UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE NA COMUNIDADE

**Inquérito soroepidemiológico sobre hepatites A e E em Cássia dos
Coqueiros/SP, 2011 a 2013**

DANIEL CARDOSO DE ALMEIDA E ARAUJO

RIBEIRÃO PRETO – SP

2017

DANIEL CARDOSO DE ALMEIDA E ARAUJO

**Inquérito soroepidemiológico sobre hepatites A e E em Cássia dos
Coqueiros/SP, 2011 a 2013.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de atuação: Saúde na Comunidade

Orientador: Prof. Dr. Afonso Dinis Costa Passos

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Araujo, Daniel Cardoso de Almeida e

Inquérito soroepidemiológico sobre hepatites A e E em Cássia dos Coqueiros/SP, 2011 a 2013.

85 p.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde na Comunidade.

Orientador: Passos, Afonso Dinis Costa Passos.

1. Soroprevalência. 2. Epidemiologia. 3. Hepatite A. 4. Hepatite E.

ARAUJO, DCA. **Inquérito soroepidemiológico sobre hepatites A e E em Cássia dos Coqueiros/SP, 2011 a 2013.** Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências (Saúde na Comunidade). Ribeirão Preto, 2017.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória:

Aos meus filhos, Matheus e Beatriz, motivos maiores da minha existência, pelos momentos que acabei tendo de me privar de estar com vocês.

À minha esposa Patrícia, pelo apoio e compreensão.

Aos meus pais Egídio e Lêda, por tudo que fizeram por mim.

AGRADECIMENTOS:

Ao meu orientador, Prof. Afonso Dinis Costa Passos, por todo o apoio e paciência necessários para superarmos as dificuldades pelo caminho.

Aos professores do Departamento de Medicina Social pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos.

Aos meus amigos do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do HCRP e do Grupo de Vigilância Epidemiológica de Ribeirão Preto, por tudo que aprendemos juntos.

À Margarida Maria Passeri Nascimento e David Falango pelo apoio nos testes sorológicos para hepatite A.

À Dra. Simone Kashima e ao Hemocentro de Ribeirão Preto por processar os testes para hepatite E.

À Daiane Leite da Roza pela colaboração nas análises estatísticas.

À toda equipe do Centro Médico Social Comunitário Pedreira de Freitas, por possibilitar a realização dessa pesquisa.

RESUMO:

ARAÚJO, DCA. **Inquérito soroepidemiológico sobre hepatites A e E em Cássia dos Coqueiros/SP, 2011 a 2013.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

As hepatites virais A e E estão entre as doenças mais comuns nos seres humanos, relacionadas a países com baixo nível socioeconômico e condições inadequadas de higiene. São transmitidas por via fecal-oral, diretamente pessoa a pessoa ou por contaminação de água e alimentos. Um ciclo zoonótico da hepatite E (genótipo 3) ocorre principalmente pelo consumo de carne ou contato direto com suínos. A incidência de hepatite A vem reduzindo no país, mas pouco tem sido estudado sobre a prevalência em cidades pequenas do interior. Os estudos sobre a hepatite E no país ainda são limitados e sugerem que o genótipo 3 seja o responsável pela infecção. Este estudo buscou estimar a prevalência das hepatites A e E na população adulta de Cássia dos Coqueiros (aprox. 2600 hab.) e levantar possíveis fatores de risco para as infecções. Trata-se de um inquérito soroepidemiológico em 990 habitantes de Cássia dos Coqueiros com mais de 18 anos de idade, aproximadamente 51% de toda a população do município nesta faixa etária, com uma subamostragem de 248 indivíduos especificamente para pesquisa de hepatite E. As amostras de sangue foram coletadas entre os anos de 2011 e 2013 e aplicado um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas e de fatores de risco. Foram realizados exames imunológicos (ELISA) para detecção de anticorpos IgG para as hepatites A e E. As prevalências foram estimadas por faixa etária e calculados seus respectivos intervalos de confiança. Os dados foram submetidos a análises uni e multivariadas, em modelo de regressão logística log-binomial. As associações foram testadas medindo-se as Razões de Prevalência e seus respectivos intervalos de confiança (95%). A prevalência de hepatite A na população total foi 89,1% (IC_{95%}= 87,1 – 90,9), aumentando de acordo com as faixas etárias. Observou-se na análise univariada associação com idade, unidade federada de origem, escolaridade, estrato econômico, antecedentes de hepatite e de contato domiciliar com casos desta doença, bem como história de eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes, mas após ajuste do modelo, apenas a variável idade permaneceu independentemente associada. A prevalência de hepatite E foi 20,7% (IC_{95%}= 15,5 – 25,7), identificando-se associação apenas com a escolaridade na análise univariada, mas que deixou de ser associada após ser ajustada no modelo multivariado. Este é o primeiro estudo soroepidemiológico de base populacional comparando a presença de VHA e VHE numa cidade de porte pequeno com características rurais na região Sudeste do país. Cássia dos Coqueiros apresenta-se como área de baixa endemicidade para VHA, assim como as regiões Sul e Sudeste. A prevalência de VHE foi a maior encontrada em estudo de base populacional ou doadores de sangue no país, mostrando que a infecção ocorre de forma mais frequente do que se acreditava e que mais estudos são necessários para verificar o genótipo circulante e os fatores de risco para infecção, possivelmente pela transmissão zoonótica do VHE3.

