

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**MUDANÇA NA SUSCETIBILIDADE À
HEPATITE A EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE
PORTO ALEGRE NA ÚLTIMA DÉCADA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LENITA SIMÕES KREBS

Porto Alegre, Brasil
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**MUDANÇA NA SUSCETIBILIDADE À
HEPATITE A EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
DE PORTO ALEGRE NA ÚLTIMA DÉCADA**

LENITA SIMÕES KREBS
Orientadora: Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2010

K92m Krebs, Lenita Simões

Mudança na suscetibilidade à hepatite A em crianças e adolescentes de Porto Alegre na última década / Lenita Simões Krebs ; orient. Themis Reverbel da Silveira. – 2010.

141 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Hepatite A 2. Suscetibilidade a doenças 3. Porto Alegre (RS) 4. Criança 5. Adolescente 6. Prevalência I. Silveira, Themis Reverbel da II. Título.

NLM: WS 310

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20 / dezembro / 2010

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. João Carlos Batista Santana
Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Lavinia Schuler Faccini
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

SABER VIVER

*Não sei... Se a vida é curta
Ou longa demais pra nós,
Mas sei que nada do que vivemos
Tem sentido, se não tocamos o coração das pessoas.*

*Muitas vezes basta ser:
Colo que acolhe,
Braço que envolve,
Palavra que conforta,
Silêncio que respeita,
Alegria que contagia,
Lágrima que corre,
Olhar que acaricia,
Desejo que sacia,
Amor que promove.*

*É isso não é coisa de outro mundo,
É o que dá sentido à vida.
É o que faz com que ela
Não seja nem curta,
Nem longa demais,
Mas que seja intensa,
Verdadeira, pura... Enquanto durar"*

Cora Coralina

Dedico este trabalho aos meus pais, **Izabel** e **Laury**, pelo exemplo de vida, de amor e de carinho, e ao meu marido, **Gilberto**, e aos meus filhos, **Renata** e **Bruno**, que me incentivam e me fazem, sempre, querer ser melhor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

"Fale, e eu esquecerei; ensine-me, e eu poderei lembrar; envolva-me, e eu aprenderei."

Benjamin Franklin

À minha orientadora, professora **Themis Reverbel da Silveira**, pelo seu entusiasmo, sua generosidade e seu talento em identificar o melhor de cada um.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me auxiliaram, direta ou indiretamente, na realização deste trabalho. Em especial, agradeço:

- à Dinara Campos, à Tani Ranieri e à Priscila Pelaez, amigas que adquiri no Núcleo de Pesquisa em Vacinas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apoio para todas as horas;
- ao Juarez Cunha e à Helaine Bicca, pela amizade, pela confiança e pelo incentivo em alguns momentos difíceis;
- à Maria Carolina Rey e à Cláudia Cecchin, cuja convivência enriquece a vida e torna o trabalho mais suave;
- ao Laboratório Weinmann, pela disponibilização das amostras de sangue e pela pronta resposta às minhas solicitações;
- à equipe do Laboratório Central do Hospital Hospital Nossa Senhora da Conceição, pela recepção sempre carinhosa;
- à Vânia Naomi Hirakata e ao Dr. Mário Wagner, pela orientação na realização da análise estatística;
- à Dra. Miriam Vontobel, Coordenadora do Programa Estadual de Hepatites Virais/RS, pelo fornecimento dos dados epidemiológicos da hepatite A no Rio Grande do Sul;
- ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) e a Sanofi Pasteur pelo apoio financeiro para a realização do estudo.

RESUMO

Objetivos: Estimar a prevalência de anticorpos contra hepatite A (anti-HAV) em grupo de crianças e adolescentes de laboratório público e privado em Porto Alegre e comparar com estudo realizado na década anterior.

Métodos: Entre 2007 e 2008 foi realizado estudo transversal onde foram incluídas, consecutivamente, 465 amostras de soros de crianças e adolescentes entre 1 e 19 anos de idade para determinar a prevalência de anticorpos anti-HAV total. As amostras foram fornecidas por laboratório público (Grupo 1), que atende somente Sistema Único de Saúde, e por laboratório privado (Grupo 2), representando os estratos socioeconômicos mais baixo e mais alto, respectivamente. O teste foi realizado em único laboratório (eletroquimioluminescência - Roche Diagnostics). Resultados ≥ 20 UI/L foram considerados positivos.

Resultados: A soroprevalência de anti-HAV no grupo 1 foi de 37,6% e o percentual de positividade aumentou conforme a idade, variando de 19,4% entre 1-4 anos a 54,1% entre 15-19 anos. No grupo 2, a frequência de anti-HAV foi de 46,1% e foi inversamente relacionada à idade, caindo de cerca de 50,0% nas faixas etárias menores para 29,1% aos 15-19 anos. Houve diminuição significativa na prevalência do anti-HAV nas crianças de 5-9 anos do grupo 1 ($P=0,03$), quando comparadas com estudo realizado na década de 1990.

Conclusões: Os resultados sugerem queda na endemicidade da hepatite A em Porto Alegre na última década e indicam maior suscetibilidade à doença em crianças e adolescentes, principalmente no estrato socioeconômico mais baixo.

Palavras-chave: Vírus da hepatite A; Prevalência da hepatite A; Epidemiologia da hepatite A.

ABSTRACT

Objectives: To estimate the prevalence of anti-hepatitis A virus (anti-HAV) antibodies in serum samples from children and adolescents obtained at two clinical pathology laboratories (one public, one private) in the city of Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil, and compare findings to those of a study carried out in the 1990s.

Methods: In this cross-sectional study conducted between 2007 and 2008, 465 serum samples obtained from children and adolescents (1-19 years) were consecutively tested to determine the prevalence of total anti-HAV antibodies. Samples were provided by a public laboratory (Group 1) that serves the Unified Health System exclusively, meant to represent the lowest socioeconomic strata, and by a private laboratory (Group 2), meant to represent the higher socioeconomic classes. Tests were performed at a single laboratory using commercially available electrochemiluminescence kits. Antibody levels ≥ 20 UI/L were considered positive.

Results: The seroprevalence of anti-HAV in Group 1 was 37.6%. The percentage of anti-HAV reactivity increased with age, ranging from 19.4% in the 1-to-4-year group to 54.1% in the 15-to-19-year group. In Group 2, the overall frequency of anti-HAV positivity was 46.1% and was inversely correlated with age, declining from roughly 50% in the youngest age groups to 29.1% in the 15-to-19 group. Comparison of sample findings to those reported in a 1990s study showed a significant reduction in anti-HAV prevalence among 5-to-9-year-olds in Group 1 ($p = 0.03$).

Conclusions: The results suggest that the endemicity of hepatitis A in Porto Alegre has been declining over the past decade, and that children and adolescents, particularly those in the lowest socioeconomic strata, are more susceptible to the disease.

Keywords: hepatitis A virus, hepatitis A prevalence, hepatitis A epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática da organização do genoma do vírus da hepatite A e das principais proteínas codificadas	23
Figura 2	Sumário dos eventos imunológicos, virológicos e bioquímicos na hepatite A não complicada	33
Figura 3	Representação da taxa de imunidade em crianças: quanto mais intensa a cor, maior a taxa de exposição ao HAV	47
Figura 4	Representação da taxa de suscetibilidade em adultos: quanto mais escura a cor, maior proporção de adultos em risco	47
Figura 5	Taxas de notificação de casos de hepatite A por idade e sexo nos países da União Europeia, 2007	49
Figura 6	Incidência de hepatite A aguda, por grupo etário e ano, e evolução das indicações de vacinação, Estados Unidos da América, 1990-2006	50
Figura 7	Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo região de residência por ano de notificação, Brasil, 1999 a 2009	54
Figura 8	Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos, Brasil, 1999-2009	54
Figura 9	Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo faixa etária e sexo, Brasil, 2009	55
Figura 10	Taxa de incidência de hepatite A, por unidade federada de residência, Brasil, 2009	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Estudos relacionados à situação epidemiológica da hepatite A em várias regiões do mundo	51
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Casos de hepatite A confirmados nos município de residência onde ocorreram mais de 10 casos, 2008-2010, RS	59
Tabela 2	Coeficiente de incidência da hepatite A, por Coordenadoria Regional de Saúde (CRS), RS, 2009 (por 100.000 habitantes)	60
Tabela 3	Distribuição dos sujeitos do estrato socioeconômico mais baixo por faixa etária e sexo	74
Tabela 4	Distribuição dos sujeitos do estrato socioeconômico mais elevado por faixa etária e sexo	75

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HAV	Anticorpo contra a hepatite A viral
Anti-HAV IgG	Anticorpo classe IgG contra a hepatite A viral
Anti-HAV IgM	Anticorpo classe IgM contra a hepatite A viral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRS	Coordenadoria Regional de Saúde
CRIE	Centros de Referência em Imunobiológicos especiais
DMAE	Departamento Municipal de Água e Esgotos
ECDC	European Centers for Disease Control and Prevention
ECLIA	Imunoensaio por eletroquimioluminescência
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
IgG anti-HAV	Anticorpo IgG contra as proteínas do capsídeo da hepatite A viral
IgM anti-HAV	Anticorpo IgM contra as proteínas do capsídeo da hepatite A viral
LC	Laboratório Central do Hospital Nossa Senhora da Conceição
LW	Laboratório Weinmann
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucléico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
HAV	Hepatite A viral
WHO	World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
%	porcentagem
L	litro
mg	miligramas
nm	nanometro
UI/L	unidades internacionais por litro

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	O VÍRUS DA HEPATITE A	20
2.1.1	Estrutura	21
2.1.2	Organização genômica e proteínas	21
2.1.3	Diversidade genética	23
2.1.4	Estabilidade	25
2.2	A DOENÇA HEPATITE A	27
2.2.1	Aspectos clínicos e laboratoriais	27
2.2.2	Diagnóstico	32
2.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HEPATITE A	34
2.3.1	Formas de transmissão	34
2.3.1.1	Contato pessoa a pessoa	35
2.3.1.2	Transmissão através da água e dos alimentos	38
2.3.1.3	Outras vias de transmissão	41
2.3.3	Padrões de endemicidade e grupos de risco	42

2.3.4	Aspectos epidemiológicos da hepatite A	45
2.3.4.1	Aspectos epidemiológicos da hepatite A no mundo	45
2.3.4.2	Aspectos epidemiológicos da hepatite A no Brasil	53
2.3.4.3	Aspectos epidemiológicos da hepatite A no Rio Grande do Sul	58
2.4	PREVENÇÃO DA HEPATITE A	61
3	JUSTIFICATIVA	66
4	HIPÓTESE OPERACIONAL	68
5	OBJETIVOS	70
5.1	OBJETIVO GERAL	70
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
6	METODOLOGIA	72
6.1	ASPECTOS GERAIS	72
6.2	DELINEAMENTO	72
6.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	72
6.3.1	Critérios de inclusão	72
6.3.2	Critérios de exclusão	73
6.4	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	73
6.4.1	Estrato socioeconômico mais baixo	74
6.4.2	Estrato socioeconômico mais elevado	74
6.5	DESFECHE	75
6.6	LOGÍSTICA	75
6.6.1	Coleta e armazenamento das amostras	76
6.6.2	Transporte das amostras	77
6.6.3	Exame laboratorial	77
6.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	78

6.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	78
7	REFERÊNCIAS	80
8	ARTIGO	93
9	CONCLUSÕES	110
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
	ANEXOS	113

❧ 1. INTRODUÇÃO ❧

1 INTRODUÇÃO

A hepatite A continua sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo. A transmissão do hepatite A viral (HAV) ocorre, principalmente, pela rota fecal-oral, pelo contato com uma pessoa infectada ou pela ingestão de água e alimentos contaminados, particularmente saladas, frutas e moluscos bivalves (CDC, 2006; NAINAN *et al.*, 2006; PONTRELLI *et al.*, 2008; TALLON *et al.*, 2008). O HAV, eliminado em grande quantidade pelas fezes de indivíduos infectados, pode alcançar as águas destinadas ao consumo e à recreação e manter-se viável durante vários meses, levando à ocorrência de epidemias e de casos esporádicos de hepatite A (TAVARES *et al.*, 2005). Transmissão pelas vias percutânea (HUTIN *et al.*, 2000) e parenteral também têm sido relatadas (MANNUCCI *et al.*, 1994), mas são pouco frequentes devido à menor concentração de vírus no sangue (BOWER *et al.*, 2000; WHO 2000a).

O curso da hepatite A pode ser extremamente variável e o potencial de gravidade da doença aumenta com o avanço da idade. Crianças menores de seis anos apresentam, em geral, infecção inaparente ou subclínica. As crianças maiores e os adultos, ao contrário, costumam apresentar infecção sintomática com maior possibilidade de manifestar formas graves da doença, inclusive hepatite fulminante. A infecção confere imunidade permanente contra a doença (CDC, 2006).

Embora, geralmente autolimitada, a hepatite A gera custos consideráveis para a saúde pública. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1997, BERGE *et al.* (2000) estimaram a ocorrência de 63.363 casos de hepatite A sintomática entre adolescentes e adultos, que resultaram em 8.403 internações, 2,5 milhões de dias de doença sintomática, 829.000 dias de trabalho perdido, 47 transplantes de fígado realizados e 255 mortes. A estimativa dos custos

diretos e indiretos da hepatite A, nesse ano, variou entre 300 milhões e 488 milhões de dólares (BERGE *et al.*, 2000).

Conforme estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o HAV causa cerca de 1,4 milhões de infecções a cada ano (WHO, 2000b). Como a maioria delas ocorre em crianças que apresentam, em geral, infecção inaparente, estima-se que esse número seja aproximadamente dez vezes maior (WHO, 2000a). No Brasil, entre 1999-2009 foram notificados e confirmados 124.687 casos de hepatite A, sendo 7.787 no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2010a). Os dados epidemiológicos sobre hepatite A em Porto Alegre são escassos e têm sido obtidos de grupos específicos da população (CLEMENS *et al.*, 2000; FERREIRA *et al.*, 1996; FERREIRA *et al.*, 2002).

❧ 2. REVISÃO DA LITERATURA ❧

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE A

Embora haja relatos de icterícia contagiosa desde a China antiga, as primeiras epidemias, de uma entidade que quase certamente é hepatite A, foram documentadas na Europa, nos séculos XVII e XVIII. Análises das epidemias, ocorridas na Segunda Guerra Mundial, confirmaram a existência de duas formas distintas da doença: a hepatite infecciosa e a hepatite por inoculação, diferentes nos seus aspectos clínicos e epidemiológicos. Estudos em voluntários humanos, nas décadas de 50 e de 60, caracterizaram o período de incubação, de infectividade e de viremia e desenvolveram reagentes específicos para a identificação da hepatite A e da hepatite B. Apesar de ser uma doença conhecida desde os tempos mais antigos, o isolamento do agente etiológico da hepatite A foi muito difícil. Em 1973, o HAV foi identificado nas fezes de voluntários infectados com hepatite A e, pela técnica de microscopia imunoeletrônica recém desenvolvida, foi demonstrada a agregação das partículas virais pelo soro de pacientes convalescentes, indicando, então, que esta partícula era o agente etiológico da doença (FEINSTONE & GUST, 2000).

A identificação do vírus A, a transmissão da doença para saguis e para chipanzés, os progressos na propagação do vírus em cultura de células e a clonagem do genoma viral possibilitaram um maior conhecimento sobre a estrutura molecular do vírus A e sobre o desenvolvimento de métodos de inativação do vírus, que culminaram, quase duas décadas depois, com o desenvolvimento e licenciamento de vacinas eficazes (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007).

2.1.1 Estrutura

O HAV pertence ao gênero *Hepatitisvirus* e à família *Picornaviridae*. Originariamente foi classificado como membro do gênero *Enterovirus*, mas análises posteriores demonstraram que apresenta diferenças significativas em relação a outros vírus do gênero, tais como: hepatotropismo, crescimento lento e propensão para infecção persistente em cultura de células, raro efeito citopático, termoestabilidade a 60°C e pequena homologia genética com os outros membros da família. Essas diferenças propiciaram, em 1982, que o HAV fosse reclassificado em gênero separado, designado *Hepatitisvirus*, sendo o seu único representante (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007).

A partícula viral completa, o vírion, apresenta-se, estruturalmente, como partícula esférica não envelopada, medindo de 27-28 nm de diâmetro e é composto inteiramente de proteína viral e ácido ribonucléico (RNA). A análise por microscopia eletrônica com contraste negativo mostra partículas com estrutura de superfície que sugerem simetria icosaédrica (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007). A purificação do vírus, a partir de amostras clínicas e de cultura de tecidos, permite visualizar três tipos de partículas diferentes: a) vírus maduro (vírion); b) partículas com baixa densidade que podem representar capsídeos vazios ou presença de genoma incompleto; c) partículas com estrutura viral mais aberta e de alta densidade. Esse último tipo contém RNA, mas tende a ser menos estável do que a partícula madura (FEINSTONE & GUST, 2000).

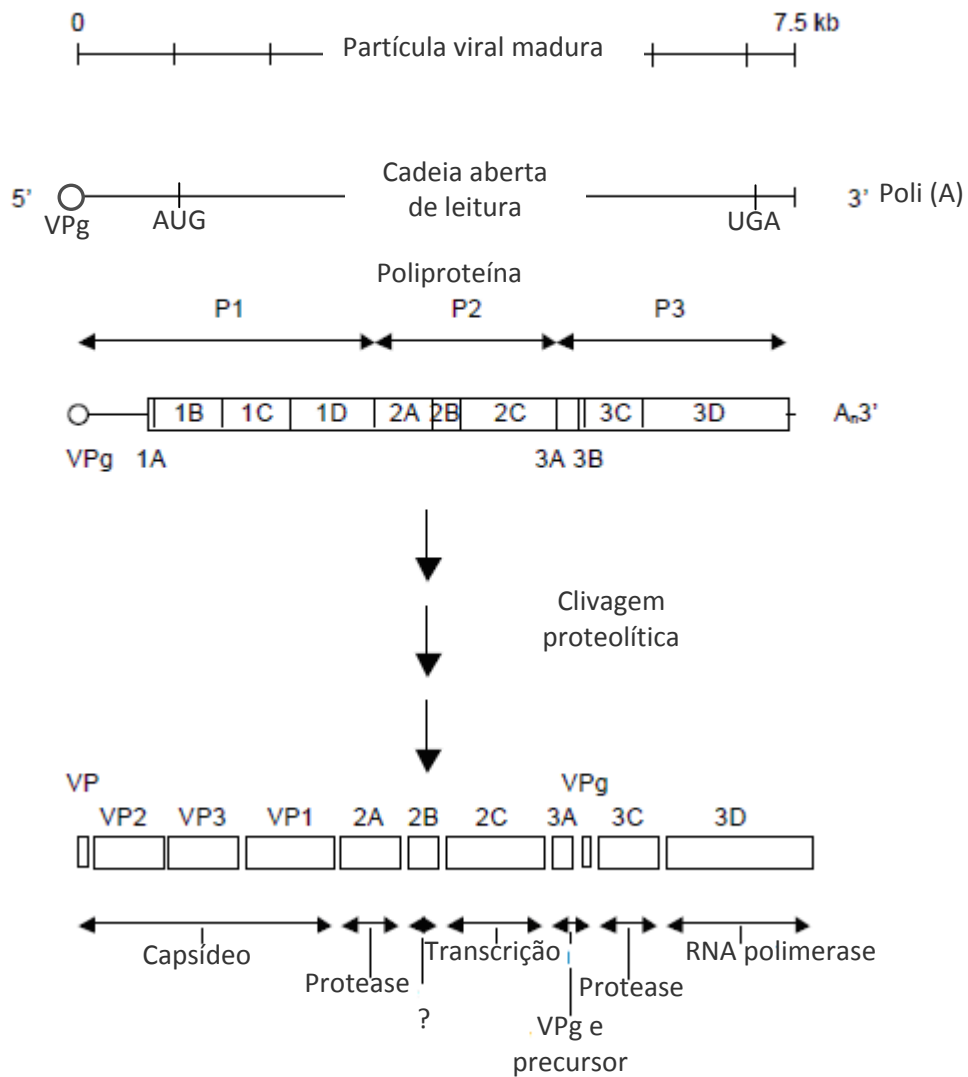
2.1.2 Organização genômica e proteínas

O genoma que compõe a partícula viral é formado por uma molécula de RNA linear de fita simples e de polaridade positiva, com aproximadamente 7.478 nucleotídeos, envolta por uma capa proteica icosaédrica composta de 60 cópias de cada uma das três principais proteínas estruturais, VP1, VP2 e VP3. Semelhante a outros picornavírus, o genoma do HAV

pode ser dividido em três regiões: um terminal 5' não traduzido, uma cadeia aberta de leitura e um terminal 3' não traduzido (CRISTINA & COSTA-MATTIOLI, 2007; FEINSTONE & GUST, 2000; NAINAN *et al.*, 2006) (Figura 1).

O terminal 5' representa a porção mais conservada do genoma, com cerca de 89% de identidade de nucleotídeos entre as cepas de HAV, e contém a região de ligação com o ribossomo para a síntese das proteínas virais (FEINSTONE & GUST, 2000). Substituições, em alguns nucleotídeos na região medial do terminal 5' não traduzido e na proteína estrutural 2B, foram identificadas em vírus A isolados de pacientes com hepatite fulminante, sugerindo uma possível associação entre a gravidade da doença e essas substituições (FUJIWARA *et al.*, 2001). Entretanto, estudo recente não demonstrou associação entre variabilidade na sequência de nucleotídeos dessa parte do genoma e presença ou ausência de sintomas (VILLAR *et al.*, 2006).

A cadeia aberta de leitura possui três diferentes regiões: P1, P2 e P3 e é traduzida como uma única poliproteína, que posteriormente sofre clivagem, resultando em proteínas estruturais e não estruturais. A região P1 determina a síntese das proteínas estruturais VP1, VP3 e VP0 (precursora das proteínas VP4 e VP2), que formam o capsídeo viral. As proteínas VP1 e VP3 formam os sítios antigênicos imunodominantes, localizados nos epítomos, que têm atividade de fixação em receptores específicos, os quais direcionam o vírus ao seu local de multiplicação na célula. As regiões P2 e P3 da cadeia aberta expressam as proteínas não estruturais associadas à síntese de RNA e à formação de novos vírus (Figura 1). O genoma do HAV termina com a região 3', não codificada, que possui 63 nucleotídeos, seguidos por uma cauda de poli(A). Essa região apresenta uma alta variabilidade e sinaliza o término da tradução (FEINSTONE & GUST, 2000; NAINAN *et al.*, 2006).



Fonte: adaptado de WHO, 2000a

Kb=*kilobyte*; VPg=proteína viral ligada ao genoma; AUG e UGA=códons de iniciação e de término da síntese da cadeia polipeptídica, respectivamente; Poli(A)=cauda de poliadenina; P1, P2 e P3=regiões da cadeia aberta de leitura do genoma viral; VP, VP1, VP2 e VP3=proteínas estruturais virais; RNA=ácido ribonucléico.

Figura 1 – Representação esquemática da organização do genoma do vírus da hepatite A e as principais proteínas codificadas

2.1.3 Diversidade genética

A introdução das técnicas de biologia molecular e de engenharia genética e o crescimento do vírus em cultura de células permitiram, nos últimos anos, um estudo detalhado da estrutura molecular do genoma do HAV e dos mecanismos envolvidos na sua replicação. O

sequenciamento genético tem sido utilizado amplamente em estudos epidemiológicos para detectar a cocirculação de múltiplos genótipos durante epidemias, para documentar a emergência de novas variantes e para monitorar a imunogenicidade das vacinas (NAINAN *et al.*, 2006).

Estudos pioneiros da variabilidade genética do HAV avaliaram regiões específicas do genoma. Em 1992, a comparação da junção VP1-2A de 152 cepas de vírus A, isoladas principalmente nos EUA e na Ásia, resultou na identificação de sete genótipos: quatro deles isolados em humanos (I, II, III e VII) e três, em macacos (IV, V e VI) (ROBERTSON *et al.*, 1992). Estudos filogenéticos posteriores, que avaliaram a sequência completa de nucleotídeos da VP1, reclassificaram o genótipo VII como um subtipo do genótipo II, determinando, então, a existência de seis genótipos: três isolados em humanos (I, II e III) e três, em macacos (IV, V e VI) (COSTA-MATTIOLI *et al.*, 2002; CRISTINA & COSTA-MATTIOLI, 2007).

Dos vírus isolados em humanos, o genótipo I é o mais prevalente no mundo, seguido do genótipo III (COSTA MATTIOLI *et al.*, 2002; NGUI *et al.*, 2008; ROBERTSON *et al.*, 1992; URBANUS *et al.*, 2009; YUN *et al.*, 2008). Os subgenótipos IA e IB são mais prevalentes na América do Norte, na América do Sul e em alguns países da Ásia (CRISTINA & COSTA-MATTIOLI, 2007; DE PAULA *et al.*, 2002; DE PAULA *et al.*, 2004; POOVORAWAN *et al.*, 2005; ROBERTSON *et al.*, 1992; STENE-JOHANSEN *et al.*, 2007; VILLAR *et al.*, 2004; VILLAR *et al.*, 2006). Na Europa, se observa um padrão mais complexo, provavelmente representando a importação do HAV de países endêmicos e a circulação viral entre indivíduos de grupos de risco (ROBERTSON *et al.*, 1992; COSTA-MATTIOLI *et al.*, 2002). Na Coreia, o subgenótipo IA é endêmico, mas o subgenótipo IIIA foi encontrado cocirculando durante o período de 2005-2006, sugerindo que tenha sido importado de países altamente endêmicos (YUN *et al.*, 2008). O tipo IB predomina no norte da África e

foi o responsável, em 2008, pela epidemia observada em viajantes que retornavam do Egito para a Europa (ROBESYN *et al.*, 2009).

Estudos de análise filogenética de vírus A, isolados no Brasil, demonstraram o caráter endêmico da infecção pelo genótipo I no nosso país e a cocirculação dos subgenótipos IA e IB, aventando a possibilidade de múltiplas fontes de infecção (DE PAULA *et al.*, 2002; DE PAULA *et al.*, 2006; FIACCADORE *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2008; VILLAR *et al.*, 2004; VILLAR *et al.*, 2006). FIACCADORI *et al.* (2008) sugeriram que o subgenótipo IB pode ter se originado a partir de mutações do IA (FIACCADORI *et al.*, 2008).

Estudos epidemiológicos moleculares de cepas do HAV, isolados em diferentes países, revelam a circulação de cepa dominante, ou mesmo única, em áreas altamente endêmicas. Em áreas de baixa endemicidade, ao contrário, é comum a circulação de múltiplas cepas, importadas, entre indivíduos de certos grupos de alto risco (PINTÓ *et al.*, 2007).

Apesar da heterogeneidade genética identificada em nível molecular, útil para estudos epidemiológicos, todas as cepas apresentam alto grau de semelhança, sugerindo haver apenas um sorotipo de HAV. O fato de imunoglobulinas e vacinas protegerem contra infecção nas diferentes partes do mundo, e de indivíduos infectados em uma região estarem protegidos de reinfeção em qualquer local, sugere a presença de somente um sorotipo viral (FEINSTONE & GUST, 2000; NAINAN *et al.*, 2006).

2.1.4 Estabilidade

O HAV está presente no trato gastrointestinal de indivíduos infectados e é eliminado junto com as fezes em grande quantidade, podendo contaminar os alimentos (BIDAWID *et al.*, 2000, PETRIGNANI *et al.*, 2010) e as águas destinadas ao consumo humano (TALLON *et al.*, 2008). Embora não possa se multiplicar fora do hospedeiro, sua estabilidade permite que sobreviva no meio ambiente, principalmente quando associado à matéria orgânica

(NAINAN *et al.*, 2006). A resistência do vírus A às condições ambientais e a possibilidade de manter a infectividade, quando transferido entre superfícies, sugerem que a transmissão pelas mãos constitui um fator epidemiológico importante na disseminação do vírus (MBITHI *et al.*, 1992). O HAV é capaz de sobreviver em água fresca, água do mar, esgoto, solo, sedimento marinho, ostras e outros alimentos contaminados experimentalmente (CHANCELLOR *et al.*, 2006; SJOGREN, 2007; WHO, 2000a)

O HAV apresenta uma resistência maior ao calor do que outros picornavírus, característica que possibilita que ele se mantenha ativo em alimentos cozidos em vapor (mariscos, ostras, pescados, etc.), sugerindo que a temperatura interna, atingida por este tipo de cozimento, pode ser insuficiente para inativá-lo (FEINSTONE & GUST, 2000). A desnaturação térmica ocorre com cozimento a 85°C por 1 minuto e autoclavagem por 20 minutos a 121°C (WHO, 2000a). MCCAUSTLAND *et al.* (1982) demonstraram a persistência de infectividade do vírus em condições que simulam um ambiente de exposição típico. Vírus A, mantidos à temperatura de 25°C por 30 dias e em umidade relativa de 42%, foram reidratados com solução salina e administrados por via venosa a saguis suscetíveis, os quais apresentaram anti-HAV IgM positivo dentro de 35 dias da inoculação (MCCAUSTLAND *et al.*, 1982).

O HAV pode sobreviver e permanecer viável por muitos anos se estocado a -20°C (WHO, 2000a). É resistente ao ambiente ácido com pH 3, mas mostra-se sensível à radiação ultravioleta, ao formaldeído, à formalina, ao fenol, a soluções com cloro, ao iodo e ao permanganato de potássio (PROVOST *et al.*, 1975; WHO, 2000a).

2.2 A DOENÇA HEPATITE A

O vírus penetra no organismo por via oral, sobrevive ao ácido gástrico, atravessa a mucosa do intestino delgado e chega ao fígado pela veia porta. Muito da patogênese da doença tem sido aprendida pela inoculação experimental em primatas não humanos, mas o mecanismo de entrada do vírus nos hepatócitos ainda é desconhecido. Após penetrar nos hepatócitos, o HAV inicia a replicação no citoplasma e os novos vírus maduros alcançam a circulação sistêmica através dos sinusóides hepáticos, sendo transportados pela bile até o intestino delgado e excretados junto com as fezes (SJOGREN, 2007). A falta de um envelope lipídico confere resistência à degradação pela bile (FEINSTONE & GUST, 2000). AMADO *et al.* (2010), no Brasil, demonstraram replicação ativa dos HAV nas células das glândulas salivares antes da replicação no fígado, em macacos experimentalmente inoculados por via venosa, e levantaram a hipótese de que a saliva possa ser fonte potencial de transmissão viral no contato íntimo de pessoa a pessoa (AMADO *et al.*, 2010).

