

VIRLA ATALLAH

**PREVALÊNCIA DE HEPATITES VIRAIS A e E
EM ESTUDANTES DE ENSINO
FUNDAMENTAL DA REDE MUNICIPAL DA
CIDADE DE SANTOS - SP NO ANO DE 2008**

**Dissertação apresentada à Universidade
Católica de Santos, para obtenção do
Título de Mestre em Saúde Coletiva.**

**SANTOS
2009**

VIRLA ATALLAH

**PREVALÊNCIA DE HEPATITES VIRAIS A e E
EM ESTUDANTES DE ENSINO
FUNDAMENTAL DA REDE MUNICIPAL DA
CIDADE DE SANTOS - SP NO ANO DE 2008**

**Dissertação apresentada à Universidade
Católica de Santos, para obtenção do
Título de Mestre em Saúde Coletiva.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCOS MONTANI CASEIRO
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. SÉRGIO OLAVO P. DA
COSTA**

SANTOS

2009

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE COLETIVA**

COORDENADORA: Prof. Dra. ROSA MARIA F. PINTO

DEDICATÓRIA

Às pessoas mais importantes em minha vida: meus pais, responsáveis por toda a minha formação; pelo apoio e incentivo em todos os momentos da realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos M. Caseiro, pelo apoio, incentivo e estímulo na elaboração da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Sérgio Olavo, por sua grande experiência e pelo estímulo sempre com muito bom humor.

A Prof. Rosa Maria F. Pinto, coordenadora do Mestrado em Saúde Coletiva, pelo apoio e compreensão nas horas em que necessitei.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Unisantos – UNISANTOSLAB, pela realização nas análises sorológicas.

Ao Prof. Rubens e a Prof. Silvana, responsáveis pelas coletas e processamento dos amostras.

A Secretaria da Saúde e a Secretaria da Educação do Município de Santos – SP, pela autorização para a realização da pesquisa.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
LISTAS	vii
RESUMO	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
4. MÉTODOS	32
5. RESULTADOS	38
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÃO	51
8. REFERÊNCIAS	53
ABSTRACT	65
ANEXOS	67

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E MAPAS

Figuras

Figura 1	Representação do genoma e proteínas do vírus da hepatite A	10
Figura 2	Curso da infecção do vírus da Hepatite A	16
Figura 3	Prevalência global do marcador anti-HAV	18
Figura 4	Prevalência do anti-VHA total em crianças até 10 anos de idade nas diferentes regiões brasileiras onde foram realizadas investigações epidemiológicas.	20
Figura 5	Distribuição Geográfica do vírus da Hepatite E	30
Figura 6	Distribuição de bairros da cidade de Santos – SP	34
Figura 7	Frequência de idade entre escolares do ensino fundamental da rede municipal de ensino de Santos, novembro de 2008 – março de 2009	38
Figura 8	Soroprevalência de VHA estratificada por idade entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos - SP	41

Tabelas

Tabela 1	Soroprevalência de HVA entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP	40
Tabela 2	Soroprevalência de HVE entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP	40
Tabela 3	Soroprevalência de VHA estratificada por faixa etária entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP	41
Tabela 4	Soroprevalência de VHA e VHE por Nível de Escolaridade Materno	43
Tabela 5	Soroprevalência de VHA e VHE por destino do esgoto na residência do estudante	44

Mapas

Mapa 1	Frequência de coletas de sorologia para pesquisa de anticorpos anti-HVA (IgG), anti-HVE (IgE) em escolares da rede municipal de Santos, segundo bairro de residência, novembro de 2008 – março de 2009	39
Mapa 2	Soroprevalência de HVA por bairro de residência dos estudantes da rede municipal de ensino da cidade de Santos – SP	42

RESUMO

Introdução: As hepatites virais são um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Os vírus das hepatites A e E são transmitidos principalmente pela via fecal-oral e apresentam uma alta prevalência em países em desenvolvimento.

Realizou-se no município de Santos, no período de Novembro de 2008 a Março de 2009, estudo de soroprevalência das Hepatites A e E em escolares da rede municipal de ensino com idade entre 4 e 15 anos.

Objetivo: Determinar a frequência de anticorpos anti-VHA e anti-VHE em estudantes do ensino fundamental da rede municipal de ensino da cidade de Santos, distribuídas de forma proporcional entre as diferentes regiões do município, bem como fatores epidemiológicos que possam representar risco para infecção desses estudantes.

Métodos: Das 100 amostras coletas, foram analisadas 81 para Hepatite A e 85 para Hepatite E, sendo descartadas as amostras insuficientes.

Resultados: A prevalência para a Hepatite A foi de 21% (IC 12,7% - 31,5%) e para a Hepatite E foi de 1,2% (IC 0,0% - 6,4%). A maior positividade para o vírus da Hepatite A foi encontrada entre moradores dos bairros de menor nível socioeconômico, onde predominam condições precárias de moradia e higiene. No bairro Boqueirão, módulo Orla, onde predomina uma população de poder aquisitivo maior e com presença de saneamento básico; foi encontrado o único caso positivo para o HVE, o que pode indicar higiene pessoal comprometida ou contato prévio com crianças

infectadas residentes em áreas críticas, ou ainda viagens a localidades onde a soroprevalência da doença é mais freqüente.

Conclusão: Foi significativamente mais elevada a prevalência de Hepatite A nas crianças matriculadas nas regiões Noroeste, Central e Morros no município de Santos, onde predominam condições precárias de moradia e higiene. Com relação ao saneamento básico podemos notar que o risco de se adquirir a doença é mais freqüente entre os estudantes com ausência de esgotamento sanitário do que os indivíduos que o possuem.

I. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são um importante problema de saúde pública em todo o mundo (FOCACIA *et al.*, 2008; ASSIS *et al.*, 2002).

Podem ser divididas, considerando-se as vias de transmissão, sexual, parenteral e a via entérica. São bem conhecidas nesse último grupo as hepatites por vírus A (VHA) e por vírus E (VHE) (ASSIS *et al.*, 2002).

Enquanto a hepatite A tem distribuição universal, a hepatite E distribui-se irregularmente pelo mundo. Ocorre raramente nos países desenvolvidos, geralmente em indivíduos que viajaram recentemente para áreas endêmicas (ASSIS *et al.*, 2002).

Baixas condições de higiene e o consumo de frutos do mar crus parecem importantes na transmissão de ambas as doenças (PARANÁ e SCHINONI, 2002).

A infecção pelo vírus da hepatite E e pelo vírus da hepatite A possuem algumas propriedades clínicas e epidemiológicas importantes: ambos são transmitidos pela rota fecal-oral, as doenças são auto-limitantes, e a prevalência de anticorpos é relacionada com o nível sanitário. No entanto, a infecção pelo vírus E tem uma pequena diferença epidemiológica em relação ao vírus A. Ao contrário do vírus A, o vírus E parece afetar principalmente adultos jovens, o que é incomum para um vírus transmitido via fecal-oral. Também incomum é que casos secundários de hepatite por vírus E são muito menos frequentes que a hepatite por vírus A, e finalmente, a maior diferença é a alta taxa de mortalidade vista em gestantes infectadas com o vírus E (TRINTA *et al.*, 2001).

A transmissão do VHE necessita de grande inoculo, o que dificulta a

sua transmissão de pessoa a pessoa, contrariamente ao que acontece com o VHA (PARANÁ e SCHINONI, 2002).

FERREIRA & SILVEIRA (2004), relata que a análise da prevalência dos diversos tipos de hepatite no Brasil, mostrou que o vírus A continua sendo o principal causador da doença, representando 43% dos casos registrados de 1996 a 2000.

Na América Latina e no Brasil, estudos sobre o VHA têm demonstrado que a prevalência da exposição ao agente começa a sofrer um desvio de alta para média prevalência, em consequência da melhoria das condições sanitárias. No entanto, ainda há grande variação regional, com a prevalência sendo maior no norte do Brasil, quando comparado às regiões Sul e Sudeste. Quanto ao VHE, os poucos estudos nacionais em grupos específicos particulares, como garimpeiros, pacientes de hemodiálise e casos de hepatite aguda, verificaram prevalência variando de 3 a 6%. Um único estudo de base populacional, com amostra aleatória, demonstrou presença de anticorpos IgG (anti-VHE) em 3,3% da população estudada (ASSIS *et al.*, 2002).

Segundo SILVA *et al* (2007), estudos soro-epidemiológicos realizados na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, e adjacências, utilizando populações restritas, de baixa renda, relatam a prevalência de soropositividade para hepatite, mostrando que, em crianças de três anos de idade, a prevalência era de 4,5%; aos 10 anos, entre 41 e 57%, e aos 18 anos, de 75%, caracterizando a média endemicidade.

O interesse para realização desta pesquisa surgiu após obter poucas referências publicadas sobre as Hepatites Virais A e E, bem como a ausência de trabalhos realizados na cidade de Santos.

A presente pesquisa pretende estabelecer a atual situação dos estudantes, com idade entre 4 e 15 anos, do ensino fundamental do município de Santos, já que os estudos existentes indicam que é nesta faixa etária a prevalência mais freqüente das doenças.

II. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo principal determinar a frequência de anticorpos anti-VHA e anti-VHE em estudantes do ensino fundamental da rede municipal de ensino da cidade de Santos, distribuídas de forma proporcional entre as diferentes regiões do município. Pretende também determinar fatores epidemiológicos que possam representar risco para infecção desses estudantes.

III. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. HEPATITE A

3.1.1. HISTÓRICO

A hepatite A é conhecida desde as antigas civilizações chinesa, grega e romana, mas o primeiro relato escrito, segundo revisão feita por Cockayne, 1912, foi a descrição de uma epidemia na ilha de Minorca no século 18 (Epidemic Diseases of Minorca, 1744 to 1749). Porém foi Virchow que deu a denominação de icterícia catarral devido à obstrução biliar, que foi utilizada até a década de 40. Em 1908 e 1912, Mc Donalds e Cockayne, respectivamente, utilizaram a palavra vírus para se referir à etiologia da icterícia catarral, porém em seu sentido genérico de um agente lesivo. Em 1923 Blumer analisou as características da doença em 63 surtos ocorridos nos Estados Unidos entre 1812 e 1922, chegando a conclusão que a infecção ocorria principalmente em crianças e adultos jovens, o tempo de incubação era relativamente curto, em torno de 28 dias, e que a doença podia ser transmitida através do contato de pessoa a pessoa. Somente em 1931 Findlay e cols discorreu sobre a história da doença e de uma epidemia recente causada por um vírus, agente ultramicroscópico, que só infectava o homem (PEREIRA *et al.*, 2003).

A transmissão da doença do homem ao homem foi demonstrada em voluntários na Alemanha em 1942, no Oriente Médio em 1943 e nos Estados Unidos da América em 1944; quando estabeleceram que a doença

fosse transmitida pela ingestão de fezes e, excepcionalmente de soro, se esse fosse originado de um indivíduo nos primeiros dias da doença (PEREIRA & GONÇALVES, 2003).

Estudos realizados com voluntários humanos, durante e logo após a segunda Guerra Mundial, estabeleceram a existência de duas formas de hepatite, uma infecciosa e outra sérica, que possuíam períodos de incubação e modo de transmissão distintos. Foi em humanos que o grupo da Universidade de Yale não só confirmou a transmissão fecal-oral, como estabeleceu com clareza a existência de duas formas de hepatite. Os termos hepatite A e B foram sugeridos por Mac Callum, em 1947, para distinguir as duas formas de hepatite, infecciosa e sérica, sendo denominadas de hepatite de A e B, respectivamente (MAC CALLUM, 1947 *apud* HIDALGO, 1942; VOEGT, 1942 *apud* PEREIRA & GONÇALVES, 2003; VHAENS *et al.* 1944 *apud* PEREIRA & GONÇALVES, 2003).

Krugman *et al.* (1967), ao realizarem infecção experimental em crianças na escola estadual de Willowbrook, Nova York, onde praticamente quase todas infectavam-se após os primeiros 6 a 12 meses do ingresso na referida escola, demonstraram que amostras de soro e fezes de crianças infectadas obtidas na fase que precedia os sintomas eram capazes de provocar infecção por via oral e percutânea, e observaram a existência de dois isolados, MS-1, que apresentava menor período de incubação e via de infecção fecal-oral, e MS-2, que possuía um longo período de incubação e causava doença semelhante a hepatite sérica. Essas, posteriormente, foram denominadas de hepatite A e B, respectivamente. Somente em 1973, o vírus da hepatite A (VHA) foi identificado por FEINSTONE *et al.*, quando encontraram partículas virais em fezes de voluntários humanos infectados experimentalmente com amostra MS-1. A partícula viral foi detectada pelo

método de imunomicroscopia eletrônica, medindo aproximadamente 27 nm de diâmetro.

Após a identificação da partícula viral, foram desenvolvidos sistemas para detecção de antígeno e anticorpo específicos, tornando possível o diagnóstico e permitindo, assim, distinguir infecção recente de passada, através de pesquisa de anticorpos IgM, além de propiciar a realização de estudos epidemiológicos da hepatite A (YOKOSUKA, 2000).

Em 1975, DIENSTAG *et al.* demonstraram a transmissão do VHA em chimpanzés a partir de um filtrado de fezes contendo partículas virais. PROVOST & HILLEMANN (1979) conseguiram com sucesso a propagação do vírus da hepatite A em culturas de células renais de feto de macaco Rhesus (FRhK6) e em células hepáticas de sagüis, porém na linhagem FRhK6 obteve-se uma melhor propagação viral. A propagação do VHA em cultura de células foi importante para o desenvolvimento de vacinas e testes sorológicos.

Em 1991 e 1992, foram testadas vacinas com vírus atenuado (MIDTHUN *et al.* 1991, SJOGREN *et al.* 1991) e inativado (WERZBERGER *et al.* 1992). Para o desenvolvimento de uma vacina atenuada segura e eficaz, é importante que o vírus mantenha sua característica imunogênica, permaneça estável e sem reversão da virulência, porém os estudos com vacinas atenuadas demonstraram que estas não foram imunogênicas quando administradas por via oral, embora concentrações elevadas por via intramuscular ou subcutânea tenham induzido soroconversão. Já as vacinas inativadas apresentam boa imunogenicidade e pequena reatogenicidade. Essas vacinas foram licenciadas em 1991 (FIORE *et al.* 2006).

ALMEIDA *et al.* (2006), relata que a hepatite A é mais freqüente na

infância, especialmente entre os menores de 5 anos de idade. Em consequência disto e das características da transmissão do vírus, a melhoria dos indicadores de desenvolvimento humano tem grande impacto sobre a disseminação e transmissão viral.

