFT, Lampe E, Lewis-Ximenez LL. Assessment of dried blood spots samples as a simple method for detection of hepatitis B virus markers. *J Med Virol*. 2011;83(9):1522-9.

- 151- Villa E, Cartolari R, Bellentani S, Rivasi P, Casolo G, Manenti F. Hepatitis B virus markers on dried blood spots. A new tool for epidemiological research. *J Clin Pathol*. 1981;34(7):809-12.
- 152- Forbi JC, Obagu JO, Gyar SD, Pam CR, Pennap GR, Agwale SM. Application of dried blood spot in the sero-diagnosis of hepatitis B infection (HBV) in an HBV hyper-endemic nation. *Ann Afr Med*. 2010;9(1):44-5.
- 153- Durgadevi S, Dhodapkar R, Parija SC. Serological and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12(1):31
- 154- Halfon P, Raimundo A, Ouzan D, Bourlire M, Khiri H, Cohen-Bacrie S, Pnaranda G, Ravet S, Dukan P. Dried blood spot for hepatitis B virus serology and molecular testing. *Journal of hepatology*. 2012;56(2):6.
- 155- Singh J, Bhatia R, Khare S, Patnaik SK, Biswas S, Lal S, Jain DC, Sokhey J. Community studies on prevalence of HBsAg in two urban populations of Sourthern Índia. *Indian Pediatr*. 2001;38:1318-25.
- 156- Komas NP, Bai-Sepou S, Manirakiza A, Leal J, Béré A, Lê Faou A. The prevalence of Hepatitis B virus markers in a cohort of students in Bangui, Central African Republic. *BMC Infect Dis*. 2010;10:226.

- 157- Mc Carron B, Fox R, Wilson K, Cameron S, Mc Menamin J, Mc Gregor G, Pithie A, Goldberg D. Hepatitis C antibody detection in dried blood spots. *J Viral Hepatitis*. 1999;6:453-6.
- 158- Parker SP, Khan HI, Cubitt WD. Detection of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spot samples from mothers and Their Offspring in Lahore, Pakistan. *J Clin Microbiol*. 1999,37(6):2061-3.
- 159- Parker SP, Cubitt WD, Ades AE. A method for the detection and confirmation of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spots. *J Virol Methods*. 1997, 68:199-205.
- 160- Toledo Jr ACC, Januário JN, Rezende RMS, Siqueira AL, Mello BF, Fialho EL, Ribeiro RA, Silva HL, Pires EC, Simões TC, Greco DB. Dried blood spots as a practical and inexpensive source for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2005,100(4):365-70.
- 161- Tuailon E, Mondain AM, Meroueh F, Ottomani L, Picot MC, Nagot N, Van de Perre P, Ducos s J. Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing. *Hepatology*.2010.51(3):752-8.
- 162- Eng Lee C, Ponnampala Vanar SS, Syed Omar SF, Mahadeva S, Ong LY,

- Kamarulzaman A. Evaluation of the Dried Blood Spot (DBS) Collection Method as a tool for Detection of HIV Ag/Ab, HbsAg, Anti-Hbs and Anti-HCV in a Malaysian Tertiary Referral Hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40:448-53
- 163- Bennett S, Gunson RN, McAllister GE, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Cameron SO, Carman WF. Detection of hepatitis C virus RNA in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2012;54(2):106-9
- 164- Clinical Validity of Dried Blood Spot Testing for Diagnosis of Hepatitis C Infection. Action 12. Hepatitis C Action Plan for Scotland. West of Scotland Specialist Virology Centre. Available: WWW.hepatitisscotland.org.uk/index.php/.../107/.
- 165- Kaneko S, Feinstone SM, Miller RH. Rapid and sensitive method for the detection of serum hepatitis B virus DNA using the polymerase chain reaction technique. *J Clin Microbiol*. 1989; 27(9): 1930-3.
- 166- Kaneko S, Miller RH, Feinstone SM, Unoura M, Kobayashi K, Hattori N et al. Detection of serum hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(1),312-6.
- 167- Sitnik R, Pinho JRR, Bertolini DA, Bernardini AP, Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian

patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6): 2455-60.

168- de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Pereira LM; Hepatitis Study Group. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. *Int J Epidemiol.* 2008;37:852-61.

169- Braga WSM, Borges FG, Barros Jr. GM, Martinho ACS, Rodrigues IS, Azevedo EP, Davis GHNG, Queiroz MB, dos Santos SHD, Barbosa TV, Castilho MC. Prevalence of hepatitis A vírus infection: the paradoxical example of isolated communities in the western Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42:277-81

170- dos Santos DCM, Souto FJD, dos Santos DRL, Vitral CL, Gaspar AMC. Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E in individuals living in a community located in the north area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:637-40.

171- Zago-Gomes MP, Stantolin GC, Perazzio S, Aikawa KH, Gonçalves CS, Pereira FEL. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic condition in Vila Velha, ES. *Rev Soc Bras Med*

Trop. 2005;38:285-9.