O mecanismo responsável pelo dano hepatocelular não está completamente definido, mas parece ocorrer devido à resposta imune mediada por células mais do que ao efeito direto citopático do vírus (SJOGREN, 2007). Achados histopatológicos não mostram necrose extensa dos hepatócitos, embora a maioria deles esteja infectada no auge da replicação viral (FEINSTONE & GUST, 2000).

2.2.1 Aspectos clínicos e laboratoriais

O período de incubação da hepatite A é de, geralmente, 2 a 4 semanas, raramente 6 semanas (SJOGREN, 2007). O vírus está presente no sangue e nas fezes cerca de 10 a 12 dias após a infecção (WHO, 2000b), mas a concentração do HAV no soro é muito menor do que nas fezes (BOWER *et al.* 2000; MUNNÉ *et al.*, 2006; TJON *et al.*, 2006). Estudos demonstram que a excreção fecal do vírus A pode ser mais prolongada do que se supunha. Em

surto ocorrido em uma unidade de cuidados intensivos neonatal, o HAV foi detectado nas fezes de neonatos por seis meses (ROSENBLUM *et al.*, 1991). Outros autores detectaram a presença do vírus A nas fezes em adultos e crianças, pela técnica de PCR de transcrição reversa (RT-PCR) ou PCR interna. A duração da positividade foi desde poucos dias até três meses, ou mais, após início dos sintomas (MUNNÉ *et al.*, 2006; TJON *et al.*, 2006; YOTSUYANAGI *et al.*, 1996).

Na fase de pródromos, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos que incluem anorexia, náuseas, vômitos, febre baixa, cefaléia, mal-estar, astenia, fadiga e dor abdominal. Manifestações menos comuns incluem calafrios, mialgia, artralgia, tosse, infecção de vias aéreas superiores, constipação, diarreia, prurido e urticária (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007). Essa fase dura, em média, de 5 a 7 dias, podendo se estender até duas semanas. Em aproximadamente 15% dos casos, no entanto, a icterícia é a primeira manifestação da doença (CUTHBERT, 2001). O início da fase icterícia é, em geral, caracterizado pelo surgimento da colúria, antes que a icterícia se torne aparente, seguida, em poucos dias, de acolia (FEINSTONE & GUST, 2000). A colúria precede outros sintomas em aproximadamente 90% das pessoas infectadas e pode ocorrer dentro de 1 a 2 semanas do início dos sintomas prodrômicos (SJOGREN, 2007). Os sintomas inespecíficos e gastrointestinais podem regredir, ou ainda persistir, nessa etapa da doença (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN 2007). O prurido pode ser desconfortável a ponto de necessitar de tratamento específico (FEINSTONE & GUST, 2000). A icterícia persiste por < 2 semanas em aproximadamente 85% dos casos, podendo se estender a mais de 20 dias (KOFF, 1992; CUTHBERT, 2001). A concentração do vírus nas fezes cai após o surgimento da icterícia. O retorno da cor às fezes pode levar de 2 a 3 semanas e é um indicativo de resolução da doença (FEINSTONE & GUST, 2000). No exame físico, a dor no quadrante superior direito e a hepatomegalia estão presentes em 85% dos pacientes e a esplenomegalia e linfadenopatia

cervical, em cerca de 5 a 15% deles (FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007). Sessenta por cento dos pacientes apresentam recuperação clínica completa dentro de dois meses e quase 100%, em seis meses (CDC, 2006).

A hepatite A não resulta em doença crônica, mas pode apresentar espectros clínicos variados: a) infecção assintomática sem icterícia; b) doença sintomática com icterícia e autolimitada, com duração de cerca de oito semanas; c) colestase com icterícia, com duração de dez semanas, ou mais; d) recidivante, com dois ou mais episódios de retorno das manifestações clínicas em período de 6 a 10 semanas; e) insuficiência hepática aguda (SJOGREN, 2007).

O determinante mais importante da possibilidade de expressão clínica da infecção pelo HAV é a idade na qual ela ocorre, sendo que a presença de sintomas é diretamente relacionada à idade. Acima dos dois anos de idade, cerca de 20% das crianças desenvolvem icterícia. Em contraste, cerca de 80% dos indivíduos a partir dos cinco anos de idade apresentam sintomas (SJOGREN, 2007). Na Tailândia, durante epidemia de hepatite A, POOVORAWAN *et al.* (2005) encontraram infecções assintomáticas em 93% (65/70) das crianças com idade entre 1 e 6 anos (POOVORAWAN *et al.*, 2005). No Brasil, estudo realizado em 2006 verificou que a proporção de crianças, com idade entre sete meses e dez anos, que apresentaram infecção assintomática, foi de 79% (30/38) (MORAIS *et al.*, 2006). Nas infecções sintomáticas ou assintomáticas o vírus comporta-se da mesma maneira, disseminando-se no meio ambiente antes do diagnóstico ser suspeitado (FEINSTONE & GUST, 2000).

Infecção pelo vírus A com colestase prolongada é uma variante rara, caracterizada por icterícia prolongada, acompanhada de prurido intenso e de fadiga. Os níveis séricos de bilirrubina podem permanecer elevados por várias semanas, até meses (CDC, 2006; FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007). Hepatite A recidivante, variante benigna da

doença, tem sido relatada em 1,5% a 12% dos pacientes com hepatite A aguda. O vírus A pode ser detectado nas fezes na fase de recidiva (CUTHBERT *et al.*, 2001; SJOGREN, 2007). As variantes colestática e recidivante não estão associadas ao aumento da mortalidade (SJOGREN, 2007).

Hepatite fulminante causada pelo HAV é raramente vista em crianças, em adolescentes e em adultos jovens. As taxas de mortalidade por hepatite A relatadas para adultos ≥ 50 anos é de 1,8%, comparada com as taxas de 0,1% em crianças < 15 anos e de 0,3% entre 15-39 anos (WHO, 2000a; SJOGREN, 2007). Na Pensilvânia (EUA), ocorreu uma epidemia de hepatite A associada à ingestão de cebolinha verde, envolvendo 601 indivíduos com idade entre < 1 e 82 anos. Quatro pessoas, com idade entre 38 e 57 anos, desenvolveram insuficiência hepática aguda, que resultou em três óbitos e um transplante hepático (WHEELER *et al.*, 2005). Embora as crianças apresentem, em geral, a forma mais benigna da doença, podem ocorrer também quadros graves (CIOCCA, 2000; CIOCCA *et al.*, 2007). Na experiência do *Hôpital de Bicêtre*, na França, referência para transplante hepático pediátrico na França, a hepatite A foi responsável por 10% dos transplantes hepáticos e foi a principal causa de hepatite fulminante (26%) desse centro. No período de 1980 a 1995, um estudo retrospectivo encontrou 24 casos de insuficiência hepática relacionada à hepatite A, em crianças previamente saudáveis (3 a 17 anos), 87% deles em crianças com < 10 anos. Das crianças residentes na França, 41% (9/22) haviam viajado para áreas endêmicas e 27% (6/22) relatavam contato com casos de hepatite A. Do total das 24 crianças atendidas, 2 foram a óbito em lista de transplante (8%) e 9 foram transplantadas (38%), sendo que 5 delas permaneciam vivas no momento do estudo, com sobrevivência de 2,5 a 9 anos (DEBRAY *et al.*, 1997).

No Chile, URIBE *et al.* (2010) avaliaram, entre 1994 a 2009, 52 pacientes transplantados com diagnóstico de insuficiência hepática. A hepatite A estava relacionada a 18% dos casos e, em 50% deles, a etiologia permaneceu desconhecida. (URIBE *et al.*, 2010).

No nosso meio, FERREIRA *et al.* (2008) analisaram, retrospectivamente, casos de insuficiência hepática aguda em pacientes internados em um centro de transplante hepático pediátrico, durante um período de 10 anos. Foram estudados 33 casos ocorridos em crianças e adolescentes, com idade entre 2 meses e 15 anos. O diagnóstico de hepatite A foi confirmado pela presença de IgM anti-HAV em 13 crianças (39%). Dessas, uma criança recuperou espontaneamente (8%), cinco foram a óbito em lista de transplante (38%) e sete foram transplantadas (54%), sendo que três permaneciam vivas entre 1 e 5 anos após o transplante (FERREIRA *et al.*, 2008).

Manifestações clínicas extra-hepáticas podem ser observadas, no curso da hepatite A, como, por exemplo, encefalite pós-viral, síndrome de Guillain-Barré, colecistite, artrite, derrame pericárdico e pleural, pancreatite aguda, insuficiência renal aguda (IRA), púrpura trombocitopênica e manifestações hematológicas (FEINSTONE & GUST, 2000; JUNG *et al.*, 2009; WILLNER *et al.*, 1998).

WILLNER *et al.* (1998) avaliaram, retrospectivamente, 256 casos de hepatite A com hospitalização, ocorridos entre 1994-1995, durante uma grande epidemia em dois distritos do estado do Tennessee, para estudar os fatores de risco envolvidos na transmissão da doença e a presença de doenças concomitantes. A mediana de idade dos pacientes era de 26 anos. Trinta e nove manifestações atípicas foram encontradas em 13,7% (35/256) dos pacientes, sendo 20 delas extra-hepáticas e 19 hepatobiliares. As complicações mais frequentes foram hemólise (10/39), colecistite (10/39), colestase prolongada (3/39), insuficiência renal aguda (3/39), parto prematuro (2/39), cetoacidose diabética (2/39), insuficiência hepática aguda (2/39) e hepatite autoimune (2/39). Vinte e cinco por cento dos pacientes com idade ≥ 40 anos e 11%

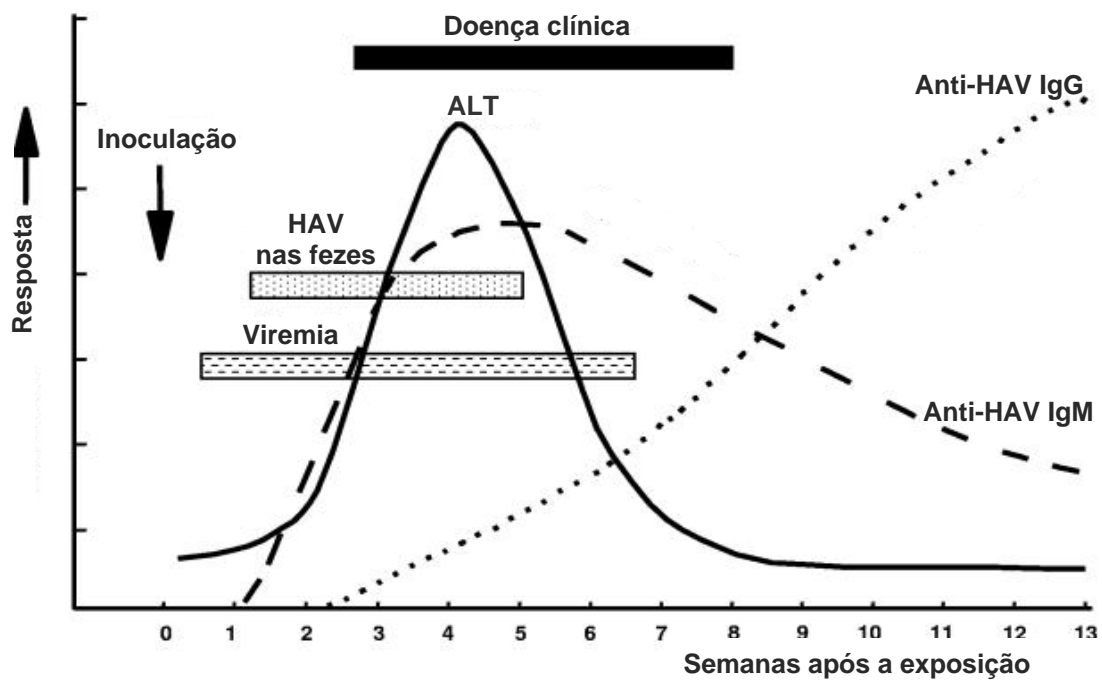
dos < 40 anos tinham ao menos uma complicação. As complicações foram mais frequentes em pacientes \geq 40 anos e a taxa de mortalidade também foi maior nesse grupo (WILLNER *et al.*, 1998).

Na hepatite A aguda, as enzimas hepáticas alaninoaminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST) podem ultrapassar de 10 a 100 vezes o limite superior da normalidade. Em geral, essas enzimas começam a elevar-se uma semana antes do início dos sintomas, atingem o pico em cerca de duas semanas e normalizam-se em cerca de três a seis semanas de curso clínico da doença (Figura 2). Pacientes com quadros graves podem apresentar níveis muito elevados de ALT, mas isto não representa necessariamente mau prognóstico. Os níveis séricos de bilirrubina elevam-se após o aumento das aminotransferases, atingem o pico 1 a 2 semanas após o início dos sintomas e permanecem, em geral, abaixo de 10 mg/dL. Apesar de haver aumento tanto da fração não conjugada (indireta) quanto da conjugada (direta), essa última apresenta-se predominante, sendo detectada precocemente na urina, antes mesmo do surgimento da icterícia. A fosfatase alcalina pode apresentar elevação discreta, raramente ultrapassando mais do que 2 a 3 vezes os valores normais. O hemograma nas infecções pelo HAV mostra, com frequência, leve linfocitose com células mononucleares atípicas; entretanto, muitas infecções cursam sem alterações no leucograma (FEINSTONE & GUST, 2000).

2.2.2 Diagnóstico

A hepatite A é clinicamente indistinguível de outras formas de hepatite. A resposta imune humoral desempenha um papel importante para a identificação do tipo de hepatite, através da detecção dos marcadores sorológicos. A presença do anticorpo IgM contra as proteínas do capsídeo viral (IgM anti-HAV) no soro, marcador específico de infecção aguda, confirma o diagnóstico de hepatite A. Na maioria dos pacientes, o anti-HAV IgM se torna

detectável, precocemente, na fase aguda da doença, em geral 5 a 10 dias antes do início dos sintomas. Após a segunda semana da doença, esse anticorpo começa a declinar e se torna indetectável < 6 meses após a infecção, na maioria dos pacientes (CDC, 2006; FEINSTONE & GUST, 2000; SJOGREN, 2007). O anticorpo IgG contra as proteínas do capsídeo viral (IgG anti-HAV) também é detectável no início da doença e permanece presente, em geral, por toda a vida, seguindo a recuperação clínica, sendo interpretado como marcador de infecção prévia (SJOGREN; 2007) (Figura 2). O anti-HAV total (IgM e IgG) é utilizado em estudos epidemiológicos para avaliar a prevalência de infecção prévia ou para determinar imunidade à doença (CDC, 2006).



Fonte: adaptado de CDC, 2006

Anti-HAV IgG e IgM= anticorpo classe IgG e IgM, respectivamente, contra a hepatite A viral; ALT=alanina aminotransferase; HAV=hepatite A viral

Figura 2 – Sumário dos eventos imunológicos, virológicos e bioquímicos na hepatite A não complicada

O RNA do HAV pode ser amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do vírus em amostras de soro, de fezes e de tecido hepático, mas esse teste é limitado aos laboratórios de pesquisa. A presença do vírus foi detectada no soro humano, através da PCR, por até 21 dias do início da doença (SJOGREN, 2007). Mais recentemente, estudo brasileiro indicou que a saliva pode ser utilizada para a detecção do RNA viral durante epidemias de hepatite A e que a técnica de PCR em tempo real é altamente sensível para a quantificação e para a caracterização molecular do vírus na saliva (AMADO *et al.*, 2008).

2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HEPATITE A

Os humanos são o único reservatório importante do HAV. No entanto, a infecção já foi introduzida experimentalmente em chipanzés e saguis, que mostraram a habilidade de transmitir a infecção. Há relatos de surtos de hepatite A entre tratadores que, aparentemente, contraíram a infecção desses animais, durante a importação (FEINSTONE & GUST, 2000).

2.3.1 Formas de transmissão

A transmissão do HAV ocorre principalmente pela rota fecal-oral, pelo contato com indivíduo infectado ou por ingestão de água e alimentos contaminados, particularmente saladas, frutas e moluscos bivalvos (CDC, 2006; FIORE, 2004; NAINAN *et al.*, 2006; , PONTRELLI *et al.*, 2008; SÁNCHEZ *et al.*, 2007; TALLON *et al.*, 2008). A transmissão está estreitamente relacionada às condições de saneamento básico, ao grau de educação sanitária e às condições de higiene da população (BRAGA *et al.*, 2008; JACOBSEN & KOOPMAN, 2005).

2.3.1.1 Contato pessoa a pessoa

O contato íntimo domiciliar facilita a transmissão de pessoa a pessoa do HAV, sendo essa a via mais comum de transmissão (ARCE ARNÁEZ *et al.*, 2004; POOVORAWAN *et al.*, 2005; STAES *et al.*, 2000; VENCZEL *et al.*, 2001; VICTOR *et al.*, 2006). O contato interpessoal em escolas (QUEIRÓZ *et al.*, 1995; VENCZEL *et al.*, 2001; VILLAR *et al.*, 2002) e em comunidades isoladas (AGUIAR *et al.*, 2009, BRAGA *et al.*, 2009; MATOS *et al.*, 2009) também é importante na disseminação do vírus A. As crianças menores de seis anos desempenham papel importante na transmissão do HAV dentro do núcleo familiar. O fato de a maioria das infecções desse grupo se apresentar de forma assintomática, aliado ao fato de que o treinamento nas práticas de higiene nessa faixa de idade ainda não está bem sedimentado, facilita a transmissão da doença na comunidade (MORAIS *et al.*, 2006; POOVORAWAN *et al.*, 2005; STAES *et al.*, 2000; VICTOR *et al.*, 2006;). A participação das creches na cadeia de transmissão da hepatite A tem sido reconhecida desde a década de 70, pela ocorrência de surtos entre crianças e atendentes (CDC, 2006). O surgimento de casos de hepatite A em adultos, muitas vezes, permite detectar surtos em creches (ARCE ARNÁEZ *et al.*, 2004). Vários fatores têm sido citados como facilitadores da transmissão do HAV, nesses estabelecimentos: a) maior possibilidade de infecção silenciosa da faixa etária atendida; b) fatores comportamentais e ambientais associados ao uso de fraldas; c) número excessivo de crianças por atendente; d) tempo de frequência à creche; e) uso partilhado de salas e de banheiros por crianças em uso de fraldas e por crianças maiores (HADLER *et al.*, 1982; MORAIS *et al.*, 2006; VENCZEL *et al.*, 2001, QUEIRÓZ *et al.*, 1995). A transmissão pode ocorrer pelo contato com as superfícies de trocas de fraldas, que podem reter restos imperceptíveis de fezes quando não são higienizadas de forma correta, podendo contaminar as mãos das atendentes e das crianças durante as trocas de fraldas e serem posteriormente ingeridos ou repassados para objetos de uso comum e brinquedos (ARCE ARNÁEZ *et al.*,

2004; VENCZEL *et al.*, 2001). A resistência do HAV e a possibilidade de manter a infectividade, quando transferido entre superfícies, sugerem que a transmissão pelas mãos constitui um fator epidemiológico importante na disseminação do vírus (MBITHI *et al.*, 1992).

STAES *et al.* (2000) realizaram, nos Estados Unidos, estudo transversal para identificar as fontes de infecção durante uma epidemia de hepatite A na comunidade. Foram incluídos, no estudo, 170 indivíduos com teste anti-HAV IgM positivos que não apresentavam fatores de risco identificáveis. Os 355 contatos domésticos, desses casos, foram avaliados e, entre eles, os 70 que eram IgM anti-HAV positivos foram incluídos na análise. A mais alta proporção de resultados positivos ocorreu entre crianças com idade entre 3 e 5 anos (52%), seguidas de crianças < 3 anos (30%) e de 6 a 14 anos (24%). Entre os possíveis fatores de risco, o fato de frequentar creche não foi associado à transmissão da doença. Já a presença de uma criança com idade menor do que 3 anos no núcleo familiar foi associada à transmissão domiciliar do vírus A na análise multivariada (OR: 7,9; IC95% IC: 1,7-38; P=0,009) (STAES *et al.*, 2000).

VAN *et al.* (1991) realizaram investigação prospectiva para avaliar prevalência da contaminação por coliformes fecais em seis centros que atendiam 121 crianças < 2 anos. Os coliformes foram utilizados como medida indireta de contaminação fecal. Durante 13 semanas, foram realizadas de 1 a 3 coletas semanais, para a realização de cultura, a partir de objetos de uso comum das salas, das mãos das crianças e dos funcionários das creches. A contaminação foi mais frequente nas salas que atendiam crianças maiores do que nas que atendiam lactentes (P<0,005), independente dos locais de coleta. Nas salas em que as crianças usavam roupas cobrindo as fraldas, houve uma prevalência de coliformes fecais significativamente menor em brinquedos (P<0,005), objetos (P<0,05) e mãos (P<0,001), quando comparada com salas onde as crianças usavam apenas fraldas (VAN *et al.*, 1991).

Para melhor entender a dinâmica da transmissão do vírus A em países em desenvolvimento, VICTOR *et al.* (2006) realizaram estudo prospectivo no Cazaquistão e identificaram o contato doméstico como foco de disseminação importante do vírus A e a idade (< 6 anos), como o maior preditor de infecção e de transmissão. A taxa de ataque em escolas e em creches foi significativamente mais baixa, demonstrando que o ambiente escolar desempenha um papel menor na transmissão e provavelmente reflete a transmissão do vírus na comunidade (VICTOR *et al.*, 2006). Outros estudos epidemiológicos indicam que a proporção de casos que são atribuídos à exposição nas escolas varia consideravelmente de um país para outro. Embora possam ser fonte de epidemias de hepatite A em algumas comunidades, é provável que a doença seja um reflexo das condições epidemiológicas locais (VENCZEL *et al.*, 2001; VICTOR *et al.* (2006); CDC, 2006).

JACKSON *et al.* (1996) avaliaram a soroprevalência do HAV em 360 funcionários de 49 creches no estado de Washington e os potenciais fatores de risco associados à transmissão do HAV. Treze por cento dos funcionários (48/360) foram anti-HAV positivos. Quando avaliados conforme local de nascimento, 46% (22/47) dos positivos eram nascidos fora dos EUA. Na análise univariada, a soropositividade do anti-HAV foi associada à tarefa de trocar fraldas três dias, ou mais, por semana e de trabalhar com crianças menores de três anos. Na análise multivariada, a soropositividade anti-HAV foi fortemente associada com o nascer fora dos EUA ($P < 0,001$), mas não houve associação com troca de fraldas ou com o fato de atender crianças pequenas. Os autores concluíram que esses resultados refletiram a baixa prevalência de hepatite A na região do estudo (JACKSON *et al.*, 1996).

POOVORAWAN *et al.* (2005) investigaram um surto de hepatite A ocorrido em uma creche da região suburbana de Bangkok, que atendia crianças entre 1 e 6 anos de idade. Setenta crianças foram positivas para anti-HAV IgM, com razão, entre sintomáticas e assintomáticas, de 1:13. O RNA viral foi detectável nas fezes por muitas semanas após a

recuperação dos pacientes, o que pode explicar a transmissão contínua do vírus, pessoa a pessoa, por meses, nessa epidemia.

Práticas homossexuais estão, também, associadas a risco maior de transmissão do HAV. Recentemente, na Europa, surtos de hepatite A têm sido relatados entre homossexuais masculinos, em regiões de baixa endemicidade de hepatite A (STENE-JOHANSEN *et al.*, 2007; TORTAJADA *et al.*, 2009; URBANUS *et al.*, 2009). Um estudo colaborativo epidemiológico e molecular, estabelecido entre centros de vigilância e laboratórios da Dinamarca, Alemanha, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido, mostrou que a maioria das cepas analisadas era muito semelhante, sugerindo a transmissão entre os indivíduos de comunidades homossexuais (STENE-JOHANSEN *et al.*, 2007).

2.3.1.2 Transmissão através da água e dos alimentos

O HAV, eliminado em grande quantidade pelas fezes de indivíduos infectados, pode alcançar as águas destinadas ao consumo humano através das descargas de esgoto. Embora não se multiplique nesse meio, já que é um parasita intracelular, pode manter-se viável durante vários meses no lodo e no leito dos rios e dos mares (SJOGREN, 2007; WHO 2000a). A resistência aos produtos comumente utilizados para o controle bacteriano, inclusive a cloração, pode levar à ocorrência de epidemias e de casos esporádicos de hepatite A (TAVARES *et al.*, 2005; GUIZ *et al.*, 2006). Os indivíduos também podem se contaminar através da ingestão de produtos agrícolas, irrigados com água contaminada ou cultivados em solo adubado com material fecal (WHEELER *et al.*, 2005).

O HAV tem sido detectado em águas de poços, rios, córregos, piscinas públicas, sistema de tratamento de esgoto (AW & GIN, 2010; GUIZ *et al.*, 2006; PRADO *et al.*, 2007; PUSCH *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2010; SINCLAIR *et al.*, 2009; TALLON *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2009). A presença de bactérias do grupo coliforme é, ainda, a forma mais

amplamente utilizada para verificar a qualidade microbiológica da água em muitos países (WHO, 2008). No nosso país, a Portaria nº 518/2004 do Ministério da Saúde (MS), que define o padrão de potabilidade da água para consumo humano, estabeleceu a utilização de testes de presença/ausência de *Escherichia coli* como indicador específico de contaminação fecal recente (BRASIL, 2005), não existindo critérios voltados para a avaliação de vírus entéricos. O cloro, adicionado na última etapa do tratamento, tem a finalidade de assegurar a qualidade bacteriológica da água. O cloro livre indica a capacidade residual de desinfecção, em caso de contaminação da água potável por matéria orgânica (BRASIL, 2005).

A associação entre a qualidade bacteriológica e a ausência de vírus patogênicos, na água potável, vem sendo questionada há cerca de 30 anos (GERBA *et al.*, 1979). PUSCH *et al.* (2005), na Alemanha, demonstraram a presença do RNA do HAV em 22% das amostras coletadas na entrada de uma estação de tratamento (esgoto bruto) e em 20% das amostras do efluente, apesar dos parâmetros clássicos indicarem qualidade microbiológica aceitável da água após o tratamento (PUSCH *et al.*, 2005). SILVA *et al.* (2010) detectaram a presença do genoma do HAV em 95% das amostras coletadas em 16 praias do estuário de Lisboa (Portugal), para onde drena o esgoto bruto da cidade, embora a qualidade bacteriológica da água estivesse dentro dos padrões aceitáveis em todas as amostras, exceto em uma (SILVA *et al.*, 2010).

TAVARES *et al.* (2005) fizeram uma revisão sobre surtos de hepatite A relacionados à água no Brasil, no Canadá e nos EUA, e sobre a análise bacteriológica e virológica de águas de consumo, e de esgotos. Os autores citaram estudos comparativos de detecção de HAV e de coliformes fecais e mostraram que não houve correlação entre esses agentes, em amostras de água tratada. Relataram, também, que a etapa da cloração é extremamente ineficiente como medida de controle para o HAV, que suporta bem concentração de cloro livre de até 1,5mg/l, perdendo sua infectividade apenas quando exposto a concentração de 5mg/l durante 1 minuto.

Os autores concluíram que é necessário que se estabeleça um indicador viral universal que seja capaz de sinalizar a presença de vírus patogênicos, garantindo, assim, uma boa qualidade da água destinada ao consumo (TAVARES *et al.*, 2005). Em relação à concentração de cloro residual, a Portaria nº 518/2004 (BRASIL, 2005) determina que o teor máximo de cloro residual livre recomendado em qualquer ponto do sistema de abastecimento é de 2,0 mg/L (BRASIL, 2005), o que não é suficiente para inativar o HAV.

BOSCH *et al.* (2008) discutiram os desafios tecnológicos para detectar a contaminação viral da água e salientam a necessidade do desenvolvimento e da padronização de métodos eficientes de detecção e de concentração do HAV em amostras ambientais (BOSCH *et al.*, 2008). PRADO *et al.* (2007) avaliaram, pelo RT-PCR interna, no Rio de Janeiro, a capacidade do sistema de tratamento de esgoto hospitalar, que utiliza processo anaeróbico de eliminar o HAV. Os efluentes foram estudados entre 2005-2006 e amostras positivas para o HAV foram encontradas no esgoto bruto, no lodo e no efluente do reator anaeróbico. Não foi detectado o RNA viral nas amostras do efluente final tratado, mas os autores sugerem que sejam utilizados métodos mais sensíveis de detecção, para verificar se os filtros anaeróbios são realmente eficientes na remoção desses vírus. A presença do HAV no lodo de esgoto implica em sérios problemas de saúde pública e de impacto ambiental, caso o lodo seja depositado em locais inapropriados ou lançado diretamente nos corpos hídricos. (PRADO *et al.*, 2007).

Moluscos bivalves, como ostras, mexilhões e mariscos, são utilizados com frequência na alimentação humana, crus ou cozidos no vapor. O hábito alimentar filtrante desses organismos faz com que absorvam e acumulem, em seus tecidos, partículas que estão em suspensão na água. O ambiente de cultivo pode conter agentes patogênicos, tais como vírus entéricos, bactérias, protozoários e helmintos, provenientes da contaminação por descargas de esgoto (SINCERO, 2005). Pela característica alimentar filtradora, a maioria dos moluscos bivalves tem a capacidade de acumular 3 a 100 vezes mais partículas virais em relação à

concentração das mesmas na água do mar. Pelo fato de o vírus não se multiplicar fora das células, a população viral não aumenta durante o processamento, o transporte ou a estocagem das ostras. Dessa forma, não há alteração no aspecto, no cheiro e no sabor dos mesmos, e a contaminação pode passar despercebida (KOOPMANS & DUIZER, 2004). Moluscos bivalves podem transmitir hepatite A, caso a cocção tenha sido inadequada para a eliminação do vírus (MUNIAIN-MUJKA, 2002) ou a contaminação tenha ocorrido após o cozimento (PETRIGNANI *et al.*, 2010). A seleção e o controle das áreas de cultivo são feitos mediante a contagem de coliformes totais presentes nas amostras de água, não considerando a possibilidade de contaminação viral. A análise isolada de uma amostra de água do local da captura ou do cultivo das ostras reflete apenas uma situação pontual no momento da coleta. Como consequência do processo alimentar, a análise dos tecidos das ostras e dos mexilhões é o método que possibilita caracterizar as alterações bióticas ocorridas ao longo de várias horas ou mesmo de dias, demonstrando a possível contaminação desses organismos. Em Santa Catarina, um dos principais produtores de ostras do país, o HAV tem sido detectado nesses alimentos, o que reforça a necessidade de métodos padronizados para a segurança alimentar, visando a comercialização de produtos com qualidade sanitária (SINCERO, 2005). No Brasil, não se têm dados relacionando os casos de hepatite A com o consumo de ostras. Porém, em países como França e Itália, grandes produtores mundiais de ostras, a ocorrência de infecção pelo vírus A é relatada (GENTILE *et al.*, 2009; GUILLOIS-BÉCEL *et al.*, 2009; PONTRELLI *et al.*, 2008).