Palavras chave: Soroprevalência, epidemiologia, Hepatite A, Hepatite E.

ABSTRACT:

ARAUJO, DCA. **Seroprevalence of Hepatitis A and E in Cássia dos Coqueiros/SP, 2011-2013.** Thesis (Ph.D.) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Viral hepatitis A and E are among the most common diseases in humans, related to countries with low socioeconomic level and inadequate hygiene conditions. They are transmitted by fecal-oral route, directly person to person or by contamination of water and food. A zoonotic cycle of hepatitis E (genotype 3) occurs mainly through meat consumption or direct contact with swine. The incidence of hepatitis A has been declining in Brazil, but little has been studied about the prevalence in small towns in the interior. Studies on hepatitis E in the country are still limited and suggest that genotype 3 is responsible for the infection. This study aimed to estimate the prevalence of hepatitis A and E in the adult population of Cássia dos Coqueiros (approximately 2600 inhabitants) and to assess possible risk factors for infections. This is a seroprevalence survey of 990 inhabitants of Cássia dos Coqueiros, over 18 years of age, approximately 51% of the entire population of the municipality in this age group, with a subsampling of 248 individuals specifically for hepatitis E screening. Samples were collected between the years 2011 and 2013 and a questionnaire containing demographic, socioeconomic and risk factors information was applied. Immunological tests (ELISA) were performed to detect IgG antibodies to hepatitis A and E. The prevalences of hepatitis A and E were estimated by age group and their respective confidence intervals were calculated. The data were submitted to multivariate analysis using a log-binomial logistic regression model. Associations were tested by measuring the Prevalence Ratios and their respective confidence intervals (95%). The prevalence of hepatitis A in the total population was 89.1% (95% CI = 87.1-90.9), increasing according to age. The univariate analysis identified association with age, federated unit of origin, education level, economic strata, history of hepatitis and home contact with cases of this disease, as well as history of elimination of *Taenia sp* proglottides in feces. After adjustment of the model, only age remained independently associated. The prevalence of Hepatitis E was 20.7% (95% CI = 15.5 - 25.7), which was only associated with education level in the univariate analysis, but no longer associated with adjustment in the multivariate model. This is the first population-based seroprevalence study comparing the presence of HAV and HEV in a small city with rural characteristics in the Southeastern region of the country. According to the WHO criteria, Cássia dos Coqueiros seems to be as an area of low endemicity for HAV, as well as the South and Southeast regions of Brazil. The prevalence of HEV was the highest found in a population-based study or blood donors in the country, showing that the infection occurs more frequently than previously believed and that more studies are needed to verify the circulating genotype and the risk factors for infection, possibly due to the zoonotic transmission of HEV3.

Palavras chave: Seroprevalence, epidemiology, Hepatitis A, Hepatitis E.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA	TÍTULO	PÁGINA
1	Esquema ilustrativo da estrutura viral da Hepatite A e E.	18
2	Distribuição dos países segundo o nível de endemicidade para hepatite A, 2005.	22
3	Distribuição dos países segundo faixa etária em que 50% dos indivíduos possuem marcadores de VHA, 1990 a 2015.	23
4	Distribuição global dos países segundo nível de endemicidade para o VHE.	24
5	Distribuição dos países segundo os genótipos do VHE.	25
6	Mapa do Estado de São Paulo com a localização geográfica dos municípios de Ribeirão Preto e Cássia dos Coqueiros.	28
7	Prevalência das hepatites A e E por faixa etária em maiores de 18 anos, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	37
8	Prevalência da hepatite A segundo área de moradia e ano de nascimento, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	38
9	Prevalência da hepatite E por faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	39