- 172- Dinelli MIS, Fisberg M, de Moraes-Pinto MI. Soroprevalência de hepatite A em adolescentes de ambulatório em São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2006;48:43-4.
- 173- Shliaktenko L, Plotnikova V, Lvakova I, Rubis L, Solovieva E, Mukomolov S. Modern epidemiology of hepatitis A in the north-western region of the Russian Federation. *J Viral Hepat.* 2008;15:38-42.
- 174- Bener A, Al-Kaabi S, Derbala M, Al-Marri A, Rikabi A. The epidemiology of viral hepatitis in Qatar. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:300-6.
- 175- Ochnio JJ, Scheifele DW, Fyfe M, Bigham M, Bowering D, Martiquet P, Ho M, Talling DN. The prevalence of hepatitis A in children in British Columbia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16:175-9.
- 176- Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, Aydogan A, Koc A, Yasa O, Koseoglu M, Onal K, Hacimustafaoglu M, Celebi S. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat.* 2008;15:69-72.

- 177- Daavaalkham D, Enkhoyun T, Takahashi M, Nakamura Y, Okamoto H.
Hepatitis A and E vírus infections among children in Mongólia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:248-51.
- 178- Almeida D, Tavares-Neto J, Queiroz-Andrade M, Dias C, Ribeiro T, Silva F, Silva-Araujo J, Tatsch F, Paraná R. Aspectos sociodemográficos da soroprevalência de marcadores do vírus da hepatite A no povoado de Cavunge, região do semi-árido do Estado da Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:76-8.
- 179- Assis SB, Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC. Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:155-8.
- 180- Moisseeva AV, Marichev IL, Biloschitchkay NA, Pavlenko KI, Novik LV, Kovinko LV, Lyabis OI, Houillon G, Rasuli AM. Hepatitis A seroprevalence in children and adults in Kiev City, Ukraine. *J Viral Hepat.* 2008;15:43-6.
- 181- Salama II, Samy SM, Shaaban FA, Hassanin AI, Abou Ismail LA.
Seroprevalence of hepatitis A among children of different socioeconomic status in Cairo. *East Mediterr Health J.* 2007;13:1256-64.
- 182- Al Faleh F, Al Sherhri S, Al Ansari S, Al Jeffri M, Al Mazrou Y, Shaffi A,

- Abdo AA. Changing patterns of hepatitis A prevalence within the Saudi population over the last 18 years. *World J Gastroenterol*. 2008;14:7371-5.
- 183- Luiz RR, Almeida RMVR, Almeida RT, Almeida LM. The relation between anti-hepatitis A virus antibodies and residence water access in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2003;206:575-82.
- 184- Michos A, Terzidis A, Kalampoki V, Pantelakis K, Spanos T, Petridou ET. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A, B, and C among Roma and Non-Roma children in a deprived area of Athens, Greece. *J Med Virol*. 2008;80:791-7.
- 185- Kaya D, Guler E, Ekerbicer HC, Dilber C, Karabiber H, Guler S, Davutoglu M, Ciragil P. Hepatitis A seroprevalence and its relationship with environmental factors in children of different age groups in Kahramanmaras, Eastern Mediterranean region of Turkey. *J Viral Hepat*. 2007;14:830-4.
- 186- Gaze R, Carvalho DM, Werneck GL. Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A e B em Macaé, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18:1251-9.

- 187- Sac RU, Bostanci I, Dallar Y, Cihan G, Atli O. Hepatitis A seroprevalence and demographics in Turkish children in Ankara. *Pediatr Int*. 2009;51:5-8.
- 188- de Almeida LM, Amaku M, Azevedo RS, Cairnicross S, Massad E. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in sócio-environmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:605-10.
- 189- Vitral CL, Souto FJ, Gaspar AM. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. *J Viral Hepat*. 2008;15:22-5.
- 190- Vitral LV, Yoshida CFT, Lemos ERS, Teixeira CS, Gaspar AMC. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in children and adolescents from Rio de Janeiro, Brazil, 1978 and 1995. Relationship of prevalence to environmental factors. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93:1-5.
- 191- Chatproedprai S, Chongsrisawat V, Chatchatee P, Theamboonlers A, Yoocharoen P, Warinsathien P, Tharmaphornpilas P, Warinrawat S, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Khwanjaipanich S, Paupunwatana S, Poovorawan Y. Declining trend in the seroprevalence of infection with hepatitis A virus in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:61-8.

- 192- Juárez IG, Santos FS, Muñoz MTA, Rosales JGV. Existe transición em el patrón endêmico de la hepatitis A em población infantil mexicana? *Rev Invest Clin.* 2008;60:292-6.
- 193- Vitral CL, Gaspar AMC, Souto FJD. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002- A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:119-27.
- 194- Morais LM, de Paula VS, Arantes MR, Oliveira MLA, Gaspar AMC. Early infection and asymptomatic spread of hepatitis A vírus in a public child care center in Rio de Janeiro, Brazil: should attending children under two years of age be vaccinated? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:401-5.
- 195- Chen YC, Huang LT, Wang SM, Tiao MM, Liu JW. Acute hepatitis A infection in children: a 20-year experience of a medical center in Southern Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan.* 2007;48:131-4.
- 196- Smahi MC, Rahmoun L, Ghomari SM, Benmansour S, Sendani H, Bendeddouche AS, Gendrel D. Seroprevalence and risk factors of hepatitis A among children in Tlemcen (north-west Algeria). *Arch Pediatr.* 2009;16:844-6.
- 197- Ferreira CT, Vieira SM, Kielling CO, Silveira TR. Hepatitis A acute liver

failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *J Viral Hepat.* 2008;15:66-8.

198- Chatzimichael A, Schoina M, Arvanitidou V, Ramatani A, Mantadakis E. Hematologic complications of hepatitis A: another reason for implementation of anti-HVA vaccination. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:562.

199- Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima MLC et al. Population-Based Multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor. Differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:240-7.

200- Aquino JA, Pegado KA, Barros LP, Machado LF. Seroprevalence of hepatitis B vírus and hepatitis C vírus infections among individuals in the State of Pará. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:334-7.

201- Chávez JH, Campana SG, Haas P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14:91-6.

202- Assis SBA, Valente JG, Fontes CJF, Gaspar AMC, Souto FJD. Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud*

Publica. 2004;15:26-34.

- 203-Passos ADC, Gomes UA, Figueiredo JFC, Nascimento MMP, Oliveira JM, Gaspar AMC, Yoshida CFT. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B numa pequena comunidade rural do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1992;26:119-24.
- 204- Oselka GW, Kiss MHB. Estudos sobre a prevalência do antígeno da hepatite B (AgHB) em crianças, em São Paulo. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1978;33:149-57.
- 205- Ali AS, Donahue RM, Qureshi H, Vermund SH. Hepatitis B and hepatitis C in Pakistan: prevalence and risk factors. *Int J Infect Dis*. 2009;13:9-19.
- 206- Alizadeh AHM, Ranjbar M, Ansari S, MirArab A, Alavian SM, Mohammad K, Adibi P, Sadri GH, Ardalan A, Arabi M, Gharekhani S, Ataei A, Amraei GR, Hosseinzadeh M, Hatami S, Zali M. Seroprevalence of hepatitis B in Nahavand, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2006;12:528-37.
- 207- Tavares-Neto J, Almeida D, Soares MC, Uchoa R, Viana S, Darub R, Faria E, Rocha G, Vitvitski L, Paraná R. Seroprevalence of hepatitis B and C in The Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. *Braz J Infect Dis*.

2004;8:133-9.

- 208- de la Hoz F, Perez L, de Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colômbia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B vírus infection and effectiveness. *Int J Infect Dis.* 2008;12:183-9.
- 209- Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, Batalla J, Plasència A. Declining prevalence of hepatitis B vírus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine.* 2007;25:8726-31.
- 210- Pitigoi D, Rafila A, Pistol A, Arama V, Molagic V, Streinu-Cercel A. Trends in hepatitis B incidence in România, 1989-2005. *Euro Surveill.* 2008;13:pii:8012.
- 211- Dong Y, Liu SL, Zhai XJ, Zhu FC, Pan H, Yu JX, Chen YZ, Xie YR, Zhang XY, Zhang HM, Li LJ, Wang H, Ruan B. A serological and molecular survey of hepatitis B in children 15 years after inception of the national hepatitis B vaccination program in eastern China. *J Med Virol.* 2009;81:1517-24.
- 212- Iarovoi P, Rimis C, Spinu C, Isac M. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Republic of Moldova. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2:190-2.

- 213- Gidding HF, Warlow M, MacIntyre CR, Backhouse J, Gilbert GL, Quinn HE, McIntyre PB. The impact of a new universal infant and school-based adolescent hepatitis B vaccination program in Australia. *Vaccine*. 2007;25:8637-41.
- 214- Davaalkham D, Ojima T, Nymadawa P, Tsend N, Lkhagvasuren T, Wiersma S, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Nakamura Y. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection among children in Mongolia: results of a nationwide survey. *Pediatr Int*. 2007;49:368-74.
- 215- Kurugol Z, Koturoglu G, Aksit S, Ozacar T; Northern Cyprus Study Team, Kayimbasoglu S, Ozbalikçi S, Erçal G, Gulluelli E, Bakkaloglu F, Dogan E, Garabli H, Erçal H Mert C. Seroprevalence of hepatitis B infection in the Turkish population in Northern Cyprus. *Turk J Pediatr*. 2009;51:120-6.
- 216- Alam MM, Zaidi SZ, Malik SA, Naeem A, Shaukat S, Sharif S, Angez M Khan A, Butt JA. Serology based disease status of Pakistani population infected with hepatitis B virus. *BMC Infect Dis*. 2007;7:64.
- 217- Monsalve-Castillo F, Echevarria JM, Atencio R, Suárez A, Estévez J, Costa- León L, Montiel P, Molero T, Zambrano M. High prevalence of hepatitis B infection in Ameridians in Japreira, Zulia State, Venezuela. *Cad Saúde Publica*. 2008;24:1183-6.

- 218- Al-Tawfiq JÁ, Anani A. Profile of viral hepatitis A, B, and C in a Saudi Arabian hospital. *Med Sci Monit.* 2008;14:52-6.
- 219- Brasil LM, Fonseca JCF, Souza RB, Braga WSMB, Toledo LM.
Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:565-70.
- 220- Salkic NN, Zildzic M, Muminhodzic K, Pavlovic-Calic N, Zerem E, Ahmetagic S, Mott-Divkovic, Alibegovic E. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:113-8.
- 221- Ucmak H, Kokoglu OF, Celik M, Ergun UGO. Intra-familial spread of hepatitis B virus in eastern Turkey. *Epidemiol Infect.* 2007;135:1338-43.
- 222- Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B vírus spread among household contacts in North Índia. *Intervirology.* 2008;51:7-13.
- 223- Passos ADC, Gomes UA, Figueiredo JFC, Nascimento MMP, Oliveira JM, Gaspar AMC, Yoshida CFT. Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em comunidade rural. 2- Análise

comparativa de algumas características das populações estudadas.