2.3.1.3 Outras vias de transmissão

Transmissão por outras vias, como a percutânea e a parenteral, também tem sido relatada (HUTIN *et al.*, 2000; MANNUCCI *et al.*, 1994), mas é menos frequente devido à menor concentração de vírus no sangue (BOWER *et al.*, 2000). A rota parenteral, embora

incomum, tem sido relacionada ao uso de fatores de coagulação em epidemias ocorridas na Europa (MANNUCCI *et al.*, 1994). A transmissão vertical da hepatite A parece ser muito rara (FEINSTONE & GUST, 2000). RENGÉ *et al.* (2002) relatam dois casos de transmissão intrauterina do HAV em recém-nascidos a termo, com IgM anti-HAV positivo no 6º e no 7º dia de vida (RENGÉ *et al.*, 2002). ELINAV *et al.* (2006), em Israel, estudaram retrospectivamente a admissão hospitalar de aproximadamente 80.000 gestantes, em período de 25 anos (1980 a 2005), para avaliar o impacto da hepatite A na gestação. Foram identificados 34 casos de hepatite aguda, 13 deles causados pelo HAV. A mediana da idade gestacional na internação foi de 31 semanas (20-40 semanas). Sessenta e nove por cento das gestantes com infecção pelo HAV (9/13) desenvolveram complicações, mas a evolução dos recém-nascidos foi favorável, não sendo detectado nenhum caso de transmissão vertical do vírus A (ELINAV *et al.*, 2006).

2.3.3 Padrões de endemicidade e grupos de risco

A OMS estima que ocorram cerca de 1,4 milhões de casos de hepatite A por ano, no mundo (WHO, 2000b). Apresenta distribuição mundial, mas tem maior prevalência nos países em que a estrutura de saneamento é inadequada ou inexistente (BELL, 2002). Ocorre esporadicamente ou em epidemias com tendência para recorrência cíclica, e afeta, indiscriminadamente, todas as raças e sexos. A análise da prevalência do anti-HAV permite definir diferentes padrões de prevalência de anti-HAV, que refletem o nível de desenvolvimento socioeconômico das várias regiões do mundo. A OMS, por questões práticas, caracteriza as diversas áreas geográficas do mundo em três padrões de endemicidade, conforme as taxas de soroprevalência e a idade de exposição da população: endemicidade baixa, alta e intermediária (WHO, 2000a; WHO 2000b).

Endemicidade baixa é o modelo encontrado em países desenvolvidos, com boas condições de higiene e de saneamento. Nessas áreas, a maioria das crianças, dos adolescentes e dos adultos jovens é suscetível, mas as taxas de infecção da população são baixas por causa da menor oportunidade de exposição ao vírus. A suscetibilidade cria o potencial para epidemias, caso o HAV seja introduzido na comunidade. O padrão predominante de exposição é de pessoa a pessoa, frequentemente em associação a epidemias extensas (WHO, 2000a; WHO, 2000b). A eliminação prolongada do HAV, por alguns pacientes (MUNNÉ *et al.*, 2006; ROSENBLUM *et al.*, 1991; TJON *et al.*, 2006; YOTSUYANAGI *et al.*, 1996), e a sua resistência no meio ambiente (NAINAN *et al.*, 2006) são fatores que podem explicar a ocorrência de casos esporádicos de hepatite A em países desenvolvidos. Em áreas de muito baixa endemicidade, a doença é frequentemente limitada a grupos de risco (BELL, 2002). Em áreas de baixa endemicidade, os padrões epidemiológicos da hepatite A podem ser complexos, com considerável heterogeneidade dentro dos países (BELL, 2002). A OMS recomenda, nessas regiões, que indivíduos com aumento de risco de aquisição da doença sejam vacinados (WHO, 2000a; WHO, 2000b).

Observa-se endemicidade alta em países em desenvolvimento, com condições de higiene e de saneamento precárias. A infecção pelo vírus A é, em geral, adquirida na infância, caracterizando-se por ser assintomática ou leve, e a hepatite A clinicamente aparente é raramente vista. Como a infecção induz imunidade vitalícia, a hepatite A entre os adultos, é rara e as taxas de doença relatadas nessas áreas são baixas (WHO, 2000a; WHO, 2000b). A transmissão ocorre principalmente de pessoa a pessoa, mas epidemias, a partir de alimentos e água contaminados, também podem ocorrer (BELL, 2002). Nos países com endemicidade alta, a OMS não recomenda a vacinação da população em larga escala (WHO, 2000a; WHO 2000b).

Padrão intermediário de endemicidade é encontrado em países em desenvolvimento, com economia em transição, e em alguns países industrializados, que apresentam áreas com condições sanitárias variáveis (WHO, 2000a; WHO 2000b). Esse padrão de endemicidade é decorrente da melhora das condições socioeconômicas, principalmente de higiene e de saneamento, que reduz a intensidade da transmissão do HAV e aumenta a média de idade da infecção (DE ALMEIDA *et al.*, 2002). A melhora das condições socioeconômicas pode ocorrer, muitas vezes, de forma irregular, determinando padrões de soroprevalência heterogêneo entre as áreas de um mesmo país ou região, criando bolsões de pessoas suscetíveis e favorecendo a ocorrência de surtos (CLEMENS *et al.*, 2000; FERREIRA *et al.*, 1996; ZAGO-GOMES *et al.*, 2005). Paradoxalmente, a hepatite A passa a incidir em idades mais avançadas, favorecendo o surgimento de formas clinicamente aparentes e potencialmente graves, acarretando sobrecarga ao sistema público de saúde (ARTEAGA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010; FitzSimons *et al.*, 2010)). A OMS considera que, em áreas onde grande parte da população adulta é suscetível e onde a hepatite A representa carga significativa para a saúde pública, frequentemente com grandes epidemias, a vacinação infantil em alta escala pode ser uma estratégia suplementar à educação em saúde e à melhora das condições sanitárias (WHO, 2000a; WHO 2000b).

São considerados de alto risco para infecção pelo HAV pessoas que: a) tem contato domiciliar ou sexual com indivíduo infectado com o HAV; b) são profissionais da área da saúde; c) viajam de países desenvolvidos para áreas endêmicas; d) residem em áreas endêmicas ou em locais com epidemias de hepatite A; e) residem ou trabalham em instituições fechadas; f) são homossexuais masculinos; g) são usuários de drogas injetáveis ilícitas; h) têm distúrbio dos fatores de coagulação; i) têm doença hepática crônica; j) manipulam alimentos em estabelecimentos comerciais, escolas, etc.; k) trabalham com primatas não humanos. Para essas pessoas a vacina contra a hepatite A está recomendada

(WHO, 2000a). Em até 50% dos casos de hepatite A, o fator de risco permanece não identificado (STAES *et al.*, 2000).

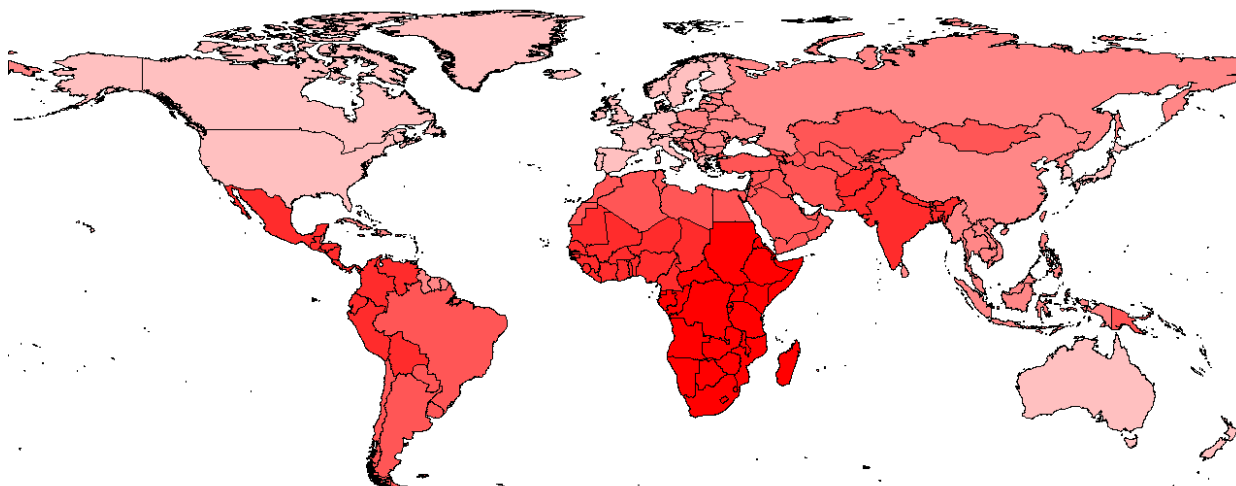
2.3.4 Aspectos epidemiológicos da hepatite A

Nas últimas décadas o padrão epidemiológico da hepatite A vem mudando em todo o mundo. Muitos países com economia em transição estão migrando gradualmente para endemicidade menor, com diminuição da circulação do HAV, como resultado da melhora das condições sanitárias (CLEMENS *et al.*, 2000; GENTILE *et al.*, 2009; JACOBSEN & KOOPMAN, 2005; MOON *et al.*, 2010; TANAKA, 2000; TAPIA-CONYER *et al.*, 1999). Paradoxalmente, porém, conforme o perfil epidemiológico se modifica, aumenta a carga da doença para a saúde pública e novos padrões de transmissão do vírus emergem. Dessa forma, a vigilância da doença e a caracterização dos vírus circulantes assumem papel importante para monitorar as mudanças nos perfis de transmissão e definir estratégias de prevenção (MUNNÉ *et al.*, 2007).

2.3.4.1 Aspectos epidemiológicos da hepatite A no mundo

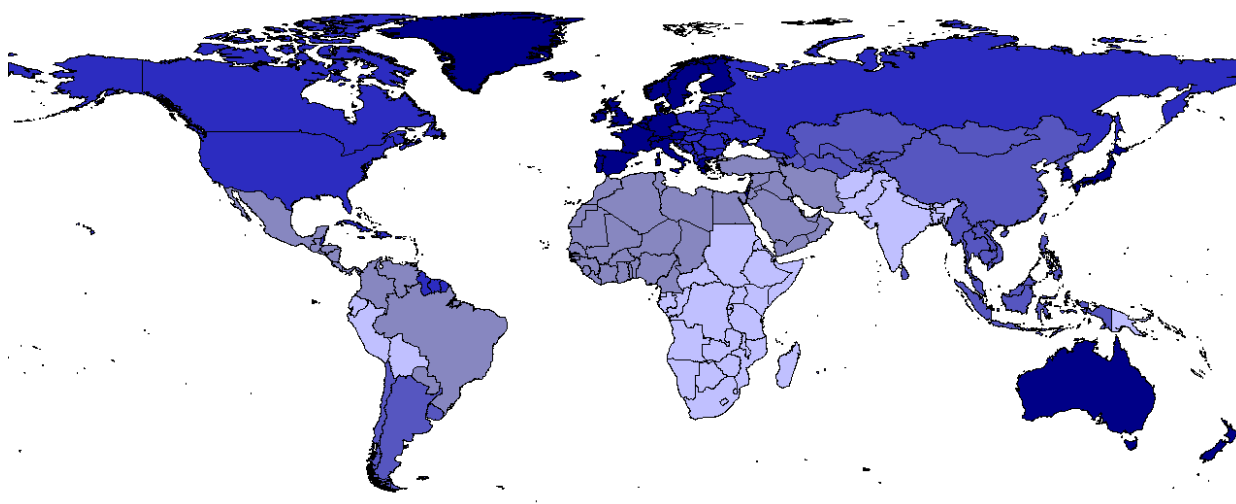
Recente metanálise, publicada pela OMS, apresentou os resultados de avaliação sistemática de soroprevalência de anti-HAV e as taxas de suscetibilidade em 21 regiões do mundo, classificando-as de acordo com a taxa de imunidade na infância e a taxa de suscetibilidade dos adultos. A taxa de imunidade na infância baseou-se na proporção estimada de crianças com idade entre 10-14 anos que são imunes à doença: a) alta: > 90%; b) alta-média: 75% a 89%; média: 60% a 74%; baixa-média: 40% a 59%; baixa: < 20%. A taxa de suscetibilidade baseou-se na proporção estimada de adultos que estão em risco de adoecer: alta: > 40%; média: 20% a 39%; baixa-média: 10% a 19%; baixa: 1% a 9%; muito baixa: 0%. Taxa de suscetibilidade alta indica risco elevado de epidemias. Dessa forma, a Europa

Oriental e a Central são consideradas como regiões de prevalência de hepatite A baixa-média, e o risco de epidemias nessas regiões foi considerado médio. Os países da Europa Ocidental foram considerados de baixa prevalência de hepatite A e de alto risco para epidemias (JACOBSEN, 2009) (Figuras 3 e 4).



Fonte: JACOBSEN, 2009

Figura 3 – Representação da taxa de imunidade em crianças: quanto mais intensa a cor, maior a taxa de exposição ao HAV



Fonte: JACOBSEN, 2009

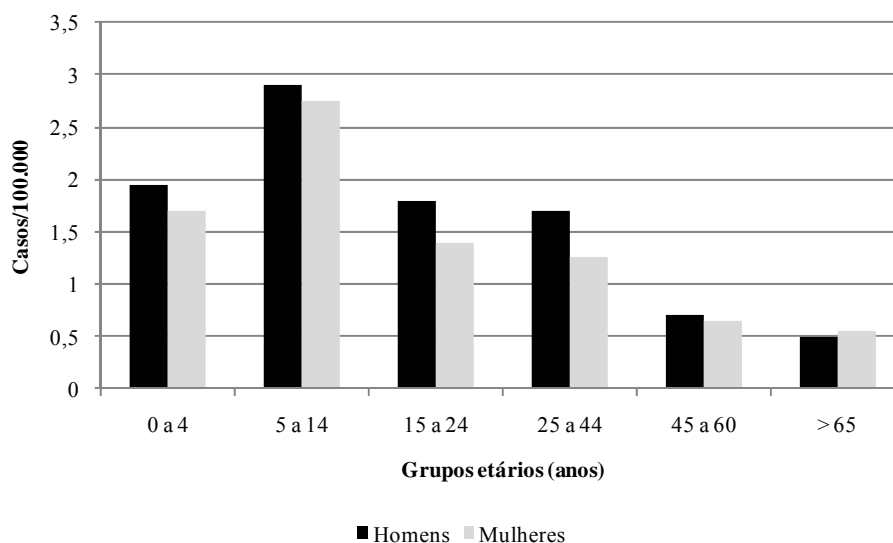
Figura 4 - Representação da taxa de suscetibilidade em adultos: quanto mais escura a cor, maior proporção de adultos em risco

O *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), responsável pela vigilância de doenças infecciosas na União Europeia (EU), resume, em seu *Annual*

Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe (2009), a situação da hepatite A em 2007-2008 nos países da União. A incidência da hepatite A vem apresentando queda na última década na UE, atribuída ao desenvolvimento sanitário e de condições de vida, passando de 15,1/100.000 habitantes, em 1996, para 3,9/100.000 em 2006 (ECDC, 2009) e 2,8/100.000, em 2007 (PAYNE & COULOMBIER, 2009). As taxas de ocorrência da doença variam muito entre os países da União, refletindo os diferentes padrões epidemiológicos da hepatite A entre eles. Em 2007, a Bulgária (36/100.000), a Romênia (23/100.000) e a Eslováquia (7,1/100.000) apresentaram as mais altas taxas da doença. Todos os outros países relataram menos de 3/100.000, sendo que a Polônia e a Áustria relataram as menores taxas com < 0,1/100.000 habitantes. As maiores taxas são relatadas em crianças menores de 14 anos (Figura 5), mas é provável que a incidência real seja muito maior, nesse grupo, porque as crianças apresentam frequentemente, doença assintomática. O pico de incidência da hepatite A tem ocorrido no início do outono, coincidindo com o retorno das férias de verão e refletindo, provavelmente, infecção adquirida em viagem a países endêmicos (ECDC, 2009).

O Japão é classificado, na metanálise publicada pela OMS, como país de prevalência baixa com risco alto de epidemias. A China, Hong Kong e a Coreia, no leste da Ásia, foram classificadas como regiões de prevalência de hepatite A baixa-média, com risco baixo-médio de epidemias. A Índia é classificada como de prevalência alta-média, com risco de epidemias muito baixo (JACOBSEN, 2009) (Figuras 3 e 4).

Os EUA e o Canadá são considerados países de prevalência de hepatite A baixa, com risco médio de epidemias. O México foi considerado de prevalência alta-média e de baixo risco para epidemias (1%-9% de suscetíveis) (JACOBSEN, 2009) (Figuras 3 e 4).

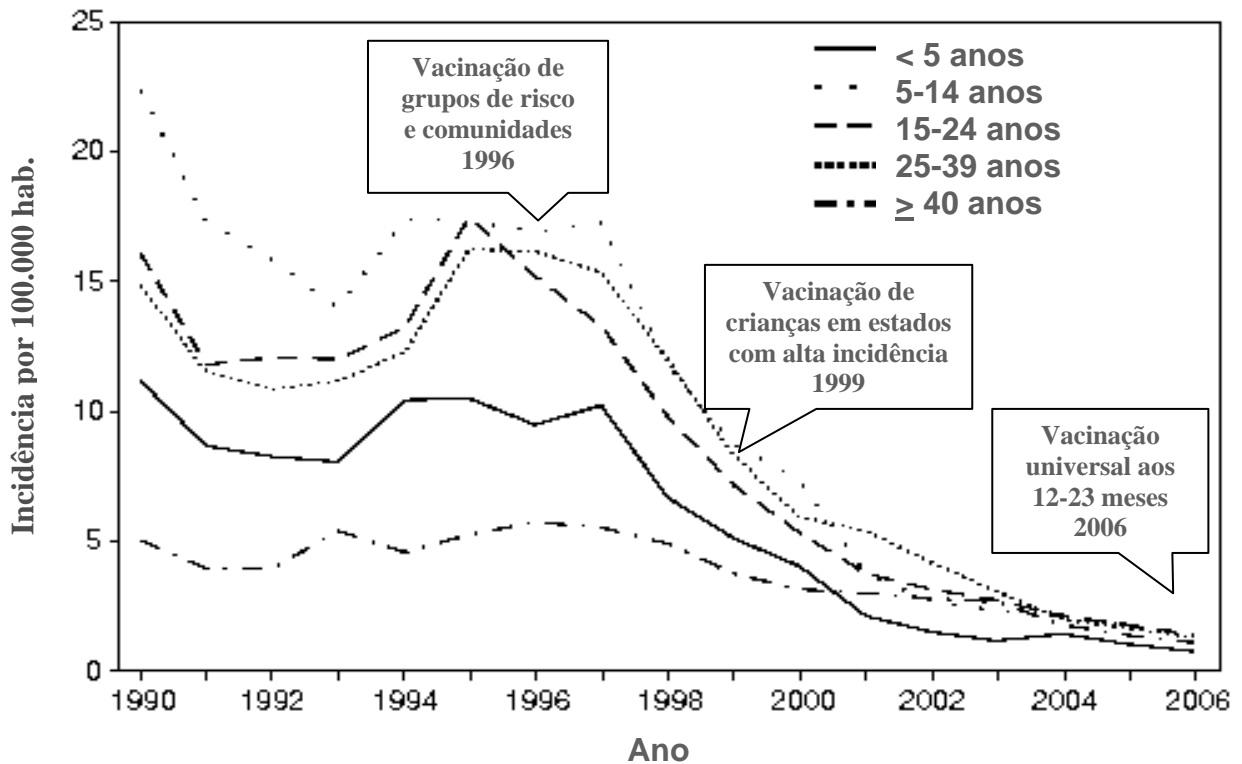


Fonte: ECDC, 2009

* notificações da Áustria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Polónia, Suécia, Reino Unido, Islândia, Noruega (n=6109)

Figura 5 – Taxas de notificação de casos de hepatite A por idade e sexo nos países da União Europeia*, 2007

Nos EUA, a incidência de hepatite A diminuiu substancialmente, desde que a vacinação passou a ser indicada. A recomendação, inicialmente, visou os grupos de risco (1996), após, as crianças vivendo em estados com alta incidência de hepatite A (1999) e, finalmente, todas as crianças entre 12 e 23 meses de idade (2006) (Figura 6) (CDC, 2009). A estratégia inicial de vacinar indivíduos de grupos de risco apresentou pequeno impacto na incidência nacional da doença e a cobertura vacinal, nesses grupos, foi baixa (CDC, 2006; VOGT *et al.*, 2008). Após a introdução da vacina universal, houve redução de 92% na incidência de hepatite A, com queda de 12/100.000 habitantes em 1995 para 1/100.000 em 2007, a mais baixa taxa observada.



Fonte: adaptado de CDC, 2006; CDC, 2008

Figura 6 - Incidência de hepatite A aguda, por grupo etário e ano, e evolução das indicações de vacinação, Estados Unidos da América, 1990-2006

A idade de ocorrência de doença também se modificou, após a introdução da vacina no calendário de rotina. Na era pré-vacinação, a incidência era maior entre crianças de 5 a 14 anos e, em 2007, as mais altas taxas de doença ocorreram entre adultos, principalmente homens, com idade entre 20 e 39 anos. O declínio na incidência foi acompanhado de mudança no perfil epidemiológico da doença, com queda nas taxas de infecção entre crianças e aumento na proporção de casos de hepatite A entre adultos e entre grupos de risco (CDC, 2009).

O Quadro 1 resume a situação epidemiológica em diversas regiões do mundo.

	Região/País	Incidências/prevalência/carga da doença	Vacina como política de controle
EUROPA	Alemanha, Bélgica ROBESYN <i>et al.</i> , 2009; BERNARD & FRANK, 2009	Casos relacionados à viagem ao Egito Alemanha: 30 casos, mediana de idade 40 anos (11-69 anos) 20 internações, nenhum óbito Bélgica: 10 casos, mediana de idade 41 anos (23-59 anos), uma hospitalização, nenhum óbito	Vacinação de grupos de risco, inclusive viajantes
	Eslováquia HRIVNIAKOVÁ <i>et al.</i> , 2008	Queda de 50,0/100.000 (1988) para 7,1/100.000 (2007) Surto 667 indivíduos, 74% < 10 anos, 2,1% relacionado a viagem. Alta taxa de hospitalização.	Vacinação pós-exposição e de bloqueio em < 18 anos
	Espanha ARTEAGA-RODRÍGUEZ <i>et al.</i> , 2010 DOMINGUEZ <i>et al.</i> , 2008 TORTAJADA <i>et al.</i> , 2009;	Catalunha: aumento de 2,8/100.000 (1995) para 8,3/100.000 (1998) Barcelona: 150 casos, 69% em homossexuais masculinos Aumento na incidência de hospitalização por hepatite A em 2008, em relação à 2005-2007	Espanha: grupos de risco Catalunha: vacinação aos 12 anos (1998)
	Itália GENTILE <i>et al.</i> , 2009; LOPALCO <i>et al.</i> , 1997; PONTRELLI <i>et al.</i> , 2008	Itália: queda e 10/100.000 (1985) para 3,6/100.000 (2004) Púglia: 5.620 casos relacionados a consumo de frutos do mar, 96% entre 5-34 anos (1996). Queda 137/100.000 (1996) para < 2,8/100.000 (2002) Campânia: 882 casos (54/100.000) relacionados a consumo de frutos do mar, mediana de 21 anos (1-62 anos) (2004). Alta taxa de hospitalização (80%)	Itália: vacinação de grupos de risco Púglia: vacinação aos 15-18 meses, <i>catch-up</i> aos 12 anos, (1998).
	Letônia e República Checa PEREVOSCIKOVŠ <i>et al.</i> , 2009 CÁSTKOVÁ & BENES, 2009	Década de 90, < 100 casos/ano. Letônia: em 2008, 2.817 casos (124/100.000) relacionados a uso de drogas injetáveis com expansão para população, mediana 31,7 anos (5 meses-86 anos). Alta taxa de hospitalização (91%), 0,6% óbitos República checa: em 2008, 1.616 indivíduos (15,7/100.000 habitantes) relacionados a uso de drogas injetáveis com expansão para população, 2 óbitos relatados. Incidência maior entre 20-24 anos	Discutidas ações para nortear as estratégias de vacina
	Reino Unido NGUI <i>et al.</i> , 2008	Epidemia em 2002 com cepas de usuários de drogas injetáveis relacionadas a epidemias em várias cidades, na Noruega e no Paquistão	
ÁFRICA	Egito BERNARD & FRANK, 2009; DARWISH <i>et al.</i> , 1996; JACOBSEN, 2009; ROBESYN <i>et al.</i> , 2009	Prevalência de > 90% aos 5 anos de idade (década de 90); no delta do Nilo, 100% de positividade a partir de 1 ano de idade (década de 90). 61% de 2,5-18 anos (2002-2004), sendo 27% e 81% aos 6 anos na classe social alta e baixa, respectivamente	
OCEANIA	Austrália AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2010 AMIN ET AL., 2001	Queda de 75/100.000 (1997) para 8/100.000 (2003-2006) entre aborígenes e de 2/100.000 em outras populações. Na década de 90, prevalência de anti-HAV de 15% em crianças, 30% aos 25-29 anos, 75% aos 60-69 anos 495 casos (1991) Melbourne envolvendo homossexuais masculinos. 270 casos (1997) New South Wales ligado a ingestão de ostras 200 casos (2009) Victoria associado a consumo de tomates secos	Vacinação de aborígenes e crianças em estados com alta incidência e de grupos de risco

Quadro 1 – Estudos relacionados à situação epidemiológica da hepatite A em várias regiões do mundo

Região/País		Incidências/prevalência/carga da doença	Vacina como política de controle
ÁSIA	China CUI <i>et al.</i> , 2009; The Government of the Hong Kong, 1997; The Government of the Hong Kong, 2008	Queda de 56,0/100.000 (1991) para 5,9/100.000 (2007). Epidemias localizadas comuns. Hong Kong queda 63,0/100.000 (1992) para < 2,0/100.000 (últimos anos). Casos de 2003-2004 relacionados ao consumo de ostras, alta taxa de hospitalização.	Vacina aos 18 meses (2008) em algumas províncias Hong Kong vacina para grupos específicos
	Coreia MOON <i>et al.</i> , 2010 YUN <i>et al.</i> , 2008	Em 1980 maioria dos adultos imunes; atualmente, > 80% suscetíveis aos 11-30 anos. Análises filogenéticas mostram cepas importadas.	
	Índia ARANKALLE <i>et al.</i> , 2001; HUSSAIN <i>et al.</i> , 2006; GADGIL <i>et al.</i> , 2008	Considerada hiperendêmica, mas a ocorrência de epidemias recentes com taxa de ataque alta aos 5-10 anos (65,8%) sugere mudança padrão epidemiológico.	
	Israel DAGAN <i>et al.</i> , 2005	Queda de 50,4/100.000 (1993-1998) para 2/100.000 (2002-2004) em todas as faixas etárias	Vacinação aos 18 e 24 meses de idade, sem <i>catch-up</i> (1999)
	Japão JACOBSEN, 2009; KIYOHARA <i>et al.</i> , 2007	Queda na prevalência nos últimos 50 anos. Atualmente, 78% aos 50-54 anos e 55% aos 55-59 anos são suscetíveis ao HAV	
AMÉRICA	Argentina VACCHINO, 2008	Queda de 70,5-173,8/100.000 (1995-2004) para 10,2/100.000 (2007). Pré-vacina, taxa de ataque de 173,8/100.000 entre 5-9 anos. Pós-vacina, queda incidência em todas as faixas etárias e queda incidência insuficiência hepática aguda.	Vacinação aos 12 meses, uma dose.
	Canadá SCHEIFELE <i>et al.</i> , 2010; PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA, 2010	Risco baixo na infância e adulto jovem nas últimas três décadas. Prevalência atual de 2,6% aos 18-29 anos. Aumento de casos entre usuários de drogas injetáveis, homossexuais masculinos, viajantes para países endêmicos.	Vacinação de grupos de risco
	Chile HENDRICKX <i>et al.</i> , 2008; JACOBSEN, 2009	Aumento de 30-60,0/100.000 (década de 90) para 70/100.000 (epidemia 2002-2003) e queda para 4,0 (2007). 50% imune aos 10 anos (década 80), < 30% imune aos 10 anos (década 90).	Vacina para controle de surtos
	Estados Unidos da América CDC, 2009; WHELLER <i>et al.</i> , 2005; CHANCELLOR <i>et al.</i> , 2006; TALLON <i>et al.</i> , 2008; SINCLAIR <i>et al.</i> , 2009	Queda de 12,0/100.000 (1995) para 1,0/100.000 (2007). Em 2007, incidência maior aos 20-39 anos associados a grupos de risco, contaminação de alimentos e de água de consumo e recreacional.	Vacinação de grupos de risco (1996), de crianças em estados com alta incidência (1999) e de todas as crianças com 12-23 meses de idade (2006).
	México TAPIA-CONYER <i>et al.</i> , 1999	Queda na soroprevalência de 75% em < 5 anos e 90% aos 10 anos (1982) para 41% entre 1-5 anos e 69% entre 6-10 anos (final da década 90).	