3.1.2. AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus A da hepatite (VHA) é um Picornaviridae, do gênero Hepatovírus. Existem sete genótipos, sendo que três infectam naturalmente primatas não humanos e quatro genótipos que infectam o homem. Os genótipos mais frequentemente encontrados nas infecções humanas são os genótipos I e III (PEREIRA & GONÇALVES, 2003).

As principais características que o distinguem de outros picornavírus são o seu hepatotropismo, a termoestabilidade de sua partícula viral, o ciclo replicativo lento e geralmente não citopático e a pequena homologia genética com os outros membros da família (GASPAR A. M., VITRAL, C. L., 2007)

Como outros picornavírus, o vírus da Hepatite A é uma partícula pequena, não envelopada, de aproximadamente 27 nm de diâmetro. Apresenta capsídeo protéico icosaédrico, contendo um RNA com uma molécula mensageira simples de aproximadamente 7,5 kb de comprimento (LEMON, S; MARTIN, A, 2006), sem incluir a seqüência poliadenílica, de 40 a 80 nucleotídeos, localizada na extremidade 3' (GASPAR A. M., VITRAL, C.L., 2007). A cadeia do RNA consiste de três regiões: uma região não codificadora na extremidade 5' (5'NCR) de 732 a 740 nucleotídeos, uma parte intermediária, codificadora, com 2.225 a 2.227

nucleotídeos e uma parte não codificadora na extremidade 3' (3'NCR) com 40 a 80 nucleotídeos (PEREIRA & GONÇALVES, 2003). Segundo GASPAR A. M. e VITRAL C. L. (2007), a fase intermediária, de leitura aberta (ORF), apresenta 6.681 nucleotídeos, que codifica uma única poliproteína.

A 5'NCR esta covalentemente ligada a uma pequena proteína viral, 3B (VPg) (LEMON, S; MARTIN, A, 2006), que é provavelmente removida após a liberação do capsídeo (GASPAR A. M., VITRAL, C.L., 2007).

A ORF codifica para única poliproteína de aproximadamente 2.200 aminoácidos compreendendo três regiões: P1, P2 E P3 que são traduzidas nos precursores dos polipeptídeos virais 1A, 1B, 1C, 1D; 2A, 2B, 2C; 3A, 3B, 3C, 3D, ordenadas no sentido da extremidade 5' para a 3'. A região P1 abrange a porção do genoma que codifica para as proteínas estruturais VP4, VP2, VP3 e VP1, que formam o capsídeo viral (LEMON, S; MARTIN, A, 2006). As regiões P2 e P3 codificam para as proteínas não-estruturais 2A, 2B, 2C e 3A, 3B, 3C, 3D, respectivamente (GASPAR A. M., VITRAL, C.L., 2007).

Dentre as funções das proteínas não estruturais, destacam-se 2C com atividade de helicase, 3A (pré-VPg) que ancora a proteína 3B (VPg) na extremidade 5', 3B como iniciadora da transcrição, 3C com atividade de protease e 3D como RNA polimerase RNA dependente. As funções das proteínas 2A e 2B ainda não estão totalmente esclarecidas, porém acredita-se que 2B tenha a propriedade de se associar à membrana intracelular e induzir um rearranjo estrutural dessa membrana, e 2A parece participar da montagem do capsídeo, ajudando na formação dos pentâmeros e do

capsídeo (MELNICK 1992, BENEDEUCE *et al.* 1997, TOTSUKA & MORITSUGU 1999, YOKOSUKA 2000, RACHOW *et al.* 2003).

A 3'NCR apresenta estruturas secundárias, provavelmente responsáveis pela interação entre as proteínas virais e celulares específicas (GASPAR A. M., VITRAL, C.L., 2007). A 3'NCR é composta por três áreas distintas (P1 – 2A, 2BC e P3): cada região é processada a um pequeno produto precursor da proteína viral madura (1A, 1 B, 1 C, etc.) (LEMON, S; MARTIN, A, 2006).

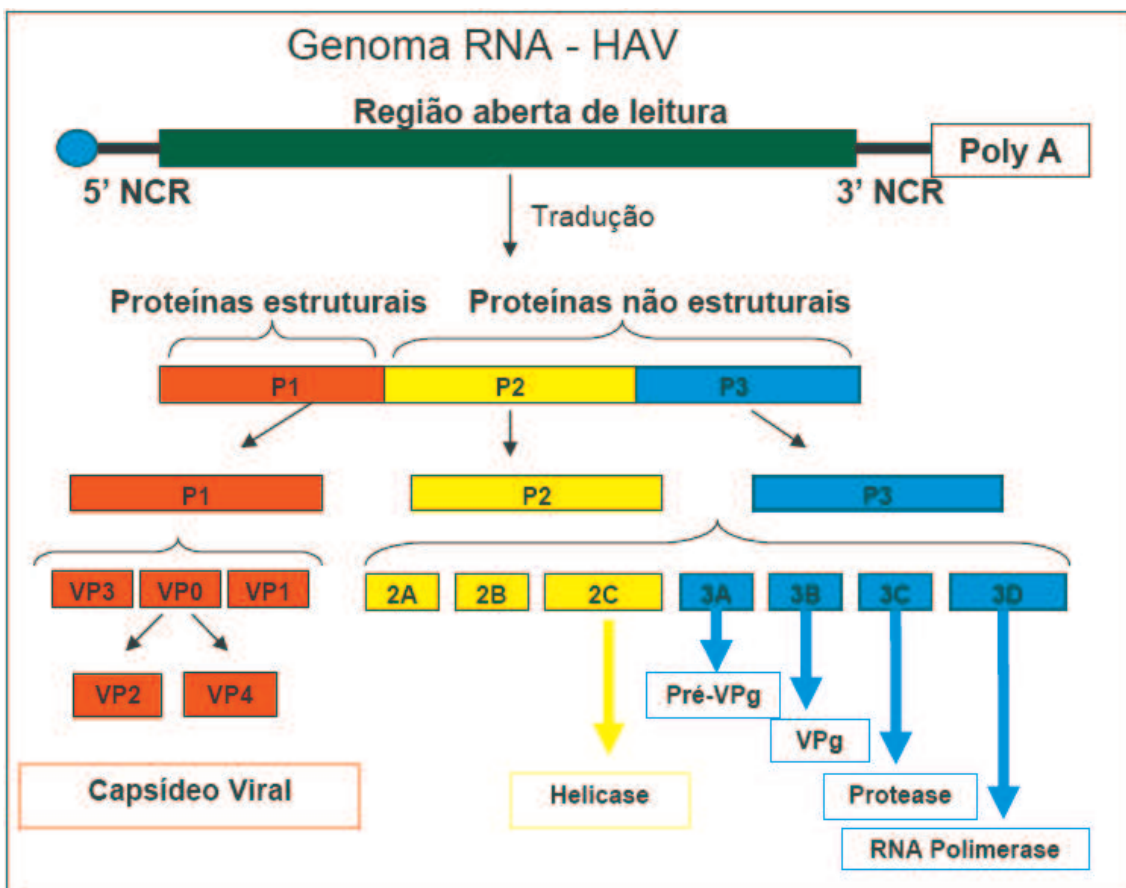


Figura 1: Representação do genoma e proteínas do vírus da hepatite A (PEREIRA & GONÇALVES 2003, modificado).

O vírus da hepatite A possui alto grau de estabilidade físico-química, sendo estável em pH 1,0 durante 5 horas e a 38°C por 90 minutos. O VHA resiste à temperatura de 60°C por uma hora, ao tratamento com detergente (37°C por 30 minutos em 1%), éter a 20%, clorofórmio, ácido percloroacético (300 mg/l por 15 minutos a 20°C), e permanece infeccioso após o congelamento. Na presença de matéria orgânica, este vírus pode continuar viável por até 10 meses (PROVOST *et al.*, 1975; SCHOLZ *et al.*, 1989; ALTER & MAST, 1994; BARRETT *et al.*, 1996; MOYER *et al.*, 1996; WHO, 2000; SEYMOUR & APPLETON, 2001).

Por outro lado, desinfetantes à base de aldeído são eficientes para inativar o vírus, assim como radiação ultravioleta (1,1 W em uma profundidade de 0,9 cm por 1 minuto), formalina a 8% por 1 minuto a 25°C, cloro (2,0 a 2,5 mg/L por 15 minutos), calor acima de 85°C por um minuto e autoclavação a 121°C por 20 minutos (PROVOST *et al.*, 1975; GRABOW *et al.*, 1983; WHO, 2000).

3.1.3. PATOGENIA E IMUNOLOGIA

O vírus da hepatite A geralmente é adquirido pela via fecal-oral, após a ingestão de água e alimentos contaminados, ou pelo contato direto pessoa a pessoa (KOFF R. S., 1998; CRAIG A.S. & SCHAFFNER W., 2004, VICTOR J.C. *et al.*, 2006); e, devido à sua capacidade de resistir ao pH ácido, atravessa o estômago e provavelmente irá replicar-se em algum ponto, ainda não determinado, no trato digestório (KARAYUANNIS P. *et al.*, 1986; CUTHBERT J.A., 2001). Estudos em modelos experimentais (PURCELL R.H.& EMERSON S.U., 2001; ROBERTSON B.H., 2001),

mostram que o vírus é absorvido, mas pode infectar células epiteliais da mucosa digestiva onde se prolifera. Cai na corrente circulatória e chega aos hepatócitos, pela circulação portal e pela circulação sistêmica, através dos espaços inter-endoteliais dos sinusóides e espaço de Disse, sendo capturado pelos hepatócitos através de um possível receptor (uma integrina, mucina símile, de classe I, já identificada em células não hepáticas de primatas não humanos). No hepatócito, ocorre a replicação viral, com participação de mecanismo mediado por uma polimerase RNA-dependente. O VHA é excretado nos sinusóides e nos canalículos biliares, atingindo o intestino através da bile (KOFF R., 1998). Pela membrana basolateral chega ao sangue. Os mecanismos de eliminação do vírus na bile e no sangue não são conhecidos, mas independe da necrose do hepatócito, já que altos títulos de vírus são observados nas fezes antes de manifestações clínicas ou laboratoriais da infecção, ou seja, antes de fenômenos de necrose hepatocitária (PEREIRA F. E. L. & GONÇALVES C. S., 2003).

A idade de aquisição da doença exerce importante influência na evolução clínica, estando frequentemente associada a quadro clínico pouco grave ou assintomático em idades mais jovens, e a evolução mais grave e sintomática após os 50 anos (CONCEIÇÃO O. J. G. & SICILIANO R. F., 2007).

Não existem relatos de infecção pelo VHA levando à hepatite crônica ou à hepatocarcinoma, no entanto existem casos com evolução para hepatite fulminante.

Durante a fase aguda, ocorre viremia inicial acompanhada de eliminação fecal do vírus. Pouco antes da elevação das transaminases, podem ser detectadas as respostas imunes humoral e celular. Inicialmente, é detectada a imunoglobulina da classe IgM seguida da IgG. A resposta

imune humoral é caracterizada por atividade de anticorpos neutralizantes presente após cinco dias do início dos sintomas, encontrada com as duas frações (Igm e IgG) na fase aguda da infecção e somente com IgG nos indivíduos previamente infectados (LEMON S. M. & LEONARD B., 1983). PEREIRA F. E. L. & GONÇALVES C. S. (2003) relatam que os anticorpos IgG aparecem após a primeira semana de doença e persistem provavelmente por toda a vida, ainda que em títulos mais baixos, como seqüela sorológica.

Durante a hepatite viral aguda, ocorre intensa agressão aos hepatócitos, entretanto o pico de produção e excreção viral precede a elevação das transaminases (ZUCKERMAN A., 1988).

A transmissão parenteal é rara, pois o período de viremia é curto e a concentração viral é baixa, entretanto alguns estudos têm mostrado a possibilidade de transmissão através do uso de drogas injetáveis e transfusão de sangue (KREUZ et al., 1993; PEREIRA & GONÇALVES, 2003; SPADA *et al.*, 2005). A transmissão sexual tem sido observada em grupos de homossexuais e está ligada à prática de sexo anal (CUTHBERT 2001; OCHINIO *et al.* 2001).

3.1.4. ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo VHA possui período de incubação de 15 a 50 dias, com uma media de 28 dias. O VHA é excretado nas fezes durante uma ou duas semanas após o início dos sinais e sintomas, que geralmente tem um início abrupto, podendo apresentar febre, mal estar, anorexia, náusea, desconforto abdominal, acolia fecal, colúria e icterícia (KOFF, 1998). A

infecção pelo VHA pode ser assintomática, sintomática anictérica ou ictérica, sendo as manifestações clínicas geralmente relacionadas à idade. Nas crianças menores de seis anos, a maior dos casos (70%) é assintomática e, quando ocorre manifestação clínica, sua duração geralmente é menor que dois meses. Infecção crônica não é associada com o VHA, contudo 10% dos casos poderão ter uma infecção com curso prolongado, isto é, por um período de seis a nove meses (HOLLINGER & TICEHURST, 1996; CUTHBERT, 2001; PEREIRA & GONÇALVES, 2003). A taxa de mortalidade é de 0,6%, e em adultos acima de 60 anos esse índice chega a 1,2% (CDC, 2006b).

O quadro clínico da hepatite A pode ser dividido em quatro fases: (i) período de incubação ou pré-clínico, que pode durar de 15 a 50 dias, no qual ocorre a replicação e eliminação viral; (ii) estágio pré-ictérico ou prodrômico, que pode levar alguns dias ou uma semana, sendo caracterizado por sintomas inespecíficos; (iii) fase ictérica, que inicia-se geralmente 15 dias após o aparecimento dos sintomas, com manifestações, como colúria, acolia fecal e icterícia, havendo desaparecimento dos sintomas prodrômicos; e (iv) fase de convalescença (FISHMAN *et al.*, 1996; HOLLINGER & TICEHURST, 1996; KOFF, 1998).

3.1.5. DIAGNÓSTICO

Os testes sorológicos, principalmente os imunoenzimáticos, são os mais utilizados para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite A (PEREIRA & GONÇALVES, 2003). Atualmente os kits comerciais disponíveis são para detecção de anti-VHA total e anti-VHA IgM.

Além dos testes sorológicos, métodos moleculares para a detecção do RNA viral, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), podem ser utilizados em pesquisa ou para definir o diagnóstico precoce da infecção tendo em vista que o mesmo pode ser detectado antes do marcador anti-VHA IgM (ORTRIZ DE LEJARAZU *et al.*, 2006).

O marcador anti-VHA IgM é detectado geralmente na terceira semana após a exposição, coincidindo com os sintomas clínicos. Seu título aumenta até a quarta semana e posteriormente declina, desaparecendo até o sexto mês após a infecção (Figura 2) (KOFF, 1998; PEREIRA & GONÇALVES, 2003; ORTRIZ DE LEJARAZU *et al.*, 2006).