LISTA DE TABELAS

TABELA	TÍTULO	PÁGINA
1	Características sociodemográficas dos participantes da amostra total e da subamostra para hepatite E, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	36
2	Prevalência da hepatite A segundo faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	37
3	Prevalência da hepatite E segundo faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	38
4	Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite A segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	40
5	Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite A segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco para indivíduos entre 18 e 49 anos de idade, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	42
6	Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite E segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	43
7	Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite A, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	44
8	Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite A, nos indivíduos entre 18 e 49 anos e idade, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	45
9	Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite E, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMSCPF	Centro Médico Social Comunitário Pedreira de Freitas
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de confiança
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PROAGUA	Programa Estadual de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano
PSF	Programa de Saúde da Família
RP	Razão de Prevalência
SABESP	Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHA	Vírus da Hepatite A
VHE	Vírus da Hepatite E

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO:	14
1.1. Aspectos gerais:	14
1.2. Aspectos históricos:	14
1.3. Vírus das hepatites A e E:	15
1.4. Forma de transmissão:	17
1.5. Apresentação clínica:	18
1.6. Diagnóstico laboratorial:	18
1.7. Aspectos epidemiológicos:	19
1.8. Vacinas:	25
1.9. Caracterização do município de Cássia dos Coqueiros:	25
1.10. Justificativa:	26
2. OBJETIVOS:	29
2.1. Objetivo geral:	29
2.2. Objetivos específicos:	29
3. MATERIAIS E MÉTODOS:	31
3.1. População de referência:	31
3.2. População de estudo:	31
3.3. Modelo de estudo:	31
3.4. Critérios de inclusão:	31
3.5. Critérios de exclusão:	32
3.6. Coleta e preparo das amostras de sangue:	32
3.7. Coleta das informações:	32
3.8. Análise laboratorial:	33
3.8.1. Hepatite A:	33
3.8.2. Hepatite E:	33
3.9. Análise dos dados:	33
3.10. Aspectos éticos:	34
4. RESULTADOS:	36
5. DISCUSSÃO:	46
5. DISCUSSÃO:	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:	63
7. CONCLUSÕES:	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	66
ANEXO 1 - Questionário	66
ANEXO 2–Pareceres consubstanciados do CEP.	79

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO:

1.1. Aspectos gerais:

As hepatites virais agudas estão entre as doenças mais frequentes da humanidade, em especial as hepatites virais A e E. Ambas ocorrem globalmente, mas acometem principalmente os países com menor nível socioeconômico, onde a infraestrutura é precária e as condições de higiene são inadequadas. (GONÇALVES, 2007; KOOF, 1998; MOURA; MARINHO, 2007; PEREIRA; GONÇALVES, 2003)

Estima-se que no mundo todo centenas de milhares de pessoas se infectem anualmente, com milhares desenvolvendo doença aparente (hepatite aguda) e cerca de 100 mil mortes por hepatite A e 57 mil por hepatite E. A maioria destes casos ocorre em países em desenvolvimento, onde as condições socioeconômicas, de infraestrutura e higiene são precárias. (CUTHBERT, 2001; KAMAR et al., 2012; LOZANO et al., 2010; MOHSEN; LEVY, 2017)

1.2. Aspectos históricos:

Relatos da ocorrência de casos e surtos de doenças agudas com icterícia têm sido feitos desde a antiguidade, inclusive por Hipócrates e Galeno, já indicando o fígado como provável órgão acometido. Não se pode afirmar com certeza que se tratava de hepatites virais, mas os aspectos clínicos e epidemiológicos descritos mostravam características condizentes com esses agentes. Também são clássicas as descrições de surtos de icterícia em períodos de guerra, de Napoleão, no Egito, à Guerra Civil Americana e às duas Grandes Guerras Mundiais, entre muitos outros exemplos. (FONSECA, 2010; REUBEN, 2002)

O termo hepatite foi introduzido pela primeira vez por Bianchi em seu trabalho publicado em 1725, na Suíça. Em 1895, Lüdmann descreveu um surto de icterícia em Bremen, Alemanha, quando funcionários do porto da cidade desenvolveram sintomas sugestivos de hepatite dois a oito meses após receberem a vacina de varíola, preparada a partir da linfa humana, tendo sido este o primeiro relato da transmissão parenteral de hepatite (atualmente considerada como provável hepatite B ou C). (FONSECA, 2010; REUBEN, 2002)