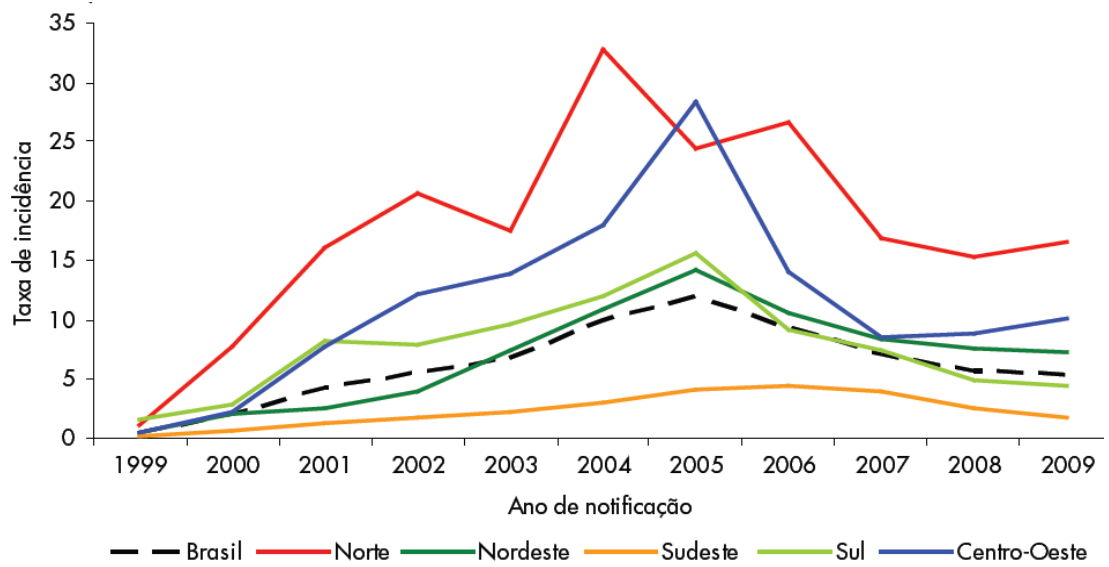
Quadro 1 – Estudos relacionados à situação epidemiológica da hepatite A em várias regiões do mundo (continuação)

2.3.4.2 Aspectos epidemiológicos da hepatite A no Brasil

O Brasil foi classificado como de média prevalência para hepatite A, na metanálise publicada pela OMS, e risco de epidemias foi considerado baixo (JACOBSEN, 2009) (Figuras 3 e 4).

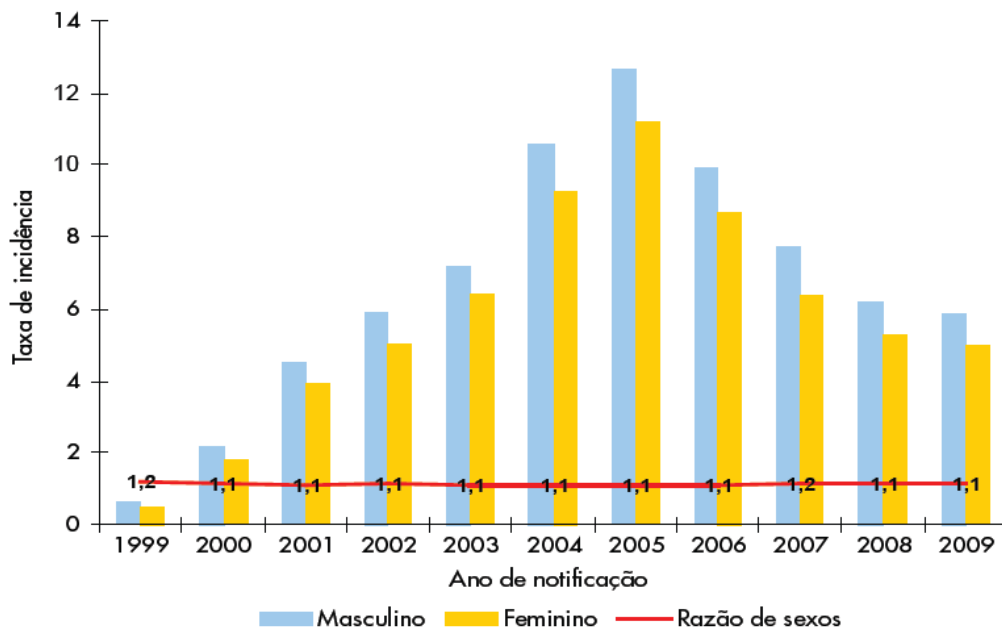
No Brasil, em 1996, a hepatite A foi incluída na Lista de Doenças de Notificação Compulsória e, desde então, a coleta de dados sobre a ocorrência dessa doença passou a compor as ações de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2010b). Os dados são ainda incompletos, mas tem havido aumento significativo no número de notificações nos últimos anos (VITRAL *et al.*, 2008). Em publicação recente, o MS relatou a ocorrência de 124.687 casos de hepatite A confirmados no período de 1999-2009, distribuídos de forma bastante heterogênea ao longo dos anos e entre as diferentes regiões do país. A região Nordeste concentrou o maior número de casos, com 38.429 das notificações, seguida pelas regiões Norte (28.110 casos), Sul (22.199 casos), Sudeste (19.882 casos) e Centro-Oeste (15.976 casos). Em relação às taxas de incidência, houve crescimento, no período entre 1999 e 2005, com pico, nesse último ano, de 11,9/100.000 habitantes, caindo, em 2009, para 5,4/100.000 (Figura 7). Há pouca diferença de ocorrência de casos entre os sexos, mantendo-se a razão masculino:feminino entre 1,2:1 e 1,1:1 ao longo do período (Figura 8) (BRASIL, 2010a).

As regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram as maiores taxas em 2009 (Figura 7), sendo 16,5/100.000 e 10,1/100.000, respectivamente. Do total de casos de hepatite A confirmados no país, 71% (88.533/124.687) ocorreram em menores de 13 anos (BRASIL, 2010a) (Figura 9). Em 2009, a taxa de incidência para esses indivíduos foi de 16,5/100.000 habitantes (BRASIL, 2010a).



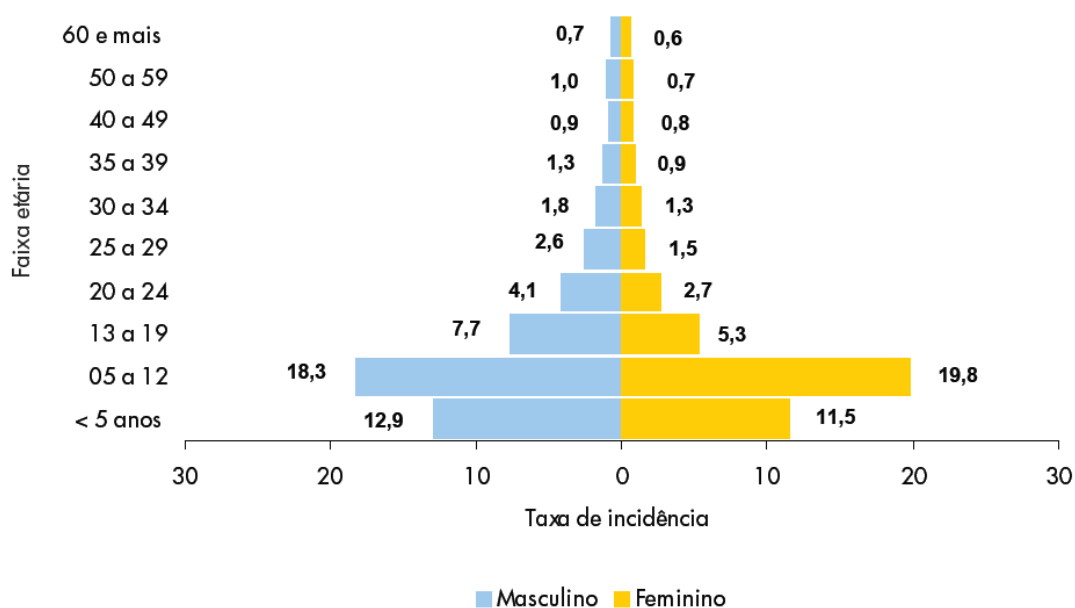
Fontes: BRASIL, 2010a

Figura 7 - Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo região de residência por ano de notificação, Brasil, 1999 a 2009



Fontes: BRASIL, 2010a

Figura 8 – Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos, Brasil, 1999-2009

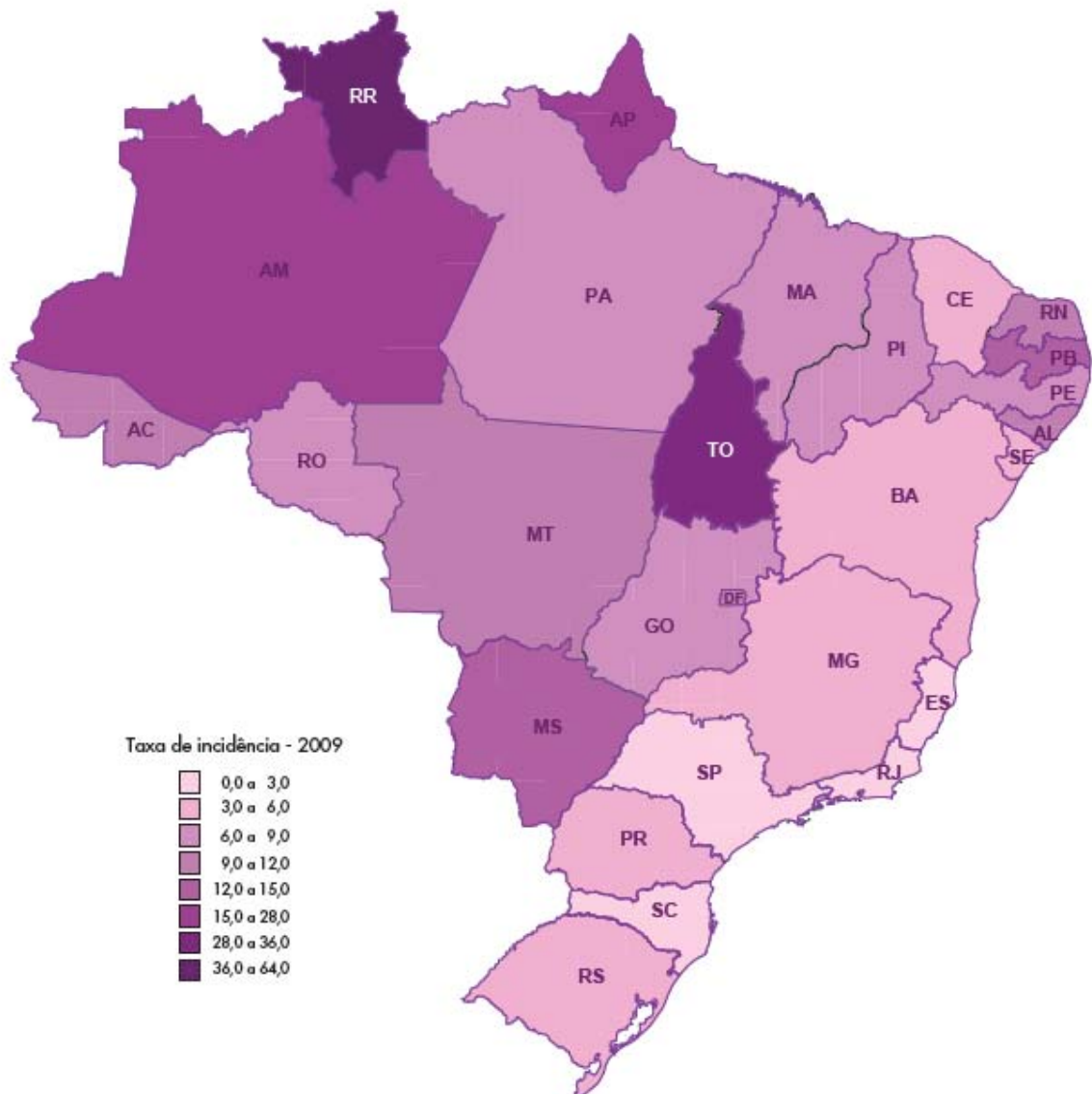


Fonte: BRASIL, 2010a

Figura 9 - Taxa de incidência de hepatite A (por 100.000 habitantes), segundo faixa etária e sexo, Brasil, 2009

As taxas de incidência de hepatite A de 2009, para os estados brasileiros, estão representadas na Figura 10.

Em relação aos dados de prevalência de hepatite A, a maioria das publicações no Brasil são estudos realizados em grupos específicos da população (AGUIAR *et al.*, 2009; ALMEIDA *et al.*, 2006; CLEMENS *et al.*, 2000; DINELLI *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 1996; FERREIRA *et al.*, 2002; KOZLOWSKI *et al.*, 2007; LAFER *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 2009; MORAIS *et al.*, 2006; NUNES *et al.*, 2010; VILLAR *et al.*, 2002) e estudos para caracterização filogenética dos vírus A, isolados em surtos, para correlacionar com possíveis fatores de risco (DE PAULA *et al.*, 2002; DE PAULA *et al.*, 2004; DE PAULA *et al.*, 2006; FIACCADORI *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2008; VILLAR *et al.*, 2006). Alguns outros, realizados nas últimas décadas, foram estudos de base populacional (BRAGA *et al.*, 2009; DE ALENCAR XIMENES *et al.*, 2008) e de grupos representativos de estratos populacionais (ABUZWAIDA *et al.*, 1987; ASSIS *et al.*, 2002; ZAGO-GOMES *et al.*, 2005).



Fonte: BRASIL, 2010a

Figura 10 – Taxa de incidência de hepatite A, por unidade federada de residência, Brasil, 2009

CLEMENS *et al.* (2000) demonstraram padrão bem heterogêneo de distribuição da hepatite A em quatro regiões do país, entre 1996-1997. As prevalências de anti-HAV, observadas nas regiões Norte (92,8%) e Nordeste (76,5%), foram maiores do que nas regiões Sul e Sudeste (55,7% em ambas). A exposição ao vírus ocorreu, mais precocemente, nas

regiões Norte e Nordeste, com cerca de 90% e 70% das crianças de 1 a 5 anos positivas, respectivamente, quando comparadas àquelas das regiões Sul (40%) e Sudeste (< 20%) (CLEMENS *et al.*, 2000).

Estudos do início da década mostraram que a prevalência de anti-HAV permanecia alta em menores de 10 anos (> 85%) na região amazônica (ASSIS *et al.*, 2002; DE PAULA *et al.*, 2001). Mais recentemente, BRAGA *et al.* (2009) observaram padrão heterogêneo na distribuição do anti-HAV entre as 55 vilas estudadas, na área rural de Lábrea, Amazônia Ocidental Brasileira, com variação na prevalência de 47,5% a 97,6%. No grupo de 5 a 9 anos, 60% eram positivos para o HAV (BRAGA *et al.*, 2009).

Na região Nordeste, a prevalência de anti-HAV observada, em estudo de base populacional, realizado no período entre 2004 e 2005, foi de 41% e de 57%, nas faixas etárias de 5-9 anos e de 10-19 anos, respectivamente (DE ALENCAR XIMENES *et al.*, 2008). Esses resultados sugerem endemidade intermediária

Na região Centro-Oeste, estudos, do final da década de 90 e meados de 2000, demonstraram prevalência de anti-HAV geral variando de 69,7%-86,4% (ASSIS *et al.*, 2002; KOZLOWSKI *et al.*, 2007; LAFER *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 2009 QUEIRÓZ *et al.*, 1995), com soroconversão precoce (ASSIS *et al.*, 2002; LAFER *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 2009; QUEIRÓZ *et al.*, 1995). Estudo de base populacional, realizado entre 2004 e 2005 com 1937 indivíduos de 5 a 19 anos, observou que aproximadamente 33% das crianças de 5 a 9 anos do Distrito Federal, Goiânia e Campo Grande eram positivas para o anti-HAV. No grupo de 15 a 19 anos, a prevalência de anti-HAV encontrada, nessas regiões, variou entre 56% e 65% (DE ALENCAR XIMENES *et al.*, 2008).

Na região Sudeste, VITRAL *et al.* (1998) estudaram dois grupos populacionais diferentes de baixas condições socioeconômicas em amostras de sangue coletadas em intervalo de 17 anos. Os autores verificaram que a prevalência de anti-HAV aos três anos de

idade apresentou queda de 88% para 4,5%, indicando possível mudança na endemicidade da hepatite A no Rio de Janeiro (VITRAL *et al.*, 1998).

2.3.4.3 Aspectos epidemiológicos da hepatite A no Rio Grande do Sul

Em meados da década passada, em Porto Alegre, FERREIRA *et al.* (1996) identificaram a coexistência de regiões muito próximas com padrão heterogêneo de prevalência do HAV. Crianças e adolescentes de classe socioeconômica baixa com idade entre 1-19 anos apresentavam média de positividade para o anti-HAV de 51%, enquanto que aqueles com melhor situação socioeconômica apresentavam 11% (FERREIRA *et al.*, 1996). Alguns anos depois, CLEMENS *et al.* (2000) confirmaram soroprevalência significativamente maior para o anti-HAV no grupo socioeconômico mais baixo, nessa faixa etária (CLEMENS *et al.*, 2000), demonstrando a circulação do vírus A e grupos de indivíduos suscetíveis.

Em relação à incidência da hepatite A, dados do MS mostram crescimento das taxas no Rio Grande do Sul no período de 1999 a 2005. Nesse último ano, a taxa observada foi de 12,6/100.000 habitantes, caindo em 2008 para 3,3/100.000 e apresentando elevação para 5,0/100.000 em 2009. A incidência da doença foi maior nos indivíduos menores de 13 anos de idade, com variação nas taxas de 38,1/100.000 em 2005 e 8,3/100.000 em 2008. Em 2009, também ocorreu elevação da incidência nessa faixa de idade, com taxa de 14,4/100.000 (BRASIL, 2010a).

Dados de ocorrência de surtos e de incidência de hepatite A foram fornecidos pela Coordenadora do Programa Estadual de Hepatites Virais/RS, Dra. Miriam Vontobel, em 18/11/2010 (comunicação pessoal). Na cidade de Rio Grande, ocorreu um grande surto de hepatite A entre os meses de janeiro e agosto de 2010, envolvendo 394 indivíduos. Outros surtos foram notificados: em Pelotas, com 228 casos (2009); em Porto Alegre, com cerca de 90 casos (em 2008 e 2010); em Cachoeira do Sul, com 35 casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Casos de hepatite A confirmados nos município de residência onde ocorreram mais de 10 casos, 2008-2010, RS

Município de residência - RS	Nº de casos/ano			
	2008	2009	2010	Total
431560 Rio Grande	3	34	394	431
431440 Pelotas	43	228	9	280
431490 Porto Alegre	92	46	90	228
430460 Canoas	12	36	51	99
430300 Cachoeira do Sul	1	35	20	56
430160 Bagé	11	12	32	55
431680 Santa Cruz do Sul	18	14	3	35
430060 Alvorada	12	12	10	34
430466 Capão do Leão	0	11	21	32
431340 Novo Hamburgo	14	3	4	21
430920 Gravataí	5	9	6	20
430210 Bento Gonçalves	1	12	6	19
432300 Viamão	14	4	1	19
431870 São Leopoldo	3	2	12	17
431010 Igrejinha	14	2	0	16
431830 São Gabriel	5	10	0	15
430310 Cachoeirinha	1	10	3	14
431410 Passo Fundo	13	1	0	14
432250 Vacaria	13	0	0	13

Fonte: Sistema de Informação de Notificação Compulsória (SINAN NET/RS) novembro, 2010
RS=Rio Grande do Sul

Os coeficientes de incidência de hepatite A em 2009, por Coordenadoria Regional de Saúde (CRS), estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 - Coeficiente de incidência da hepatite A, por Coordenadoria Regional de Saúde (CRS), RS, 2009 (por 100.000 habitantes)

CRS de residência - RS	Nº casos	Coef. Inc.
1ª Porto Alegre	126	3,46
2ª Porto Alegre-02	16	2,09
3ª Pelotas	282	32,38
4ª Santa Maria	1	0,17
5ª Caxias do Sul	26	2,44
6ª Passo Fundo	8	1,32
7ª Bagé	13	7,13
8ª Cachoeira do Sul	36	17,57
9ª Cruz Alta	0	0,00
10ª Alegrete	10	1,88
11ª Erechim	14	6,33
12ª Santo Ângelo	0	0,00
13ª Santa Cruz do Sul	19	5,66
14ª Santa Rosa	1	0,44
15ª Palmeira das Missões	1	0,61
16ª Lajeado	0	0,00
17ª Ijuí	0	0,00
18ª Osório	0	0,00
19ª Frederico Westphalen	3	1,43
Total	556	5,09

Fonte: Sistema de Informação de Notificação Compulsória (SINAN NET/RS) novembro, 2010
 CRS=Coordenadoria Regional de Saúde; RS=Rio Grande do Sul; Coef. Inc.= coeficiente de incidência

Verifica-se que a incidência de hepatite A foi maior na 3ª CRS, refletindo o surto ocorrido em Pelotas e um aumento no número de casos observados em Rio Grande nesse ano (34 casos), em relação aos casos de 2008 (3 casos) (Tabela 2).

A cidade de Porto Alegre apresenta um bom desenvolvimento socioeconômico, mas, como muitas cidades do país, mescla áreas com menor desenvolvimento.

Em relação às condições sanitárias, 100% dos moradores são abastecidos com água tratada e 85% deles são atendidos por rede de esgoto cloacal, pluvial e mista. A água é captada no Lago Guaíba e, em pequena quantidade, na Represa da Lomba do Sabão, sendo, após, conduzida às Estações de Tratamento de Água, onde passa por várias etapas: floculação,

fluoretação, decantação, filtração, alcalinização, cloração, reserva e distribuição. Várias análises são feitas desde a captação até as ligações domiciliares para garantir a qualidade da água dentro do padrão estabelecido pelo MS. A capacidade de tratamento do esgoto coletado é de 27%, sendo que apenas 20% são efetivamente tratados. O restante é despejado no Lago Guaíba na sua forma bruta, local de coleta de praticamente 100% da água utilizada para consumo (DMAE, [2010]).

2.4 PREVENÇÃO DA HEPATITE A

Como a maioria das infecções pelo HAV é disseminada pela via fecal-oral, a boa higiene pessoal, o acesso à água potável e a coleta apropriada de lixo e de esgoto sanitário têm resultado em queda na prevalência da infecção em muitos países desenvolvidos (ECDC, 2009; GENTILE *et al.*, 2009; PAYNE & COULOMBIER, 2009; SCHEIFELE *et al.*, 2010). A lavagem frequente das mãos após o uso do banheiro e antes da preparação de alimentos são medidas importantes para reduzir o risco de transmissão de indivíduos infectados antes e depois que a doença clínica se torne aparente (BIDAWID *et al.*, 2000; HADLER *et al.*, 1982; MBITHI *et al.*, 1992). O acesso à água potável e o desenvolvimento socioeconômico estão associados à queda nas taxas de infecção, porém, devido aos múltiplos modos de transmissão, não eliminam o risco de infecção (JACOBSEN & KOOPMAN, 2005).

Como medida de proteção pré-exposição, o uso da vacina é altamente recomendado para pessoas em risco aumentado de aquisição da doença ou de forma universal, conforme a determinação dos serviços de saúde locais. Para a proteção pós-exposição de pessoas não vacinadas, a vacina é eficaz se administrada o mais precocemente possível, dentro de duas semanas da exposição (VICTOR *et al.*, 2006). Essa estratégia é recomendada para pessoas saudáveis entre 1 e 40 anos. Em outras situações, a administração de imunoglobulina standard ainda é o método de prevenção indicado (CDC, 2007).

As vacinas contra o HAV atualmente em uso no mundo, na sua grande maioria, são compostas por vírus inativados, sendo seguras e altamente eficazes. O esquema vacinal mais frequentemente adotado consiste em duas doses, administradas com intervalo de 6 a 18 meses (CDC, 2006).

A maioria dos vacinados responde muito bem a uma única dose (BELL, 2002; CDC, 2006; VACCHINO, 2008; WERZBERGER *et al.*, 1992). Cerca de um mês após a primeira dose da vacina, 97% a 100% das crianças e adolescentes apresentam níveis protetores de anticorpos e um mês após a segunda dose, 100% ficam protegidos (CDC, 2006). WERZBERGER *et al.* (1992) documentaram, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 1.000 crianças entre 2 e 16 anos residentes em uma comunidade com altas taxas de hepatite A, a eficácia protetora da vacina de 100%, após a primeira dose (WERZBERGER *et al.*, 1992).

Vários autores salientam que a vacinação de crianças, no segundo ano de vida, pode fornecer imunidade coletiva forte e reduzir significativamente a incidência da doença na população não vacinada, inclusive nas faixas etárias mais velhas (ARMSTRONG *et al.*, 2007; BARKAI *et al.*, 2009; MORAIS *et al.*, 2006; VICTOR *et al.*, 2006). Em revisão recente, VAN DAMME *et al.* (2003) concluíram que a estimativa de persistência de anticorpos, derivada de modelos cinéticos de declínio de anticorpos, indicou níveis protetores de anti-HAV pós-vacinais por > 25 anos em adultos e por >14-20 anos em crianças (VAN DAMME *et al.*, 2003).

Países ou regiões que introduziram a vacina nos seus programas de imunização registraram impacto considerável na incidência da hepatite A (CDC, 2009; DAGAN *et al.*, 2005; DOMINGUEZ *et al.*, 2008; VACCHINO, 2008; VOGT *et al.*, 2008). Em 1999, Israel se tornou o primeiro país a implementar um programa de vacinação universal contra hepatite A, direcionado a crianças de 18 meses, com reforço seis meses após. A queda significativa

das taxas de doença notificada nas diversas faixas etárias, sendo de 98% em crianças de 1 a 4 anos e cerca de 90% nos estratos mais velhos, demonstra a alta efetividade e a imunidade coletiva promovida pela vacinação. A queda de 95% na incidência da doença entre os períodos de 1993 e 1998 e 2002 e 2005 vem corroborar essa efetividade (DAGAN *et al.*, 2005). Nos EUA, a recomendação inicial envolveu a vacinação de crianças que residiam em comunidades/estados com altas taxas de doença e de grupos de risco para hepatite A. Essa estratégia, porém, apresentou pequeno impacto na incidência nacional da doença e a cobertura vacinal nos grupos em risco foi baixa (CDC, 2006; VOGT *et al.*, 2008). Em 2005, a vacina foi licenciada para crianças entre 12 e 23 meses de idade, tornando possível a sua incorporação no calendário vacinal da infância, já em 2006. A taxa de notificação da doença foi dez vezes menor em 2006 (1,2/100.000) quando comparada à de 1995 (12,0/100.000) (CDC, 2009) e a análise da mortalidade por hepatite A, nesse país, mostrou queda de 32% após a introdução da vacina, declínio mais expressivo nos estados com vacinação do que aqueles sem vacinação (VOGT *et al.*, 2008).

Esquemas de imunização com uma só dose da vacina também podem fornecer excelente proteção. Em 2005, a Argentina tornou-se o segundo país do mundo a introduzir a vacina contra hepatite A no calendário nacional. O esquema vacinal adotado foi de uma dose aplicada aos 12 meses. A incidência nacional de 10,2/100.000 de casos de hepatite A em 2007 representou uma redução de 88% em comparação à taxa média de incidência do período de 1998 e 2002 e foi observada em todos os grupos etários, mostrando significativa imunidade coletiva (VACCHINO, 2008). No período de 1993 a 2005, haviam sido registrados 188 casos de falência hepática pelo HAV e, após o início da vacinação universal, observou-se uma queda importante com a ocorrência de apenas 21 casos de hepatite fulminante em pacientes não vacinados (CERVIO *et al.*, 2008). Cinco províncias argentinas relataram redução de 80% nos casos de hepatite A após a introdução da vacinação universal com única dose,

ambulatoriais e hospitalares, e a queda de 13 casos de hepatite fulminante pelo HAV entre 2002 a 2005 para zero casos no período de 2006 a 2007 (ESPINA-PEÑA *et al.*, 2008). Recentemente, ELLIS *et al.* (2007) concluíram que a escolha do esquema vacinal, com uma ou duas doses, está diretamente relacionado às variações das taxas de prevalência da população na qual a vacina será introduzida. Em áreas de alta prevalência, o uso de esquemas de duas doses mostrou maior impacto na redução da morbimortalidade entre os vacinados e seus contatos (ELLIS *et al.*, 2007).

No Brasil, a vacina contra hepatite A ainda não foi incorporada no calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006a), encontrando-se disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para grupos específicos da população (BRASIL, 2006b). A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) vem recomendando a vacinação de crianças desde 1998, inicialmente “na dependência da possibilidade e disponibilidade”, e, a partir de 2005, como indicação universal aos 12 meses de idade com dose de reforço seis meses após (FEIJÓ *et al.*, 2006; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010; WECKX & CARVALHO, 1999;).

ଓଓ 3. JUSTIFICATIVA ଓଓ

3 JUSTIFICATIVA

O padrão epidemiológico da hepatite A está mudando para endemicidade intermediária em grande parte do mundo em decorrência da melhora gradual das condições sanitárias, que reduz (ARANKALLE *et al.*, 2001; ARTEAGA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010; CLEMENS *et al.*, 2000; HENDRICKX *et al.*, 2008; HUSSAIN *et al.*, 2006; MOON *et al.*, 2010; TANAKA, 2000; TAPIA-CONYER *et al.*, 1999; VITRAL *et al.*, 2008), mas não elimina a transmissão da hepatite A (JACOBSEN & KOOPMAN, 2005). Paradoxalmente, ocorre deslocamento da ocorrência da doença para faixas etárias mais elevadas, com maior impacto na saúde pública, e se observa o crescimento de uma coorte de indivíduos jovens suscetíveis, situação que favorece a ocorrência de epidemias de grandes proporções (BELL, 2002; FITZSIMONS *et al.*, 2010). A diversidade de soroprevalência de anticorpos anti-HAV na população brasileira representa um problema de saúde pública. As cidades do Brasil são, em geral, compostas de populações com nível sócio-econômico alto e baixo, residindo em áreas muito próximas. Dessa forma, crianças, adolescentes e adultos jovens soronegativos têm um risco similar ao de viajantes para regiões de alta endemicidade por serem suscetíveis e estarem sob risco contínuo de exposição (FERREIRA *et al.*, 1996; CLEMENS *et al.*, 2000).

Para a obtenção de dados mais sólidos sobre a epidemiologia da doença no país, um estudo de soroprevalência de base populacional em quatro regiões do país, coordenado pelo MS, já foi finalizado, mas os resultados ainda não foram formalmente apresentados.