O marcador anti-VHA IgG é detectável alguns dias após o início dos sintomas. Os anticorpos da classe IgG persistem por toda vida, indicando infecção passada e promovendo imunidade contra a infecção. O desenvolvimento dos anticorpos coincide com a diminuição da viremia e a eliminação de vírus nas fezes (HOLLINGER & TICEHURST, 1996; LEMON, 1997; ORTRIZ DE LEJARAZU *et al.*, 2006).

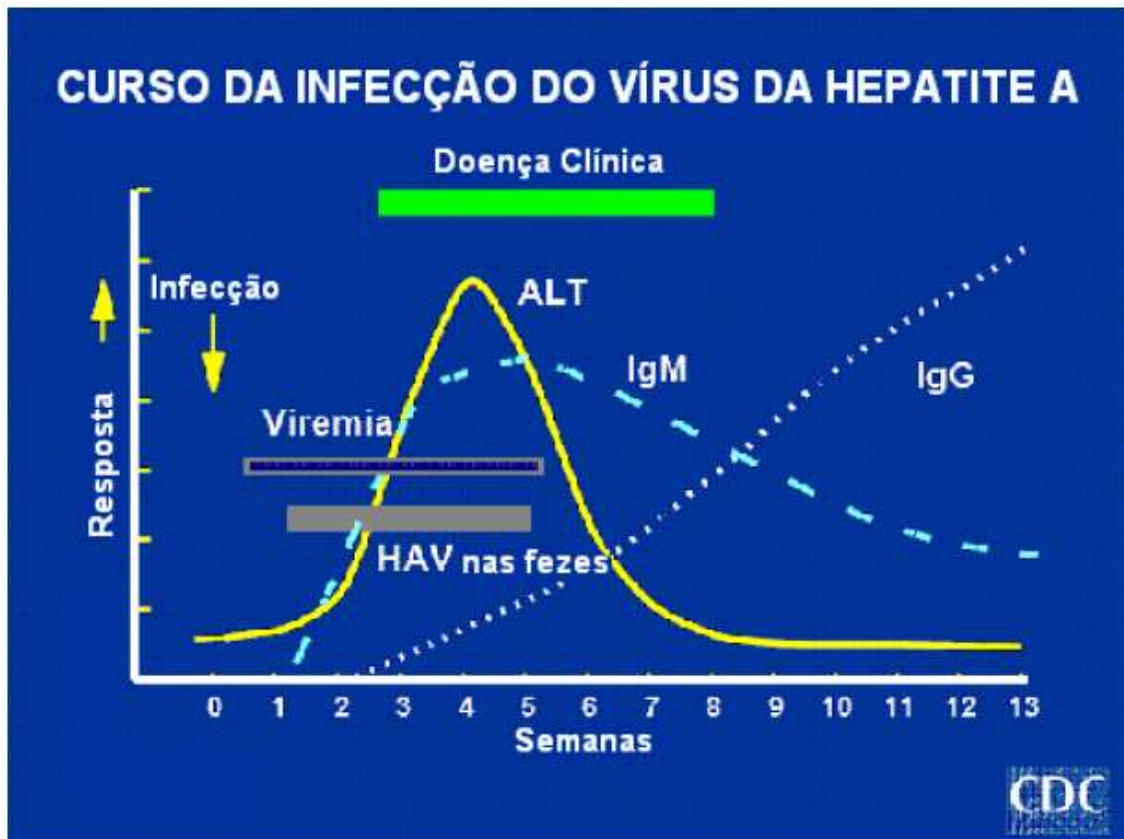


Figura 2 – Curso da infecção do vírus da Hepatite A

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_a/hep_a2.pdf

3.1.6. EPIDEMIOLOGIA

A hepatite A tem distribuição universal, sendo endêmica em muitas regiões, mas a prevalência da infecção varia muito com o grau de higiene e com as facilidades sanitárias disponíveis para as populações (PEREIRA F. E. L. & GONÇALVES C. S., 2003).

A transmissão é basicamente pela via fecal-oral. A água e os alimentos contaminados com fezes com vírus A são os grandes veículos de propagação da doença. Água contaminada pode provir de esgotos e, de

alguma maneira, entrar em contato com os alimentos. Sabe-se que o vírus A pode sobreviver longos períodos (de 12 semanas até 10 meses) em água e que moluscos e crustáceos podem reter e acumular o vírus até 15 vezes mais do que o nível original da água (FERREIRA, C.T. & SILVEIRA, T.R., 2004).

Em países com padrão sanitário e de higiene deficientes, a infecção pelo VHA ocorre precocemente. A maioria das infecções ocorre por volta dos 5 anos de idade. Contudo, de modo bastante peculiar, a infecção pelo VHA se apresenta atualmente como um problema de saúde pública em muitos países, porque as melhorias nos padrões de vida nestes países resultaram no retardamento da hepatite A até a vida adulta, o que de outra forma teria sido contraída na infância (CARNEIRO M.M., 2000).

A nível mundial são descritos 4 padrões epidemiológicos da hepatite A de acordo com sua endemicidade. O padrão de endemicidade alto caracteriza-se por afetar em particular o grupo de pré-escolares; a transmissão é de pessoa a pessoa, quase nunca há informações de epidemias e a persistência da imunidade é quase universal em adultos. O padrão de endemicidade moderado afeta sobre tudo o grupo de escolares, a transmissão inclui veículos, como água e alimentos, e as informações de epidemias neste grupo de idade são comuns. O padrão de transmissão baixo afeta em especial os adolescentes e adultos; também se relaciona com veículos e se registram epidemias. Por último, o padrão de transmissão muito baixo afeta os adultos, entre eles os viajantes a regiões com alta transmissão, o contato com imigrantes ou a ingestão de alimentos frescos importados (VALDESPINO J.L. e col., 2007).



Figura 3: Prevalência global do marcador anti-VHA

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/prevalence.htm>

A transmissão acontece quase sempre pela via fecal-oral e pode ocorrer de modo epidêmico ou esporádico. A via predominante de disseminação da doença é a transmissão entérica por meio de contato pessoa a pessoa no domicílio. A transmissão pessoa a pessoa é mais comum em situações de contato íntimo e prolongado; escolas, instituições e acampamentos militares são frequentemente afetados por surtos de hepatite A (CARNEIRO de M.M. & MARINHO R.T., 2007).

Uma revisão da literatura publicada sobre a prevalência de anti-VHA total em algumas cidades brasileiras (Figura 4) mostra padrões variáveis: alta prevalência nas regiões Norte e Centro-Oeste com padrão semelhante aos observados em regiões subdesenvolvidas e prevalência decrescente da região Sudeste para a região Sul, onde a prevalência na primeira década, mesmo nas populações de mais baixa renda é menor do que a observada na

região Norte. Essas observações epidemiológicas sobre a hepatite A no Brasil tem demonstrado que nas regiões mais desenvolvidas o número de crianças susceptíveis está aumentando muito, não só nas classes mais privilegiadas, mas também nas classes menos favorecidas, fato decorrente das melhores condições sanitárias existentes nessas regiões. Em um estudo recente em escolares de três escolas de ensino fundamental localizadas em três bairros da cidade de Vila Velha, Espírito Santo, onde vivem famílias de renda alta ou média, baixa e muito baixa, a prevalência do anti-VHA total foi, aos 10 anos de idade, respectivamente 9%, 49,1% e 61,7% (ZAGO-GOMES *et al.*, 2005). Essa mudança no padrão epidemiológico da hepatite A vem ocorrendo em várias outras regiões do mundo, com aumento de adolescentes e adultos jovens susceptíveis, com idade crescente, aumentando o número de casos da doença nesse grupo etário, levantando a discussão da vacinação para doença nessas regiões, tendo em vista que a gravidade da doença é maior em adultos (PEREIRA F. E. L. & GONÇALVES C. S., 2003).

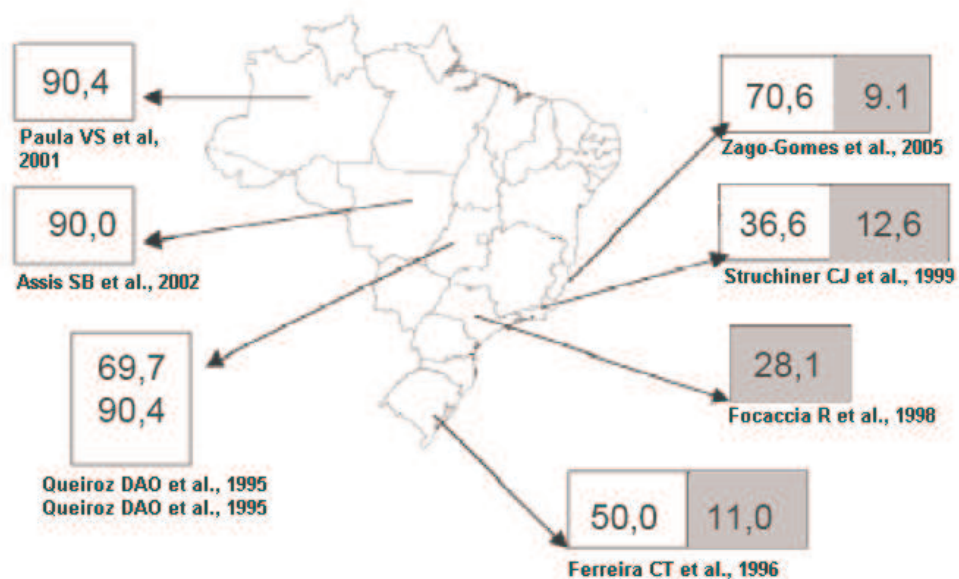


Figura 4: Prevalência do anti-VHA total em crianças até 10 anos de idade nas diferentes regiões brasileiras onde foram realizadas investigações epidemiológicas. Os retângulos em branco indicam crianças de baixo nível socioeconômico e os retângulos cinza, crianças de padrão socioeconômico mais elevado. O retângulo branco com a faixa cinza indica que não houve separação do nível socioeconômico na amostra estudada (PEREIRA & GONÇALVES, 2003, modificado).

Em 1993 o Programa de Vigilância em Hepatites Virais do Centro de Prevenção e Controle de Doenças relatou que 22% dos casos de hepatite A tiveram história de contato pessoal com um caso de hepatite A, o qual foi o mais comum fator de risco identificado. Outros fatores de risco comumente identificados foram associados a creches (15,5%), viajantes (6,3%), homossexuais (4,9%), usuários de drogas injetáveis (2,4%) e ligado a surtos (2,2%).

Surtos ocasionais têm sido ligados a fontes compartilhadas por grande número de pessoas, como contaminação de água potável ou de balneários. Trabalhadores em estações de tratamento de água e esgoto são também de risco potencial. Infecção pode resultar do consumo de água ou gelo, assim como de alimentos não cozidos lavados em água contaminada. Alimentos crus ou mal cozidos e contaminados, como moluscos (incluindo mariscos, ostras e mexilhões) e, menos comumente, alimentos contaminados após a cozedura por um cozinheiro infectado, têm levado a grande número de surtos e, ocasionalmente, surtos afetando centenas de milhares de pessoas (CARNEIRO DE M.M. & MARINHO R.T., 2007). Uma epidemia relacionada a moluscos resultou em mais de 300.000 infecções em Xangai em 1988 (YAO G., 1991). Moluscos bivalves parecem concentrar o VHA a partir de água poluída com esgoto; os moluscos não se prestam como hospedeiros para propagação viral (HADLER S.C., 1991).

Viagem a países em desenvolvimento partindo-se de áreas de baixa prevalência é um risco bem definido: a hepatite A é a forma mais freqüentemente diagnosticada de hepatite importada para países desenvolvidos dos países em desenvolvimento (STEFFEN R. & KANE M.A., 1994).

Práticas homossexuais e grande número de parceiros sexuais estão também associados a risco aumentado de transmissão do VHA. Contudo, transmissão sexual através de contato com sêmen ou secreções vaginais não parece ser uma via significativa de infecção. Usuários de drogas injetáveis têm também risco aumentado, presumivelmente pela combinação de má higiene pessoal que resulta em contaminação fecal do equipamento de injeção compartilhado e exposição a sangue infectado em agulhas

compartilhadas (CARNEIRO DE M.M. & MARINHO R.T., 2007). STAPLETON J.T. (1999) e SHAW D.D. & WHITEMAN D.C. (1999) relatam que surtos de hepatite A têm sido cada vez mais reconhecidos em usuários de drogas injetáveis.

Transmissão vertical da mãe para a criança é rara, mas surge presumivelmente da contaminação fecal no parto. Transmissão por transfusão de sangue, bem como a transmissão hospitalar ocorrem raramente (CARNEIRO M.M. & MARINHO R.T., 2007).

3.1.7. PREVENÇÃO E CONTROLE

A melhoria das condições higiênicas e sanitárias da população tem um papel relevante no controle da infecção pelo VHA, visto que a principal via de transmissão é fecal-oral, sendo de extrema importância a promoção de educação em saúde, o controle sanitário de alimentos e implementação de saneamento básico (JACOBSEN & KOOPMAN, 2004).

Outra maneira de se prevenir e controlar a infecção pelo VHA é o uso de imunoglobulina humana e de vacinas. A imunoglobulina humana geralmente é usada como imunoprofilaxia pós-exposição, sendo recomendada para familiares; funcionários de creches, quando um ou mais casos são confirmados na unidade; todos os indivíduos expostos a fonte de infecção e viajantes de regiões não endêmicas para áreas endêmicas. Quando administrada como profilaxia pré-exposição confere imunidade de 3 a 5 meses, dependendo da dose administrada, e quando aplicada até duas semanas após a exposição, previne em até 85% a infecção ao VHA

(KEMMER & MISKOISKY, 2000; CRAIG & SCHAFFNER, 2004; FIORE *et al.*, 2006; WASLEY *et al.*, 2006).

Atualmente, as vacinas licenciadas são altamente imunogênicas e seguras. A administração é feita em duas doses com intervalo de seis meses, induzindo soroconversão em 90 a 98% após uma dose e, em 100% após duas doses. Anteriormente, a vacina era licenciada para crianças acima de dois anos, mas em novembro de 2005, a mesma foi liberada para uso em crianças a partir de um ano de idade nos EUA (CDC, 2005). A vacina contra hepatite A também é recomendada para viajantes de regiões não endêmicas para áreas endêmicas, crianças de regiões de elevada endemicidade, homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis, pessoas com doença hepática crônica, hemofílicos, pesquisadores que trabalham com primatas ou com VHA em laboratórios (KOFF, 1998; CDC 2006a). Os níveis de anticorpos considerados protetores persistem no mínimo por seis anos em adultos, podendo persistir por até 20 anos (PEREIRA & GONÇALVES, 2003).