No final do século XIX e início do século XX já era conhecida a existência de duas formas de hepatite, uma transmitida de forma entérica, acometendo principalmente crianças e adultos jovens, frequentemente apresentando-se em surtos, chamada comumente de hepatite infecciosa; outra, transmitida de forma parenteral, com período de incubação mais longo, apresentando-se em surtos após aplicação de vacinas com componentes humanos (varíola, febre amarela), bem como após aplicação de soro humano ou transfusão sanguínea, recebendo o nome de icterícia por soro humano. Em 1947, MacCallum introduziu os termos hepatite A e

hepatite B para categorizar essas duas doenças, fato aceito posteriormente pela própria Organização Mundial de Saúde. (FONSECA, 2010; MACALLUM, 1947)

Contudo, os agentes das hepatites virais só foram descritos posteriormente. O primeiro a ser descrito foi o vírus da hepatite B, em trabalhos publicados por Blumberg e cols em 1965 e 1967. (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965; BLUMBERG et al., 1967) O vírus da hepatite A (VHA) foi descrito em 1973, por Feinstone e cols, quando visualizaram, através da microscopia eletrônica, partículas virais esféricas em amostras de fezes provenientes de pacientes com hepatite infecciosa (ou hepatite A), colhidas na fase aguda da doença. Posteriormente, esses pacientes foram testados sorologicamente, detectando-se a presença de anticorpos contra esses antígenos, sugerindo então sua etiologia. (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL, 1973)

Já em 1983, um estudo experimental feito em indivíduos sabidamente imunes ao VHA, mostrou que, após administração oral de produto contendo pool de fezes de casos humanos provenientes de um surto de hepatite não-A não-B, esses indivíduos adoeceram e eliminavam partículas virais esféricas identificadas pela microscopia eletrônica, sugerindo a existência de um novo vírus. (BALAYAN et al, 1983) Esse vírus foi descrito em 1990 por Reyes e cols, utilizando técnicas de clonagem molecular e transmissão experimental em macacos, recebendo o nome de hepatite E. (REYES et al, 1990) Em 1997 foi identificada e caracterizada a primeira cepa animal do VHE, infectando porcos. (MENG et al, 1997)

1.3. Vírus das hepatites A e E:

Os vírus da hepatite A e E possuem algumas semelhanças do ponto de vista virológico, pois são partículas relativamente pequenas, não envelopadas e com genoma composto por RNA (Figura 1).

Figura 1: Esquema ilustrativo da estrutura viral da Hepatite A e E.

Fonte: ABCDE do Diagnóstico das Hepatites Virais, Ministério da Saúde.

O VHA, classificado inicialmente como *Enterovírus* (sorotipo 72), pertence à família *Picornaviridae*. Mas devido a sua composição estrutural única, características de estabilidade, tropismo celular e a diferença genética em relação aos outros gêneros de picornavirus, foi classificado como único pertencente ao gênero *Hepatovírus*. Tem a particularidade de ser muito estável no meio ambiente, resistindo por longos períodos em superfícies e na água (até mesmo na água do mar), sendo naturalmente resistente ao éter, clorofórmio e álcool. (CUTHBERT, 2001; KOFF, 1998; PEREIRA; GONÇALVES, 2003; YONG; SON, 2009)

Morfologicamente, possui simetria isométrica (variando de 27 a 32 nm), sendo composto de 70% por proteína viral e 30% de ácido ribonucléico. Possui apenas um sorotipo humano identificado, cuja proteção específica dura por toda a vida após uma única infecção, bem como por seis genótipos, três que infectam humanos (genótipos I, II, III) e três que infectam naturalmente primatas não humanos (IV, V e VI). (CUTHBERT, 2001; KOFF, 1998; LU et al, 2004; PEREIRA; GONÇALVES, 2003; YONG; SON, 2009) O genótipo I é o mais frequente, representando mais de 80% dos vírus circulantes identificados, inclusive no Brasil. (COSTA-MATTIOLI et al, 2003; NAINAN et al, 2004; PAULA et al, 2004; PINA et al, 2001; ROBERTSON et al, 1992)