Rev Saúde Pública.1993;27:36-42.

- 224- Carrilho FJ, Ono-Nita SK, Cardoso RA, Cancado ELR, Pinho JRR, Alves VAF, da Silva LC. A prospective study of hepatitis B vírus markers in patients with chronic HBV infection from Brazilian families of Western and Asian origin. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:1399-408.
- 225- Ogilvie EL, Veit F, Crofts N, Thompson SC. Hepatitis infection among adolescents resident in Melbourne Juvenile Justice Centre: risk factors and challengers. *J Adolesc Health*.1999;25:46-51.
- 226- Zou L, Zhang W, Ruan S. Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China. *J Theor Biol*. 2009;262:330-8.
- 227- SBH- Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil*. Disponível em: www.sbhepatologia.org.br
- 228- Roberts EA, Yeung L. Maternal-Infant-Transmission of Hepatitis C Víru Infection. *Hepatology*.2002;36(5):106-13.
- 229- Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV

coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1123–31.

Epidemiological and serological aspects of hepatitis A among children and teenagers in the city of Santos: a cross-sectional study

Aspectos epidemiológicos e sorológicos da hepatite A em crianças e adolescentes na cidade de Santos: estudo transversal

Maria Célia Cunha Ciaccia^I, Regina Célia Moreira^{II}, Alexandre Archanjo Ferraro^{III}, Marcílio Figueiredo Lemos^{II}, Isabel Takano Oba^{II}, Gilda Porta^{IV}

Instituto da Criança (ICR), Hospital das Clínicas (HC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), and Virology Service, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil

^IMD, Department of Pediatrics, Instituto da Criança (ICR), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil.

^{II}MD, PhD. Scientific Researcher, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil.

^{III}MD, PhD. Professor, Department of Pediatrics, Instituto da Criança (ICR), Hospital das Clínicas (HC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil.

^{IV}MD, PhD. Full Professor, Department of Pediatrics, Instituto da Criança (ICR), Hospital das Clínicas (HC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil.

KEY WORDS:

Prevalence.
Hepatitis A.
Child.
Serology.
Epidemiology.

PALAVRAS-CHAVE:

Prevalência.
Hepatite A.
Criança.
Sorologia.
Epidemiologia.

ABSTRACT

CONTEXT AND OBJECTIVE: Viral hepatitis A is still a concern at public health level in Brazil and around the world, due both to the number of affected subjects and the possibility of complications in the acute forms. The Brazilian Ministry of Health estimates that at least 70% of this country's population has already had contact with the hepatitis A virus (HAV). The aim here was to discover the prevalence of serological markers for the hepatitis A virus among children and teenagers at daycare facilities, kindergartens and elementary schools in the city of Santos.

DESIGN AND SETTING: Cross-sectional study in kindergartens and elementary schools within the municipal education network in several regions of the city of Santos.

METHOD: Students' family members were surveyed using a questionnaire and 4,680 finger-prick blood samples were taken and assayed by means of the ELISA technique.

RESULTS: The general prevalence of anti-HAV IgG was 9.72% and, of these cases, 74.6% were reactive to anti-HAV IgM. There was higher prevalence of anti-HAV IgG among older children, females, children who played in streams, those whose homes were not connected to the sewage system, those whose parents had low education levels, those with low household income and those who did not live along the seashore. The prevalence of anti-HAV IgM peaked in the early years and subsequently fell, and it was lower on the hills and in the Northwestern Zone.

CONCLUSION: The general prevalence of serological markers for hepatitis A was low in Santos.

RESUMO

CONTEXTO E OBJETIVO: A hepatite viral A continua sendo uma preocupação em nível de saúde pública no Brasil e no mundo, tanto pelo número de indivíduos atingidos, como pela possibilidade de complicação das formas agudas. O Ministério da Saúde estima que pelo menos 70% da população do Brasil já tiveram contato com o vírus da hepatite A. O objetivo foi conhecer a prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite A em crianças e adolescentes de creches e escolas de ensino infantil e fundamental na cidade de Santos.

TIPO DE ESTUDO E LOCAL: Estudo transversal em pré-escolas e de ensino fundamental da rede municipal em diversas regiões da cidade de Santos.

MÉTODO: Foi aplicado um questionário aos familiares dos estudantes e coletadas 4.680 amostras de sangue através de punção capilar para realização da sorologia pela técnica ELISA.

RESULTADOS: A prevalência geral do anti-HVA IgG foi de 9,72% e, desses, 74,6% foram anti-HVA IgM reagentes. A prevalência de anti-HVA IgG foi maior entre as crianças mais velhas, meninas, aquelas que brincavam em córregos, sem rede de coleta de esgoto em sua moradia, de pais com baixa instrução, de baixa renda familiar e aquelas que não eram moradoras da orla. A prevalência de anti-HVA IgM teve pico nos primeiros anos e posterior queda e, no morro e Zona Noroeste, foi mais baixa.

CONCLUSÃO: A prevalência geral dos marcadores sorológicos para hepatite A foi baixa em Santos.