As amostras utilizadas para produção de vacinas inativadas são HM175 e CR326F. Ambas apresentam alta imunogenicidade e boa adaptação em culturas celulares, sendo inativadas por formaldeído e associado ao hidróxido de alumínio como adjuvante (ANDRÉ *et al.*, 1992; LEMON, 1994; RESEGUE *et al.*, 1999). Atualmente, duas vacinas inativadas estão licenciadas pelo FDA (Food and Drug Administration): VHARIX (GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica) e VQTA (Merk & Company, Inc., New Jersey), as quais possuem imunogenicidade e eficácia equivalente. A vacina combinada, TWINRIX (GlaxoSmithKline), que contém o vírus HM175 e o antígeno recombinante de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), licenciada para maiores de 18 anos, induz imunidade

protetora em 99% dos adultos vacinados (CRAIG & SCHAFFNER 2004; FERREIRA & SILVEIRA, 2006; FIORE *et al.*, 2006; WASLEY *et al.*, 2006). Outras vacinas inativadas foram avaliadas, como a AVAXIM (Aventis Pasteur, Lyon, France), similar às vacinas monovalentes licenciadas, e a EPAXAL (Berna Biotech Ltd., Berne, Switzerland), na qual são incorporados fosfolipídio e glicoproteínas da superfície do vírus da influenza, ambas induzem imunidade semelhante às vacinas já licenciadas (WASLEY *et al.*, 2006).

3.2. HEPATITE E

3.2.1. HISTÓRICO

O primeiro registro de surto epidêmico da VHE ocorreu em 1955, em Nova Deli, Índia, no qual foram identificados 29.000 casos de hepatites ictericas após contaminação fecal dos reservatórios de água da cidade. Na Índia, estima-se que ocorram anualmente cerca de 2 milhões de novos casos deste tipo de hepatite (GONÇALES, 2007).

Na década de 90, descreveu-se uma epidemia de hepatite E no México. Na América do Sul, anotaram-se casos esporádicos, sendo que os três primeiros foram relatados em Salvador, na Bahia. No Mato Grosso, em 1995, descreveram-se casos de infecção pelo vírus E em um grupo de mineiros que moravam em acampamentos que apresentavam condições sanitárias precárias. Os primeiros casos de hepatite aguda pelo vírus E na Amazônia Brasileira foram relatados em 1997, durante investigação de surto de hepatite em uma vila da região (PARANÁ e SCHINONI, 2002); e

foi entre mineradores de ouro que foi encontrada reatividade de 6% com anticorpos anti-VHE IgG. Em São Paulo, encontrou-se 1,7% de soropositividade para o VHE. Em Campinas, observou-se a presença do anti-VHE em 2,6% de profissionais da área de saúde, 13,3% de trabalhadores em serviços gerais da área hospitalar e 17,7% de profissionais do sexo (GONÇALES, 2007).

3.2.2. AGENTE ETIOLÓGICO

A classificação do VHE é incerta até o momento. Inicialmente, o VHE foi classificado como picornavírus. Posteriormente, com o uso da microscopia eletrônica supôs-se que o VHE poderia pertencer à família *Caliciviridae*. Porém, após análise genômica, verificou-se pouca homologia com os calicivírus e mais semelhanças com proteínas do vírus da rubéola, classificando-o como um togavírus. Por esta e outras razões, o VHE foi retirado da família *Caliciviridae* e colocado em uma nova classificação. Recentemente, o VHE foi classificado como único membro do gênero hepevírus na família *Hepeviridae* (GONÇALES, 2007).

O vírus da Hepatite E é um RNA vírus que se assemelha aos vírus da família *Caliciviridae*, sendo endêmico no Oriente Médio, Ásia e em algumas regiões da África, sobretudo na costa Mediterrânea Africana (PARANÁ e SCHINONI, 2002).

Várias cepas do VHE foram isoladas em distintas regiões. Na Argentina isolou-se a novo genótipo de VHE nomeado 8, diferente do de Burna tipo 1, Mexicano tipo 2, Norte Americano tipo 3, Chinês tipo 4 e Europeu tipo 5, 6 e 7. Apesar das diferenças genômicas entre as

diversas cepas, o VHE possui um único sorotipo o que explica a reatividade cruzada para os principais epítomos virais, permitindo o diagnóstico sorológico com kits comerciais (PARANÁ e SCHINONI, 2002).

Segundo GONÇALES, 2007; as cepas mais conhecidas até o momento estão reunidas em quatro genótipos. O genótipo 1 compreende as cepas isoladas na Ásia e no Norte da África em humanos e está associado a surtos com grande contaminação de suprimentos de água nestas regiões. O genótipo 2 foi isolado de fezes coletadas durante um surto de hepatite não-A e não-B no México, em 1986, e possivelmente relacionada com a isolada na Nigéria. O genótipo 3 apresenta alta prevalência em rebanhos suínos dos Estados Unidos e Europa, Canadá, México, Nova Zelândia, sul da Coreia, Japão e Tailândia; onde o VHE pode ser a causa de casos raros e esporádicos por ingestão de alimentos de origem animal, especialmente entre profissionais que se ocupam da criação de suínos, sugerindo que estes animais devam ser o reservatório natural do vírus ou que humanos e suínos compartilhem de um outro reservatório comum. O genótipo 4 tem sua distribuição documentada na China, Japão, Índia, Indonésia e Vietnã, é encontrado tanto em humanos e suínos, como também em outros animais; e está associado a casos esporádicos por contaminação de alimentos de origem animal.

O VHE é um pequeno vírus icosaédrico, não-envelopado, com aproximadamente 32 a 34 nm de diâmetro, constituído por uma fita simples de RNA positiva sense, poliadenilada, com aproximadamente 7,5 kb de comprimento (BRADLEY *et al*, 1987; REYES *et al.*, 1990).

O VHE possui genoma RNA composto de três regiões de leitura gênômica (ORF1, ORF2 E ORF3). A região ORF1 possui 5079 nucleotídeos de comprimento, é a maior delas, sendo responsável pela

síntese de proteínas não-estruturais envolvidas na replicação viral (PARANÁ e SCHINONI, 2002). Em adição, as ORF1 apresentam duas regiões de domínio Y e X que têm funções desconhecidas (GONÇALES, 2007). A ORF2 codifica o capsídeo viral e contém epítomos que são alvo da resposta imunológica do hospedeiro (PARANÁ e SCHINONI, 2002) e, portanto, tem sido foco de estudo para desenvolvimento de vacinas (GONÇALES, 2007). A ORF3 é a menor região e sua função ainda não encontra-se definida (PARANÁ e SCHINONI, 2002).

3.2.3. ASPECTOS CLÍNICOS

Após a entrada do VHE no hospedeiro, habitualmente por via oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados, este atinge o fígado por mecanismos até agora desconhecidos. Sabe-se, porém, que o VHE se replica no citoplasma dos hepatócitos (KRAWCZYNSKI, 1993).

A infecção pelo VHE, como a hepatite por vírus A (VHA), não evolui para a forma crônica, apresentando, na maioria das vezes, um curso benigno, embora tenham sido descritos casos com evolução fulminante (NANDA *et al.*, 1994). Os aspectos clínicos da VHE são típicos da hepatite aguda. O período de incubação do VHE varia de 15 a 50 dias. A fase pré-ictérica varia de 1 a 10 dias (média de 3 a 4 dias) e sintomas gastrointestinais como dor epigástrica, náuseas e vômitos têm sido freqüentemente relatados (ZHUANG *et al.*, 1991). Infecções subclínicas podem acontecer, porém a extensão e a freqüência destas não são bem conhecidas. Nos casos sem complicação, em um mês há remissão completa dos sintomas. A presença de febre ocorre em metade dos pacientes

infectados pelo VHE, e dois terços destes também apresentam artralgias. A icterícia é observada na maioria dos pacientes, bem como colúria, prurido, hipocolia fecal e hepatomegalia. A VHE, assim como acontece com a VHA, nunca progride para a cronicidade, porém pode produzir hepatite fulminante e óbitos em cerca de 20% das mulheres grávidas que se infectam com o VHE, particularmente aquelas no terceiro trimestre e gestação.

3.2.4. DIAGNÓSTICO

Os primeiros métodos utilizados para o diagnóstico de infecção pelo VHE foram a imunoeletromicroscopia (IEM), e os ensaios de bloqueio de anticorpos fluorescentes; porém estes métodos mostraram-se trabalhosos e com baixa sensibilidade. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método muito sensível e específico que pode detectar o RNA viral na bile, fezes, sangue e no fígado; porém é de alto custo o que dificulta sua utilização rotineira. O ensaio imunoenzimático (EIA) é o método mais utilizado devido à sua padronização, à facilidade de execução e por permitir a detecção de anticorpos das classes IgM e IgG (GONÇALES, 2007).

O diagnóstico sorológico da infecção pelo VHE se faz através da determinação do marcador anti-VHE (IgG e IgM). O anticorpo IgM encontra-se presente apenas na fase aguda da doença, constituindo-se no exame sorológico de escolha para o diagnóstico da hepatite aguda E. O anticorpo anti-VHE IgG mostrou-se neutralizante e permanece como memória imunológica após a cura (PARANA & SCHINONI, 2002).

Anticorpos IgM anti-VHE têm sido detectados em 95% dos pacientes com infecção recente, cerca de 4 dias após o início dos sintomas. Os títulos de IgM anti-VHE estão elevados durante o pico de transaminases no soro, e tornam-se indetectáveis dentro de quatro a cinco meses após o início da infecção.

Anticorpos anti-VHE IgG são encontrados desde o início da infecção, com pico entre 30 a 40 dias após a fase aguda da doença, e podem persistir por oito a 14 anos; porém tendem a baixar com o passar do tempo (GONÇALES, 2007).

O VHE-RNA pode ser detectado no soro ou nas fezes dos pacientes, onde a detecção dar-se-á no início do período do estado ou na fase prodrômica respectivamente. O estudo do VHE-RNA por PCR pode ser utilizado como método de diagnóstico rápido em epidemias, pois permite controlar a infecção dentro de grupos, impedindo sua disseminação (PARANA & SCHINONI, 2002).

3.2.5. EPIDEMIOLOGIA

O VHE é conhecido como importante agente causador de surtos epidêmicos, acometendo um grande número de pessoas. Este agente viral seria transmitido por água contaminada principalmente durante a época de grandes chuvas e inundações (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

Em áreas endêmicas, estudos soropidemiológicos têm demonstrado que anticorpos anti-VHE em populações normais parecem ser inespecificamente baixos. Uma presença baixa mais constante de anticorpos anti-VHE tem sido também observada em populações normais

em áreas não endêmicas e em alguns grupos de risco, como: usuários de drogas injetáveis, pacientes de hemodiálises, doadores de sangue rejeitados e profissionais da área da saúde (TRINTA *et al*, 2001).

Identificou-se o VHE em porcos, ratos e galinhas, sugerindo que este vírus mantém-se como zoonose, com amplas possibilidades de disseminação ambiental (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

Baixas condições de higiene e o consumo de frutos do mar crus parecem importante na transmissão da doença. Aparentemente, a transmissão do VHE necessita de grandes inoculo, o que dificulta a sua transmissão de pessoa a pessoa, contrariamente ao que acontece com o VHA (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

Há também evidências de transmissão do VHE por via parenteral, entretanto, esta deve ser considerada mais rara devido ao curto período de viremia (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

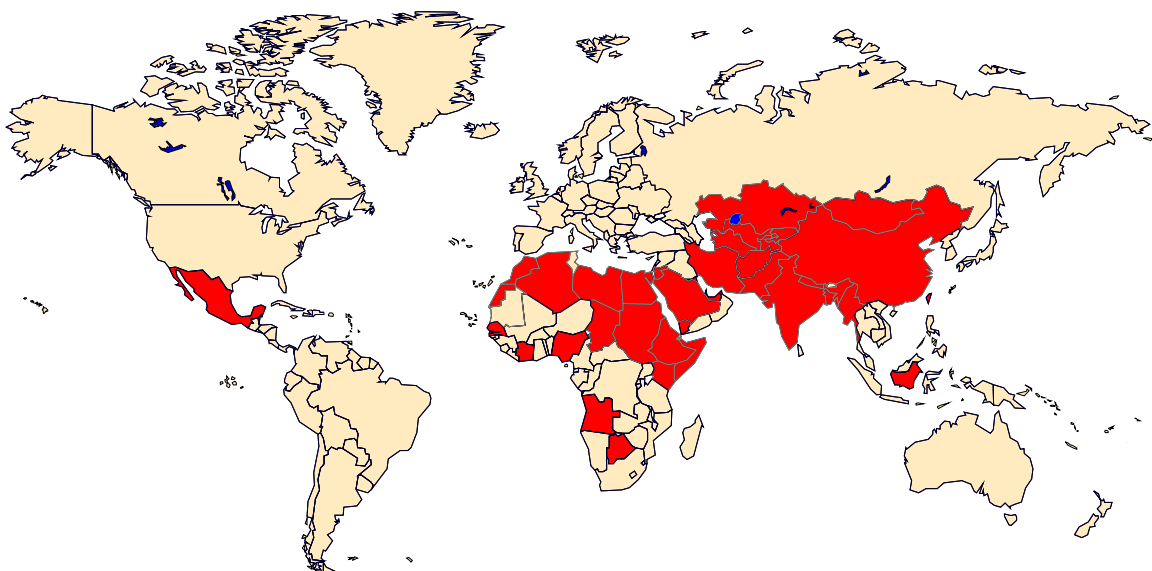


Figura 5: Distribuição Geográfica do vírus da Hepatite E

Fonte: <http://www.cdc.gov/>

3.2.6. PREVENÇÃO E CONTROLE

Melhorias na condição de vida, acesso a água tratada e esgotamento sanitário constituem as medidas ideais para prevenir a hepatite E. O consumo de frutos do mar crus deve ser evitado, sobretudo em áreas carentes em saneamento básico, assim como em áreas portuárias (PARANA & SCHINONI, 2002).

A administração de imunoglobulina sérica para gestantes durante um surto mostrou a redução do número de novas infecções, embora o número de casos clínicos não se tenha alterado (KHRUOO & DAR, 1992).

Atualmente, estudos experimentais têm sido desenvolvidos utilizando VHE de suínos para a produção de vacinas. Isso porque apresentam uma reação imunológica cruzada com anticorpos contra proteínas do capsídeo do VHE humano, pois esta poderia induzir à formação de anticorpos protetores contra o VHE inoculado (GONÇALES, 2007).

Pelo fato de o anticorpo anti-VHE neutralizar todos os genótipos virais, o desenvolvimento de uma vacina de ampla utilização parece viável. Ela encontraria indicação no caso dos viajantes que se dirigem a áreas endêmicas e, naturalmente, em gestantes (PARANA & SCHINONI, 2002).