A adoção de medidas de prevenção e de controle requer conhecimento, em especial, sobre a carga da doença sobre o sistema de saúde, as áreas ou grupos de maior risco e os padrões de transmissão (BELL, 2002).

☞ 4. HIPÓTESE OPERACIONAL ☞

4 HIPÓTESE OPERACIONAL

A hipótese do presente estudo é que no espaço de uma década tenha ocorrido mudança no comportamento epidemiológico da hepatite A em Porto Alegre.

ଓଓ 5. OBJETIVOS ଓଓ

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a soroprevalência de anticorpos totais contra a hepatite A viral (anti-HAV) um grupo de crianças e de adolescentes de laboratório público e privado em Porto Alegre.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência de anticorpos anti-HAV nas diferentes faixas etárias de um grupo de crianças e adolescentes de 1 a 19 anos da cidade de Porto Alegre;

Comparar os resultados encontrados com aqueles obtidos em estudo soroepidemiológico realizado em Porto Alegre na década anterior.

ଓଓ 6. METODOLOGIA ଓଓ

6 METODOLOGIA

6.1 ASPECTOS GERAIS

O estudo foi realizado entre abril de 2007 e janeiro de 2008, no Núcleo de Pesquisa em Vacinas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NUCLIVAC/HCPA). A amostra do estudo foi constituída por conveniência a partir de amostras de sangue de pacientes da demanda habitual de dois laboratórios de Porto Alegre, que se caracterizavam por atender classes socioeconômicas bem distintas. As instituições forneceram material residual que seria desprezado.

6.2 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo.

6.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

6.3.1 Critérios de inclusão

Foram elegíveis os sujeitos de ambos os sexos com as seguintes condições ou características:

- a) pertencer à faixa etária de 1 a 19 anos;
- b) serem moradores do município de Porto Alegre.

Para compor a amostra dos sujeitos do estrato socioeconômico mais elevado, foi acrescentado mais um critério: realizar anti-HAV mediante pagamento integral do mesmo ou por meio de convênios de saúde familiares e individuais de custo elevado, sugeridos pelo próprio laboratório.

6.3.2 Critério de exclusão

Foram excluídos os sujeitos que apresentaram:

- a) duplicidade de coleta de amostra;
- b) material insuficiente para a realização do exame.

6.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudadas crianças e adolescentes de ambos os sexos, de dois estratos socioeconômicos distintos, com idade entre 1 e 19 anos. Menores de 1 ano de idade não foram incluídos no estudo pela possível presença de anti-HAV em decorrência de transmissão vertical.

Considerou-se, como indicador de estratos socioeconômicos distintos, o laboratório de seleção das amostras de sangue, devido às características da população de usuários. Foram considerados de estrato socioeconômico menos favorecido, os indivíduos que realizaram exames laboratoriais no Laboratório Central do Hospital Hospital Nossa Senhora da Conceição (HC), que atende somente pelo Sistema Único de Saúde, e de estrato socioeconômico mais elevado, aqueles que realizaram exames no Laboratório Weinmann (LW) mediante pagamento integral dos mesmos (Unidades Nilo Peçanha e Iguatemi) ou através de convênios de saúde familiares e individuais de custo elevado sugeridos pelo próprio laboratório. Não foram selecionadas amostras de indivíduos com convênios empresariais.

A amostra inicial foi composta por 501 indivíduos (ANEXO A). A idade foi calculada a partir da subtração da data da coleta do exame pela data de nascimento dos indivíduos e o grupo foi estratificado em quatro faixas etárias: 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos.

6.4.1 Estrato socioeconômico mais baixo

O HC forneceu a parcela da amostra referente aos sujeitos do estrato socioeconômico mais baixo (grupo 1). Duzentos e vinte e cinco indivíduos foram inicialmente incluídos, de forma consecutiva, e desse total, três foram excluídos: um por duplicidade de material coletado e dois por amostra insuficiente. Permaneceram no estudo 222 sujeitos, 30,2% deles do sexo masculino e 69,8% do sexo feminino (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos sujeitos do estrato socioeconômico mais baixo por faixa etária e sexo

Faixas etárias	Grupo 1			
	Sexo masculino		Sexo feminino	
	n	%	n	%
1 a 4	13	5,9	23	10,4
5 a 9	16	7,2	15	6,8
10 a 14	34	15,3	36	16,2
15 a 19	4	1,8	81	36,5
Total	67	30,2	155	69,8

6.4.2 Estrato socioeconômico mais elevado

O quantitativo dos sujeitos do estrato socioeconômico mais elevado (grupo 2) foi fornecido pelo LW. Dos 276 sujeitos inicialmente recrutados, 33 foram excluídos do estudo: 20 por não serem moradores de Porto Alegre, 8 por duplicidade de material coletado e 5 por serem menores de 1 ano. Restaram, portanto, 243 sujeitos, sendo 47,7% deles do sexo masculino e 52,3% do sexo feminino (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos sujeitos do estrato socioeconômico mais elevado por faixa etária e sexo

Faixas etárias	Grupo 2			
	Sexo masculino		Sexo feminino	
	n	%	n	%
1 a 4	20	8,2	12	4,9
5 a 9	13	5,3	21	8,6
10 a 14	44	18,1	47	19,3
15 a 19	39	16,0	47	19,3
Total	116	47,7	127	52,3

Das 465 crianças e adolescentes que permaneceram no estudo, 460 se distribuíram por 71 bairros de Porto Alegre (Anexos B e D). Não se pode identificar o bairro de moradia de 5 delas.

6.5 DESFECHO

Foi considerado como desfecho a soroprevalência do anticorpo total anti-HAV.

6.6 LOGÍSTICA

Cada laboratório disponibilizou um profissional responsável pela pré-seleção das amostras e pelo fornecimento das informações necessárias para o estudo. Foram utilizados mecanismos de controle para a identificação dos sujeitos, de forma que cada indivíduo fosse incluído apenas uma vez. A conferência dos critérios de seleção foi realizada pelos pesquisadores e os sujeitos selecionados foram incluídos no estudo de acordo com o quantitativo determinado para cada faixa etária. Os dados dos sujeitos foram armazenados, empregando-se o programa Excel da Microsoft.

6.6.1 Coleta e armazenamento das amostras

No HC, as amostras de sangue, soro e plasma pré-selecionadas foram armazenadas em freezer a -20°C , em bandeja com identificação do estudo. A conferência dos critérios de seleção foi realizada pelo pesquisador nos computadores do próprio laboratório, a partir dos seguintes dados: número e data da coleta da amostra, número do prontuário, data de nascimento, sexo e bairro de moradia da amostra. Os sujeitos selecionados receberam identificação composta pelas letras HC e três dígitos, representando a ordem de entrada no estudo. A identificação foi adicionada à planilha de armazenamento, juntamente com os demais dados, e aos tubos de amostra. As amostras de sangue total foram centrifugadas e congeladas a -20°C , juntamente com os soros e plasmas, até o momento do transporte para análise. As informações da planilha foram transferidas para o banco de dados do estudo.

No LW, as amostras de sangue, plasma e soro dos sujeitos pré-selecionados foram mantidas em temperatura de 2°C a 8°C e os dados necessários para a conferência dos critérios de seleção enviados, em planilha, para o e-mail do NUCLIVAC/HCPA. As informações disponibilizadas nesse e-mail eram: número do cadastro, iniciais do nome dos sujeitos, data de nascimento e data da coleta da amostra. Em caso de coincidência de dados, o pesquisador realizava contato por telefone com o responsável pelo estudo no laboratório para esclarecimento. Os sujeitos que não atenderam aos critérios de seleção foram descartados da planilha; os selecionados recebiam identificação com três dígitos, representando a ordem de entrada no estudo, e a planilha era devolvida ao LW, autorizando a realização do teste. As amostras selecionadas eram centrifugadas, quando necessário, e entravam na rotina de análise do laboratório. A identificação e as informações dos sujeitos eram incluídas no banco de dados do estudo.

6.6.2 Transporte das amostras

As amostras do LC foram acondicionadas e transportadas pelo pesquisador. Foi utilizada caixa térmica preparada com bobinas de gelo reciclável, identificada externamente com etiqueta, contendo os seguintes dados: a) local de destino das amostras; b) nome; c) endereço e telefone do responsável pelo recebimento das mesmas; d) identificação do estudo, com nome e telefone do pesquisador. Na caixa, os soros congelados e identificados foram acondicionados em bandeja, envolta em material absorvente e em papel alumínio, que foi colocada dentro de embalagem plástica fechada e identificada com todas as informações acima e com a sinalização de risco biológico. O transporte foi realizado no turno da manhã para que o teste fosse realizado no mesmo dia. A planilha de armazenamento acompanhou as amostras. Os resultados foram disponibilizados no site do LW e foram verificados pelo pesquisador por meios de senha pessoal.

6.6.3 Exame laboratorial

A pesquisa do anti-HAV total de todos os sujeitos foi realizada em um único laboratório (LW), pela técnica de imunoenensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizando o dispositivo de reagente comercial *Elecsys Anti-HAV* (Roche Diagnostics) e analisador automático *Elecsys 2010*, também da Roche. O ECLIA é um teste de diagnóstico utilizado para a detecção quantitativa de anticorpos contra o vírus da hepatite A no soro ou no plasma humano. Resultados com concentração de anticorpos ≥ 20 UI/L são considerados reativos, demonstrando contato prévio com antígenos virais; amostras com resultado < 20 são consideradas negativas. Os valores inferiores ou superiores aos limites de detecção são expressos como < 3 UI/L e > 60 UI/L. A realização dos exames laboratoriais foi possibilitada graças ao auxílio do laboratório Sanofi Pasteur.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado por estratos etários visando a um poder estatístico mínimo de 80% e a um nível de significância (α) de 0,05, tomando como base as diferenças observadas na prevalência de anti-HAV entre os grupos socioeconômicos do estudo de Clemens *et al.* (2000). Para os respectivos estratos etários, o tamanho de amostra por grupo foi estimado em: (a) de 1 a 5 anos, $n=39$; (b) de 6 a 10 anos, $n=26$; (c) de 11 a 15 anos, $n=102$; (d) de 16 a 20 anos, $n=65$, totalizando 232 pacientes por grupo ($n=464$ no total).

Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados pela distribuição binomial. Comparações entre estratos foram realizadas pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, segundo necessário. Para estimar a magnitude das diferenças, foram calculados deltas percentuais e a razão de prevalências com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para viabilizar a comparação das taxas globais entre os grupos, utilizou-se o processo de padronização direta, levando em conta a distribuição etária da população do estado do Rio Grande do Sul. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 17.0. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$.

6.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo do estudo foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Grupo Hospitalar Conceição. O Termo de Compromisso para Uso de Dados, que garante o anonimato dos sujeitos e a utilização dos dados unicamente para o presente estudo, foi assinado pelos pesquisadores.

7. REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Abuzwaida AR, Sidoni M, Yoshida CF, Schatzmayr HG. Seroepidemiology of hepatitis A and B in two urban communities of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1987 Jul-Aug;29(4):219-23.
2. Aguiar JI, Aguiar E, Souza J, Lemos ER, Yoshida C, Silva ML, *et al*. Elevada prevalência da hepatite A entre índios terena da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Patol Tropic*. abr-jun. 2009;38(2):131-4.
3. Almeida D, Tavares-Neto J, Vitvitski L, Almeida A, Mello C, Santana D, *et al*. Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the semiarid Brazilian northeast. *Braz J Infect Dis*. 2006 Oct;10(5):317-21.
4. Amado LA, Villar LM, de Paula VS, Gaspar AM. Comparison between serum and saliva for the detection of hepatitis A virus RNA. *J Virol Methods*. 2008 Mar;148(1-2):74-80.
5. Amado LA, Marchevsky RS, de Paula VS, Hooper C, Freire Mda S, Gaspar AM, *et al*. Experimental hepatitis A virus (HAV) infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): evidence of active extrahepatic site of HAV replication. *Int J Exp Pathol*. 2010 Feb;91(1):87-97.
6. Amin J, Gilbert GL, Escott RG, Heath TC, Burgess MA. Hepatitis A epidemiology in Australia: national seroprevalence and notifications. *Med J Aust* 2001; 174: 338-341.
7. Arankalle VA, Chadha MS, Chitambar SD, Walimbe AM, Chobe LP, Gandhe SS. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-98). *J Viral Hepat*. 2001 Jul;8(4):293-303.
8. Arce Arnáez A, Rodero Garduño I, Iñigo Martínez J, Burgoa Arenales M, Guevara Alemany E. Hepatitis A outbreak in a day care center and household transmission. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Mar;60(3):222-7.
9. Armstrong GL, Billah K, Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Bell BP. The economics of routine childhood hepatitis A immunization in the United States: the impact of herd immunity. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e22-9.
10. Arteaga-Rodríguez A, Carrasco-Garrido P, de Andrés AL, de Miguel AG, Santos J, Jiménez-García R. Changes in the epidemiology of hepatitis A in Spain (2005–2008): trends of acute hepatitis A hospitalizations, comorbidities, and costs associated with the hospitalization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;22(11):1284-9.
11. Assis SB, Souto FJ, Fontes CJ, Gaspar AM. Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Mar-Apr;35(2):155-8.
12. Australian Government [site na Internet]. National Immunisation Program Schedule. <http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips2>. Acesso em: 18/11/2010.

13. Aw TG, Gin KY. Environmental surveillance and molecular characterization of human enteric viruses in tropical urban wastewaters. *J Appl Microbiol.* 2010 Aug;109(2):716-30.
14. 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 May;28(5):391-3.
15. Bell BP. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. In: Margolis HS, Alter MJ, Liang JT, Dienstag JL, editores. *Viral hepatitis and liver disease.* London, United Kingdom: International Medical Press Ltd; 2002. p. 359-65.
16. Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ, Jakins A, Meyerhoff AS, Stubblefield W, *et al.* The cost of hepatitis A infection in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology.* 2000;31:469-73.
17. Bernard H, Frank C. Cluster of hepatitis A cases among travelers returning from Egypt, Germany, September through November 2008. *Euro Surveill.* 2009;14(3):pii=19096. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19096>. Acesso em: 01/11/2010.
18. Bidawid S, Farber JM, Sattar SA. Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Appl Environ Microbiol.* 2000 Jul;66(7):2759-63.
19. Bosch A, Guix S, Sano D, Pintó RM. New tools for the study and direct surveillance of viral pathogens in water. *Curr Opin Biotechnol.* 2008 Jun;19(3):295-301.
20. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis.* 2000 Jul;182(1):12-7.
21. Braga RC, Valencia LI, Medronho Rde A, Escosteguy CC. Estimativa de áreas de risco para hepatite A. *Cad Saúe Pública.* 2008 Aug;24(8):1743-52.
22. Braga WS, Borges FG, Barros Júnior GM, Martinho AC, Rodrigues IS, Azevedo EP, *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 May-Jun;42(3):277-81.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria MS n.º 518/2004. Brasília: Autor; 2005. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_518_2004.pdf. Acesso em: 09/11/2010.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário básico de vacinação. Portaria N.º 1.602 de 17 de julho de 2006. Brasília: Autor; 2006a.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3. ed. Brasília: Autor; 2006b.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. Brasília: Autor; 2010a.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de notificação compulsória. Portaria N° 2.472 de 31 de agosto de 2010. Brasília: Autor; 2010b.
28. Cástková J, Beneš C. Increase in hepatitis A cases in the Czech Republic in 2008 – an update. *Euro Surveill.* 2009;14(3):pii=19091. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19091>. Acesso em: 01/11/2010.
29. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(Nº. RR-7):1-24.
30. CDC. Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007 Oct;56(41):1080-4.
31. CDC. Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2007. *Surveillance Summaries, 2007. MMWR.* 2009;58(No. SS-3):1-28.
32. Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, Luque C, Armoni J, Debbag R. Impacto de La vacunación universal antihepatitis A em la incidência de falla hepática fulminante em cuatro centros de transplante de Argentina. 6º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica Jornada de La Sociedad Latinoamericana de Infectologia Pediátrica (SLIPE) – Cono Sur. Buenos Aires 16-19 de Abril de 2008. Resumo de trabalhos livres.
33. Chancellor DD, Tyagi S, Bazaco MC, Bacvinskas S, Chancellor MB, Dato VM, *et al.* Green onions: potential mechanism for hepatitis A contamination. *J Food Prot.* 2006 Jun;69(6):1468-72.
34. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, Galoppo MC, Ruttiman R, Porta G, *et al.* Hepatitis A as an etiological agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatric Infect Dis J.* 2007;26(8):711-5.
35. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine.* 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S71-4.
36. Clemens SAC, Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, *et al.* Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):1-12.
37. Costa-Mattioli M, Cristina J, Romero H, Perez-Bercof R, Casane D, Colina R, *et al.* Molecular evolution of hepatitis A virus: a new classification based on the complete VP1 protein. *J Virol.* 2002 Sep;76(18):9516-25.
38. Cristina J, Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of Hepatitis A virus. *Virus research.* 2007 Aug;127:151-7.

39. Cui F, Hadler SC, Zheng H, Wang F, Zhenhua W, Yuansheng H, *et al.* Hepatitis A Surveillance and Vaccine Use in China From 1990 Through 2007. *J Epidemiol* 2009;19(4):189-195.
40. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Jan;14(1):38-58.
41. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA.* 2005 Jul;294(2):202-10.
42. Darwish MA, Faris R, Darwish N, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High seroprevalence of hepatitis A, B, C and E viruses in residents in an Egyptian village in the Nile delta: a pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Jun;54:554-558.
43. de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, *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 Aug;37(4):852-61.
44. de Almeida LM, Amaku M, Azevedo RS, Cairncross S, Massad E. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in socio-environmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 Nov-Dec;96(6):605-10.
45. de Paula VS, Arruda ME, Vitral CL, Gaspar AM. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001 Nov;96(8):1123-8.
46. de Paula VS, Baptista ML, Lampe E, Niel C, Gaspar AM. Characterization of hepatitis A virus isolates from subgenotypes IA and IB in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol.* 2002 Jan;66(1):22-7.
47. de Paula VS, Lu L, Niel C, Gaspar AM, Robertson BH. Genetic analysis of hepatitis A virus isolates from Brazil. *J Med Virol.* 2004 Jul;73(3):378-83.
48. de Paula VS, Niel C, Teves SC, Villar LM, Virgolino H, Gaspar AM. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Brazilian Amazon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;21(9):1435-8.
49. Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology.* 1997 Oct;26(4):1018-22.
50. DMAE [site na Internet]. <http://www.portoalegre.rs.gov.br/dmae/>. Acesso em: 12/11/2010.
51. Dinelli MI, Fisberg M, Moraes-Pinto MI. Anti-hepatitis A virus frequency in adolescents at an outpatient clinic in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2006 Jan-Feb;48(1):43-4.
52. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansá JM, Borrás E, Salleras L, *et al.* Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat.* 2008;15(Suppl. 2):51-6.

53. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, *et al.* Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1129-34.
54. Ellis A, Rüttimeann 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(6):345-55.
55. Espina-Peña A, Carabajal C, Ensinck G, Galdeano H, Jarma R, Santillan A, *et al.* Estudio de investigación epidemiológica, retrospectivo y prospectivo de hepatitis A, hepatitis fulminante y falla hepática aguda, en 5 provincias de La república argentina: impacto del programa de vacunación masivo. 6º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica Jornada de La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) – Cono Sur. Buenos Aires 16-19 de Abril de 2008. Resumo de trabalhos livres.
56. ECDC. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2009: revised edition. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf. Acesso em: 01/11/2010.
57. Feijó RB, Cunha J, Krebs LS. Vaccination Schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S4-14.
58. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1920-1940.
59. Ferreira CT, da Silva GL, Barros FC, Pereira-Lima J. Soroepidemiologia da hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. *GED* 1996;15(3):85-90.
60. Ferreira CT, Leite JC, Tanaguchi AN, Vieira SM, Pereira-Lima J, da Silveira TR. Seroprevalence of hepatitis a antibodies in a group of normal and Down syndrome children in Porto Alegre, southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002 Oct;6(5):225-31.
61. Ferreira CT, Vieira SM, Kieling CO, Silveira TR. Hepatitis A acute liver failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *J Viral Hepat*. 2008 Oct;15 Suppl 2:66-8.
62. Fiaccadori FS, Pereira M, Coelho AS, Borges AM, Parente JA, Soares CM, *et al.* Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from Goiânia, Goiás, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008 Dec;103(8):831-5.
63. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar;38(5):705-15.
64. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*. 2010 Jan 8;28(3):583-8.
65. Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, Omata M. Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. *J Hepatol*. 2001 Jul;35(1):112-9.

66. Gadgil PS, Fadnis RS, Joshi MS, Rao PS, Chitambar SD. Seroepidemiology of hepatitis A in voluntary blood donors from Pune, western India (2002 and 2004-2005). *Epidemiol Infect.* 2008 Mar;136(3):406-9.
67. Gentile C, Alberini I, Manini I, Rossi S, Montomoli E, Pozzi T, *et al.* Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Euro Surveill.* 2009;14(10):pii=19146. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19146>. Acesso em: 01/11/2010.
68. Gerba CP, Goyal SM, LaBelle RL, Cech I, Bodgan GF. Failure of indicator bacteria to reflect the occurrence of enteroviruses in marine waters. *Am J Public Health.* 1979 Nov;69(11):1116-9.
69. Guillois-Bécel Y, Couturier E, Le Saux JC, Roque-Afonso AM, Le Guyader FS, Le Goas A, *et al.* An oyster-associated hepatitis A outbreak in France in 2007. *Euro Surveill.* 2009 Mar 12;14(10). pii=19144. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N10/art19144.pdf>. Acesso em: 01/11/2010.
70. Guis H, Clerc S, Hoen B, Viel JF. Clusters of autochthonous hepatitis A cases in a low endemicity area. *Epidemiol Infect.* 2006 Jun;134(3):498-505.
71. Hadler SC, Erben JJ, Francis DP, Webster HM, Maynard JE. Risk factors for hepatitis A in day-care centers. *J Infect Dis.* 1982 Feb;145(2):255-61.
72. Hendrickx G, Van Herck K, Vorsters A, Wiersma S, Shapiro C, Andrus JK, *et al.* Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat.* 2008 Oct;15 Suppl 2:1-15.
73. Hrivniaková L, Sláčiková M, Kolcunová S. Hepatitis A outbreak in a Roma village in eastern Slovakia, August-November 2008. *Euro Surveill.* 2009;14(3):pii=19093. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19093>. Acesso em 01/11/2010.
74. Hussain Z, Das BC, Husain SA, Murthy NS, Kar P. Increasing trend of acute hepatitis A in north India: need for identification of high-risk population for vaccination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;21(4):689-93.
75. Hutin YJ, Sabin KM, Hutwagner LC, Schaben L, Shipp GM, Lord DM, *et al.* Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. *Am J Epidemiol.* 2000 Jul;152(2):186-92.
76. Jackson LA, Stewart LK, Solomon SL, Boase J, Alexander ER, Heath JL, *et al.* Risk of infection with hepatitis A, B or C, cytomegalovirus, varicella or measles among child care providers. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Jul;15(7):584-9.
77. Jacobsen KH, Koopman JS. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Intern J Epidemiol.* 2005;34:600-9.
78. Jacobsen KH. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009:1-429.

79. 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(2):185-91.
80. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine.* 1992;10 Suppl 1:S15-7.
81. Koopmans M, Duizer E. Foodborne viruses: an emerging problem. *Int J Food Microbiol.* 2004 Jan 1;90(1):23-41.
82. Kozłowski AG, Motta-Castro AR, Nascimento LB, Silva AM, Teles SA, Villar LM, *et al.* Prevalence of hepatitis A virus infection in Afro-Brazilian isolated communities in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007 Feb;102(1):121-3.
83. Lafer MM, De Moraes-Pinto MI, Weckx LY. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among the Kuikuro and Kaiabi Indians of Xingu National Park, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2007 May-June;49(3):155-157.
84. Lopalco PL, Malfait P, Salmaso S, Germinario C, Quarto M, Barbuti S *et al.* A persisting outbreak of Hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow up. *Euro Surveill.* 1997;2(4):31-2.
85. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N, *et al.* Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med.* 1994 Jan;120(1):1-7.
86. Matos MA, Reis NR, Kozłowski AG, Teles SA, Motta-Castro AR, Mello FC, *et al.* Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest Afro-Brazilian isolated community. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Sep;103(9):899-905.
87. Mbithi JN, Springthorpe VS, Boulet JR, Sattar SA. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol.* 1992 Apr;30(4):757-63.
88. McCaustland KA, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *J Clin Microbiol.* 1982 Nov;16(5):957-8.
89. Moon HW, Cho JH, Hur M, Yun WM, Choe WH, Kwon SY, *et al.* Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J Gastroenterol.* 2010 Mar;16(9):1115-8.
90. Morais LM, de Paula VS, Arantes M, Oliveira MLA, Gaspar AM. Early infection and asymptomatic spread of hepatitis A virus 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(4):401-5.
91. Muniain-Mujika I, Girones R, Tofiño-Quesada G, Calvo M, Lucena F. Depuration dynamics of viruses in shellfish. *Int J Food Microbiol.* 2002 Jul 25;77(1-2):125-33.

92. Munné MS, Cañero Velasco MC, Moreiro R, Vladimírsky S, Otegui L, Castro R, *et al.* Duration of viremia and fecal shedding of the virus in hepatitis A infected children. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2006 Dec;36(4):182-9.
93. Munné MS, Vladimírsky S, Otegui L, Soto S, Brajterman L, Castro R, *et al.* Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from Argentina. *J Med Virol.* 2007 Jul;79(7):887-94.
94. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jan;19(1):63-79.
95. Ngui SL, Granerod J, Jewes LA, Crowcroft NS, Teo Ion CG. Outbreaks of Hepatitis A in England and Wales Associated With Two Co-Circulating Hepatitis A Virus Strains. The 2002 Hepatitis A Outbreaks Investigation. *Network J Med Virol.* 2008;80:1181–8.
96. Nunes HM, Soares MCP, Brito EMF, Alves MM, Souza OSC, Borges AM, *et al.* Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010;1(2):105-11.
97. Payne L, Coulombier D. Hepatitis A in the European Union: responding to challenges related to new epidemiological patterns. *Euro Surveill.* 2009;14(3):pii=19101. <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19101>. Acesso em: 01/11/2010.
98. Perevoscikovs J, Lucenko I, Magone S, Brila A, Curikova J, Vennema H. Community-wide outbreak of hepatitis A in Latvia in 2008 – an update. *Euro Surveill.* 2008;13(40):pii=18995. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18995>. Acesso em: 01/11/2010.
99. Petrigiani M, Verhoef L, van Hunen R, Swaan C, van Steenberg J, Boxman I, *et al.* A possible foodborne outbreak of hepatitis A in the Netherlands, January-February 2010. *Euro Surveill.* 2010;15(11):pii=19512. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19512>. Acesso em: 01/11/2010.
100. Pintó RM, Alegre D, Domínguez A, El-Senousy WM, Sánchez G, Villena C, *et al.* Hepatitis A virus in urban sewage from two Mediterranean countries. *Epidemiol Infect.* 2007 Feb;135(2):270-3.
101. Pontrelli G, Boccia D, Di Renzi M, Massari M, Giugliano F, Celentano LP, *et al.* Epidemiological and virological characterization of a large community-wide outbreak of hepatitis A in southern Italy. *Epidemiol Infect.* 2008 Aug;136(8):1027-34.
102. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Jantaradsamee P, Chutsirimongkol S, Tangkijvanich P. Clinical features and molecular characterization of hepatitis A virus outbreak in a child care center in Thailand. *J Clin Virol.* 2005 Jan;32(1):24-8.
103. Prado T, Silva DM, Guilayn WC, Rose TL, Gaspar AM, Miagostovich MP. Quantification and molecular characterization of enteric viruses detected in effluents from two hospital wastewater treatment plants. *Water Research.* In press 2010.

104. Provost PJ, Wolanski BS, Miller WJ, Ittensohn OL, McAleer WJ, Hilleman MR. Biophysical and biochemical properties of CR326 human hepatitis A virus. *Am J Med Sci.* 1975 Jul-Aug;270(1):87-92.
105. Public Health Agency of Canada. Recommendations from the National Advisory Committee on Immunization (NACI) <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php>. Acesso em: 15/11/2010.
106. Pusch D, Oh DY, Wolf S, Dumke R, Schröter-Bobsin U, Höhne M, *et al.* Detection of enteric viruses and bacterial indicators in German environmental waters. *Arch Virol.* 2005 May;150(5):929-47.
107. Queiróz DA, Cardoso DD, Martelli CM, Martins RM, Porto SO, Borges AM, *et al.* Risk factors and prevalence of antibodies against hepatitis A virus (HAV) in children from day-care centers, in Goiania, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Sep-Oct;37(5):427-33.
108. Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, Arankalle VA. Vertical transmission of hepatitis A. *Indian J Pediatr.* 2002 Jun;69(6):535-6.
109. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, *et al.* Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol.* 1992 Jun;73 (Pt 6):1365-77.
110. Robesyn E, Micalessi MI, Quoilin S, Naranjo M, Thomas I. Cluster of hepatitis A cases among travellers returning from Egypt, Belgium, September through November 2008. *Euro Surveill.* 2009;14(3):pii=19095. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19095>. Acesso em: 01/11/2010.
111. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP, *et al.* Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis.* 1991 Sep;164(3):476-82.
112. Sánchez G, Bosch A, Pintó RM. Hepatitis A virus detection in food: current and future prospects. *Lett Appl Microbiol.* 2007 Jul;45(1):1-5.
113. Santos DR, Villar LM, Paula VS, Lima GS, Gaspar AM. Hepatitis A virus subgenotypes dissemination during a community outbreak in a surrounding region of Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008 May;103(3):254-8.
114. Scheifele DW, De Serres G, Gilca V, Duval B, Milner R, Ho M, *et al.* A nationwide survey of past hepatitis A infections among Canadian adults. *Vaccine.* 2010 Jul 19;28(32):5174-8.
115. Silva AM, Vieira H, Martins N, Granja AT, Vale MJ, Vale FF. Viral and bacterial contamination in recreational waters: a case study in the Lisbon bay area. *J Appl Microbiol.* 2010 Mar;108(3):1023-31.