Já o VHE pertence à família *Hepeviridae*, compreendendo dois gêneros: *Orthohepevírus*, isolados em mamíferos e aves, divididos em quatro espécies A, B, C e D; e *Piscihepevírus*, isolado em trutas, com apenas uma espécie. Morfologicamente apresenta simetria icosaédrica com tamanho variando de 27 a 34 nm. A espécie *Orthohepevírus* A é a única com importância para a saúde humana, sendo isolada de humanos, porcos, javalis, veados, mangustos, coelhos e camelos. Possui um único sorotipo e quatro genótipos (SMITH et al, 2014). Os genótipos 1 e 2 circulam entre humanos e são responsáveis pela maioria das epidemias de veiculação hídrica mundialmente, enquanto os genótipos 3 e 4 acometem principalmente mamíferos, com destaque para porcos domésticos, javalis, veados e coelhos, acometendo eventualmente seres humanos e também podendo causar surtos. (HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014; MUSHAHWAR, et al, 2008; WHO, 2014)

O genótipo 1 é o mais comum e possui ampla distribuição nos países em desenvolvimento da Ásia e África, tendo o genótipo 2 sido identificado no México e África. O genótipo 3 tem distribuição global, sendo identificado em todos os continentes, enquanto o genótipo 4 foi identificado na China, Japão e, recentemente, na Europa. (HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014; MUSHAHWAR, et

al, 2008)

1.4. Forma de transmissão:

A forma predominante de transmissão das hepatites virais A e E é a via fecal-oral, principalmente através de duas maneiras: uma, pelo contato direto interpessoal, em que um indivíduo doente transmite diretamente a outro indivíduo suscetível; outra, quando a transmissão se dá pelo consumo de água ou alimentos contaminados, durante a manipulação destes ou diretamente pela contaminação dos reservatórios de água com fezes contendo o vírus. Na maioria dos surtos acometendo centenas a milhares de pessoas a transmissão geralmente ocorre desta última forma. (CUTHBERT, 2001; KAMAR et al, 2014; WHO, 2014)

A contaminação de alimentos é uma forma importante para a transmissão de hepatite A. Entre os alimentos mais relacionados aos surtos estão frutas e vegetais (em especial congeladas), mas, principalmente, ostras e mariscos, que concentram os vírus devido sua atividade alimentar se dar através da filtração da água, eventualmente contaminada com esgoto e outros dejetos atirados diretamente ao mar sem tratamento. (BOXMAN et al, 2015; CUTHBERT, 2001; TAVOSCHI et al, 2015; YONG; SON, 2009)

Os genótipos 1 e 2 do VHE são transmitidos predominantemente da mesma forma que o VHA, ou seja, através da via fecal-oral, mas de modo especial pela contaminação da água e alimentos, atingindo principalmente países em desenvolvimento com baixas condições sanitárias. Já os genótipos 3 e 4 podem ser caracterizados como zoonose, pois a transmissão ao ser humano se dá principalmente pelo consumo de carne crua ou malcozida, bem como pela manipulação de animais contaminados, destacando-se os suínos, principal reservatório animal do VHE e onde a maioria das infecções é assintomática. Ocorrem no mundo todo, mas predominam relatos de transmissão entre os países desenvolvidos. (HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014; MUSHAHWAR, et al, 2008; WHO, 2014)

Outras formas de transmissão também podem ocorrer para ambos os vírus, mas de modo bem menos frequente: entre elas a forma parenteral, como por transfusão sanguínea, hemodiálise ou entre usuário de drogas injetáveis; a transmissão vertical, da mãe para o feto; e transmissão via sexual, principalmente entre os homens que fazem sexo com homens, onde é mais comum a prática de contato oral-anal. (BEEBEEJAUN et al, 2017; CUTHBERT, 2001; GRINDE et al, 1997; HAIM-BOUKOBZA et al, 2012; KAMAR et al, 2012; MITSUI et al, 2006; PAYNE, et al, 2013; SOOKOIAN, 2006; WERBER et al, 2017)

1.5. Apresentação clínica:

Os períodos de incubação das hepatites A e E variam de duas a dez semanas, com a maioria dos casos ocorrendo de quatro a seis semanas após a exposição. O período de transmissibilidade das doenças, quando o vírus é eliminado nas fezes, dura geralmente de uma a duas semanas antes do início dos sintomas até uma semana após o aparecimento destes. A maior parte dos infectados não apresenta sintomas, principalmente quando a infecção ocorre na infância. (CUTHBERT, 2001; HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014)