IV. MÉTODOS

4.1. DESCRIÇÃO DA REGIÃO ESTUDADA

O município de Santos está localizado na porção central do litoral do Estado de São Paulo, fazendo parte de uma microrregião conhecida por Baixada Santista. O município limita-se ao Norte com Salesópolis, Biritiba-Mirim, Mogi das Cruzes e Santo André; à Oeste com Cubatão e São Vicente; à Leste com Bertioga; ao Sul com a Ilha de Santo Amaro (Guarujá) e o Oceano Atlântico. Santos encontra-se entre 23° 57' 18" de latitude Sul e 46° 18' 42" de longitude Oeste de Greenwich.

A localização de Santos, sob o Trópico de Capricórnio, a presença do Oceano Atlântico e a proximidade da Serra do Mar caracterizam o clima da região como quente e úmido. Esta situação geográfica justifica a distribuição das chuvas, alcançando média anual de 2.540 mm. A maior quantidade de chuva cai nos meses do verão, de janeiro a março, com um máximo em fevereiro de 301 mm; no mês de agosto ocorre o menor índice de chuvas, quando o índice pluviométrico pode chegar a 90 mm. A temperatura média anual é superior a 22°C, variando com as quatro estações do ano, com média no verão de 25°C, primavera e outono de 20°C e inverno de 18°C. Outra característica importante da região é a grande umidade relativa do ar, com média anual de 75%.

O Município de Santos apresenta duas áreas distintas; uma porção de menor extensão onde se localiza o maior contingente populacional, é a porção insular ou ilha de Santos com uma extensão de 39,40 Km²; a outra porção, praticamente inabitada, é a parte continental com área de 231,60

Km². A extensão total é de 271,00 Km². A população segundo o último censo demográfico de 2006 (IBGE) é de 418.375 habitantes.

A cidade de Santos, onde foi realizado o presente trabalho, apresenta características locais relacionadas à concentração populacional, nível sócio-econômico, bem como algumas características geográficas que permitem dividi-la em quatro áreas distintas, como mostra a Figura 6: Zona Noroeste, em que predomina uma população de baixa renda, associada a moradia, em grande parte, em região de manguezais (Palafitas), sem saneamento básico; Módulo dos Morros, onde também predomina população de baixa renda, vivendo em áreas de encostas com constantes deslizamentos, em grande parte sem saneamento básico; Módulo Orla, corresponde à região das praias, em que vive o maior número de habitantes, com saneamento básico em praticamente toda sua área e uma população com melhor poder aquisitivo, cuja renda média ultrapassa 10 salários mínimos; e o Módulo Centro, região caracterizada por uma população vivendo em sua maioria em cortiços; apesar de disporem de saneamento básico apresentam baixa condição de higiene e renda média mensal de 2 salários mínimos. Estas regiões já apresentam esta divisão local, idealizada pelo serviço de Epidemiologia da Secretaria de Higiene e Saúde do Município de Santos e usada para fins de Vigilância Epidemiológica.

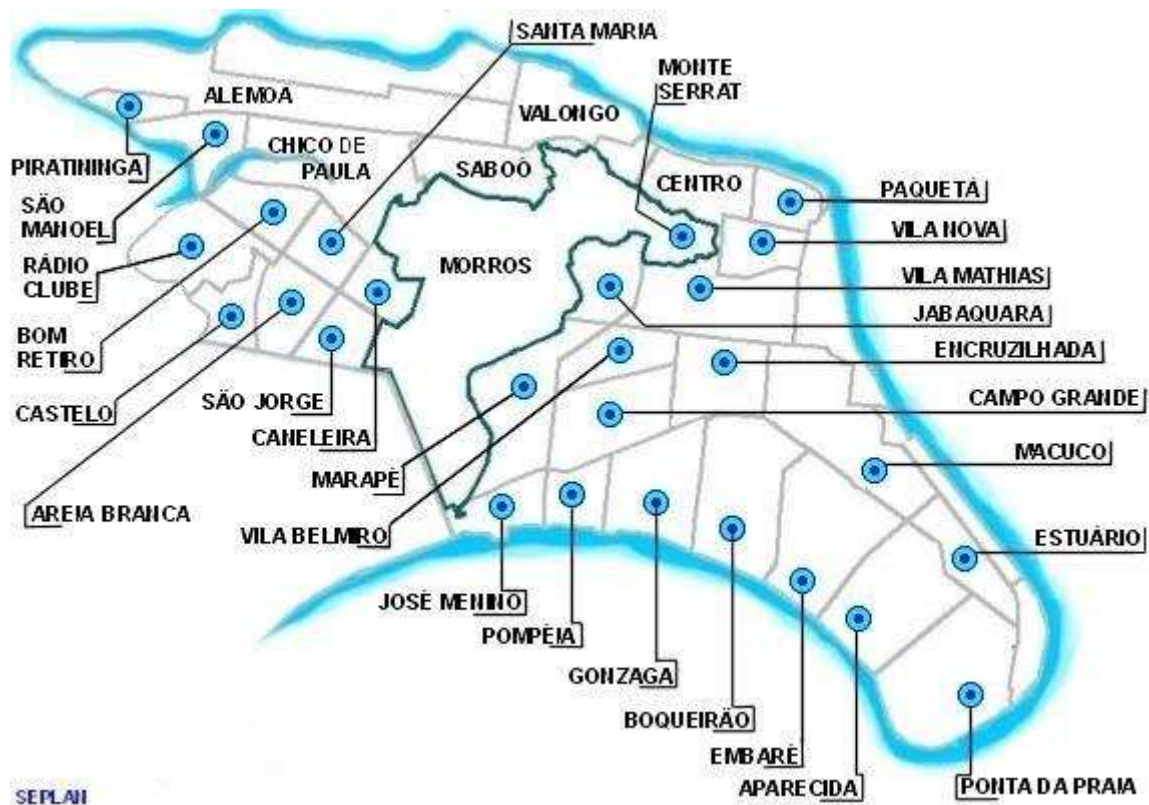


Figura 6: Distribuição de bairros da cidade de Santos – SP.

Fonte: Secretaria de Planejamento da cidade de Santos – SP.

4.2. AMOSTRAGEM

A pesquisa é do tipo observacional, de corte transversal, realizado em estudantes de 4 a 15 anos de idade matriculados na rede municipal de ensino da cidade de Santos, SP, Brasil.

Dados do IBGE revelam que a população estimada de Santos é de 418.375 habitantes, e que no ano de 2006, 49.595 matrículas foram realizadas no ensino fundamental no município de Santos, sendo 11.255 em escola pública estadual, 17.008 em escola privada e 21.332 em escola municipal. O município de Santos conta com 169 escolas de ensino

fundamental, destas, 23 são escolas públicas estaduais, 92 privadas e 54 municipais.

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se em um estudo de soroprevalência das Hepatites Virais, previamente realizado por amostragem no município de São Paulo, por Focaccia em 1997, no qual VHAia 36% de hepatite A entre crianças menores de 15 anos. A partir destes valores, considerando-se a quantidade e distribuição dos escolares de 4 a 15 anos, matriculados nas escolas municipais de Santos e admitindo-se um erro de estimativa em torno de 10%, para $\alpha = 0,05$, calculou-se em 362 crianças a amostra necessária de acordo com técnica preconizada pela Organização Mundial de Saúde e referida por BARROS & VICTORA, 1991. Seqüencialmente foi realizada distribuição aleatória e randomizada por sorteio entre os alunos de 4 a 15 anos de idade das diferentes escolas do município.

Definida a amostra, cada escola foi visitada para apresentação detalhada do projeto aos diretores e professores de cada unidade de ensino. A partir de então, foi realizada uma reunião com os pais ou responsáveis legais de cada estudante selecionado para o estudo, para apresentação do projeto e respectiva anuência por consentimento livre e esclarecido. Nesta ocasião, foi aplicado questionário de fatores sócio-econômicos e epidemiológicos aos pais ou responsáveis que concordaram com a participação do estudante na pesquisa, com a data e hora para a realização da coleta de alíquotas de 5 ml de sangue dos estudantes na própria escola.

Todo o material biológico foi coletado e analisado por funcionários do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Católica de Santos (UnisantosLab), onde foram efetuadas as pesquisas de anticorpos anti-VHA e anti-VHE.

Os casos positivos diagnosticados foram orientados e encaminhados às Unidades Básicas de Saúde do Município.

Os dados coletados foram analisados estatisticamente com o auxílio do software EPI INFO, e os resultados obtidos foram divulgados aos Órgãos Municipais envolvidos diretamente com a pesquisa.

4.3. TESTES SOROLÓGICOS

Todas as amostras foram testadas para a detecção do marcador Anti-VHA e Anti-VHE, através de ensaio imunoenzimático de ligação fluorescente – ELFA SYSTEM (ELISA), utilizando-se de reagentes comerciais (Hepanostika, Biomérieux). Este teste é baseado no princípio da inibição do “sanduíche”. Em câmaras da microplaca recobertas com anticorpos humanos anti-VHA e anti-VHE (fase sólida), foram acrescentados os soros teste e controles (positivo e negativo) juntamente com o antígeno (VHA e VHE tratado por formaldeído). Na presença do anti-VHA e do anti-VHE na amostra, este competirá com os anticorpos da fase sólida para se ligar ao antígeno. Após lavagem, acrescentou-se o conjugado (anti-VHA e anti-VHE marcado com peroxidase). Após incubação, a placa foi lavada, e adicionou-se substrato enzimático (peróxido de hidrogênio) e cromógeno (terametilbenzidina). Após nova incubação, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico 1N. As amostras que apresentam anti-VHA e anti-VHE, se ligam ao vírus inativado, inibindo assim a formação de cor. Já nas amostras negativas, houve a ligação do vírus à fase sólida promovendo degradação enzimática após adição do substrato/cromógeno, que resultou na formação de cor.

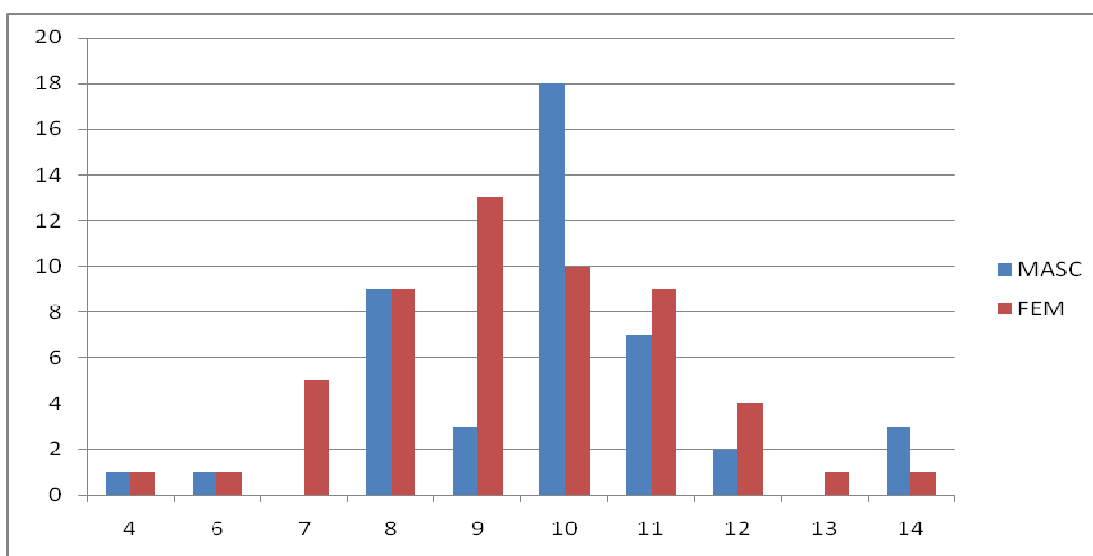
Conforme instrução do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450 nm. Foram consideradas positivas as amostras que apresentaram absorvância menor ou igual ao valor do cut-off, sendo este obtido através da média das absorvâncias dos controles positivos e negativos multiplicado por 0,5. As amostras fracamente reagentes ou negativas, cujas absorvâncias eram próximas ao valor do cut-off em aproximadamente 10% (zona cinza), foram retestadas para confirmação dos resultados.

V. RESULTADOS

Participaram da pesquisa 170 alunos de 15 escolas no Município de Santos, cujos responsáveis consentiram na participação dos mesmos. Porém foi obtido um total de 100 amostras de sangue, sendo que 2 amostras destas foram excluídas por apresentarem problemas na coleta. Das 98 amostras, 81 foram submetidas às análises para VHA e 85 para VHE, e excluídas 17 e 13 amostras respectivamente por serem insuficientes.

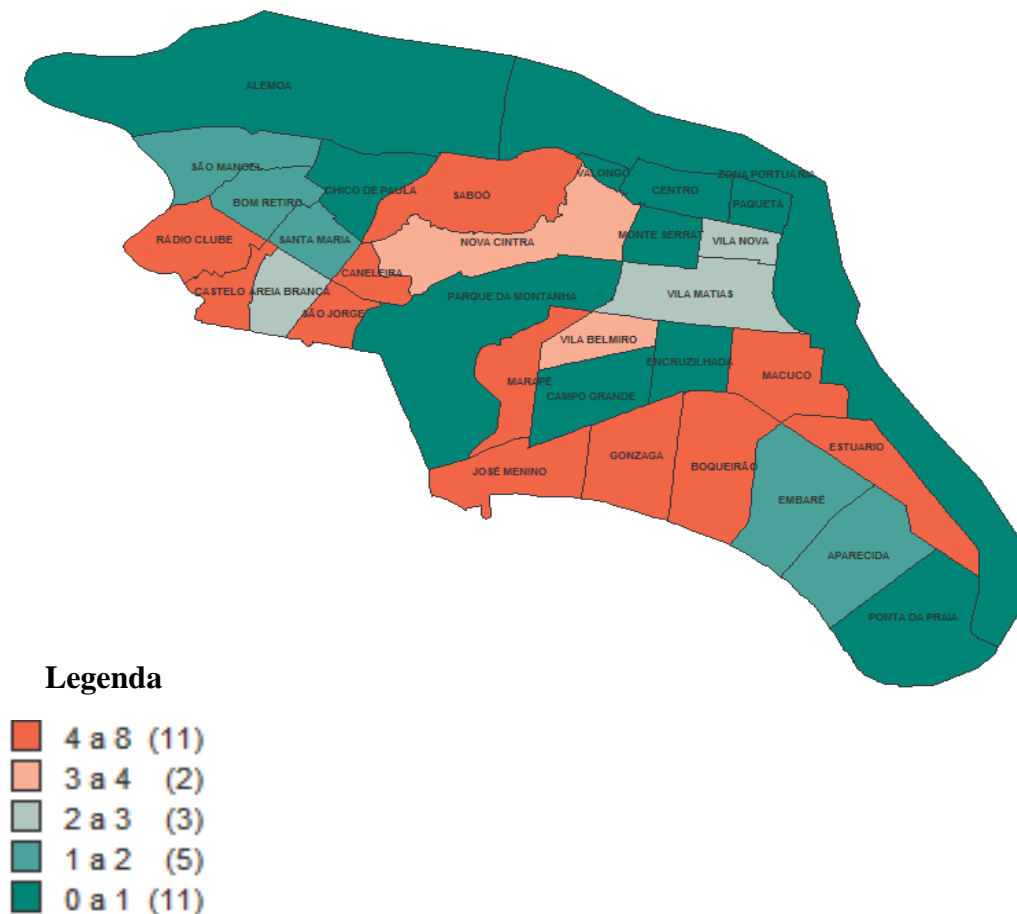
A Figura 7 indica a frequência de participantes por idade entre 4 e 14 anos de idade e mostra o maior número de alunos entre 7 a 11 anos de idade, onde não há uma diferença significativa entre sexos com exceção entre os alunos de 9, onde prevalece o sexo feminino, e 10 anos, onde prevalece o masculino.