116. Sincero TCM. Aplicação de técnicas moleculares no monitoramento do vírus da hepatite A em tecido digestivo dissecado de ostras de cultivo [Dissertação]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
117. Sinclair RG, Jones EL, Gerba CP. Viruses in recreational water-borne disease outbreaks: a review. *J Appl Microbiol.* 2009 Dec;107(6):1769-80.
118. Sjogren MH. Hepatitis A. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Diseases of the liver.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 729-737.
119. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage na Internet]. Calendários de vacinação. <http://www.sbp.com.br>. Acesso em 26/08/2010.
120. Staes CJ, Schlenker TL, Risk I, Cannon KG, Harris H, Pavia AT, *et al.* Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics.* 2000;106(4):E54.
121. Stene-Johansen K, Tjon G, Schreier E, Bremer V, Bruisten S, Ngui SL, *et al.* Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *J Med Virol.* 2007 Apr;79(4):356-65.
122. Tallon LA, Love DC, Moore ZS, Sobsey MD. Recovery and sequence analysis of hepatitis a virus from springwater implicated in an outbreak of acute viral hepatitis. *Appl Environ Microbiol.* 2008 Oct;74(19):6158-60.
123. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine.* 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S57-60.
124. Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanri AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola VA, *et al.* Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999;61(5):25-9.
125. Tavares TM, Cardoso DDP, Brito WM. Vírus entéricos veiculados por água: aspectos microbiológicos e de controle de qualidade da água. *Rev Patol Tropic.* 2005;34(2):85-104.
126. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. Department of Health. Recommended Strategies on Hepatitis A Vaccination in Hong Kong: 1997. <http://www.info.gov.hk/hepatitis/doc/hk.pdf>. Acesso em: 15/11/2010.
127. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. Department of Health.. Surveillance of Viral Hepatitis in Hong Kong: 2008 Update Report. <http://www.info.gov.hk/hepatitis/doc/hepsurv08.pdf>. Acesso em: 15/11/2010.
128. Tjon GM, Coutinho RA, van den Hoek A, Esman S, Wijkmans CJ, Hoebe CJ, *et al.* High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients. *J Med Virol.* 2006 Nov;78(11):1398-405.
129. Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008 – March 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(15):pii=19175.

- <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19175>. Acesso em: 01/11/2010.
130. Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *Euro Surveill.* 2009;14(47):pii=19421.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19421>. Acesso em: 01/11/2010.
 131. Uribe M, Alba A, Hunter B, Valverde C, Godoy J, Ferrario M, *et al.* Chilean experience in liver transplantation for acute liver failure in children. *Transplant Proc.* 2010 Jan-Feb;42(1):293-5.
 132. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat.* 2008 Oct;15(Suppl 2):47-50.
 133. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, *et al.* Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet.* 2003 Sep 27;362(9389):1065-71.
 134. Van R, Morrow AL, Reves RR, Pickering LK. Environmental contamination in child day-care centers. *Am J Epidemiol.* 1991 Mar;133(5):460-70.
 135. Venczel LV, Desai MM, Vertz PD, England B, Hutin YJ, Shapiro CN, *et al.* The role of child care in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E78.
 136. Victor JC, Surdina TY, Suleimenova SZ, Favorov MO, Bell BP, Monto AS. Person-to-person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: implication for vaccination strategies. *Am J Epidemiol.* 2006;163:204-10.
 137. Villar LM, da Costa MCE, de Paula VS, Gaspar AMC. Hepatitis A outbreak in a public school in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz,* 2002 Apr;97(3):301-5.
 138. Villar LM, Lampe E, Meyer A, Gaspar AM. Genetic variability of hepatitis A virus isolates in Rio de Janeiro: implications for the vaccination of school children. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Dec;37(12):1779-87.
 139. Villar LM, Morais LM, Aloise R, Melo MM, Calado IA, Lampe E, *et al.* Co-circulation of genotypes IA and IB of hepatitis A virus in Northeast Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jul;39(7):873-81.
 140. Vitral CL, Souto FJ, Gaspar AM. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. *J Viral Hepat.* 2008 Oct;15 Suppl 2:22-5.
 141. Vitral CL, Yoshida CF, Lemos ER, Teixeira CS, Gaspar AM. 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.
 142. 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 May;197(9):1282-8.

143. Weckx LY, Carvalho ES. Calendário vacinal: dinâmica e atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(Supl.1):S149-S154.
144. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, *et al*. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 1992 Aug;327(7):453-7.
145. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, *et al*. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med*. 2005 Sep 1;353(9):890-7.
146. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med*. 1998 Jan 15;128(2):111-4.
147. WHO. Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda. Geneva 2008. http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf. Acesso em: 01/11/2010.
148. WHO. Hepatitis A. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7 Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisA_whoedcsredc2000_7.pdf. Acesso em 01/11/2010. [2000a]
149. WHO. Hepatitis A vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2000b Feb; 75(5):38-44.
150. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, *et al*. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1996 Jul;24(1):10-3.
151. Yun H, Kim S, Lee H, Byun KS, Kwon SY, Yim HJ, *et al*. Genetic analysis of HAV strains isolated from patients with acute hepatitis in Korea, 2005-2006. *J Med Virol*. 2008 May;80(5):777-84.
152. Zago-Gomes MP, Stantolin GC, Perazzio S, Aikawa KH, Gonçalves CS, Pereira FE. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005 Jul-Aug;38(4):285-9.
153. Zhang LJ, Wang XJ, Bai JM, Fang G, Liu LG, Zhang Y, Fontaine RE. An outbreak of hepatitis A in recently vaccinated students from ice snacks made from contaminated well water. *Epidemiol Infect*. 2009 Mar;137(3):428-33.

ଓଓ 8. ARTIGO ଓଓ

8 ARTIGO

MUDANÇA NA SUSCETIBILIDADE À HEPATITE A EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES DE PORTO ALEGRE NA ÚLTIMA DÉCADA

Artigo aceito para publicação no Jornal de Pediatria (Rio J)

Resumo

Objetivos: Estimar a prevalência de anticorpos contra hepatite A (anti-HAV) em grupo de crianças e adolescentes de laboratório público e privado em Porto Alegre e comparar com estudo realizado na década anterior.

Métodos: Entre 2007 e 2008 foi realizado estudo transversal onde foram incluídas, consecutivamente, 465 amostras de soros de crianças e adolescentes entre 1 e 19 anos de idade para determinar a prevalência de anticorpos anti-HAV total. As amostras foram fornecidas por laboratório público (Grupo 1), que atende somente Sistema Único de Saúde, e por laboratório privado (Grupo 2), representando os estratos socioeconômicos mais baixo e mais alto, respectivamente. O teste foi realizado em único laboratório (eletroquimioluminescência - Roche Diagnostics). Resultados ≥ 20 UI/L foram considerados positivos.

Resultados: A soroprevalência de anti-HAV no grupo 1 foi de 37,6% e o percentual de positividade aumentou conforme a idade, variando de 19,4% entre 1-4 anos a 54,1% entre 15-19 anos. No grupo 2, a frequência de anti-HAV foi de 46,1% e foi inversamente relacionada à idade, caindo de cerca de 50,0% nas faixas etárias menores para 29,1% aos 15-19 anos. Houve diminuição significativa na prevalência do anti-HAV nas crianças de 5-9 anos do grupo 1 ($P=0,03$), quando comparadas com estudo realizado na década de 1990.

Conclusões: Os resultados sugerem queda na endemicidade da hepatite A em Porto Alegre na última década e indicam maior suscetibilidade à doença em crianças e adolescentes, principalmente no estrato socioeconômico mais baixo.

Palavras-chave: Vírus da hepatite A; Prevalência da hepatite A; Epidemiologia da hepatite A.

Introdução

A hepatite A permanece sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Embora seu curso seja, em geral, autolimitado, pode ocorrer em diferentes graus de intensidade, inclusive formas graves, sendo causa de morbidade significativa em países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. A transmissão ocorre principalmente pela rota fecal-oral, pelo contato com uma pessoa infectada, ou pela ingestão de água e alimentos contaminados, particularmente saladas, frutas e moluscos bivalves²⁻⁴. Características da hepatite A viral (HAV) como a estabilidade no meio ambiente, principalmente quando associado à matéria orgânica, e a resistência ao pH baixo e ao calor favorecem a transmissão por água e alimentos contaminados e também a detecção em amostras ambientais de água e esgoto³. Mesmo em países considerados não endêmicos há evidências de circulação do vírus A em um número significativo de amostras de esgotos, possivelmente introduzido por viajantes⁵. Transmissão por outras vias, como a percutânea e a parenteral, também têm sido relatadas^{3,6}, mas são menos frequentes devido à menor concentração de vírus no sangue⁷.

Fatores tais como mudanças na epidemiologia global da hepatite viral A, refletindo o crescimento de uma população suscetível^{8,9}, e a disponibilidade de vacinas eficazes^{1,2} têm renovado o interesse nessa doença, ressaltando a necessidade de um conhecimento mais preciso da nova realidade para definir as estratégias de prevenção^{10,11}. No Brasil, estudos sorológicos têm demonstrado que a endemicidade da hepatite A está mudando na maioria das regiões, com taxas significativamente menores de anticorpo anti-HAV (anti-HAV) entre as crianças e os adolescentes¹²⁻¹⁵, especialmente de classe socioeconômica mais favorecida^{12,14,15}. A região Norte¹² e algumas comunidades isoladas de outras regiões¹⁶⁻¹⁸, entretanto, continuam a apresentar prevalência elevada, significativamente maior do que a taxa média de 65% estimada para o Brasil em estudo realizado entre 1996 e 1997¹².

Em Porto Alegre, em meados da década de 90, Ferreira et al¹⁴ identificaram a coexistência de regiões próximas com padrão heterogêneo de soroprevalência do anti-HAV. Nessa situação, adolescentes e adultos suscetíveis com melhor condição socioeconômica apresentam risco de exposição ao HAV circulante, o que favorece a ocorrência de surtos, com consequências potencialmente graves¹. O presente estudo foi conduzido com o objetivo de verificar a soroprevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A em um grupo de crianças e adolescentes de dois diferentes estratos socioeconômicos em Porto Alegre e a eventual mudança no comportamento epidemiológico da doença, em comparação com os dados da década anterior.

Métodos

Pacientes

Entre abril de 2007 e janeiro de 2008 foi realizado um estudo transversal para verificar a prevalência de anti-HAV total em um grupo de crianças e adolescentes moradores de Porto Alegre, com idade entre 1 e 19 anos. A amostra do estudo foi constituída por conveniência, a partir de soros de pacientes da demanda habitual de dois laboratórios de Porto Alegre que se caracterizam por atender grupos bem distintos da população: a) laboratório público (grupo 1), que atende pacientes somente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), representando o estrato socioeconômico mais baixo, e b) laboratório privado (grupo 2), onde foram selecionados sujeitos que realizaram exames mediante pagamento integral dos mesmos ou através de planos de saúde familiares e individuais de custo elevado, sugeridos pelo próprio laboratório, representando o estrato socioeconômica mais alto.

As instituições forneceram alíquotas de soro residual, que seriam desprezadas, e a inclusão dos sujeitos ocorreu de forma consecutiva.

Um total de 501 indivíduos com idade entre 1 e 19 anos foi incluído nos 2 laboratórios. Trinta e seis sujeitos foram excluídos, sendo 2 por amostra insuficiente, 9 por duplicidade, 5 por serem menores de 1 ano e 20 por não serem moradores de Porto Alegre, restando 222 no grupo 1 e 243 no grupo 2.

Logística

Cada laboratório disponibilizou um profissional responsável pela pré-seleção dos indivíduos e pelo fornecimento de informações necessárias para o estudo. As amostras desses sujeitos foram congeladas em freezer a -20°C para posterior conferência dos critérios de seleção e análise. Foram utilizados mecanismos de controle para a identificação dos sujeitos, de forma que cada indivíduo fosse incluído apenas uma vez. Após a conferência dos critérios de seleção, os sujeitos selecionados foram incluídos de acordo com o quantitativo determinado para cada faixa etária.

A pesquisa do anti-HAV total de todos os soros foi realizada em um único laboratório, pela técnica de eletroquimioluminescência, utilizando o dispositivo de reagente comercial *Elecsys Anti-HAV (Roche Diagnostics)*. Resultados com concentração de anticorpos ≥ 20 UI/L foram considerados reativos, demonstrando contato prévio com antígenos virais, e < 20

UI/L, foram considerados negativos. Os resultados foram disponibilizados no site do laboratório e foram verificados por um pesquisador (LSK) por meio de senha pessoal.

Estudo de Ferreira et al. (1996)

Um dos objetivos do estudo atual é comparar os resultados encontrados com aqueles obtidos por Ferreira et al.¹⁴ em estudo transversal realizado em Porto Alegre, em 1994. Os autores estudaram a prevalência de hepatite A em crianças e adolescentes de 1-19 anos, pertencentes a classes socioeconômicas distintas e sua relação com o nível socioeconômico, idade e história clínica prévia de hepatite A. O indicador de nível socioeconômico baseou-se no laboratório de coleta de amostras. Os 199 sujeitos do grupo socioeconômico baixo foram recrutados em hospital que atendia unicamente SUS e os 188 sujeitos do grupo socioeconômico alto foram selecionados dos pacientes que realizaram exames em laboratório privado mediante pagamento integral dos mesmos. A pesquisa do anti-HAV total de todos os soros foi realizada em um único laboratório pelo método de enzimaímmunoensaio, utilizando o reagente comercial *Cobas Core anti-HVA*® (Roche)¹⁴.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado por estratos etários visando poder estatístico mínimo de 80% e nível de significância (α) de 0,05, tomando como base as diferenças observadas na prevalência de anti-HAV entre os grupos socioeconômicos em estudo publicado anteriormente¹². Para os respectivos estratos etários aproximados, o tamanho de amostra por grupo foi estimado em: (a) de 1 a 5 anos, n=39; (b) de 6 a 10 anos, n=26; (c) de 11 a 15 anos, n=102; (d) de 16 a 20 anos, n=65, totalizando 232 pacientes por grupo (n=464 no total).

Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados pela distribuição binomial. Comparações entre estratos foram realizadas pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, segundo necessário. Para estimar a magnitude das diferenças foram calculados deltas percentuais com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A razão de prevalências foi calculada para quantificar as diferenças entre as prevalências de anti-HAV no presente estudo em relação ao anterior, de acordo com cada faixa etária. A linha de tendência expressa a relação linear das diferenças existentes entre os dois estudos, conforme a faixa etária. Para

viabilizar a comparação das taxas globais entre os grupos utilizou-se o processo de padronização direta, levando em conta a distribuição etária da população do estado do Rio Grande do Sul¹⁹. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 17.0. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$.

Considerações éticas

O protocolo do estudo foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o número 06/612, e do Grupo Hospitalar Conceição, sob o número 028/07. O Termo de Compromisso para Uso de Dados, que garante o anonimato dos sujeitos e a utilização dos dados unicamente para o presente estudo, foi assinado pelos pesquisadores.

Resultados

A Tabela 1 mostra a distribuição do anti-HAV total do estudo atual e do estudo de Ferreira et al., realizado em 1994, conforme faixa etária e estrato socioeconômico.

No presente estudo, a soroprevalência geral do anti-HAV no grupo 1 foi de 37,6% (IC 95% 31,0 a 44,1) e no grupo 2, de 46,1% (IC 95% 39,7 a 52,6), não havendo diferença significativa entre eles ($P=0,08$). No grupo 1 o percentual de positividade do anti-HAV variou de 19,4% (IC 95% 8,9 a 34,7) entre 1-4 anos a 54,1% (IC 95% 43,0 a 65,0) entre 15-19 anos. No grupo 2 encontramos prevalência de anti-HAV mais alta nos três estratos menores, com taxas entre 50,0% e 55,9%, e redução evidente na faixa etária de 15-19 anos, com taxa de 29,1% (IC 95% 19,8 a 39,9). Comparando os dois grupos, verificou-se que no grupo 2 a prevalência de anti-HAV foi significativamente maior nos estratos de 1-4 anos ($P=0,02$) e de 5-9 anos ($P=0,03$) e que apresentou redução muito significativa entre 15-19 anos ($P=0,002$). Os indivíduos que apresentaram maior suscetibilidade ao vírus A se concentraram, principalmente, nas faixas etárias de 1-4 anos e de 5-9 anos do grupo 1, com taxas de 80,6% e 74,2% respectivamente, e de 15-19 anos do grupo 2, com taxa de 70,9% (Tabela 1).

Entra Tabela 1

Comparando os nossos resultados com aqueles obtidos por Ferreira et al.¹⁴, que utilizaram critérios semelhantes para a seleção dos indivíduos, observamos que entre os sujeitos do estrato socioeconômico mais baixo, as prevalências de anti-HAV não foram diferentes estatisticamente nas faixas etárias de 1-4, de 10-14 e de 15-19 anos. Já no estrato de 5-9 anos, encontramos taxa positividade de anti-HAV de 25,8% nos indivíduos do estudo atual, significativamente menor do que o percentual de 52,7% relatado por Ferreira et al. ($P=0,03$)¹⁴ (Tabela 1).

Discussão

A hepatite A tem distribuição universal, mas os padrões de endemicidade variam entre os países, e mesmo entre as regiões de um mesmo país, em decorrência da diversidade das condições de higiene e de saneamento, e têm implicações importantes na idade de exposição e, em consequência, na gravidade da doença^{1,8}. Embora as crianças apresentem, em geral, a forma mais benigna da doença, podem ocorrer também quadros graves²⁰. Em estudo recente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, das 33 crianças e adolescentes com insuficiência hepática aguda, a hepatite pelo vírus A foi responsável por 39% (13/33) dos casos e por 69% (9/13) dos óbitos²¹. Em Minas Gerais, Mesquita et al.²² mostraram que dos 10 casos de pacientes com hepatite fulminante transplantados apenas 5 tiveram a causa determinada, sendo que em 2 deles foi relacionada ao vírus A²².

A hepatite A faz parte da lista nacional de agravos de notificação compulsória do Ministério da Saúde (MS)²³, mas o fato de poder cursar com forma assintomática favorece a subnotificação da doença. Existem inúmeros estudos epidemiológicos e de relato de surtos na literatura médica brasileira, mas os dados disponíveis sobre hepatite A em Porto Alegre são escassos e têm sido obtidos de grupos específicos populacionais. No estudo conduzido por Ferreira et al.¹⁴, já citado, os autores encontraram uma diferença de prevalência muito significativa entre as crianças de classe socioeconômica baixa (51%) e aquelas de melhor situação socioeconômica (11%), demonstrando a coexistência de circulação viral e de pessoas suscetíveis à infecção em Porto Alegre¹⁴. Entre 1996 e 1997, Clemens et al.¹² realizaram estudo multicêntrico para avaliar a prevalência de anti-HAV em indivíduos de 1-40 anos de 4 regiões brasileiras. A soroprevalência geral foi de 65% (IC 95% 63,2-66,3), com frequência de anti-HAV de 35% entre 1-5 anos e superior a 90% apenas nas coortes mais velhas (31-40 anos), sugerindo desvio para padrão de endemicidade intermediária. A região Sul, que foi representada por 461 voluntários da comunidade e de escolas de Porto Alegre, apresentou endemicidade menor, com prevalência média de 55,7%. Na estratificação por idade e fator socioeconômico, os autores encontraram prevalência de anti-HAV significativamente maior no grupo socioeconômico baixo em todas as faixas etárias, exceto entre os indivíduos de idade mais avançada¹².

No presente estudo, a soroprevalência geral de anti-HAV do grupo 1 (37,6%) e do grupo 2 (46,1%) não apresentou diferença significativa ($P = 0,08$). No grupo 1 o percentual de positividade do anti-HAV aumentou conforme o avanço da idade, o que é esperado para doenças infecciosas que dependem de exposição ambiental¹³. Nos sujeitos do grupo 2, a

distribuição inversa da prevalência de anti-HAV, com taxas maiores nos estratos menores, não está em concordância com os resultados de estudos brasileiros^{12,14,15} e de análises internacionais²⁴ (Tabela 1).

Entra Tabela 1

Comparando com os resultados obtidos por Ferreira et al.¹⁴, no grupo 1 a taxa de anti-HAV significativamente menor no estrato de 5-9 anos do nosso estudo sugere menor transmissão do HAV na atualidade em Porto Alegre. Acreditamos que as prevalências de anti-HAV semelhantes observadas na faixa etária de 1-4 anos se devem, provavelmente, à soma de dois fatores: exposição prévia ao vírus A e presença de imunização em alguns dos indivíduos do estudo atual. Em relação à semelhança das frequências de anti-HAV obtidas nos estratos de 10-14 e de 15-19 anos, nossa hipótese é de que seja resultante de infecção adquirida durante a infância (Tabela 1). Entre os indivíduos do grupo 2 de ambos os estudos, observou-se que as frequências de anti-HAV foram significativamente maiores nos estratos menores dos sujeitos do estudo atual, muito superiores às relatadas por Ferreira et al.¹⁴ ($P < 0,001$). Na faixa etária de 15-19 anos, a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa ($P = 0,15$) (Tabela 1).

A razão de prevalências, aplicada às frequências de anti-HAV das crianças de ambos os estudos, mostra que o anti-HAV foi aproximadamente 18 vezes mais frequente nas crianças de 1-4 anos do nosso estudo, caindo para 8 vezes entre 5-9 anos, 5 vezes entre 10-14 anos, e cerca de 2 vezes, entre 15-19 anos (Figura 1). Com base na magnitude e tendência da razão de prevalências observadas, a hipótese dos autores é de que a prevalência maior de anti-HAV das crianças do estrato socioeconômico mais elevado do estudo atual foi resultado do efeito cumulativo da exposição à vacina contra a hepatite A nesses indivíduos (efeito de coorte).

Entra Figura 1

Para corroborar nossa hipótese, é oportuno lembrar que no Brasil a vacina contra hepatite A ainda não foi incorporada ao calendário vacinal do Programa Nacional de Imunizações do MS²⁵, encontrando-se disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais²⁶, para grupos específicos da população, e em clínicas privadas de vacinação. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) vem recomendando a vacinação de

crianças desde 1998²⁷, inicialmente na dependência da “possibilidade e disponibilidade”, e, a partir de 2005, como indicação universal aos 12 meses de idade com dose de reforço 6 meses após²⁸. Acreditamos que por ter um custo alto, a vacina ficou mais restrita às pessoas de melhor poder aquisitivo, sendo indicada para as crianças com menor possibilidade de já terem sido infectadas. Analisamos os dados obtidos em uma clínica privada de vacinação de Porto Alegre referentes à utilização da vacina contra hepatite A na nossa cidade. Em 1995, aproximadamente 0,1% dos pacientes da clínica recebeu vacina contra hepatite A, 30% deles com idade entre 1 e 4 anos. Em 1998, a vacina foi administrada a cerca de 4% dos pacientes da clínica, 46% deles na faixa etária de 1 a 4 anos. Em 2007, ano da realização do estudo, por volta de 11% dos pacientes receberam a vacina contra hepatite A, 52% com idade entre 1-4 anos (Dr. Juarez Cunha – comunicação pessoal). Esses percentuais ganham maior destaque quando se observa que a proporção esperada de crianças na faixa de 1-4 anos no Rio Grande do Sul é de 17,4%¹⁹. O fato de a vacina ter sido prioritariamente administrada na faixa etária de 1-4 anos e de não se observar aumento da prevalência de hepatite A nas crianças do grupo socioeconômico menos favorecido corroboram a hipótese dos autores de que a presença do anti-HAV significativamente maior nas crianças do estrato socioeconômico mais alto tenha ocorrido pela exposição à vacina. Além disso, o estudo foi realizado em período amplo, abrangendo praticamente todas as estações (9 meses), evitando o viés da sazonalidade,

Devemos destacar algumas limitações no nosso estudo. O anti-HAV total é utilizado em estudos epidemiológicos para medir a prevalência da infecção e determinar imunidade², mas não permite diferenciar entre exposição ao vírus da doença (atual ou passada) e aos antígenos vacinais. O fato de terem sido utilizados soros residuais evitou a natureza invasiva da coleta, mas também dificultou a obtenção de informações sobre antecedentes de vacinação contra hepatite A e de doença nos participantes. Pode ser considerada outra limitação do estudo o indicador de estrato socioeconômico, baseado no local de coleta das amostras. Essa estratégia foi escolhida visando comparar com estudo realizado anteriormente, que utilizou esse indicador¹⁴.

A alta taxa de suscetibilidade ao vírus da hepatite A detectado nos indivíduos menores do grupo 1 e nos adolescentes do grupo 2 (> 70%) do estudo atual mostra que muitas crianças e adolescentes de Porto Alegre estão em risco de infecção (Tabela 1). A melhora gradual das condições sanitárias reduz, mas não elimina a transmissão da hepatite A e promove o deslocamento da ocorrência da doença para faixas mais elevadas, com maior impacto na saúde pública¹ e surgimento de surtos, que podem ser prolongados e de difícil controle^{8,9}. Nesse contexto, a preocupação principal reside na prevenção da ocorrência de casos

sintomáticos e principalmente de casos graves, como a insuficiência hepática aguda. A vacinação de rotina pode, rapidamente, controlar as taxas de infecção e diminuir o ônus ao sistema público de saúde, tanto pela alta eficácia da mesma como pela indução de imunidade coletiva²⁹. Embora o estudo não tenha sido conduzido com o objetivo de justificar a inclusão da vacina contra hepatite A no calendário vacinal de rotina do MS, entendemos que os resultados encontrados podem representar argumento para essa recomendação ou para estudo de análise de custo-efetividade que forneça subsídios para o planejamento de estratégias de controle da doença.

Nossos resultados sugerem queda na endemicidade da hepatite A em Porto Alegre na última década e indicam maior suscetibilidade à doença em crianças e adolescentes, principalmente no estrato socioeconômico mais baixo.

Agradecimentos

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a Sanofi Pasteur.

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis A vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000 Feb; 75(5):38-44.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(7):1-24.
3. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:63-79.
4. Pontrelli G, Boccia D, DI Renzi M, Massari M, Giugliano F, Celentano LP, et al. Epidemiological and virological characterization of a large community-wide outbreak of hepatitis A in southern Italy. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1027-34.
5. Aw TG, Gin KY. Environmental surveillance and molecular characterization of human enteric viruses in tropical urban wastewaters. *J Appl Microbiol.* 2010;109:716-30.
6. Hutin YJ, Sabin KM, Hutwagner LC, Schaben L, Shipp GM, Lord DM, et al. Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. *Am J Epidemiol.* 2000;15:186-92.
7. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis.* 2000;182:12-7.
8. Bell BP. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. In: Margolis HS, Alter MJ, Liang TJ, Dienstag JL, editors. *Viral hepatitis and liver disease.* London: International Medical Press; 2002. p. 9-14.
9. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine.* 2010;28:583-8.
10. Hendrickx G, Van Herck K, Vorsters A, Wiersma S, Shapiro C, Andrus JK, et al. Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:1-15.
11. Vitral CL, Souto FJ, Gaspar AM. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:22-5.
12. Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, et al. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:1-10.
13. de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, 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;37:852-61.
14. Ferreira CT, Silva GL, Barros FC, Pereira-Lima J. Soroepidemiologia da hepatite A em 2 grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. *GED* 1996;15:85-90.
15. Zago-Gomes MP, Stantolin GC, Perazzio S, Aikawa KH, Gonçalves CS, Pereira FE. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:285-9.

16. Almeida D, Tavares-Neto J, Vitvitski L, Almeida A, Mello C, Santana D, et al. Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the semiarid Brazilian northeast. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:317-21.
17. Lafer MM, De Moraes-Pinto MI, Weckx LY. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among the Kuikuro and Kaiabi Indians of Xingu National Park, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2007;49:155-157.
18. Matos MA, Reis NR, Kozlowski AG, Teles SA, Motta-Castro AR, Mello FC, et al. Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest Afro-Brazilian isolated community. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:899-905.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [site na internet]. População recenseada, por sexo, segundo a idade, Rio Grande do Sul, 2007. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem_final/tabela1_2_23.pdf. Acesso:10/10/2010.
20. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S71-4.
21. Ferreira CT, Vieira SM, Kieling CO, Silveira TR. Hepatitis A acute liver failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *J Viral Hepat*. 2008 Oct;15 Suppl 2:66-8.
22. Mesquita MC, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete MLV, Lima AS, Pimenta JR, et al. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:395-402.
23. Brasil, Ministério da Saúde. Lista de notificação compulsória. Portaria N° 2.472, de 31 de agosto de 2010. <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=18pagina=50&data=01/09/2010>. Acesso:16/10/2010.
24. Bell BP, Kruszon-Moran D, Shapiro CN, Lambert SB, McQuillan GM, Margolis HS. Hepatitis A virus infection in the United States: Serologic results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vaccine*. 2005;23:5798-5806.
25. Brasil, Ministério da Saúde. Calendário básico de vacinação. Portaria N° 1.602 de 17 de julho de 2006. Brasília: Autor; 2006.
26. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3. Ed. Brasília: Autor; 2006.
27. Weckx LY, Carvalho ES. Calendário vacinal: dinâmica e atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75 Suppl.1:S149-S154.
28. Feijó RB, Cunha J, Krebs LS. Vaccination Schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S4-14.
29. Armstrong GL, Billah K, Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Bell BP. The economics of routine childhood hepatitis A immunization in the United States: the impact of herd immunity. *Pediatrics*. 2007;119:e22-9.

Tabela 1 – Distribuição de anti-HAV total conforme faixa etária e estrato socioeconômico* de estudos realizados com intervalo de 13 anos, Porto Alegre, RS

Estrato socioeconômico*/ faixas etárias	Ferreira et al., 1996 ¹⁴		Krebs et al., 2007 [†]		Diferença percentual		
	n	Anti-VHA positivo (%)	n	Anti-VHA positivo (%)	d %	IC95%	P
Grupo 1 - Laboratório público							
1 a 4	49	10 (20,4)	36	7 (19,4)	-1,0	-18,8 a 18,7	1,00
5 a 9	55	29 (52,7)	31	8 (25,8)	-26,9	-45,8 a -3,3	0,03
10 a 14	50	30 (60,0)	70	30 (42,9)	-17,1	-34,7 a 2,1	0,10
15 a 19	45	32 (71,1)	85	46 (54,1)	-17,0	-33,4 a 2,0	0,09
Total grupo 1	199	101 (54,4[‡])	222	91 (37,6[‡])	-16,8	-26,7 a -6,9	0,001
Grupo 2 - Laboratório privado							
1 a 4	35	1 (2,9)	32	16 (50,0)	47,1	24,7 a 65,1	< 0,001
5 a 9	44	3 (6,8)	34	19 (55,9)	49,1	27,1 a 66,3	< 0,001
10 a 14	46	5 (10,9)	91	47 (51,7)	40,8	23,6 a 53,3	< 0,001
15 a 19	63	11 (17,5)	86	25 (29,1)	11,6	-3,5 a 25,2	0,15
Total grupo 2	188	20 (10,3[‡])	243	107 (46,1[‡])	35,8	27,7 a 43,9	< 0,001

*Laboratório público e privado como representantes dos estratos socioeconômicos mais baixo e mais alto, respectivamente

†Análise estatística da comparação dos estratos socioeconômicos mais baixo e mais alto do estudo atual. Os dados se referem à d%, IC95% e P, respectivamente: 1 a 4 anos 30,6; 5,9 a 51,3; 0,02. 5 a 9 anos 30,1; 4,0 a 51,2; 0,03. 10 a 14 anos 8,8; -7,5 a 24,4; 0,34. 15 a 19 anos -25,0; -39,1 a -9,5; 0,002. Total 8,5; -0,9 a 17,9; 0,08.