Clinicamente, ambas também são semelhantes, consistindo no aparecimento agudo de febre geralmente baixa, cefaleia, mal estar, astenia, desconforto abdominal, náuseas e vômitos. Após alguns dias deste período prodromico aparecem a colúria, acolia fecal e icterícia, sendo geralmente observado hepatoesplenomegalia. A maioria dos infectados apresenta evolução benigna, com remissão dos sintomas após uma a seis semanas. Apenas em pequeno número de casos a evolução pode ser grave, com possibilidade de ocorrência de hepatite fulminante e insuficiência hepática, situações de elevada letalidade. A maioria das infecções são oligossintomáticas, ocorrendo os casos graves mais frequentemente em adultos jovens e em portadores de doença hepática crônica, destacando-se que na hepatite E as gestantes também apresentam maior risco para quadros graves. Relatos de cronificação foram feitos em imunodeprimidos infectados pelo HEV, principalmente pelo genótipo 3. (CUTHBERT, 2001; HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014)

1.6. Diagnóstico laboratorial:

O diagnóstico de hepatite viral aguda por VHA e VHE pode ser feito basicamente por dois métodos: detecção direta do genoma viral por técnicas de biologia molecular, especificamente por PCR (reação em cadeia de polimerase); e por método sorológico, através da detecção de anticorpos IgM contra os antígenos do VHA e VHE. (CUTHBERT, 2001; KAMAR et al, 2014)

Para estudos epidemiológicos é utilizado o teste sorológico para pesquisa de anticorpos IgG, pois têm duração prolongada e podem ser detectados muito tempo após a infecção. Como o VHA e VHE possuem um único sorotipo, os métodos sorológicos são capazes de detectar a infecção de todos os genótipos virais. A duração da imunidade para o VHA está bem definida, estendendo-se, provavelmente, por toda a vida. Porém, para o VHE, ainda não se estabeleceu o período em que os anticorpos permanecem detectáveis no soro, o que pode subestimar a prevalência nos estudos soroe epidemiológicos. (CUTHBERT, 2001; KAMAR et al, 2014)

Estão disponíveis no mercado diversos métodos sorológicos para detecção de anticorpos contra o VHA, já testados e validados, amplamente utilizados no mundo, com boa sensibilidade e especificidade. (CUTHBERT, 2001; KOFF, 1998) Em relação ao VHE, os métodos sorológicos são mais restritos, com muitas divergências entre si e com custos mais elevados. No Brasil há apenas um teste autorizado pela ANVISA, mas outros testes com boa sensibilidade e especificidade estão disponíveis para pesquisa. (BENDALL et al, 2010; CATTOIR et al, 2017; KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; PAS et al, 2013)

1.7. Aspectos epidemiológicos:

Conforme já relatado anteriormente, a incidência e prevalência das hepatites A e E variam muito entre os países, de acordo com as condições socioeconômicas e o consequente acesso a melhores condições sanitárias. Em relação ao VHA, nos países em desenvolvimento, considerados como de alta endemicidade, as infecções ocorrem principalmente durante a infância, período em que a doença comporta-se eminentemente de forma benigna (maioria dos casos oligossintomáticos), com mais de 90% de soropositividade para hepatite A até os 10 anos de idade. Em países com níveis intermediários de desenvolvimento e, consequentemente, melhores condições de higiene, a prevalência da hepatite A é menor, ocorrendo mais positividade na fase final da infância e início da adolescência, apresentando maior frequência de hepatite aguda e casos graves, muitas vezes associados a surtos (são classificados como endemicidade intermediária). Já nos países desenvolvidos, a prevalência é bem mais reduzida, acometendo principalmente adultos que viajaram para áreas de elevada endemicidade, sendo rara a ocorrência de surtos (classificados como baixa ou muito baixa endemicidade). (CUTHBERT, 2001; JACOBSEN; WIERSMA, 2010)

A classificação pelo nível de endemicidade para o HAV proposto pela OMS está definida como: (JACOBSEN; WIERSMA, 2010)

- a. Alta: mais de 90% de imunidade até os 10 anos de idade;
- b. Intermediária: mais de 50% de imunidade até os 15 anos;
- c. Baixa: mais de 50% de imunidade até os 30 anos;
- d. Muito baixa: menos de 50% de imunidade até os 30 anos.

No mesmo artigo que menciona a classificação acima, Jacobsen e Wiersma (2010) mapeiam a distribuição global dos países segundo o nível de endemicidade, apresentada na Figura 2. Praticamente todo o Continente Africano, bem como a Índia, Paquistão e Afeganistão, são classificados com elevada endemicidade; a América Latina, países do norte da África e Oriente Médio, com intermediária endemicidade; a Europa Oriental e boa parte da Ásia, com

baixa endemicidade; por fim, a América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Japão, com muito baixa endemicidade.