Figura 7. Frequência de idade entre escolares do ensino fundamental da rede municipal de ensino de Santos, novembro de 2008 – março de 2009.



O mapa 1 indica a frequência de coletas realizadas por bairro de residência dos estudantes. Foram analisadas amostras de sangue dos estudantes que residem nos seguintes bairros de Santos: Aparecida (2); Areia Branca (2); Bom Retiro (1); Boqueirão (6); Caneleira (6), Embaré (1); Encruzilhada (3); Estuário (6); Gonzaga (9); Jardim Castelo (5); Jardim Santa Maria (1); Jardim São Manoel (1); José Menino (5); Macuco (9); Marapé (7); Morro da Penha (2); Morro do São Bento (1); Rádio Clube (4); Saboó (4); Vila Belmiro (5), Vila Mathias (5); Vila Nova (2); Vila São Jorge (5).

Mapa 1. Frequência de coletas de sorologia para pesquisa de anticorpos anti-VHA (IgG), anti-VHE (IgE) em escolares da rede municipal de Santos, segundo bairro de residência, novembro de 2008 – março de 2009.



A tabela 1 mostra a soroprevalência de VHA e indica 21% de positividade e 79% de negativos na população pesquisada.

Tabela 1: Soroprevalência de VHA entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP

HVA	Frequência	%	IC 95%
NEGATIVO	64	79	68,5 - 87,3
POSITIVO	17	21	12,7 - 31,5
Total	81	100	

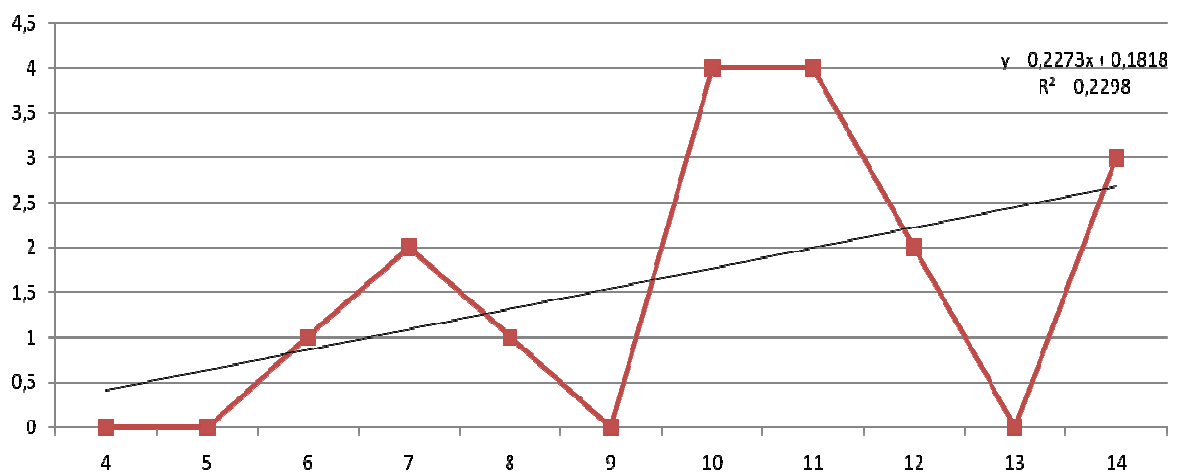
A tabela 2 indica uma frequência de 1,2% de positividade e 98,8% de negativos para a Hepatite por Vírus E.

Tabela 2: Soroprevalência de VHE entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP

HVE	Frequência	%	IC 95%
NEGATIVO	84	98,8	93,6 - 100
POSITIVO	1	1,2	0 - 6,4
Total	85	100,0	

Na figura 8, em um gráfico de regressão linear, que embora haja uma prevalência diferente entre as idades, evidencia uma tendência de crescimento da infecção de acordo com a idade.

Figura 8: Soroprevalência de VHA estratificada por idade entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP



A tabela 3 mostra que na faixa entre 10 a 15 anos de idade a HVA é mais prevalente (28,9%) comparado a faixa de 4 a 9 anos (11,1%).

Tabela 3: Soroprevalência de VHA estratificada por faixa etária entre os escolares da rede municipal de ensino de Santos – SP.

Idade (anos)	POSITIVO	%	IC (95%)	TOTAL
4 a 9	4	11,1	3,1 - 26,1	36
10 a 15	13	28,9	16,4 - 44,3	45

$P = 0,02$

Do total de 17 estudantes positivos para o vírus A, 37,50% das mães possuíam ensino fundamental completo, 18,8% ensino fundamental incompleto, 25% ensino médio completo, 12,50% ensino médio incompleto e 6,30% nunca estudaram. Para o único caso positivo para hepatite E o grau de escolaridade materna indicado foi o ensino médio completo (Tabela 4), porém este parâmetro não obteve significância no estudo.

Tabela 4: Soroprevalência de VHA e VHE por Nível de Escolaridade Materno*

Nível de escolaridade materna	HVA			HVE		
	Frequência	%	IC 95%	Frequência	%	IC 95%
Ensino fundamental completo	6	37,5	15,2 - 64,6	0	0	0 - 97,5
Ensino fundamental incompleto	3	18,8	4 - 45,6	0	0	0 - 97,5
Ensino médio completo	4	25	7,3 - 53,4	1	100	100 - 100
Ensino médio incompleto	2	12,5	1,6 - 38,3	0	0	0 - 97,5
Ensino superior completo	0	0	0 - 20,6	0	0	0 - 97,5
Ensino superior incompleto	0	0	0 - 20,6	0	0	0 - 97,5
Nunca estudou	1	6,3	0,2 - 30,2	0	0	0 - 97,5

*P ≠ N. S.

Em relação ao saneamento básico na residência dos estudantes sororeagentes para hepatite A, nota-se que 12 estudantes positivos e 56 negativos apresentavam rede de esgoto, e que entre os estudantes com ausência de saneamento básico, todos eram positivos para o vírus A (4 estudantes) (Tabela 5).

Tabela 5: Soroprevalência de VHA e VHE por destino do esgoto na residência do estudante

SANEAMENTO BÁSICO		
HVA	PRESENTE	AUSENTE
POSITIVO	12	4
NEGATIVO	56	0

Diferença de Risco % = 81,1 (IC95%) – 71,9 – 90,3

VI. DISCUSSÃO

A hepatite A é uma infecção com distribuição mundial. Embora estudos recentes apontem uma diminuição da prevalência global para esta infecção em vários países em desenvolvimento, alguns ainda apresentam elevada endemicidade devido às condições socioeconômicas e sanitárias desfavoráveis (TAPIA-CONYER *et al.* 1999, TANAKA 2000, BELL 2002, JACOBSEN & KOOPMAN 2004).

O vírus da hepatite E caracteriza-se por provocar epidemias, principalmente em países em desenvolvimento. No Brasil a possibilidade de ocorrência de surtos dar-se-á pelas grandes diferenças sociais e pelas precárias condições de higiene em muitas regiões do país (BORTOLIERO *et al.*, 2006).

As crianças estudadas neste trabalho constituem do ponto de vista estatístico, uma amostra representativa e randomizada da população do município de Santos, na faixa etária de 4 a 15 anos. Assim, o presente estudo representa um aprofundamento no conhecimento da distribuição destas doenças em Santos, considerando-se não só o tamanho da amostra, como também sua distribuição nas diferentes áreas da cidade, levando em conta condições de habitação e nível sócio-econômico destas crianças.

Este estudo constituiu a primeira investigação soropidemiológica visando conhecer a prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em estudantes da rede municipal de ensino do município de Santos – SP, estabelecendo, assim, a situação de base para avaliações futuras de medidas de controle e prevenção desta infecção.

De 362 crianças previstas inicialmente foram coletadas no total 100 amostras, pois obtivemos um grande número de recusas por parte dos responsáveis bem como dos diretores das escolas, que foram contrários à realização das coletas de sangue nas crianças.

Com o intuito de conhecer o padrão de positividade para os vírus das hepatites A e E no município de Santos, procedemos pela sorteio das escolas de modo a contemplar todos os bairros da cidade.

A soroprevalência para o marcador anti-VHA total encontrada na população estudada foi de 21% e 1,2% para o marcador anti-VHE. Índices superiores aos do presente estudo foram mostrados na população de escolares do Município da Amazônia Matogrossense, com 86,4% de positividade para o marcador anti-VHA e 4,5% para o anti-VHE (ASSIS *et al.*, 2002). No estudo da comunidade de Manguinhos no Município do Rio de Janeiro, também foram encontradas soroprevalências superiores, onde 42,6% das crianças com menos de 10 anos de idade foram positivas para o vírus da hepatite A e 2,4% para o da hepatite E (SANTOS *et al.*, 2002).

Em populações urbanas com melhores índices de desenvolvimento como na cidade do Rio de Janeiro, a prevalência global para a Hepatite A encontrada foi de 32,1% (VITRAL *et al.*, 1998) e em Duque de Caxias, RJ, de 39% (ALMEIDA *et al.*, 2002). Na cidade de São Paulo, uma prevalência de 66,59% foi observada na população geral (FOCCACIA *et al.*, 1998). Na Região Sul, em Porto Alegre, os índices verificados foram de 55,7% (CLEMENS *et al.*, 2000); 11% e 51% em grupos com alto e baixo nível socioeconômicos, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 1996). Esses índices foram superiores ao do presente estudo, visto que as Regiões Sudeste e Sul são consideradas de endemicidade intermediária (CLEMENS *et al.*, 2000; VITRAL *et al.*, 2006); com exceção do estudo de FERREIRA

et al. (1996) que encontrou um índice semelhante em grupos com alto nível socioeconômico.

Com relação ao nível socioeconômico, estudos têm mostrado correlação entre baixo nível socioeconômico e positividade para o marcador anti-VHA (PANNUTI *et al.*, 1985; FERREIRA *et al.*, 1996; HIDALGO, 1999; ZAGO-GOMES *et al.*, 2005).

No presente estudo verificou-se que a maior frequência de positivos para o VHA foi encontrada entre moradores dos bairros de menor nível socioeconômico, entre eles Caneleira, Jardim São Manoel, Jóquei Clube, Morro do São Bento, Radio Clube, Saboó, Vila Mathias e Vila Nova; bairros estes localizados nos módulos Zona Noroeste, Morros e Centro, onde predominam condições precárias de moradia e higiene. Porém, foram encontrados 12,5% de positivos para o VHA no bairro Boqueirão, módulo Orla, onde predomina uma população de poder aquisitivo maior e com presença de saneamento básico. Nesta mesma área, foi encontrado o único caso positivo para o VHE. Estes dados podem indicar higiene pessoal comprometida ou ainda contato prévio com crianças infectadas residentes em áreas críticas, ou ainda no caso da hepatite E, viagens a localidades onde a soroprevalência da doença é mais frequente.

Em nosso estudo, observamos que com relação ao saneamento básico, 12 estudantes positivos para o HVA e 56 negativos possuíam saneamento básico em suas residências, e que todos os estudantes que não possuíam rede de esgoto eram positivos; comprovando assim que estes indivíduos têm maior susceptibilidade de contrair a doença em relação aos estudantes com saneamento presente em suas residências.

Ao analisar os padrões de endemicidade para a infecção pelo VHA de acordo com a idade, observaram-se curvas ascendentes compatíveis com

o padrão de endemicidade alta e intermediária (BELL, 2002; JACOBSEN & KOOPMAN, 2004). Em São Paulo, a positividade foi de 12,1% na faixa etária de 2 a 4 anos e de 97,9% na faixa etária acima de 60 anos (FOCCACIA *et al.*, 1998). Ao comparar estes resultados com outros no Brasil, uma ascendência significativa foi notada em estudantes de uma escola pública do Rio de Janeiro, cuja prevalência na primeira década de vida foi de 40,8%, elevando-se para 75% em indivíduos até 18 anos (VILLAR *et al.*, 2002). O mesmo foi observado por Santos *et al.* (2002), em um estudo realizado na comunidade de Manginhos, com índice de 57,4% na faixa etária de 1 a 10 anos, aumentando para 95,2% nos indivíduos acima de 60 anos. Em Macaé, Rio de Janeiro, GAZE *et al.* (2002) mostraram esta tendência de aumento com a idade, sendo que nas crianças entre 1 e 10 anos, a soroprevalência foi de 65,6%, e de 96,2% nos maiores de 40 anos, assim como ALMEIDA *et al.* (2006), em moradores do povoado de Cavunge, Bahia, com aumento de 15,9% na faixa etária de 0-4 anos, para 95,5% na faixa etária de 21-30 anos, alcançando 100% naqueles com idade acima de 70 anos. FOCCACIA *et al.* (1998), em sua tese de livre docência, em estudo realizado na cidade de São Paulo, relatou prevalência de 28% em crianças menores de 10 anos, cerca de 35% entre 10 e 14 anos, 56% entre 15 e 17 anos, 65% entre 18 e 29 anos e índices superiores a 95% apenas nos indivíduos com mais de 50 anos de idade. Todos esses estudos evidenciaram uma forte relação entre o aumento na positividade para o marcador anti-VHA total com relação à idade, o que corrobora os resultados encontrados no presente estudo, tal como é esperado em doenças infecciosas dependentes de exposição ambiental. A prevalência por faixa etária mostrou que é entre 10 e 15 anos de idade que a doença é mais freqüente (28,9%), com relação a faixa de 4 a 9 anos (11,1%). XIMENES *et al.* (2008) relata em seu estudo que 18,5% das

crianças entre 5 a 9 anos da região Sul do Brasil apresentam positividade para o VHA e 20,2% nesta mesma faixa etária para a região Sudeste.