‡Padronização pela distribuição etária, RS, 2007¹⁹

n=frequência; anti-HAV=anticorpo contra a hepatite A viral; d=diferença; IC95%=intervalo de confiança de 95%

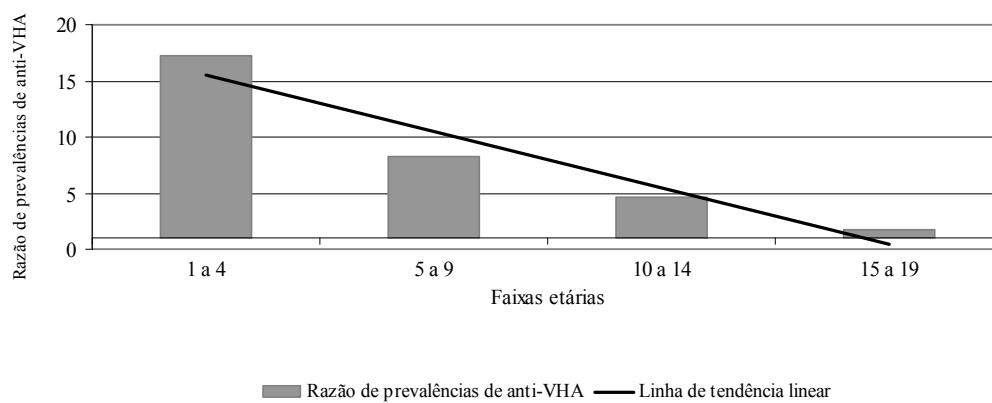


Figura 1 – Razão de prevalências entre a positividade de anti-HAV no estudo atual versus o estudo de Ferreira et al.¹⁴ dos indivíduos de estrato socioeconômico mais elevado, Porto Alegre, RS

ଓଓ 9. CONCLUSÕES ଓଓ

9 CONCLUSÕES

Nossos resultados sugerem queda na endemicidade da hepatite A em Porto Alegre na última década e indicam maior suscetibilidade à doença em crianças e adolescentes, principalmente no estrato socioeconômico mais baixo.

❧ 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS ❧

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo mostrou alta taxa de suscetibilidade ao vírus da hepatite A nos indivíduos de 1 a 4 e de 5 a 9 anos do estrato socioeconômico mais baixo e nos adolescentes do estrato socioeconômico mais elevado (> 70%), demonstrando que muitas crianças e adolescentes de Porto Alegre estão em risco de infecção. A taxa de prevalência significativamente menor nas crianças de 5-9 anos do grupo socioeconômico menos favorecido do nosso estudo, quando comparadas às de FERREIRA *et al.* (1996) (25,8% e 52,7%, respectivamente, $P=0,03$), sugere queda na endemicidade da hepatite A em Porto Alegre na última década. A prevalência de anti-HAV significativamente maior observada nas crianças do grupo socioeconômico mais elevado deve-se, provavelmente, à maior utilização da vacina.

Considerando que:

- a) o aumento no número de casos notificados nos anos de 2008 e 2010 em Porto Alegre indica que o HAV permanece circulando em nossa cidade;
- b) a maior parte do esgoto coletado na nossa cidade é lançada *in natura* no Lago Guaíba;
- c) os sistemas de tratamento de efluentes parecem ser ineficientes na remoção de vírus patogênicos, inclusive do HAV;
- d) os resultados do nosso estudo demonstram a existência de um número significativo de crianças e adolescentes suscetíveis à doença

Concluimos que a forma de coibir a circulação do HAV na população deva ser aquela preconizada pela OMS para regiões com padrão intermediário de endemicidade: vacinação infantil em alta escala, como estratégia suplementar à educação em saúde, e melhora das condições sanitárias.

ଓଓ ANEXO A ଓଓ

Anexo A – Banco de dados

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
001	W	Medianeira	M	21/8/1999	23/4/2007	7,671	5a9	3	R	>60	
002	W	Boa Vista	M	2/8/1989	23/4/2007	17,722	15a19	2	NR	9	
003	W	Boa Vista	F	15/12/1990	23/4/2007	16,353	15a19	6	NR	<3	
004	W	Petrópolis	M	13/1/1989	23/4/2007	18,272	15a19	1	R	>60	
005	W	Higienópolis	F	12/8/1996	23/4/2007	10,694	10a14	6	R	59	
006	W	Três Figueiras	M	25/3/1990	23/4/2007	17,078	15a19	3	NR	<3	
007	W	Rio Branco	F	12/6/1998	23/4/2007	8,862	5a9	1	NR	<3	
008	W	Higienópolis	F	4/8/1992	23/4/2007	14,716	10a14	4	R	40	
009	W	Petrópolis	F	21/10/1987	23/4/2007	19,504	15a19	6	NR	<3	
010	W	Tristeza	M	14/11/1990	24/4/2007	16,440	15a19	3	R	>60	
011	W	Três Figueiras	M	17/6/1995	24/4/2007	11,852	10a14	1	R	>60	
012	W	Ipanema	F	28/8/1998	24/4/2007	8,654	5a9	3	NR	8	
013	W	Porto Alegre	M	7/1/1995	25/4/2007	12,295	10a14	3	NR	4	
014	W	Jardim Carvalho	F	5/6/1987	25/4/2007	19,887	15a19	6	NR	7	
015	W	Bom Fim	F	25/4/2005	25/4/2007	1,999	1a4	6	NR	<3	
016	W	Passo das Pedras	M	3/11/1997	26/4/2007	9,475	5a9	3	NR	<3	
017	W	Menino Deus	F	17/7/1990	26/4/2007	16,774	15a19	3	NR	<3	
018	W	Petrópolis	F	4/5/1996	26/4/2007	10,976	10a14	3	NR	4	
019	W	Auxiliadora	F	29/10/2001	26/4/2007	5,489	5a9	3	R	>60	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
020	W	Porto Alegre	F	24/11/1990	26/4/2007	16,418	15a19	3	NR	<3	
021	W	Sarandi	M	2/10/2000	27/4/2007	6,565	5a9	3	R	>60	
022	W	Chácara das Pedras	M	24/2/1997	27/4/2007	10,168	10a14	3	R	>60	
023	W	Petrópolis	M	1/9/1988	27/4/2007	18,650	15a19	3	NR	9	
024	W	Petrópolis	F	25/3/2002	27/4/2007	5,090	5a9	3	R	>60	
025	W	Tristeza	F	19/4/1990	27/4/2007	17,021	15a19	3	NR	<3	
026	W	Canoas	M	21/10/1988	30/4/2007	18,521		3	NR	<3	não POA
027	W	Viamão	M	19/6/1990	30/4/2007	16,862		3	NR	<3	não POA
028	W	Azenha	M	24/2/2005	30/4/2007	2,177	1a4	3	NR	4	
029	W	Porto Alegre	M	18/2/1997	30/4/2007	10,193	10a14	3	NR	4	
030	W	Centro	F	14/4/1999	30/4/2007	8,044	5a9	3	NR	4	
031	W	Centro	M	24/2/1995	30/4/2007	12,178	10a14	3	NR	4	
032	W	Glória	F	19/1/1989	30/4/2007	18,275	15a19	3	NR	8	
033	W	Menino Deus	F	16/9/1990	30/4/2007	16,618	15a19	3	R	>60	
034	W	Petrópolis	M	22/3/1996	2/5/2007	11,110	10a14	1	NR	11	
035	W	Auxiliadora	F	3/10/1988	2/5/2007	18,576	15a19	6	NR	<3	
036	W	Centro	M	29/11/1988	3/5/2007	18,422	15a19	2	NR	4	
037	W	Vila Assunção	F	10/10/2001	3/5/2007	5,560	5a9	3	R	>60	
038	W	Centro	F	9/8/1990	8/5/2007	16,744	15a19	2	NR	<3	
039	W	Canoas	M	9/3/1998	8/5/2007	9,163		3	R	>60	não POA
040	W	Partenon	F	29/1/1995	8/5/2007	12,271	10a14	3	NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
041	W	Partenon	M	13/6/2000	8/5/2007	6,899	5a9	3	NR	6	
042	W	Cristal	F	13/9/1990	8/5/2007	16,648	15a19	1	R	>60	
043	W	Passo da Areia	M	19/2/1996	8/5/2007	11,214	10a14	3	R	49	
044	W	Centro	F	3/3/1995	8/5/2007	12,180	10a14	2	NR	7	
045	W	Cidade Baixa	M	17/1/2004	8/5/2007	3,304	1a4	3	NR	5	
046	W	Tristeza	M	17/6/1998	8/5/2007	8,890	5a9	4	R	46	
047	W	Boa Vista	M	30/12/1990	8/5/2007	16,353	15a19	2	R	>60	
048	W	Boa Vista	F	30/10/1989	8/5/2007	17,519	15a19	3	NR	<3	
049	W	Bento Gonçalves	F	21/11/1989	8/5/2007	17,459		6	NR	9	não POA
050	W	Moinhos de Vento	F	26/8/2002	8/5/2007	4,698	1a4	3	R	>60	
051	W	São Geraldo	M	1/9/1994	8/5/2007	12,681	10a14	3	R	>60	
052	W	Moinhos de Vento	M	4/7/2004	8/5/2007	2,842	1a4	1	R	>60	
053	W	Moinhos de Vento	F	20/6/1988	8/5/2007	18,880	15a19	3	NR	6	
054	W	Independência	M	3/8/1988	8/5/2007	18,759	15a19	6	NR	10	
055	W	Moinhos de Vento	F	25/12/1987	8/5/2007	19,367	15a19	3	NR	4	
056	W	Petrópolis	F	15/6/1987	10/5/2007	19,901	15a19	6	NR	<3	
057	W	Viamão	M	19/6/1990	10/5/2007	16,889		3	NR	<3	duplicidade 027
058	W	Guaíba	F	30/8/1987	10/5/2007	19,693		2	NR	5	não POA
059	W	Passo da Areia	F	9/7/1988	10/5/2007	18,833	15a19	3	NR	5	
060	W	Chácara das Pedras	M	13/8/1987	10/5/2007	19,739	15a19	2	NR	5	
061	W	Camaquã	M	20/7/1992	10/5/2007	14,803	10a14	3	NR	4	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
062	W	Pedra Redonda	F	31/5/1997	10/5/2007	9,941	5a9	1	R	>60	
063	W	Pedra Redonda	F	31/5/1997	10/5/2007	9,941	5a9	1	R	>60	
064	W	Canoas	M	8/8/1987	11/5/2007	19,756		6	NR	<3	não POA
065	W	Tristeza	F	30/1/2002	11/5/2007	5,276	5a9	2	NR	6	
066	W	Centro	F	7/9/1994	15/5/2007	12,684	10a14	2	NR	6	
067	W	Cidade Baixa	M	30/8/1993	15/5/2007	13,705	10a14	3	NR	7	
068	W	Bom Jesus	M	29/4/1989	15/5/2007	18,042	15a19	6	NR	15	
069	W	Três Figueiras	F	7/9/1987	15/5/2007	19,685	15a19	6	R	>60	
070	W	Jardim Itú Sabará	M	7/9/1993	15/5/2007	13,683	10a14	3	NR	<3	
071	W	Sarandi	M	14/8/2003	15/5/2007	3,751	1a4	1	R	>60	
072	W	Santo Antônio	F	16/9/1987	15/5/2007	19,660	15a19	3	NR	4	
073	W	Tristeza	M	18/1/1990	15/5/2007	17,319	15a19	1	NR	6	
074	W	Nonoai	F	18/1/1990	15/5/2007	17,319	15a19	1	NR	<3	
075	W	Moinhos de Vento	M	14/7/1991	16/5/2007	15,838	15a19	6	NR	9	
076	W	Alvorada	M	15/4/1996	17/5/2007	11,085		3	NR	4	não POA
077	W	Sarandi	F	4/3/2007	17/5/2007	0,203		3	NR	4	<1ano
078	W	Rio Branco	M	12/12/1998	17/5/2007	8,427	5a9	1	R	>60	
079	W	Menino Deus	F	19/3/1991	19/5/2007	16,167	15a19	3	NR	<3	
080	W	Jardim Lindóia	F	13/4/1992	19/5/2007	15,096	15a19	3	R	>60	
081	W	Rio Branco	F	1/9/1988	19/5/2007	18,710	15a19	3	NR	<3	
082	W	Moinhos de Vento	F	25/12/1987	19/5/2007	19,397	15a19	3	NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
083	W	Porto Alegre	F	11/5/1990	21/5/2007	17,026	15a19	3	NR	10	
084	W	Canoas	M	14/6/2000	21/5/2007	6,932		3	R	>60	não POA
085	W	Centro	F	8/6/1989	21/5/2007	17,949	15a19	3	NR	<3	
086	W	Vila Ipiranga	F	5/6/1995	21/5/2007	11,959	10a14	3	NR	6	
087	W	Vila Jardim	M	23/2/1994	21/5/2007	13,237	10a14	3	NR	15	
088	W	Centro	M	17/2/2004	21/5/2007	3,255	1a4	3	NR	4	
089	W	Bela Vista	F	17/7/2001	21/5/2007	5,842	5a9	3	R	>60	
090	W	Bela Vista	M	22/7/1997	21/5/2007	9,829	5a9	2	R	>60	
091	W	Três Figueiras	F	17/11/1995	21/5/2007	11,507	10a14	3	R	>60	
092	W	Auxiliadora	M	5/10/1988	21/5/2007	18,622	15a19	1	R	>60	
093	W	Petrópolis	F	21/1/1999	21/5/2007	8,328	5a9	1	NR	<3	
094	W	Higienópolis	F	4/8/1992	21/5/2007	14,792		4	R	39	duplicidade 008
095	W	Guaíba	F	5/6/2006	25/5/2007	0,969		2		20 inconclus	<1ano
096	W	Vila Ipiranga	M	30/11/2000	25/5/2007	6,480	5a9	1	R	>60	
097	W	Petrópolis	F	2/4/1989	25/5/2007	18,143	15a19	3	NR	4	
098	W	Três Figueiras	M	25/3/1990	25/5/2007	17,166		3	NR	6	duplicidade 006
099	W	Alto Petrópolis	F	23/6/2006	25/5/2007	0,920		3	NR	7	<1ano
100	W	Aberta dos Morros	F	21/10/1987	25/5/2007	19,592	15a19	3	NR	4	
101	W	Vila Ipiranga	F	7/8/1988	25/5/2007	18,795	15a19	3	NR	6	
102	W	Vila Nova	F	3/2/1994	25/5/2007	13,303	10a14	3	NR	8	
103	W	Protásio Alves	M	25/3/1990	25/5/2007	17,166	15a19	3	NR	7	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
104	W	Independência	F	21/12/1992	25/5/2007	14,423	10a14	3	R	>60	
105	W	Auxiliadora	M	15/3/1995	25/5/2007	12,194	10a14	1	R	>60	
106	W	Viamão	M	19/6/1990	28/5/2007	16,939		3	NR	4	duplicidade 027
107	W	Petrópolis	M	6/5/1990	28/5/2007	17,059	15a19	6	R	>60	
108	W	Chácara das Pedras	M	14/8/2000	28/5/2007	6,784	5a9	6	R	>60	
109	W	Vila Ipiranga	F	18/12/1989	28/5/2007	17,440	15a19	3	NR	7	
110	W	Petrópolis	F	2/1/1998	28/5/2007	9,399	5a9	3	NR	8	
111	W	Auxiliadora	F	7/10/1988	28/5/2007	18,636	15a19	3	NR	14	
112	W	Chácara das Pedras	M	28/4/1992	28/5/2007	15,080	15a19	1	NR	6	
113	W	Três Figueiras	F	5/9/1993	28/5/2007	13,724	10a14	6	R	>60	
114	W	Jardim Itú Sabará	F	6/2/1998	28/5/2007	9,303	5a9	3	NR	10	
115	W	São Geraldo	M	15/11/1988	28/5/2007	18,529	15a19	1	NR	<3	
116	W	Higienópolis	M	11/10/1990	28/5/2007	16,627	15a19	1	NR	6	
117	W	Cachoeirinha	M	29/12/2006	28/5/2007	0,411		3	R	>60	<1ano
118	W	Sarandi	F	12/9/1993	30/5/2007	13,711	10a14	2	R	>60	
119	W	Porto Alegre	F	4/4/1994	30/5/2007	13,152	10a14	3	NR	13	
120	W	Viamão	M	14/2/2001	30/5/2007	6,286		3	NR	6	não POA
121	W	Tristeza	M	19/4/1991	30/5/2007	16,112	15a19	3	NR	7	
122	W	Tristeza	F	20/12/1999	30/5/2007	7,441	5a9	3	NR	6	
123	W	Boa Vista	M	22/3/1990	31/5/2007	17,190	15a19	3	R	>60	
124	W	Protásio Alves	F	16/4/2005	31/5/2007	2,122	1a4	3	NR	13	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
125	W	Moinhos de Vento	M	3/1/2006	31/5/2007	1,404	1a4	3	R	>60	
126	W	Centro	F	8/5/1998	6/6/2007	9,078	5a9	3	NR	5	
127	W	Glória	F	1/12/1991	6/6/2007	15,512	15a19	3	R	>60	
128	W	Centro	M	29/11/1988	6/6/2007	18,516		2	NR	6	duplicidade 036
129	W	Boa Vista	M	22/6/2005	6/6/2007	1,955	1a4	3	NR	<3	
130	W	Petrópolis	F	29/11/1998	6/6/2007	9,350	5a9	5	NR	7	
131	W	Jardim Itú Sabará	F	31/8/1999	6/6/2007	7,764	5a9	1	R	32	
132	W	Passo da Areia	M	25/2/1989	6/6/2007	18,275	15a19	3	NR	<3	
133	W	Três Figueiras	M	17/9/1992	6/6/2007	14,716	10a14	6	R	58	
134	W	Bom Jesus	M	29/11/1991	6/6/2007	15,518	15a19	3	NR	4	
135	W	Chácara das Pedras	F	11/2/1994	6/6/2007	13,314	10a14	2	R	>60	
136	W	Mont'serrat	F	18/7/2002	6/6/2007	4,884	1a4	4	R	>60	
137	W	Petrópolis	M	24/4/1990	6/6/2007	17,117	15a19	2	R	>60	
138	W	Ipanema	M	26/8/1995	6/6/2007	11,778	10a14	1	NR	5	
139	W	Vila Ipiranga	F	28/10/1992	11/6/2007	14,617	10a14	1	R	>60	
140	W	Auxiliadora	M	9/2/1988	11/6/2007	19,334	15a19	1	NR	5	
141	W	Vila Nova	F	10/3/1989	11/6/2007	18,253	15a19	3	NR	<3	
142	W	Independência	M	13/9/1992	11/6/2007	14,740	10a14	2	R	>60	
143	W	Centro	M	28/2/1993	11/6/2007	14,280	10a14	3	NR	8	
144	W	Jardim Itú Sabará	F	14/4/1993	11/6/2007	14,157	10a14	6	NR	4	
145	W	Mont'serrat	M	1/8/1995	11/6/2007	11,860	10a14	3	NR	7	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
146	W	Cristo Redentor	F	1/8/1988	11/6/2007	18,858	15a19	3	R	>60	
147	W	Bela Vista	M	13/7/1992	11/6/2007	14,910	10a14	3	R	>60	
148	W	Viamão	F	29/10/1992	11/6/2007	14,614		1	NR	5	não POA
149	W	Mont'serrat	M	2/2/1995	11/6/2007	12,353	10a14	1	NR	5	
150	W	Vila Nova	F	3/6/1989	11/6/2007	18,020	15a19	3	NR	5	
151	W	Partenon	F	27/12/1988	13/6/2007	18,458	15a19	3	NR	6	
152	W	Viamão	M	5/11/1998	13/6/2007	8,602		2	R	>60	não POA
153	W	São João	F	14/11/1988	13/6/2007	18,576	15a19	6	NR	6	
154	W	Bela Vista	F	16/3/1991	13/6/2007	16,243	15a19	1	R	47	
155	W	Jardim Botânico	M	7/12/1990	13/6/2007	16,514	15a19	3	R	>60	
156	W	Cristal	F	17/11/1994	13/6/2007	12,569	10a14	3	NR	6	
157	W	Vila Ipiranga	F	5/6/1995	14/6/2007	12,024		3	NR	5	duplicidade 086
158	W	Guaíba	M	5/6/1995	14/6/2007	12,024		3	NR	<3	não POA
159	W	Petrópolis	F	17/12/1987	15/6/2007	19,493	15a19	6	R	>60	
160	W	Pedra Redonda	M	23/9/1990	15/6/2007	16,725	15a19	1	NR	4	
161	W	São Geraldo	F	22/4/1999	21/6/2007	8,164	5a9	3	R	>60	
162	W	Boa Vista	F	15/12/1990	21/6/2007	16,514		6	NR	5	duplicidade 003
163	W	Petrópolis	M	12/4/1990	21/6/2007	17,190	15a19	6	NR	<3	
164	W	Petrópolis	F	29/6/2002	21/6/2007	4,977	1a4	3	R	>60	
165	W	Floresta	M	1/8/1989	21/6/2007	17,886	15a19	2	NR	4	
166	W	Tristeza	F	21/7/1989	21/6/2007	17,916	15a19	3	NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
167	W	Petrópolis	F	13/5/1993	21/6/2007	14,105	10a14	1	R	>60	
168	W	Floresta	M	12/2/1988	21/6/2007	19,353	15a19	3	NR	<3	
169	W	São Geraldo	F	19/9/1995	26/6/2007	11,767	10a14	1	NR	7	
170	W	Glória	F	19/3/2004	26/6/2007	3,269	1a4	3	NR	<3	
171	W	Jardim Lindóia	M	16/6/2005	26/6/2007	2,026	1a4	1	R	>60	
172	W	Belém Novo	M	19/3/2002	26/6/2007	5,270	5a9	3	R	>60	
173	W	Cachoeirinha	M	18/1/1996	26/6/2007	11,436		1	NR	13	não POA
174	W	Canoas	F	19/3/1994	28/6/2007	13,275		3	NR	4	não POA
175	W	Rio Branco	F	4/5/1993	28/6/2007	14,149	10a14	1	R	>60	
176	W	Sapucaia do Sul	M	24/11/1995	2/7/2007	11,603		3	NR	4	não POA
177	W	Sapucaia do Sul	F	28/5/2002	2/7/2007	5,095		3	R	>60	não POA
178	W	Tristeza	F	4/6/1994	2/7/2007	13,076	10a14	3	R	>60	
179	W	Aberta dos morros	M	31/10/1993	2/7/2007	13,667	10a14	3	NR	5	
180	W	Jardim Lindóia	F	26/2/1995	3/7/2007	12,347	10a14	1	NR	5	
181	W	Chácara das Pedras	F	5/3/1995	3/7/2007	12,328	10a14	1	NR	6	
182	W	Três Figueiras	M	11/3/1996	5/7/2007	11,315	10a14	1	R	>60	
183	W	Tristeza	M	8/8/2006	6/7/2007	0,909		3	NR	4	<1ano
184	W	Centro	F	26/8/1992	10/7/2007	14,869	10a14	6	NR	<3	
185	W	Jardim Itú Sabará	M	17/11/2004	10/7/2007	2,642	1a4	1	R	>60	
186	W	Menino Deus	M	25/3/2002	10/7/2007	5,292	5a9	3	R	>60	
187	W	Nonoai	F	11/11/2004	10/7/2007	2,658	1a4	3	NR	14	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
188	W	Tristeza	M	18/12/2002	10/7/2007	4,558	1a4	3	NR	<3	
189	W	Serraria	M	28/6/2004	10/7/2007	3,031	1a4	3	NR	<3	
190	W	Moinhos de Vento	F	30/12/1994	10/7/2007	12,525	10a14	1	R	>60	
191	W	Centro	M	25/11/2003	10/7/2007	3,622	1a4	3	NR	5	
192	W	Chácara das Pedras	M	5/5/2003	12/7/2007	4,186	1a4	1	R	>60	
193	W	Sarandi	F	11/1/1993	16/7/2007	14,507	10a14	6	NR	4	
194	W	Vila Ipiranga	M	23/5/1999	17/7/2007	8,150	5a9	3	R	>60	
195	W	Jardim Lindóia	F	26/3/1998	17/7/2007	9,308	5a9	6	NR	6	
196	W	Três Cachoeiras	M	10/7/1997	17/7/2007	10,018		3	NR	9	não POA
197	W	Santo Antônio	M	18/5/1995	18/7/2007	12,167	10a14	3	R	>60	
198	W	Mont'serrat	F	25/6/2004	18/7/2007	3,061	1a4	6	NR	<3	
199	W	Praia de Belas	M	23/8/1994	19/7/2007	12,903	10a14	2	R	56	
200	W	Cidreira	F	22/11/1996	19/7/2007	10,653		3	R	56	não POA
201	W	Canoas	F	19/3/1992	24/7/2007	15,345		3	NR	<3	não POA
202	W	Glória	M	20/2/1994	24/7/2007	13,421	10a14	3	NR	<3	
203	W	Guaiíba	F	7/12/1994	24/7/2007	12,627		3	R	56	não POA
204	W	Nonoai	F	14/12/2005	26/7/2007	1,613	1a4	3	R	56	
205	W	Boa Vista	F	18/12/1995	26/7/2007	11,603	10a14	3	R	56	
206	W	Santana	F	23/9/1993	31/7/2007	13,850	10a14	3	R	59	
207	W	Passo da Areia	M	26/9/1994	31/7/2007	12,843	10a14	3	R	51	
208	W	Chácara das Pedras	F	2/1/1992	31/7/2007	15,575	15a19	6	R	58	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
209	W	Vila Ipiranga	F	10/2/1992	8/8/2007	15,490	15a19	3	R	55	
210	W	Chácara das Pedras	F	21/8/1993	8/8/2007	13,963	10a14	6	R	56	
211	W	Petrópolis	F	14/7/1993	8/8/2007	14,067	10a14	6	R	56	
212	W	Jd.Itu Sabará	M	7/9/1993	8/8/2007	13,916		6	NR	<3	duplicidade 070
213	W	Floresta	M	22/10/1993	15/8/2007	13,812	10a14	3	NR	4	
214	W	Belém Novo	M	26/2/1994	15/8/2007	13,464	10a14	3	R	56	
215	W	Sarandi	M	7/4/1992	15/8/2007	15,353	15a19	3	NR	<3	
216	W	Petrópolis	M	1/3/1994	16/8/2007	13,459	10a14	3	R	56	
217	W	Bela Vista	F	9/1/2006	16/8/2007	1,599	1a4	4	R	56	
218	W	Bela Vista	F	23/9/2002	22/8/2007	4,912	1a4	5	NR	<3	
219	W	Vila Nova	F	26/3/1996	22/8/2007	11,406	10a14	3	R	56	
220	W	Cavanhada	F	15/5/1994	22/8/2007	13,270	10a14	3	NR	<3	
221	W	Rio Branco	F	19/4/1996	21/8/2007	11,337	10a14	1	R	56	
222	W	Jardim Itú Sabará	F	16/6/1992	28/8/2007	15,197	15a19	3	NR	10	
223	W	Boa Vista	F	31/10/1994	28/8/2007	12,824	10a14	3	R	56	
224	W	Jardim Itú Sabará	M	1/11/1994	29/8/2007	12,824	10a14	3	NR	6	
225	W	Sarandi	F	22/1/1995	31/8/2007	12,605	10a14	3	R	>60	
226	W	Mont'serrat	M	14/2/1994	29/8/2007	13,536	10a14	2	NR	4	
227	W	Moinhos de Vento	F	1/8/2006	31/8/2007	1,081	1a4	3	NR	12	
228	W	Nonoai	M	16/3/2006	3/9/2007	1,467	1a4	3	NR	<3	
229	W	Higienópolis	M	4/6/1992	3/9/2007	15,247	15a19	6	R	46	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
230	W	Higienópolis	M	17/12/2002	3/9/2007	4,712	1a4	3	R	>60	
231	W	Vila Ipiranga	F	20/4/1992	4/9/2007	15,373	15a19	3	NR	<3	
232	W	Três Figueiras	M	25/1/2002	4/9/2007	5,607	5a9	6	R	>60	
233	W	Bela Vista	F	23/2/2002	4/9/2007	5,528	5a9	1	NR	12	
234	W	Três Figueiras	F	3/9/1994	5/9/2007	13,004	10a14	1	R	>60	
235	W	Petrópolis	M	19/9/1993	4/9/2007	13,957	10a14	3	R	>60	
236	W	Petrópolis	M	24/2/2005	11/9/2007	2,543	1a4	3	R	>60	
237	W	Petrópolis	M	16/1/2004	11/9/2007	3,652	1a4	1	R	>60	
238	W	Três Figueiras	F	10/3/1993	18/9/2007	14,524	10a14	3	R	>60	
239	W	Bela Vista	F	26/8/1995	17/9/2007	12,060	10a14	3	R	>60	
240	W	Vila Ipiranga	F	22/9/1993	21/9/2007	13,996	10a14	1	NR	6	
241	W	Chácara das Pedras	M	22/8/2005	21/9/2007	2,081	1a4	1	R	>60	
242	W	Cristal	M	23/12/1992	21/9/2007	14,743	10a14	3	R	>60	
243	W	Três Figueiras	M	17/9/1992	23/9/2007	15,014	15a19	6	R	>60	
244	W	Hípica	F	12/8/1994	22/9/2007	13,111	10a14	1	R	>60	
245	W	Cristal	F	20/4/1993	24/9/2007	14,428	10a14	3	NR	<3	
246	W	Aberta dos Morros	F	9/6/2002	15/10/2007	5,350	5a9	3	NR	4	
247	W	Petrópolis	M	19/12/1992	14/10/2007	14,817	10a14	2	NR	6	
248	W	Tristeza	F	28/2/1995	15/10/2007	12,627	10a14	2	NR	4	
249	W	Petrópolis	F	6/4/1994	15/10/2007	13,525	10a14	3	R	>60	
250	W	Jardim do Salso	F	10/9/1994	15/10/2007	13,095	10a14	3	NR	13	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
251	W	Partenon	F	14/1/1995	15/10/2007	12,750	10a14	3	R	>60	
252	W	Jardim Itú Sabará	M	14/5/2005	16/10/2007	2,423	1a4	3	R	>60	
253	W	Hípica	M	28/2/1996	15/10/2007	11,627	10a14	3	R	>60	
254	W	Vila Assunção	M	28/2/1993	15/10/2007	14,625	10a14	3	NR	5	
255	W	Bela Vista	M	3/4/1990	18/10/2007	17,541	15a19	3	NR	<3	
256	W	Chácara das Pedras	M	10/6/1997	18/10/2007	10,354	10a14	3	R	>60	
257	W	Mont'serrat	F	19/6/1989	19/10/2007	18,332	15a19	1	R	>60	
258	W	Petrópolis	M	21/5/1990	18/10/2007	17,410	15a19	2	R	32	
259	W	Bela Vista	M	20/6/1989	19/10/2007	18,329	15a19	6	R	>60	
260	W	São João	M	16/12/2003	18/10/2007	3,838	1a4	1	NR	4	
261	W	Vila Nova	M	18/03/1988	17/10/2007	19,581	15a19	1	R	27	
262	W	Farrapos	F	23/02/1993	25/10/2007	14,666	10a14	3	NR	<3	
263	W	Bela Vista	M	13/03/1990	25/10/2007	17,618	15a19	1	NR	<3	
264	W	Jardim Lindóia	M	09/04/1994	26/10/2007	13,547	10a14	3	NR	<3	
265	W	Floresta	M	14/08/1992	31/10/2007	15,211	15a19	3	NR	<3	
266	W	Higienópolis	F	25/09/1992	30/10/2007	15,093	15a19	3	NR	78	
267	W	Nonoai	M	28/10/1996	31/10/2007	11,006	10a14	3	NR	<3	
268	W	Nonoai	M	13/01/1995	31/10/2007	12,796	10a14	3	NR	<3	
269	W	Moinhos de Vento	F	21/09/1994	21/11/2007	13,166	10a14	3	R	>60	
270	W	Jardim Itú Sabará	M	03/12/1994	27/11/2007	12,983	10a14	3	R	>60	
271	W	Medianeira	M	17/02/1995	27/11/2007	12,774	10a14	1	NR	9	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
272	W	Santana	F	21/07/1992	13/12/2007	15,395	15a19	3	R	>60	
273	W	Chácara das Pedras	M	26/06/1994	14/12/2007	13,467	10a14	5	R	46	
274	W	Partenon	M	01/12/1995	12/12/2007	12,030	10a14	3	NR	<3	
275	W	Bela Vista	F	07/12/1992	12/12/2007	15,011	15a19	1	NR	<3	
276	W	Boa Vista	M	21/02/1992	14/12/2007	15,811	15a19	6	NR	5	
HC 001	C	Vila Jardim	F	1/5/1988	6/7/2007	19,178	15a19		NR	4	
HC 002	C	Jardim Carvalho	F	7/1/1992	6/7/2007	15,493	15a19		NR	<3	
HC 003	C	Farrapos	M	22/5/2004	3/5/2007	2,946	1a4		NR	5	
HC 004	C	Rubem Berta	F	1/6/1993	6/7/2007	14,094	10a14		NR	<3	
HC 005	C	Mário Quintana	F	11/9/2002	4/5/2007	4,643	1a4		NR	<3	
HC 006	C	Cascata	M	23/4/1995	27/7/2007	12,260	10a14		NR	4	
HC 007	C	São João	F	27/7/1990	6/7/2007	16,941	15a19		R	57	
HC 008	C	Sarandi	F	23/5/2006	23/5/2007	1,000	1a4		NR	6	
HC 009	C	Cavanhada	F	12/9/1987	5/7/2007	19,811	15a19		R	57	
HC 010	C	Jardim Floresta	F	2/6/2004	3/5/2007	2,916	1a4		R	56	
HC 011	C	Santa Teresa	F	5/8/1990	1/7/2007	16,903	15a19		R	57	
HC 012	C	Jardim Itú Sabará	F	4/5/1990	5/7/2007	17,169	15a19		NR	<3	
HC 013	C	Navegantes	F	15/11/1991	6/7/2007	15,638	15a19		R	56	
HC 014	C	Farrapos	F	2/9/1990	6/7/2007	16,840	15a19		R	56	
HC 015	C	Petrópolis	F	1/9/1988	30/6/2007	18,825	15a19		NR	<3	
HC 016	C	Rubem Berta	F	30/6/1989	1/7/2007	18,001	15a19		NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 017	C	Partenon	F	2/12/1990	6/7/2007	16,591	15a19		NR	<3	
HC 018	C	Vila Nova	F	5/5/2004	8/5/2007	3,006	1a4		R	56	
HC 019	C	Bom Jesus	F	30/1/2003	9/5/2007	4,271	1a4		NR	<3	
HC 020	C	Jardim São Pedro	M	7/5/2006	9/5/2007	1,005	1a4		R	33	
HC 021	C	Navegantes	F	22/3/1989	2/7/2007	18,277	15a19		R	57	
HC 022	C	Sarandi	F	27/12/1989	6/7/2007	17,522	15a19		R	57	
HC 023	C	Sarandi	F	21/7/1988	1/7/2007	18,943	15a19		NR	<3	
HC 024	C	Ipanema	F	18/3/2006	10/5/2007	1,144	1a4		NR	5	
HC 025	C	Ipanema	F	18/3/2006	10/5/2007	1,144	1a4		NR	5	
HC 027	C	Vila Jardim	F	10/4/1989	6/7/2007	18,236	15a19		NR	6	
HC 028	C	Sarandi	F	6/7/2003	14/5/2007	3,855	1a4		NR	4	
HC 029	C	Passo das Pedras	M	9/7/2005	15/5/2007	1,848	1a4		NR	<3	
HC 030	C	Passo das Pedras	F	5/9/2004	15/5/2007	2,688	1a4		NR	6	
HC 031	C	Azenha	M	22/6/2003	23/5/2007	3,918	1a4		NR	<3	
HC 032	C	Rubem Berta	F	20/3/1989	5/7/2007	18,291	15a19		NR	<3	
HC 033	C	Sarandi	M	13/5/2004	22/5/2007	3,023	1a4		NR	7	
HC 034	C	Centro	F	10/5/2005	15/5/2007	2,012	1a4		NR	5	
HC 035	C	Jardim Itú Sabará	F	25/4/1988	2/7/2007	19,184	15a19		NR	9	
HC 037	C	Rubem Berta	F	24/9/1987	30/6/2007	19,764	15a19		R	57	
HC 038	C	Cristal	F	3/10/1990	2/7/2007	16,744	15a19		R	57	
HC 039	C	Aberta dos Morros	F	22/10/1988	2/7/2007	18,691	15a19		R	57	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 040	C	Mário Quintana	F	14/4/1991	1/7/2007	16,213	15a19		R	56	
HC 041	C	Rubem Berta	F	5/3/2006	2/7/2007	1,325	1a4		NR	6	
HC 042	C	Mário Quintana	F	17/6/2005	18/5/2007	1,916	1a4		NR	<3	
HC 043	C	Rubem Berta	F	9/11/2005	21/5/2007	1,528	1a4		NR	10	
HC 044	C	Jardim Itú Sabará	M	5/2/2001	10/5/2007	6,256	5a9		NR	5	
HC 046	C	Cristal	F	26/1/1991	2/7/2007	16,429	15a19		NR	<3	
HC 048	C	Rubem Berta	M	22/12/1996	2/5/2007	10,357	10a14		R	56	
HC 049	C	Belém Velho	F	27/7/1989	2/7/2007	17,930	15a19		R	57	
HC 051	C	Sarandi	F	12/1/1995	3/7/2007	12,471	10a14		NR	4	
HC 052	C	Cristal	F	8/3/1988	14/7/2007	19,348	15a19		R	56	
HC 053	C	Mário Quintana	M	2/10/1993	27/7/2007	13,815	10a14		R	>60	
HC 054	C	São Geraldo	F	18/3/2000	3/5/2007	7,124	5a9		NR	<3	
HC 055	C	Rubem Berta	F	24/3/1998	15/7/2007	9,308	5a9		R	57	
HC 056	C	Sarandi	M	23/5/1998	8/5/2007	8,958	5a9		NR	4	
HC 057	C	Navegantes	F	20/6/1989	14/7/2007	18,064	15a19		R	57	
HC 058	C	Azenha	F	1/5/1999	11/7/2007	8,194	5a9		NR	<3	
HC 059	C	Passo das Pedras	M	23/5/2002	13/7/2007	5,139	5a9		NR	4	
HC 060	C	Cristal	F	15/3/1989	15/7/2007	18,332	15a19		R	55	
HC 061	C	Mário Quintana	F	24/10/1998	9/5/2007	8,539	5a9		NR	<3	
HC 063	C	Rubem Berta	F	20/5/1989	11/7/2007	18,141	15a19		NR	7	
HC 064	C	Nonoai	F	13/6/1988	11/7/2007	19,074	15a19		NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 065	C	Medianeira	F	22/6/1997	16/5/2007	9,897	5a9		R	56	
HC 066	C	Centro	M	25/1/1999	16/5/2007	8,304	5a9		NR	<3	
HC 067	C	Sarandi	F	15/8/1989	11/7/2007	17,902	15a19		R	57	
HC 068	C	Jardim Itú Sabará	F	23/3/1991	11/7/2007	16,301	15a19		R	51	
HC 069	C	Vila Ipiranga	F	20/3/1990	12/7/2007	17,311	15a19		NR	9	
HC 070	C	Rubem Berta	F	30/11/1987	12/7/2007	19,613	15a19		NR	6	
HC 072	C	Floresta	F	23/9/1999	11/7/2007	7,797	5a9		NR	9	
HC 073	C	Sarandi	F	22/1/1989	3/5/2007	18,275	15a19		R	56	
HC 078	C	Bom Jesus	F	22/11/1988	4/5/2007	18,444	15a19		R	56	
HC 079	C	Vila Jardim	M	4/9/1997	27/7/2007	9,892	5a9		NR	<3	
HC 081	C	Mário Quintana	F	28/9/1991	31/7/2007	15,838	15a19		R	23	
HC 082	C	Vila Jardim	F	11/3/1993	12/7/2007	14,335	10a14		NR	16	
HC 083	C	Aberta dos Morros	F	22/3/2004	27/7/2007	3,346	1a4		NR	15	
HC 084	C	Restinga	M	27/7/2005	26/7/2007	1,996	1a4		NR	4	
HC 085	C	Rubem Berta	M	21/6/2001	25/7/2007	6,092	5a9		R	>60	
HC 086	C	Lomba do Pinheiro	M	21/3/2000	1/8/2007	7,362	5a9		NR	6	
HC 087	C	Jardim Itú Sabará	F	21/3/1988	4/5/2007	19,118	15a19		NR	<3	
HC 088	C	Espírito Santo	F	30/8/1990	3/5/2007	16,673	15a19		NR	<3	
HC 090	C	Sarandi	F	18/8/2005	6/7/2007	1,881	1a4		NR	13	
HC 092	C	Mário Quintana	F	5/7/1988	3/5/2007	18,825	15a19		NR	5	
HC 093	C	Santana	M	31/10/2004	25/7/2007	2,730	1a4		NR	9	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 094	C	Lami	F	9/6/1990	3/5/2007	16,898	15a19		NR	5	
HC 095	C	Azenha	M	8/8/1999	26/9/2007	8,134	5a9		NR	5	
HC 096	C	Bom Jesus	F	26/9/1990	4/5/2007	16,602	15a19		R	56	
HC 097	C	Agronomia	M	21/3/2005	6/7/2007	2,292	1a4		NR	6	
HC 099	C	Mário Quintana	F	5/7/1988	3/5/2007	18,825			NR	5	duplicidade 92
HC 100	C	Sarandi	F	7/2/1992	17/9/2007	15,608	15a19		NR	6	
HC 101	C	Auxiliadora	F	24/3/1992	17/9/2007	15,482	15a19		R	>60	
HC 102	C	Floresta	F	11/11/1989	3/5/2007	17,472	15a19		NR	5	
HC 103	C	Jardim Itú Sabará	F	12/10/1989	3/5/2007	17,555	15a19		R	56	
HC 104	C	Rubem Berta	M	19/10/2005	15/9/2007	1,905					Amostra insuficiente
HC 105	C	Rubem Berta	F	2/2/1988	2/5/2007	19,244	15a19		R	56	
HC 106	C	Sarandi	F	24/11/2000	18/9/2007	6,814	5a9		NR	5	
HC 107	C	Vila Jardim	M	23/10/1993	16/7/2007	13,727	10a14		R	57	
HC 109	C	Sarandi	F	1/6/1992	25/9/2007	15,315	15a19		NR	<3	
HC 110	C	Jardim Itú Sabará	M	14/11/1993	21/9/2007	13,850	10a14		NR	<3	
HC 111	C	Jardim Carvalho	F	30/3/1991	2/5/2007	16,090	15a19		R	57	
HC 112	C	Passo das Pedras	M	13/12/1991	16/7/2007	15,589	15a19		NR	<3	
HC 113	C	Sarandi	F	25/12/2001	13/7/2007	5,547	5a9		NR	<3	
HC 114	C	Bom Jesus	F	21/4/1994	25/9/2007	13,429	10a14		NR	4	
HC 115	C	São João	F	3/5/1995	25/9/2007	12,397	10a14		R	>60	
HC 117	C	Sarandi	M	21/4/2000	28/9/2007	7,436	5a9		NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 118	C	Sarandi	F	29/9/1992	16/7/2007	14,792	10a14		R	56	
HC 119	C	Jardim Floresta	M	28/4/1999	21/9/2007	8,399	5a9		NR	<3	
HC 120	C	Jardim Itú Sabará	M	20/8/1994	28/9/2007	13,106	10a14		NR	9	
HC 121	C	Sarandi	F	27/5/1990	4/5/2007	16,936	15a19		R	56	
HC 122	C	Passo da Areia	F	25/7/1988	6/5/2007	18,778	15a19		NR	6	
HC 123	C	Sarandi	F	27/8/1987	6/5/2007	19,690	15a19		NR	<3	
HC 124	C	Jardim Carvalho	F	18/10/1997	21/8/2007	9,840	5a9		R	>60	
HC 125	C	Rubem Berta	F	14/4/1988	6/5/2007	19,058	15a19		R	57	
HC 126	C	Vila Jardim	F	14/6/1992	2/10/2007	15,299	15a19		NR	5	
HC 127	C	Floresta	F	14/4/1994	4/7/2007	13,221	10a14		NR	9	
HC 128	C	Navegantes	F	19/4/2001	28/9/2007	6,442	5a9		NR	5	
HC 129	C	Rubem Berta	F	25/10/1988	4/5/2007	18,521	15a19		R	56	
HC 130	C	Rubem Berta	M	2/4/2004	11/10/2007	3,524	1a4		NR	<3	
HC 131	C	Rubem Berta	F	16/9/2003	17/7/2007	3,833	1a4		R	57	
HC 132	C	São João	F	24/12/1989	8/5/2007	17,368	15a19		R	56	
HC 133	C	Jardim do Salso	M	27/7/1995	13/7/2007	11,961	10a14		R	57	
HC 134	C	Cavanhada	F	1/11/1988	9/5/2007	18,516	15a19		NR	4	
HC 137	C	Rubem Berta	F	15/12/2005	17/7/2007	1,585	1a4		NR	<3	
HC 138	C	Jardim São Pedro	M	7/1/1996	30/9/2007	11,729	10a14		NR	4	
HC 139	C	Mário Quintana	M	8/4/1996	29/9/2007	11,474	10a14		R	>60	
HC 140	C	Vila Jardim	F	3/9/1987	8/5/2007	19,676	15a19		NR	5	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 141	C	Partenon	F	14/1/1989	9/5/2007	18,313	15a19		R	56	
HC 142	C	Cristo Redentor	M	11/5/1992	5/10/2007	15,400	15a19		NR	<3	
HC 144	C	Cristal	F	5/10/2002	26/9/2007	4,975	1a4		R	>60	
HC 145	C	Farrapos	M	13/6/1992	4/5/2007	14,888	10a14		R	56	
HC 146	C	Nonoai	M	26/7/1994	24/9/2007	13,163	10a14		NR	7	
HC 147	C	Rubem Berta	F	3/4/1992	3/5/2007	15,080	15a19		NR	<3	
HC 148	C	Anchieta	F	13/2/1992	3/5/2007	15,217	15a19		R	57	
HC 149	C	Passo das Pedras	F	2/4/2006	21/9/2007	1,470	1a4		NR	5	
HC 150	C	Restinga	F	24/4/1992	3/5/2007	15,022	15a19		NR	11	
HC 151	C	Serraria	M	31/7/2000	24/9/2007	7,148	5a9		R	>60	
HC 152	C	Sarandi	M	30/4/1995	27/9/2007	12,410	10a14		NR	4	
HC 153	C	Anchieta	F	6/2/1992	28/9/2007	15,641	15a19		NR	8	
HC 154	C	Chapéu do Sol	F	10/8/1991	3/5/2007	15,729	15a19		NR	6	
HC 155	C	São João	M	14/5/2000	25/9/2007	7,365	5a9		R	>60	
HC 156	C	Rubem Berta	F	18/5/1999	26/9/2007	8,358	5a9		NR	5	
HC 157	C	Rubem Berta	F	10/9/1997	28/9/2007	10,048	10a14		R	>60	
HC 158	C	Petrópolis	M	11/6/2004	27/9/2007	3,294	1a4		NR	<3	
HC 159	C	São João	F	14/8/2005	25/9/2007	2,114	1a4		R	>60	
HC 160	C	Mário Quintana	M	27/7/1993	5/5/2007	13,771	10a14		NR	<3	
HC 161	C	Passo das Pedras	F	13/4/2000	27/9/2007	7,455	5a9		NR	<3	
HC 162	C	Lomba do Pinheiro	M	5/2/1995	10/5/2007	12,257	10a14		NR	<3	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 163	C	Rubem Berta	F	13/8/1992	8/5/2007	14,732	10a14		R	56	
HC 164	C	São João	M	18/9/2001	25/9/2007	6,018	5a9		R	>60	
HC 165	C	São João	F	24/3/1992	11/5/2007	15,129	15a19		R	56	
HC 166	C	Humaitá	F	26/7/1991	9/5/2007	15,786	15a19		R	56	
HC 167	C	Rubem Berta	F	5/2/1993	14/5/2007	14,267	10a14		R	56	
HC 168	C	Jardim Itú Sabará	F	13/11/2002	27/9/2007	4,871	1a4		NR	<3	
HC 169	C	Bom Jesus	F	21/7/1996	27/9/2007	11,184	10a14		NR	15	
HC 170	C	Sarandi	M	26/2/1998	27/9/2007	9,582	5a9		R	>60	
HC 171	C	São João	M	10/11/1996	28/9/2007	10,880	10a14		R	>60	
HC 172	C	Cascata	M	19/5/1995	14/5/2007	11,986	10a14		NR	<3	
HC 173	C	Navegantes	F	29/9/1999	8/10/2007	8,024	5a9		NR	8	
HC 174	C	São João	F	9/6/1993	8/10/2007	14,330	10a14		R	>60	
HC 175	C	Lomba do Pinheiro	M	12/3/1994	15/5/2007	13,174	10a14		R	56	
HC 176	C	Bom Jesus	F	10/6/1992	9/10/2007	15,329	15a19		R	>60	
HC 177	C	Passo das Pedras	M	7/6/2001	9/10/2007	6,338	5a9		NR	5	
HC 178	C	Protásio Alves	M	16/5/2005	5/10/2007	2,387	1a4		NR	6	
HC 179	C	Farroupilha	M	3/9/1992	9/10/2007	15,096	15a19		R	>60	
HC 180	C	Cidade Baixa	M	17/10/1995	8/10/2007	11,975	10a14		NR	4	
HC 181	C	Vila Ipiranga	F	26/10/1992	8/10/2007	14,948	10a14		NR	5	
HC 182	C	Camaquã	F	3/7/1991	15/5/2007	15,865	15a19		NR	4	
HC 183	C	Protásio Alves	M	26/8/2003	8/10/2007	4,118	1a4		R	>60	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 184	C	São João	F	22/11/1993	16/5/2007	13,478	10a14		R	56	
HC 185	C	Cristo Redentor	F	14/5/1996	8/10/2007	11,400	10a14		NR	4	
HC 186	C	São Sebastião	F	7/5/2006	9/10/2007	1,424	1a4		NR	<3	
HC 187	C	Sarandi	F	25/3/1996	9/10/2007	11,540	10a14		NR	<3	
HC 188	C	Partenon	M	26/6/1996	9/10/2007	11,285	10a14		NR	<3	
HC 189	C	Rubem Berta	F	25/11/1995	9/10/2007	11,871	10a14		NR	4	
HC 190	C	Passo das Pedras	F	22/11/2001	10/10/2007	5,881	5a9		NR	4	
HC 191	C	Navegantes	F	22/1/2002	9/10/2007	5,711	5a9		NR	8	
HC 192	C	Passo da Areia	F	24/7/2006	10/10/2007	1,213					Amostra insuficiente
HC 193	C	Rubem Berta	M	3/1/1996	9/10/2007	11,764	10a14		NR	4	
HC 194	C	Protásio Alves	F	20/9/1993	14/10/2007	14,064	10a14		NR	<3	
HC 195	C	Jardim Itú Sabará	F	7/12/1991	11/10/2007	15,844	15a19		R	>60	
HC 196	C	Rubem Berta	M	9/2/1993	10/10/2007	14,664	10a14		R	>60	
HC 197	C	Mário Quintana	M	15/12/2001	11/10/2007	5,821	5a9		NR	<3	
HC 198	C	Protásio Alves	M	30/11/2002	11/10/2007	4,862	1a4		NR	<3	
HC 199	C	Santa teresa	F	14/7/2004	11/10/2007	3,242	1a4		NR	<3	
HC 200	C	Restinga	F	29/10/1995	16/10/2007	11,964	10a14		R	45	
HC 201	C	Vila Jardim	F	29/4/1993	18/10/2007	14,469	10a14		NR	3	
HC 202	C	Santa Maria Goretti	F	16/8/1993	19/10/2007	14,173	10a14		NR	5	
HC 203	C	Cristal	F	1/7/1992	17/10/2007	15,293	15a19		R	>60	
HC 204	C	Sarandi	F	1/4/1995	20/10/2007	12,553	10a14		NR	6	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 205	C	Restinga	M	20/5/1994	22/10/2007	13,423	10a14		R	>60	
HC 206	C	Vila Jardim	F	23/4/1996	23/10/2007	11,499	10a14		R	>60	
HC 207	C	Passo das Pedras	F	6/5/1993	22/10/2007	14,461	10a14		R	>60	
HC 208	C	Serraria	M	22/1/1992	22/10/2007	15,748	15a19		R	>60	
HC 209	C	Vila Ipiranga	F	11/12/1991	23/10/2007	15,865	15a19		R	>60	
HC 210	C	Lomba do Pinheiro	F	11/2/1992	25/10/2007	15,701	15a19		R	>60	
HC 211	C	Sarandi	M	10/7/1994	23/10/2007	13,286	10a14		NR	7	
HC 212	C	Sarandi	M	15/5/1996	25/10/2007	11,444	10a14		NR	<3	
HC 213	C	Farrapos	M	8/1/1994	28/10/2007	13,801	10a14		R	>60	
HC 214	C	Cristo Redentor	M	29/11/1992	28/10/2007	14,910	10a14		R	50	
HC 215	C	Rubem Berta	F	22/2/1992	29/10/2007	15,682	15a19		R	>60	
HC 216	C	Santa teresa	F	13/5/1992	29/10/2007	15,460	15a19		R	>60	
HC 217	C	Jardim Carvalho	F	21/1/1994	31/10/2007	13,774	10a14		NR	10	
HC 218	C	Vila Jardim	F	12/4/1995	1/11/2007	12,555	10a14		NR	7	
HC 219	C	Rubem Berta	F	17/1/1992	1/11/2007	15,789	15a19		R	>60	
HC 220	C	Vila Safira	F	23/1/1992	4/11/2007	15,781	15a19		NR	4	
HC 221	C	Sarandi	F	5/1/1992	5/11/2007	15,833	15a19		NR	17	
HC 222	C	Passo das Pedras	F	29/4/1993	4/11/2007	14,516	10a14		R	>60	
HC 223	C	São Sebastião	M	17/12/1994	3/11/2007	12,878	10a14		R	>60	
HC 224	C	Lomba do Pinheiro	F	15/10/1993	5/11/2007	14,056	10a14		NR	7	
HC 225	C	Sarandi	F	7/4/1996	3/11/2007	11,573	10a14		R	>60	