Figura 2: Distribuição dos países segundo o nível de endemicidade para hepatite A, 2005.

Fonte: K.H. Jacobsen, et al / Vaccine v. 28, p. 6653-6657, 2010.

Ao longo das últimas duas décadas, diversos estudos têm mostrado a modificação do padrão epidemiológico da hepatite A, com a constante redução da prevalência ao longo dos anos, principalmente nas faixas etárias mais jovens, como provável reflexo nas melhorias das condições socioeconômicas e sanitárias. (CHIRONNA et al, 2012; JACOBSEN; KOOPMAN, 2005; HANAFIAH; JACOBSEN; WIERSMA, 2011; KLEVENES et al, 2011; KURKELA et al, 2012; WONG et al, 2004) O estudo de Aggarwal e Goel (2015), utilizando como base os dados publicados por Jacobsen e Wiersma (2010), estimou para 2015 as proporções de indivíduos imunes ao VHA, mostrando diversos países mudando sua classificação para área com menor endemicidade, quando comparada com os anos de 2005 e 1990. A figura 3 foi adaptada justamente deste estudo, onde os países em vermelho representam aqueles que a faixa etária menor de 5 anos já possui mais de 50% dos indivíduos positivos para HVA; em bege, aqueles que atingem esse percentual entre 5 e 15 anos de idade; em azul claro, entre 15 a 35 anos e, em azul escuro, aqueles que atingem 50% de positividade somente após os 35 anos.

Figura 3: Distribuição dos países segundo faixa etária em que 50% dos indivíduos possuem marcadores de VHA, 1990 a 2015.

Fonte: Aggarwal et al/ Curr Opin Infect Dis v. 28, n. 5, p. 488-496, 2015.

Apesar das inconsistências entre os métodos laboratoriais dos kits utilizados para verificar a presença de marcadores de VHE (diferenças entre sensibilidade e especificidade) e das diferentes amostragens utilizadas nos estudos (afetando a representatividade), estão disponíveis alguns mapeamentos da distribuição global em relação à endemicidade desta infecção, como disponibilizado pelo CDC em seu website (Figura 4). Conforme mencionado anteriormente, a distribuição dos genótipos e suas características epidemiológicas são bastante distintas, como representado no mapa proposto por Mirazo e cols (Figura 5). (MIRAZO et al, 2014) Os países considerados como de alta endemicidade são aqueles onde predominam os genótipos 1 e 2, responsáveis pela maioria dos surtos e transmitidos principalmente pela contaminação da água. O genótipo 3 está distribuído em todo o mundo, o genótipo 4

principalmente na Ásia, ambos relacionados à transmissão zoonótica. (HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KAMAR et al, 2014; MIRAZO et al, 2014)

Figura 4: Distribuição global dos países segundo nível de endemidade para o VHE.

Fonte: CDC (Disponível em: www.cdc.gov).

Diversos estudos soropidemiológicos foram realizados no Continente Latinoamericano, sendo classificada a região com moderada endemidade. As prevalências de VHE variaram de 1 a 10%, nunca alcançando 20%, tanto em área rural como urbana. Também não foi encontrada diferença entre as sub-regiões do Continente (América Central e Caribe, Países Amazônicos, Países Andinos e Cone Sul). (ECHEVARRIA et al, 2013)

No Brasil, entre 1999 e 2011, foram notificados 138.305 casos de hepatite A, a maior parte registrada nas regiões Nordeste (31,2%) e Norte (23,3%). Crianças menores de 13 anos representam o grupo mais acometido e compreendem 75,6% dos casos notificados neste período. A taxa de incidência iniciou queda a partir de 2006, quando se registrou 9,1 casos por 100 mil habitantes. Em 2010, a taxa verificada foi de 3,6 por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, em relação às regiões, o Norte apresentou a maior taxa (11,8), seguida pelo Sul (4,3), Nordeste (3,7), Centro Oeste (4,0) e Sudeste (1,4). Neste mesmo período, foram notificados 967 casos de hepatite E, com cerca de metade destes acontecendo na região Sudeste. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Figura 5: Distribuição dos países segundo os genótipos do VHE.

Fonte: Mirazo et al / Hepat Med: Evidence and Research, v. 6, p. 45-59, 2014.