A prevalência de VHA do presente estudo indica que os resultados são favoráveis, comparando aos resultados mundiais como nos Estados Unidos da América onde a prevalência encontrada foi de 42% concentradas nas comunidades carentes, como imigrantes hispânicos (70%) e afrodescendentes (48%) (CONCEIÇÃO & FOCACCIA, 1997).

Os achados de maior ocorrência da VHA estão relacionados certamente a características epidemiológicas da infecção, especialmente onde a educação sanitária é deficitária.

A hepatite E constitui umas das antigas chamadas hepatites Não-A, Não-B de transmissão primariamente entérica. A epidemiologia ainda não está totalmente esclarecida. Sabe-se que a infecção ocorre em epidemias, tendo sido já descritas em países subdesenvolvidos da Ásia, África, Oriente Médio e América Central, que atingiram milhares de pessoas por transmissão hídrica. Atualmente há descrições de casos esporádicos com evolução para cura e de casos fatais em gestantes cuja infecção evoluiu para formas agudas graves (BRADLEY, 1990; KRAWCZYSKI, 1993).

O presente estudo indica que a prevalência de VHE na cidade de Santos é semelhante aos resultados encontrados por FOCACCIA *et al.* (1998), onde foi encontrado cerca de 1% em crianças até 10 anos de idade na cidade de São Paulo.

Em áreas endêmicas, em países desenvolvidos têm-se detectado apenas casos esporádicos especialmente de viajantes a áreas de maior endemicidade; e em países subdesenvolvidos têm sido descritas epidemias mais prolongadas com incidência em estações chuvosas. Cabe relatar que

em países subdesenvolvidos como no Brasil, o comportamento epidemiológico ainda não foi adequadamente estudado. O que se conhece é que a infecção não se transmite facilmente de pessoa a pessoa; parece existir grupos de risco principalmente entre usuários de drogas ilícitas, funcionários da área da saúde, pacientes em hemodiálise, pacientes positivos para hepatites B e C e gestantes. Neste último grupo foi demonstrada altas taxas de morbi-mortalidade para as mães e os recém-nascidos.

VII. CONCLUSÃO

A prevalência da infecção pelo vírus da Hepatite A foi de 21%, entre estudantes entre 4 e 15 anos de idade das escolas da rede municipal de ensino da cidade de Santos, em São Paulo. Observou-se que a prevalência da infecção pelo vírus da Hepatite A em crianças tem uma tendência de crescimento com a idade.

Foi significativamente mais elevada a prevalência de Hepatite A nas crianças matriculadas nas regiões Noroeste, Central e Morros no município de Santos, onde predominam condições precárias de moradia e higiene.

Com relação ao saneamento básico podemos notar que o risco de se adquirir a doença é mais freqüente entre os estudantes com ausência de esgotamento sanitário do que os indivíduos que o possuem.

A prevalência da infecção pelo vírus da Hepatite E foi de 1,2%, entre estudantes entre 4 e 15 anos de idade das escolas da rede municipal de ensino da cidade de Santos, em São Paulo, o que pode indicar higiene pessoal comprometida ou ainda contato prévio com crianças infectadas residentes em áreas críticas, ou viagens a localidades onde a soroprevalência da doença é mais freqüente.

Considerando os resultados deste estudo, ressaltamos que há a necessidade de implantação de medidas de prevenção e controle desta infecção, principalmente educação em saúde. Enfatizando que, com essas medidas, deve-se também planejar estratégias futuras de vacinação, inclusão da imunização contra Hepatite Viral A no calendário vacinal, aprimoramento no sistema de notificação das Hepatites A e E e elaboração de protocolos de

estudo visando obter novos dados de prevalência das Hepatites A e E na Baixada Santista.

VIII. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA D, TAVARES-NETO J, QUEIROZ-ANDRADE M, DIAS C, RIBEIRO T, SILVA F, SILVA-ARAUJO J, TATSCH F, PARANA R. Sociodemographical aspects of seroprevalence of hepatitis A virus in the settlement of Cavunge, a semi-arid region of Bahia State. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(1):76-8, 2006.
- 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* 96(6):605-10, 2002.
- ALTER M.J., MAST E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 23(3): 437-55, 1994.
- ANDRÉ F.E., D'HONDT E., DELEM A., SAFARY A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 10 Suppl. 1:S160-8, 1992.
- ASSIS S.B., SOUTO F.D.S., FONTES C.J.F., GASPAR A.M.C. Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e em escolares de município da Amazônia Matogrossense. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 35: 155-158, 2002.
- BARRET P.N., MEYER H., WATCHTEL I., EIBL J., DORNER F. Determination of the inactivation kinetics of hepatitis A virus in human plasma products using a simple TCID₅₀ assay. *J. Med. Virol.* 49(1): 1-6, 1996.
- BELL BP 2002. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. CDC. Disponível em

http://www.cdc.gov/Ncidod/diseases/hepatitis/a/global_hepA_epi.pdf

Acesso em 10 de julho de 2008.

BENEDUCE F., CIERVO A., MORACE G. Site-directed mutagenesis of hepatitis A virus protein #A: effects on membrane interaction. *Biochim. Biophys Acta.* 1326(1): 157-65, 1997.

BLUMER G., Infectious jaundice in the United States. *JAMA* 81: 353-358, 1923.

BORTOLIERO A.L., BONAMETTI A.M., MORIMOTO H.K. MATSUO T., REICHE E.M.V. Seroprevalence for Hepatitis E virus (VHE) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 48(2):87-92, 2006.

BRADLEY D.W. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull*, 46: 442-61, 1990.

BRADLEY D.W., KRAWCZYNSKI K, COOK E H Jr *et al.* Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27-34 nm virus like particles. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1987; 84:6277-6281.

CARNEIRO DE M.M. Hepatite Viral. In: *Gastroenterologia Clinica*. Quina MG (ed.). Lisboa, Portugal: Lidel 2000; 564-77.

CARNEIRO DE M.M., MARINHO R.T. Hepatite E: Epidemiologia. In: FOCCACIA R. *Tratado de Hepatites Virais*. 2ª. Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2007; 73-75.

CDC 2005. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Voted to approve the following recommendations – October 2005. Disponível em: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_recgs/hepA_child.pdf. Acessado em 20 de junho de 2008.

- CDC 2006a. Hepatitis A vaccine. Disponível em: [HTTP://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-hep-a.pdf](http://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-hep-a.pdf). Acessado em 28 de março de 2008.
- CDC 2006b. Hepatitis Surveillance. Report number 61, setembro 2006. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/PDFs/hep_surveillance_61.pdf. Acessado em 28 de março de 2008.
- CLEMENS SA, DA FONSECA JC, AZEVEDO T, CAVALCANTI A, SILVEIRA TR, CASTILHO MC, CLEMENS R. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 33(1):1-10, 2000.
- CONCEIÇÃO O. J. & FOCCACIA R. Hepatite A. In: Veronesi R. & Focaccia R. Ed. Atheneu. 297-299; 1997.
- CONCEIÇÃO O. J. G., SICILIANO R. F. Hepatite A: Patogenia e Diagnóstico. IN FOCCACCIA R. Tratado de Hepatites Virais 2ª. Edição. São Paulo: Editora Atheneu. 85-87; 2007.
- CRAIG A.S., SCHAFFNER W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N. Engl. J. Med.* 350(5): 476-81, 2004.
- CUTHBERT J.A., Hepatitis A: old and news. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 38-58, 2001.
- DIENSTAG J.L., FEINSTONE S.M., PURCELL R.H., HOOFNAGLE J.H., BARKER L.F., LONDON W.T., POPPER H., PETERSON J.M., KAPIKIAN A.Z. Experimental infection of chimpanzees with hepatitis A virus. *J. Infect. Dis.* 132(5):532-45, 1975.
- FEINSTONE S.M., KAPIKIAN A.Z., PURCELL R.H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with

acute illness. *Science* 182(116):1026-8, 1973.

FERREIRA C.T., PEREIRA L.J., BARROS F.C. Serum epidemiology Hepatitis A virus in two socioeconomically distinct populations groups of Porto Alegre. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*. 15: 85-90, 1996.

FERREIRA C.T., SILVEIRA T.R.. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. Brás. Epidemiol.* 7(4): 473-87, 2004.

FERREIRA C.T., DA SILVEIRA T.R. Viral hepatitis prevention by immunization. *J. Pediatr. (Rio J)* 82(3 Suppl.): S55-66, 2006.

IORE A.E., WASLEY A., BELL B.P. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *M.M.W.R. Recomm. Rep.* 55(RR-7):1-23, 2006.

FISHMAN L.N., JONAS M.M., LAVINE J.E. Update on viral hepatitis in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 43(1): 57-74, 1996.

FOCCACIA R. Prevalência das hepatites virais A, B, C e E: estimativa de prevalência na população geral da cidade de São Paulo, medida por marcadores séricos, em amostragem populacional estratificada com sorteio aleatório e coleta domiciliar. Tese de Livre-docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1997.

FOCACCIA R., CONCEIÇÃO O.J.G., SETTE J.H., SABINO E., BASSIT L., NITRINI D.R., LOMAR A.V., LORENÇO R., SOUZA F.V., KIFFER C.R.V., SANTOS E.B., GONZALES M.P., SAÉZ-AQUEZAR A., RISCAL J.R., FISCHER D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2: 269-284, 1998.

- GASPAR A. M. C., VITRAL C. L. Hepatite A: Virologia Molecular. IN: Focaccia R. Tratado de Hepatites Virais. 2ª. Edição. Ed. Atheneu. São Paulo. 77-83; 2007.
- GAZE R, CARVALHO DM, WERNECK GL. Hepatitis A and B seroprevalence in Macae, Rio de Janeiro State, Brazil. Cad Saude Publica 18(5):1251-9, 2002.
- GONÇALES N. S. L. Hepatite E: Virologia Molecular, Epidemiologia, Patogênese, Imunodiagnóstico, Prevenção. In: FOCACCIA R. Tratado de Hepatites Virais. 2º edição. Atheneu São Paulo. 331-339; 2007.
- GRABOW W.O., GAUSS-MULLER V, PROZESKY O.W., DEINHARDT F. Inactivation of hepatitis A virus and indicator organisms in water by free chlorine residuals. Appl. Environ. Microbiol. 46(3): 619-24, 1983.
- HADLER S.C. Epidemiology of hepatitis A. In: HOLLINGER F.B., LEMON S.M. editors. Viral Hepatitis and Liver Disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1991; 14-20.
- VHAENS W.P.J. Infecious hepatitis in the Middle East: a clinical review of 200 cases seen in a military hospital. JAMA 126:17-23, 1944 apud Pereira F.E., Gonçalves C.S. Hepatitis A. Ver. Soc. Brás. Med. Trop. 36(3): 387-400, 2003.
- HIDALGO A. N. Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite A em escolares de Goiânia – Goiás. Dissertação de Mestrado: 70, 1999.
- HOLLINGER F.B., TICEHURST J.R. Hepatitis A virus. In: FIELDS B.N., KNIPE D.M., HOWLEY P.M. eds. Fields Virology. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott – Raven 735-782, 1996.
- JACOBSEN K.H., KOOPMAN J. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol. Infect. 132(6): 1005-22, 2004.

- KARAYIANNIS P., JOWETT T., ENTICOTT M. *et al.* Hepatitis A virus replication in tamarins and host immune response in relation to pathogenesis of liver cell damage. *J. Med. Virol.* 18:261-76,1986.
- KEMMER N.M., MISKOVSKY E.P. Hepatitis A. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14: 605-615, 2000.
- KHRUOO M. S., DAR M. Y. Hepatite E: Evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from na Indian source to prevent it. *Indian J. Gastroenterol.* 11: 113-116, 1992.
- KOFF R S.. Hepatitis A. *Lancet*; 341: 1643-49, 1998.
- KRAWCZYNSKI K. Hepatitis E. *Hepatology.* 17: 932-941, 1993.
- KREUZ W., KLARMANN D., AUERSWALD G., AUBERGER K., GURTLER L., RABENAU H., DOERR W.D. Absence of hepatitis A after treatment with pasteurized factor VIII concentrates in children with haemophilia A and von Willebrand disease. *Lancet* 341(8842): 446, 1993.
- KRUGMAN S, GILES J.P., HAMMOND J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA.* 200(5):365-73, 1967.
- LEMON S.M. Inactivated hepatitis A vaccines. *Jama* 171(17): 1363-4, 1994.
- LEMON S.M. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin. Chem.* 43(8 Pt2): 1494-9, 1997.
- LEMON S. M., LEONARD B. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. *J. Infect. Dis.* 148: 1033-39,1983.
- LEMON S. M., MARTIN A. Hepatitis A virus: Structure and molecular virology. IN: THOMAS H. C., LEMON S., ZUCKERMAN A. J. *Viral Hepatitis.* Blackwell Publishing. Fourth Edition. 79-91, 2006.

- MAC CALLUM F.O. Homologous serum jaundice. *Lancet* 2: 341-343, 1947, apud Hidalgo A. N. Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite A em escolares de Goiânia – Goiás. Dissertação de Mestrado: 70, 1999.
- MELNICK J. L. Properties and classification of hepatitis A vírus. *Vaccine* 10 Suppl. 1:S24-6, 1992.
- MIDTHUN K., ELLERBECK E., GERSHMAN K., CALANDRA G., KRAH D., MACCAUGHTRY M., NALIN D., PROVOST P. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J. Infect. Dis.* 163(4):735-9, 1991.
- MOYER L., WARWICK M., MAHONEY F.J. Prevention of hepatitis A virus infection. *Am. Fam. Physician* 54(1): 107-14, 1996.
- NANDA S.K., YALCINKAYA K., PANIGRAHI A. K. et al. etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. *J. Med. Virol.* 42: 133-137, 1994.
- OCHNIO J.J., PATRICK D., HO M., TALLING D.N., DOBSON S.R. Past infection with hepatitis A virus among Vancouver street youth, injection drug users and men who VHAe sex with men: implications for vaccination programs. *Cmaj.* 165(3): 293-7, 2001.
- ORTRIZ DE LEJARAZU R., AVELLON A., EIROS J.M. Microbiological diagnosis of viral hepatitis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 24(3): 194-204, 2006.
- PANNUTI CS, DE MENDONCA JS, CARVALHO MJ, OSELKA GW, AMATO NETO V. Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 27(3):162-4, 1985.