ID	Laboratório	Endereço	Sexo	Data de nascimento	Data da coleta	Idade	Faixa etária	Convênio/particular Weinmann	Resultado	Títulos em UI/L	Motivo exclusão
HC 226	C	Passo das Pedras	F	9/8/1994	7/11/2007	13,245	10a14		NR	6	
HC 227	C	Vila Jardim	F	7/5/1992	6/11/2007	15,499	15a19		NR	4	
HC 228	C	Vila Nova	F	12/4/1996	8/11/2007	11,573	10a14		NR	5	
HC 229	C	Vila Jardim	M	1/6/1996	7/11/2007	11,433	10a14		NR	6	
HC 230	C	Sarandi	M	12/4/1995	7/11/2007	12,572	10a14		NR	<3	
HC 231	C	Nonoai	F	22/12/1991	11/11/2007	15,887	15a19		R	>60	
HC 232	C	Sarandi	F	29/6/1992	12/11/2007	15,370	15a19		R	>60	
HC 233	C	Rubem Berta	F	7/1/1995	21/11/2007	12,870	10a14		R	>60	
HC 234	C	Sarandi	F	1/2/1992	26/11/2007	15,816	15a19		NR	<3	
HC 235	C	Jardim Itú Sabará	M	21/2/1996	25/11/2007	11,759	10a14		NR	<3	
HC 236	C	Tristeza	F	18/12/1991	26/11/2007	15,939	15a19		NR	5	
HC 237	C	Passo da Areia	M	16/8/1994	27/11/2007	13,281	10a14		R	>60	
HC 238	C	Aberta dos Morros	F	26/5/1995	27/11/2007	12,506	10a14		NR	<3	
HC 239	C	Humaitá	F	11/6/1995	27/11/2007	12,462	10a14		R	>60	
HC 240	C	Rubem Berta	M	4/2/1994	13/12/2007	13,853	10a14		NR	<3	
HC 241	C	Partenon	M	19/12/1994	13/12/2007	12,983	10a14		R	>60	
HC 242	C	Rubem Berta	F	9/3/1995	8/1/2008	12,835	10a14		NR	3	
HC 243	C	Santa teresa	F	26/6/1992	12/12/2007	15,460	15a19		R	>60	
HC 244	C	Sarandi	M	20/11/1995	12/12/2007	12,060	10a14		R	>60	
HC 245	C	Passo da Areia	F	3/1/1994	13/12/2007	13,941	10a14		NR	8	

ଓଓ ANEXO B ଓଓ

Anexo B - Distribuição de 460 indivíduos do estudo por bairro de moradia e por estrato socioeconômico

Bairro por código	Bairro por nome	Número de sujeitos Grupo 1	Número de sujeitos Grupo 2
0	Porto Alegre	0	5
1	Farrapos	4	1
2	Humaitá	2	0
3	Anchieta	2	0
5	Navegantes	6	0
6	São João	10	2
7	Jardim São Pedro	2	0
8	Jardim Floresta	2	0
9	Sarandi	30	6
10	Rubem Berta	30	0
11	São Geraldo	1	4
12	Santa Maria Goretti	1	0
13	Higienópolis	0	6
14	Passo da Areia	3	4
15	Vila Ipiranga	3	9
16	Jardim Itú Sabará	11	9
17	Passo das Pedras	11	1
18	Mário Quintana	11	0
19	Floresta	3	4
20	Moinhos de Vento	0	10
21	Auxiliadora	1	6
22	Boa Vista	0	9
23	Centro	2	12
24	Independência	0	3
25	Rio Branco	0	5
26	Mont'serrat	0	6
27	Bela Vista	0	12
28	Três Figueiras	0	11
29	Chácara das Pedras	0	12
30	Vila Jardim	12	1
31	Petrópolis	2	25
32	Praia de Belas	0	1
33	Cidade Baixa	1	2
34	Farroupilha	1	0
36	Jardim Botânico	0	1
37	Bom Jesus	6	2
38	Jardim do Salso	1	1
39	Jardim Carvalho	4	1
40	Protásio Alves	4	2
42	Menino Deus	0	4
43	Azenha	3	1
44	Santo Antônio	0	2
45	Partenon	4	5
48	Agronomia	1	0
49	Santa Teresa	4	0
51	Glória	0	4
53	Cristal	6	4
54	Nonoai	3	6
55	Cascata	2	0
56	Vila Assunção	0	2
57	Camaquã	1	1
58	Cavahada	2	1
59	Vila Nova	2	5
60	Belém Velho	1	0
61	Lomba do Pinheiro	5	0
62	Tristeza	1	11
64	Ipanema	2	2
65	Aberta dos Morros	3	3
66	Restinga	4	0
68	Espírito Santo	1	0
70	Hípica	0	2
71	Chapéu do Sol	1	0
72	Serraria	2	1
74	Belém Novo	0	2
77	Lami	1	0
78	Bom Fim	0	1
79	Cristo Redentor	3	1
80	Jardim Lindóia	0	5
81	São Sebastião	2	0
82	Santana	1	2
83	Medianeira	1	2
84	Pedra Redonda	0	3
	Total	222	243

ଓଓ ANEXO C ଓଓ

Anexo C – Localização dos sujeitos por bairro de moradia e estrato socioeconômico