INTRODUCTION

Viral hepatitis A is still a concern at public health level in Brazil and around the world, due both to the number of affected subjects and the possibility of complications in the acute forms. The Brazilian Ministry of Health estimates that at least 70% of this country's population has already had contact with the hepatitis A virus (HAV).¹

It is known that sanitary and hygiene conditions influence hepatitis A incidence, since the major virus transmission route is fecal-oral. Studies have shown greater hepatitis A prevalence

with increasing age,² and also with poor socioeconomic and sanitary conditions.^{2,3} In Brazil, Clemens et al.⁴ evaluated the prevalence of anti-HAV among 3653 subjects aged 1 to 40 years, in four Brazilian state capitals: in the Northern region, it was 92.8%; in the Northeastern region, 76.5%; and in the Southern and South-eastern regions, 55.7%.

The severity of the clinical picture is directly related to the patient's age. About 1% of hepatitis A cases can evolve into the fulminant form.^{5,6} Despite improvements in the socioeconomic conditions of populations, hepatitis A epidemics and outbreaks continue to occur,⁷ even in developed countries,⁸ and they are a major public health problem. Considering that young adults are more susceptible to the infection and that disease severity for this age range is high, healthcare professionals need to be aware of the prevalence of viral hepatitis A in order to identify, evaluate and control epidemics and calculate the impact of vaccination programs.⁹⁻¹² It is worth emphasizing that some studies have showed that vaccination against hepatitis A is capable of preventing disease dissemination during an outbreak, and also of protecting patients' household contacts.¹³

In Brazil, there have been few prevalence studies on population samples representative of hepatitis A. It is therefore difficult to generalize the findings or make comparisons between these studies.

Therefore, we proposed to identify the knowledge of the epidemiological and serological aspects of hepatitis A among children and teenagers enrolled at daycare facilities, kindergartens and elementary schools within the municipal education network of the city of Santos, Brazil. We believe that this is important for enabling actions and policy decisions directed towards the healthcare sector.

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess the prevalence of immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) anti-hepatitis A virus (anti-HAV) antibodies, thus revealing any cases of subclinical acute infection by the hepatitis A virus among children and teenagers enrolled in the municipal education network of the city of Santos, according to age range and socioeconomic level.

METHODS

Santos is the largest city on the coast of the state of São Paulo, with an area of 280,300 km² and a population of nearly half a million. Its medical care resources are centered around the public healthcare system (Sistema Único de Saúde, SUS) and service agreements. There have not been any really representative evaluations on the prevalence of antibodies against hepatitis A among children and teenagers in Santos.

A cross-sectional study was conducted between June 28 and December 14, 2007, in which 4,680 finger-prick blood samples were collected from children and teenagers enrolled at daycare facilities, kindergartens and elementary schools within the

municipal education network in several regions of the city of Santos. At the same time, a survey questionnaire was applied to members of the children and teenagers' families. The following were taken to be exclusion criteria: students who were absent after three requests to take part in the study, those who did not bring the vaccination record card ($n = 374$) and those who had received the vaccine against hepatitis A ($n = 57$) for analysis of the anti-HAV IgG serological markers.

This project was approved by the Ethics Committee of Hospital das Clínicas (HC) and of Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), by the Ethics Committee of the Health Department of Santos and by the Education Department of Santos. An informed consent statement was presented to the persons responsible for the children and teenagers and, after they had approved it by signing it, the questionnaire was applied and collection of finger-prick blood samples was started.

Operationalization

The first part of the study consisted of randomizing the students and telephoning their parents or the persons responsible for them, in order to apply a questionnaire seeking information regarding student identification, age, gender, birth date, parents' education level and parents' profession, household income, individual and family history, physical environment and vaccination record card. The second part consisted of carrying out the sample collection and the third part consisted of laboratorial testing.

Sample calculation

This study was part of a population survey about the prevalence of hepatitis A, B and C. To determine the sample size, an expected frequency of 1% (the expected frequency of hepatitis B would be less than this), acceptable error of 0.5% and confidence level of 95% were calculated using the Epi Info software, version 6. The total population was 29,589 students enrolled within the municipal education network of Santos: 2,050 at daycare facilities, 6,079 in kindergartens, 16,026 in elementary school from 1st to 4th grade and 5,434 teenagers from 5th to 8th grade. From this population, the total sample achieved was 4,680 students, i.e. 880, 1,220, 1,390 and 1,190, respectively for each education stratum. The sample was then divided into equally sized groups in each of five regions of the City of Santos. The regions for this study were chosen based on the socioeconomic differences that exist among them.

In each of these regions, two daycare facilities were randomized (except for the hill region, where three daycare facilities were randomized, since the sufficient number was not reached with only two), as well as two kindergarten education units, two elementary schools from 1st to 4th grade and two from 5th to 8th grade. In each school unit, the classes and the number of students in each of them were randomized, always in equal sizes, until the total number for the sample was reached.

Table 1. General prevalence of the anti-HAV IgG and anti-HAV IgM serological markers when anti-HAV IgG was reactive

	n (%)	
	Anti-HAV IgG	Anti-HAV IgM
Non-reactive	3,836 (90.3)	105 (25.4)
Reactive	413 (9.7)	308 (74.6)
Total	4,249 (100.0)	413 (100.0)

Table 2. Prevalence of reactive serological findings for anti-HAV IgG and anti-HAV IgM (subsample of individuals who were IgG-positive), according to the characteristics of the population