- PARANA R., SCHINONI M. I. Hepatite E. Rev. Soc. Bras. De Med. Tropical. 35(3): 247-253, 2002.
- PEREIRA F. E. L., GONÇALVES C. S. Hepatite A. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36 (3): 387-400, 2003.
- PROVOST P.J., HILLEMANN M.R. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160(2):213-21, 1979.
- PROVOST P.J., WOLANSKI B.S., MILLER W.J., ITTENSOHN O.L., MCALEER W.J., HILLEMANN M.R. Physical, chemical and morphologic dimensions of human hepatitis A virus strain CR326 (38578). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148(2): 532-9, 1975.
- PURCELL R.H., EMERSON S.U. Animal models of hepatitis A and E. Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR). Journal 42: 161-177, 2001.
- RACHOW A., GAUSS-MULLER V., PROBST C. Homogeneous hepatitis A virus particles. Proteolytic release of the assembly signal 2A from procapsids by factor Xa. J. Biol. Chem. 278(32): 29744-51, 2003.
- RESEGUE R., BRICKS L.F., RODRIGUES D. Hepatitis A – prevention and strategies. *Pediatrics (São Paulo)* 21(4): 308-321, 1999.
- REYES G. R., PURDY M.A., KIM J.P. ET AL., Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-1339.
- ROBERTSON B.H. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and non-human primate hepatitis A, B and the GB-related viruses. *Journal of Viral Hepatitis* 8: 233-242, 2001.
- SANTOS D. C. M., SOUTO F. J. D., SANTOS D. R. L., VITRAL C. L.,

GASPAR A. M. C. G. Seroepidemiological Markers of Enterically Transmitted Viral Hepatitis A and E in Individuals Living in a Community Located in the North Área of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 97(5): 637-640, 2002.

SPADA E., GENOVESE D., TOSTI M.E., MARIANO A., CUCCUINI M., PROIETTI L., GIULI C.D., LAVAGNA A., CRAPA G.E., MORACE G., TAFFON S., MELE A., REZZA G., RAPICETTA M. Na outbreak of hepatitis A vírus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. J. Hepatol., 2005.

SCHOLZ E., HEINRICY U., FLEMIG B. Acid stability of hepatitis A virus. J. Gen. Virol. 70 (Pt 9): 2481-5, 1989.

SEYMOUR I.J., APPLETON H. Foodborne viruses and fresh produce. J. Appl. Microbiol. 91(5): 759-73, 2001.

SHAW D.D., WHITEMAN D.C. et al., Hepatitis A outbreak among illicit drug users and their contacts in Queensland 1997. Med J Aust 1999; 170: 584-7.

SILVA P., VITRAL C. L., BARCELLOS C., KAWA H., GRACIE R., ROSA M. L. G. Hepatite A no Município do Rio de Janeiro, Brasil: padrão epidemiológico e associação das variáveis sócio-ambientais. Vinculando dados do SINAN aos do Censo Demográfico. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(7): 1553-1564, 2007.

SJOGREN M.H., HOKE C.H., BINN L.N., ECKELS K.H., DUBOIS D.R., LYDE L., TSUCHIDA A., OAKS S. JR., MARCHWICKI R., LEDNAR W. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. Ann. Intern. Med. 114(6):470-1, 1991.

STAPLETON J.T. Hepatitis A Virus. In: STEVEN SPECTOR; Editor. Viral

Hepatitis 1999. Totowa NJ: Humana Press 1999; 7-33.

STEFFEN R., KANE M.A. et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. JAMA. 1994; 272: 885-9.

TANAKA J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. Vaccine 18 Suppl 1:S57-60. 2000.

TAPIA-CONYER R, SANTOS JI, CAVALCANTI AM, URDANETA E, RIVERA L, MANTEROLA A, POTIN M, RUTTIMAN R, TANAKA KIDO J. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. Am J Trop Med Hyg 61(5):825-9. 1999.

TOTSUKA A., MORITSUGU Y. Hepatitis A virus proteins. Intervirology. 42(2-3): 63-8, 1999.

TRINTA K.S., LIBERTO M.I., DE PAULA V.S., YOSHIDA C.F., GASPAR A. M. Hepatitis E vírus infection in selected Brazilian population. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 96(1): 25-9, 2001.

VALDESPINO J.L. e col. Seroepidemiología de la hepatitis A em México. Salud pública de México. Vol. 49. Suplemento 3: S378-85, 2007.

VICTOR J.C., SURDINA T.Y., SULEIMENOVA S.Z., FAVOROV M.O., BELL B.P., MONTO A.S. Person-to-person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: implications for vaccination strategies. Am. J. Epidemiol. 163(3): 204-10, 2006.

VILLAR LM, ESTEVES DA COSTA MDO C, DE PAULA VS, GASPAR AM. Hepatitis a outbreak in a public school in Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 97(3):301-5, 2002.

VITRAL CL, GASPAR AM, SOUTO FJ. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002--a review. Mem Inst

Oswaldo Cruz 101(2):119-27, 2006.

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 93(1):1-5, 1998.

VOEGT H, Zur aetiologie der hepatitis epidêmica. Muench. Med. Wochenschr. 89: 76-79, 1942 apud Pereira F. E., Gonçalves C. S. Hepatitis A. Rev. Soc. Brás. Med. Trop. 36 (3): 387-400, 2003.

XIMENES R., MARTELLI C, MERCHAN-HAMANN E., MONTARROYOS U., BRAGA M., LIMA M., CARDOSO M., TURCHI M., COSTA M, ALENCAR L., MOREIRA R., FIGUEIREDO G., PEREIRA L. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. International Journal of Epidemiology 2008; 37: 852-861.

YAO G., Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In HOLLINGER F.B., LEMON S.M., MARGOLIS H.S. Editors. Virol Hepatitis and Liver Disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1991; 76-8.

YOKOSUKA O. Molecular biology of hepatitis A virus: significance of various substitutions in the hepatitis A virus genome. J. Gastroenterol. Hepatol. 15 Suppl: D91-7, 2000.

WASLEY A., FIORE A., BELL B.P. Hepatitis a in the era of vaccination. Epidemiol. Rev. 28: 101-11, 2006.

WERZBERGER A., MENSCH B., KUTER B., BROWN L., LEWIS J., SITRIN R., MILLER W., SHOUVAL D., WIENS B., CALANDRA G. A

controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N. Engl. J. Med. 327(7):453-7, 1992.

WHO. Hepatitis A. Disponível em:
www.who.int/crs/disease/hepatitis/whocdscsrredc2007/en/index2.html#5.
Acessado em 20 de Março de 2008, 2000.

ZAGO-GOMES M. P. STANTOLIN G.C., PERAZZIO S., AIKAWA K.H., GONÇALVES C.S., PEREIRA F.E. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38(4): 285-9, 2005.

ZHUANG H., CAO X.Y., LIU C. B. et al. Epidemiology of hepatitis E in China. Gastroenterol. Jpn. 3: 135-138, 1991.

ZUCKERMAN A. Viral hepatitis and liver disease. London: AR Liss, 1988.

ABSTRACT

Introduction: Viral hepatitis is a major public health problem throughout the world. The virus of hepatitis A and E are transmitted primarily by fecal-oral route and have a high prevalence in developing countries. Held in the city of Santos, in the period November 2008 to March 2009, a study of seroprevalence of hepatitis A and E in the municipal school education aged between 4 and 15 years.

Objective: To determine the frequency of anti-HAV and anti-HEV in elementary school students in municipal schools in the city of Santos, distributed proportionally between the different parts of the city, as well as epidemiological factors that may be a risk for infection these students. **Methods:** Of the 100 samples collected were analyzed 81 to 85 Hepatitis A and Hepatitis E, and discarded the samples insufficient.

Results: The prevalence of hepatitis A was 21% (CI 12.7% - 31.5%) and hepatitis E was 1.2% (CI 0.0% - 6.4%). The biggest positive for hepatitis A virus was found among residents of the neighborhoods of lower socioeconomic status, predominantly poor housing conditions and hygiene. Big hole in the neighborhood, Orla module, which there is a population of greater purchasing power and presence of sanitation; found the only case positive for LVH, which may indicate compromised personal hygiene, or previous contact with infected children living in areas critical or travel to locations where the prevalence of the disease is more frequent.

Conclusion: It was significantly higher prevalence of hepatitis A in children enrolled in the West Region, Central Hills and the city of Santos, predominantly poor housing conditions and hygiene. With regard to sanitation can be noted that the risk of acquiring the disease is more

frequent among students with lack of sanitation than the individuals who own it.

IX. ANEXOS

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

PREVALÊNCIA DE TOXOCARÍASE E HEPATITES VIRAIS

Prezado responsável,

Estamos realizando uma pesquisa com estudantes de escolas municipais de ensino fundamental de Santos, que busca mostrar a situação atual das hepatites A, B, C e E; toxocaríase e verminoses intestinais. Serão fornecidos exames de sangue (hemograma completo) e fezes gratuitamente, bem como tratamento específico caso seja necessário.

Para a realização desta pesquisa, o estudante sob sua responsabilidade foi sorteado.

Convidamos o (a) senhor (a) juntamente com o estudante para uma reunião de apresentação de nossa pesquisa, no dia ___/___/___; local: _____; onde solicitaremos sua autorização para a inclusão do estudante na pesquisa.

Integram diretamente o grupo de pesquisadores: Prof^o Dr. Marcos Montani Caseiro (orientador) – médico infectologista; e as mestrandas: Aline Maluf - farmacêutica e bioquímica; Maria Heloíza Torres Ventura – médica pediatra e Virla Atallah – médica veterinária.

Sua participação é muito valiosa!

Agradecemos desde já a colaboração.

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

PREVALÊNCIA DE TOXOCARIÁSE E HEPATITES VIRAIS

Prezado Responsável,

Favor comparecer no dia ____/____/____, nesta unidade de ensino, às _____ horas, munido de carteirinha de vacinação do estudante, para que possamos efetuar a coleta de sangue do mesmo. Nesta mesma ocasião, recolheremos a amostra de fezes.

Na impossibilidade de seu comparecimento, outro maior próximo ao estudante poderá substituí-lo, ou se assim desejar, a coleta de sangue poderá ser feita em nosso laboratório UniSantos-Lab que funciona no Campus Vila Nova (Rua da Constituição, 321) e o atendimento é feito de segunda a sexta-feira, das 7 às 12 horas e das 14 às 18 horas, e aos sábados, das 7 às 11 horas. Telefone: 3224-9744.

Agradecemos a vossa colaboração!

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

PESQUISA DE HEPATITES E TOXOCARÍASE EM ESTUDANTES DE ENSINO FUNDAMENTAL DA REDE MUNICIPAL DA CIDADE DE SANTOS-SP

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta pesquisa, que resultará em três dissertações de mestrado, tem por objetivos principais determinar a frequência de anticorpos anti-*Toxocara* e anticorpos para as Hepatites Virais A, B, C e E, bem como fatores epidemiológicos; e determinar a prevalência das parasitoses intestinais nos estudantes da rede municipal da cidade de Santos no ano de 2008.

Para determinação da frequência dos anticorpos anti-*Toxocara* e anticorpos para as Hepatites Virais A, B, C e E, será necessária a coleta de uma alíquota de 5 ml de sangue do estudante, por punção venosa periférica (antebraço), que será realizada por pessoal capacitado do Laboratório UNISANTOSLab, que poderá causar ao estudante, sensação de dor no local da punção, além de eventual hematoma. Através desta amostra de sangue coletada, será realizado também hemograma completo para pesquisa de anemia e eosinofilia. Para a pesquisa das parasitoses intestinais, será fornecido coletor para a amostra fecal do estudante a qual deverá ser previamente coletada e entregue na data e horário da coleta de sangue. A participação do menor também incluirá na aplicação de um questionário estruturado que será respondido pelo seu responsável.

Esta pesquisa trará como benefícios aos seus participantes a total gratuidade no diagnóstico das doenças estudadas além de seu eventual

tratamento, bem como orientações e esclarecimentos a toda a comunidade envolvida direta e indiretamente com o sujeito da pesquisa (o estudante). Não será fornecido qualquer tipo de remuneração aos participantes desta pesquisa.

Em caso de quaisquer dúvidas ou esclarecimentos, o responsável desta pesquisa, Professor Dr. Marcos Montani Caseiro, poderá ser contactado pelo telefone: (13) 7850-8441.

Declaramos que a participação na pesquisa é voluntária e que este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo.

Estão garantidas a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa.

Através deste, assinado em duas vias, declaro meu consentimento em autorizar o menor de 18 anos, abaixo descrito da pesquisa que pretende estudar a ocorrência de hepatite, toxocaríase, parasitoses intestinais e outras enfermidades diagnosticadas por via sanguínea em estudantes de escolas municipais de Santos.

Não autorizo que meu nome (ou do menor de 18 anos) seja relacionado aos resultados, conforme determina o Código de Ética de Pesquisa Médica, nem mesmo que seja mencionado no caso de publicação de resultados.

Declaro, ainda, que recebi cópia desta declaração.

Responsável pela pesquisa: Prof^o Dr. Marcos Montani Caseiro (orientador) – Médico Infectologista. Pesquisadoras Mestrandas: Aline Maluf - Farmacêutica e Bioquímica, Maria Heloiza Ventura – Médica Pediatra e Virla Atallah – Médica Veterinária.

Santos, _____ de _____ de 2009.

Endereço: _____

CEP: _____ - _____ Bairro: _____

Nome completo do participante:

Nome completo do responsável e número de

R.G.: _____

Assinatura do

responsável: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do

pesquisador: _____

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

Data: ____/ ____/ 200__

Número: _____

HEPATITES E TOXOCARIÁSE EM ESTUDANTES DE PRIMEIRO
GRAU DE ESCOLAS MUNICIPAIS DE SANTOS

Pesquisador: _____

Identificação do Aluno

Nome: _____

___ Idade: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/ ____/ _____

Raça: () branco () pardo () preto () indígena () amarelo

Naturalidade: _____

Procedência: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Escola: _____ Turma: _____

Turno: () M () V

Aspectos Sócio-Econômicos

- Assinale com um "X" a opção correta:

1. Nível de escolaridade materna:

nunca estudou; ensino fundamental completo; ensino médio completo; ensino superior completo; ensino fundamental incompleto; ensino médio incompleto; ensino superior incompleto; desconhecido.

2. Número de pessoas que residem com o estudante:

uma a duas; três a quatro; cinco a seis; sete a oito; mais de oito; desconhecido

3. A residência do estudante possui água da SABESP?

sim; não; desconhecido.

3. a - A água utilizada para beber passa por algum tipo de tratamento?

filtração; fervura; cloração;
 nenhum; desconhecido

4. Qual o destino do esgoto da residência do estudante?

rede de esgoto; céu aberto; fossa séptica;
 encanado; desconhecido.

Aspectos Epidemiológicos

5. O estudante tem ou teve algum tipo de parasitose?

sim – Qual? _____ não;
 desconhecido.

5.a – Realizou tratamento de parasitose nos últimos seis meses?

D D D D D
 E E E E E
 ? ? ? ? ?

12. O estudante já foi vacinado contra hepatite B?

sim; não; desconhecido.

13. Quantas doses? _____ doses.

Visto a carteira vacinal? sim; não