Variables	Anti-HAV IgG (N = 4,249)			p*	anti-HAV IgM (N = 413)			p*
	N	n	%		N	n	%	
Education groups								
Daycare facility	835	21	2.5	< 0.001†	21	16	76.2	< 0.001†
Kindergarten	1,188	65	5.5		65	60	92.3	
Elementary 1 st – 4 th	1,263	192	15.2		192	167	87.0	
Elementary 5 th –8 th	963	135	14.0		135	63	46.7	
Gender								
Male	2,119	186	8.8	0.039	186	137	73.7	0.855
Female	2,130	227	10.7		227	169	74.5	
Playing in streams								
No	3,990	358	9.0	< 0.001	358	265	74.0	0.934
Yes	258	55	21.3		55	41	74.6	
Home connected to sewage system								
Yes	3,812	341	9.0	< 0.001	341	252	73.9	0.847
No	434	72	16.6		72	54	75	
Father's education level								
Illiterate	106	24	22.6	< 0.001†	24	15	62.5	0.135†
Incomplete elementary	1,514	233	15.4		233	168	72.1	
Completed elementary	673	57	8.5		57	45	79.0	
Incomplete high school	390	16	4.1		16	14	87.5	
Completed high school	1,050	38	3.6		38	28	73.7	
University-level education	221	7	3.8		7	5	71.4	
Mother's education level								
Illiterate	97	24	24.7	< 0.001†	24	15	62.5	0.920†
Incomplete elementary	1,479	238	16.1		238	179	75.2	
Completed elementary	626	52	8.3		52	39	75.0	
Incomplete high school	469	27	5.8		27	24	88.9	
Completed high school	1,346	55	4.1		55	37	67.3	
University-level education	197	8	4.1		8	4	50.0	
Family income								
1-2 minimum wages	2,320	301	13.0	< 0.001†	301	225	74.8	0.558†
3-4 minimum wages	1431	95	6.6		95	70	73.7	
5 + minimum wages	495	17	3.4		17	11	64.7	
Areas								
Seashore	839	49	5.8	0.001	49	36	73.5	< 0.001
Center	876	95	10.8		95	83	87.4	
Intermediate	854	90	10.5		90	74	82.2	
Hills	769	80	10.4		80	55	68.8	
Northwestern Zone	911	99	10.9		99	58	58.6	

N = total sample; n = sample with positive serological test; % = prevalence of positivity in the serological testing; the incongruence of some results from addition is due to 'missing data'; †Chi-square; †Chi-square for trend.

Sample collection

The blood collection consisted of finger puncture using an appropriate disposable lancet, on a filter paper containing two circles of 2.5 centimeters in diameter. After collection, the filter paper with the student's identification remained for two hours in a container for drying and was then stored at - 20 °C in closed small transparent plastic bags. The serological tests performed were IgG anti-HAV and IgM anti-HAV (the latter was performed when IgG was positive), by means of the enzyme immunoassay. The tests were carried out in the Hepatitis Laboratory of Institute Adolfo Lutz, in São Paulo.

Data processing and analysis

The analysis was done with the aid of the Stata software, version 9.0. To compare means, we used the Mantel-Haenszel chi-square and the chi-square trend for ordinal categories. For risk analysis, we calculated the prevalence ratio according to category, and its 95% confidence interval, using Poisson regression. To ascertain the effect of independent variables, multivariate Poisson regression was used, with the calculation of the linear trend or heterogeneity in cases in which there was more than one risk category. The contributors in this analysis were 3928 individuals whose data were complete. The value for rejecting the null hypothesis was set at $P < 0.05$.

RESULTS

The ages of the study population ranged from seven months to 18 years and one month, and the mean age was eight years and four months. The general prevalence of reactive anti-HAV IgG serological markers was 9.72% and, among these individuals, 74.7% were also found to be reactive to anti-HAV IgM, as shown in Table 1.

In the cases that were reactive to the anti-HAV IgG and IgM serological markers, the prevalence of evident symptoms or knowledge of ever having had hepatitis, on the part of the student or his/her family, was low. Most of them said that they had never had any symptoms and were unaware of ever having had hepatitis (95.6%). Among the symptoms presented, jaundice was the most frequent (3.9%).

Table 2 shows the prevalence of anti-HAV IgG and IgM among the population. All the variables were statistically associated with presence of anti-HAV IgG, with higher prevalence among older children, females, children who were in the habit of playing in streams, those whose homes were not connected to the sewage system, those whose parents had low education levels, those with low family income and those who did not live along the seashore (no differences between the other areas).

The prevalence of anti-HAV IgM, as shown in Table 2, did not differ between the categories, except for the age (peak in the early years and subsequent fall) and the area of the city (lower on the hills and in the Northwestern Zone).

Table 3 shows the risk associated with each category of the variable studied for IgG antibody positivity. The greatest risks were associated with parental education (prevalence reason, PR = 7.15 with 95% confidence interval, CI, of 3.08-16.59 for the father to be illiterate; and PR = 6.09 with 95% CI of 2.74-13.56 for the mother to be illiterate), and the lowest risk was associated with family income (PR = 0.26 with 95% CI of 0.16-0.43 for the family to be wealthy).

Multivariate analysis on anti-HAV IgG positivity showed that the variables were all independent of each other, except for gender and the area of the city, and were not statistically significant. The greatest risk was among the teenagers: 6.11 times higher than among the children in daycare.

DISCUSSION

The sampling of this study was probabilistic, thus assuring its representativeness, and the proportions were maintained when age ranges according to the census data were used.

The use of capillary blood collected on a filter paper for serological testing facilitates the collection, transportation and storage of the samples, and the results reported in the literature already show that such testing is valid for hepatitis A investigations.¹⁴ Thus, blood collection by means of a lancet on filter paper for determining antibody levels provides an excellent opportunity to investigate diseases in representative populations.

The presence of anti-HAV IgG indicates previous exposure to the virus or vaccination. Determination of its prevalence enables evaluation of the immunological condition of such populations of children and teenagers without vaccination against HAV, thus indicating natural infection. The general prevalence of serological markers for hepatitis A in our study (9.7%) was lower than in other regions of Brazil, with reports ranging from 32.3% in the Central-Western region,¹⁵ in 2008, to 60% among children under the age of 10 years in Lábrea, in the Brazilian Western Amazon region,¹⁶ in 2009. Regarding worldwide epidemiology, variations have been found, depending on the location.^{17,18} It was found to be rare in Japan,¹⁸ among subjects under the age of 44 years, and reached up to 80% in Turkey,¹⁹ among children under the age of nine years.

We found that anti-HAV IgG was more prevalent among females, which had not been reported in the majority of the data in the literature. In the semi-arid region of the state of Bahia,²⁰ and in the Brazilian Western Amazon region²⁰ among children between 6 months and 14 years of age, the prevalence of these markers was found to be similar between the genders.

The strong relationship between positivity of anti-HAV IgG and socioeconomic conditions found in the present study is concordant with the data in the literature. Pinho et al.³ showed that the prevalence of anti-HAV IgG in Campinas was 95% in the group of low socioeconomic level and 19.6% in the group of high socioeconomic level. Ferreira et al.² evaluated the relationship

Table 3. Uni and multivariate analysis on the risk of positive findings of anti-HAV IgG relating to presence of characteristics of the population (n = 3,928)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis (variables reciprocally adjusted)		
	PR	95% CI	P	PR	95% CI	P
Groups educations						
Daycare facility	1.00			1.00		
Kindergarten	2.18	1.33-3.56	< 0.001*	2.21	1.28-3.80	< 0.001*
Elementary 1 st -4 th	6.04	3.85-9.48		5.81	3.52-9.61	
Elementary 5 th -8 th	5.57	3.52-8.83		6.11	3.67-10.19	
Gender						
Male	1.00		0.050	1.00		0.373
Female	1.21	1.00-1.47		1.10	0.89-1.35	
Playing in streams						
No	1.00		< 0.001	1.00		0.006
Yes	2.38	1.79-3.16		1.54	1.13-2.10	
Home connected to sewage system						
Yes	1.00		< 0.001	1.00		0.041
No	1.85	1.44-2.39		1.36	1.01-1.84	
Father's education level						
Illiterate	7.15	3.08-16.59	< 0.001*	3.02	1.21-7.48	< 0.001*
Incomplete elementary	4.86	2.29-10.30		2.35	1.05-5.26	
Completed elementary	2.67	1.22-5.86		1.79	0.78-4.11	
Incomplete high school	1.30	0.53-3.15		1.05	0.42-2.66	
Completed high school	1.14	0.51-2.56		1.11	0.48-2.53	
University-level education	1.00			1.00		
Mother's education level						
Illiterate	6.09	2.74-13.56	< 0.001*	1.80	0.74-4.38	< 0.001*
Incomplete elementary	3.96	1.96-8.02		1.32	0.61-2.85	
Completed elementary	2.05	0.97-4.31		0.87	0.39-1.94	
Incomplete high school	1.42	0.64-3.12		0.80	0.34-1.85	
Completed high school	1.01	0.48-2.11		0.67	0.31-1.45	
University-level education	1.00			1.00		
Family income						
1-2 minimum wages	1.00		< 0.001*	1.00		0.001*
3-4 minimum wages	0.51	0.41-0.64		0.69	0.54-0.90	
5+ minimum wages	0.26	0.16-0.43		0.52	0.31-0.88	
Areas						
Seashore	1.00		0.003 [‡]	1.00		0.513 [‡]
Center	1.86	1.31-2.62		1.35	0.94-1.94	
Intermediate	1.80	1.27-2.56		1.33	0.92-1.93	
Hills	1.78	1.25-2.54		1.19	0.82-1.73	
Northwestern Zone	1.86	1.32-2.62		1.27	0.88-1.84	

PR = prevalence ratio; 95% CI = 95% confidence interval; *testing of linear trends; †testing of heterogeneity.

between the prevalence of hepatitis A and socioeconomic level in Porto Alegre, and found that the prevalence was 51% in the low-level group, and 11% in the high-level group. In Vila Velha, Espírito Santo,²¹ there was a correlation between positive serological tests for hepatitis A and lower access to filtered water, lower access to the sewage system, habits of swimming in rivers or the sea and a greater number of people living in the same room. In the Brazilian Western Amazon region,¹⁶ it was also associated with a greater number of people in the family. In Greece,²² a strong relationship was shown between positive serological tests for hepatitis A and a low level of education among the parents, a greater number of people per room and lower access to water, among children with an average age of nine years.

In our series, we observed that a large number of teenagers were at high risk of infection, because even with the gradual increase in prevalence of anti-HAV IgG antibodies, it remained low. Clemens et al.⁴ showed that the prevalence of anti-HAV IgG antibodies increased with age, in four Brazilian regions.

We observed that there had been an outbreak of hepatitis A virus, by analyzing the positivity of anti-HAV IgM. We found in this study that there was no influence from the presence or absence of a connection to the sewage system among these children's homes, or from the habit of playing in streams near their homes.

Most of the children who were reactive to anti-HAV IgM did not show any symptoms, and these data are in agreement with the literature. No liver enzyme tests were performed in most of these children with the presence of anti-HAV IgM, because they were asymptomatic. Vitral et al.²³ demonstrated in a review of the literature covering 1980 to 2002, in Brazil, that infection by the hepatitis A virus is very often asymptomatic or develops without jaundice in children, and that the symptoms increase with age.

The high proportion of asymptomatic cases in lower age ranges probably makes it difficult to estimate the magnitude of the events and to decide on timely intervention measures that would prevent diffusion of epidemics. In this manner, the infection reaches older age groups. Continuing presence of susceptibility to hepatitis A virus among adults indicates that although the socio-environmental conditions may have improved, cases of acute disease at adult ages can still occur, with the possibility of greater severity. At the same time, since there are younger children susceptible to the virus, studies on vaccination strategies can be designed, given that this is a common disease that is preventable through immunization.

Although our data confirm that a change in the epidemiological profile of hepatitis A has taken place, the current preventive measures regarding sanitation, education level and housing still remain deficient in Santos, the coastal city with the largest port in Brazil.

Based on these epidemiological data, we call on government spheres to make a response directed towards dealing with this major public health problem. Despite socioeconomic improvements, a number of environmental factors have remained unchanged over the years, such as poor conditions of hygiene and family education; unsuitable sanitary conditions; inadequate sewage system provision by the local administration; and the authorities' inability to resolve the lack of sewage network in such a way that transmission of infections can be prevented: not only hepatitis A, but also other enteric infections.

CONCLUSIONS

It is concluded in this study that the general prevalence of serological markers for hepatitis A was low, compared with the literature.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hepatites_virais_brasil_atento.pdf. Accessed in 2011 (Nov 29).
2. Ferreira CT, Silva GL, Barros FC, Ferreira-Lima J. Soroepidemiologia da hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre [Serum epidemiology of hepatitis A in two economically distinct population groups of Porto Alegre]. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1996;15(3):85-90.
3. Pinho JRR, Sumita LM, Moreira RC, et al. Duality of patterns in hepatitis a epidemiology: a study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998;40(2):105-6.
4. Clemens SA, Da Fonseca JC, Azevedo T, et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil [Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in four centers in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(1):1-10.
5. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção [Viral Hepatitis: epidemiological and preventive aspects]. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):473-87.
6. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Secretaria de Estado da Saúde São Paulo. Guia de orientações técnicas. Hepatites B e C. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde São Paulo; Centro de Vigilância epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"; 2002. Available from: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/hepa_guia03.pdf. Accessed in 2011 (Nov 29).
7. Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Silva LC. Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brazil. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(3):118-25.
8. Tosti ME, Spada E, Romanò L, et al. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. *J Viral Hepat*. 2008;15 Suppl 2: 26-32.
9. Franca R, Silva L, Melo MC, et al. Pediatric knowledge about acute viral hepatitis. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(3):227-35.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis A vaccine recommendations. *Pediatrics*. 2007;120(1):189-99.
11. Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, et al. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine*. 2008;26(14):1737-41.
12. Ferreira CT, Silveira TR. Prevenção das hepatites virais através de imunização [Viral hepatitis prevention by immunization]. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 suppl):s55-s66.
13. Stein-Zamir C, Volovik I, Rishpon S. Control of Hepatitis A outbreaks in an endemic community: the role of sustained immunization coverage. *Public Health*. 2007;121(3):199-201.
14. de Almeida LM, Azevedo RS, Guimarães AA, et al. Detection of antibodies against hepatitis A virus in eluates of blood spotted on filter-paper: a pilot study in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(4):401-4.

15. de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, et al. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):852-61.
16. Braga WS, Borges FG, Barros Júnior GM, et al. Prevalence of hepatitis A virus infection: the paradoxical example of isolated communities in the western Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(3):277-81.
17. Al-Aziz AM, Awad MA. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies among a sample of Egyptian children. *East Mediterr Health J*. 2008;14(5):1028-35.
18. Kiyohara T, Sato T, Totsuka A, et al. Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol*. 2007;51(2):185-91.
19. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat*. 2008;15 Suppl 2:69-72.
20. Assis SB, Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC. Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense [Prevalence of hepatitis A and E virus infection in school children of an Amazonian municipality in Mato Grosso State]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(2):155-8.
21. Zago-Gomes MP, Stantolin GC, Perazzio S, et al. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(4):285-9.
22. Michos A, Terzidis A, Kalampoki V, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A, B, and C among Roma and non-Roma children in a deprived area of Athens, Greece. *J Med Virol*. 2008;80(5):791-7.
23. Vitral CL, Gaspar AM, Souto FJ. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002—a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(2):119-27.

Acknowledgements: We are grateful for assistance relating to the references provided by Mariza Umetsu, Instituto da Criança (ICR), Hospital das Clínicas (HC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Sources of funding: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Grant no.06/599728

Conflict of interest: None

Date of first submission: July 2, 2011

Last received: October 14, 2011

Accepted: December 15, 2011

Address for correspondence:

Maria Célia Cunha Ciaccia
Rua Ceará, 31/81
Pompéia — Santos (SP) — Brasil
CEP 11065-430
Tel. (+55 13) 3239-6338
Cel. (+55 13) 9700-0409
E-mail: ciaccia@uol.com.br