Porém, os dados de notificação compulsória compilados pela Vigilância Epidemiológica não conseguem identificar a real magnitude destas doenças, pois a subnotificação é importante, os testes laboratoriais não estão largamente disponíveis e ocorrem muitos casos oligossintomáticos que não procuram os serviços de saúde. Particularmente em relação à hepatite E, a situação se torna ainda mais complexa pois os métodos laboratoriais de diagnóstico sorológicos de IgM anti-HEV estão muito pouco disponibilizados na prática clínica, bem como possuem baixa acurácia (destacando-se o elevado número de falsos positivos), o que pode ter levado um estudo a classificar inadequadamente o Brasil como área hiperendêmica para o VHE. (ECHEVARRIA et al, 2013; KHUROO, 2011) Os estudos soropidemiológicos são importantes justamente para suprir essa deficiência e permitir estimar a prevalência destes agravos.

Os resultados dos estudos soropidemiológicos para o VHA realizados no país também seguem as mesmas tendências do que tem sido observado mundialmente, com diminuição da prevalência nas faixas etárias infantis, até mesmo entre as classes sociais mais desfavorecidas. As diferenças regionais também são evidenciadas, mostrando maior prevalência nas regiões norte e nordeste e em localidades cujas condições socioeconômicas e de higiene são desfavoráveis. (CARRILHO; CLEMENTE; SILVA, 2005; BRAGA et al, 2008; BRAGA et al, 2009; CIACCIA et al, 2012; KREBS et al, 2011; MARKUS et al, 2011; OLIVEIRA; COMACIO; SANTOS, et al, 2011; VITRAL; SOUTO; GASPAR, 2008; VITRAL et al, 2012; VITRAL et al, 2014) O estudo de Clemens e cols (2000) em quatro regiões do país mostrou uma prevalência global de 64,7%, sendo mais elevada na região Norte, entre aqueles com idade

mais avançada e com menor nível socioeconômico. Um estudo de soroprevalência de base populacional no município de São Paulo, em 1059 indivíduos, mostrou uma prevalência global de 66,6%, variando de 34,3%, entre os indivíduos com menos de 18 anos para 83,3%, entre aqueles com 18 anos e mais. (FOCACCIA et al, 1998) Um estudo em Campinas mostrou elevada prevalência (95%) entre indivíduos com baixo nível socioeconômico, enquanto que nos indivíduos com condições elevadas a prevalência foi consideravelmente mais baixa (19,6%). (PINHO et al, 1998)

O Inquérito Nacional de Hepatites Virais, realizado entre os anos de 2005 e 2009 envolvendo 6468 indivíduos com idade entre cinco e 19 anos, residentes nas capitais de todos os Estados do país, identificou prevalência global de hepatite A de 39,5% (IC_{95%}: 36,5% - 42,5%). Para as faixas de cinco a nove e de dez a 19 anos os valores correspondentes foram de 27,0% (IC_{95%}: 23,5% - 30,5%) e 44,1% (IC_{95%}: 40,4% - 47,8%), respectivamente. As capitais brasileiras avaliadas conjuntamente são assim classificadas como áreas de intermediária endemicidade. Quando avaliadas por áreas geográficas, as Regiões Norte, com prevalência de 58,3% (IC_{95%}: 49,4% - 67,2%), Nordeste, com 53,1% (IC_{95%}: 47,5% - 58,7%), Centro Oeste, com 54,1% (IC_{95%}: 47,7% - 60,5%) e Distrito Federal, com 41,6% (IC_{95%}: 38,6% - 44,6%), são classificadas como de intermediária endemicidade. Por outro lado, as Regiões Sudeste, com 32,5% (IC_{95%}: 28,6% - 36,3%) e Sul, com prevalência de 30,8% (IC_{95%}: 25,6% - 36,1%), são consideradas como de baixa endemicidade para hepatite A. (UFPE, 2010; XIMENES et al, 2010)

Os estudos de prevalência para o VHE no Brasil possuem a mesma dificuldade na comparabilidade entre os seus resultados que os estudos feitos globalmente, pois os kits laboratoriais utilizados possuem acurácias diferentes, o que pode explicar algumas inconsistências nos achados, conforme já apontado anteriormente. Estudos realizados na população em geral mostram resultados diferentes, mas com prevalências relativamente baixas, muito similares ao observado em outros países da América Latina. (ECHEVARRIA et al, 2013) As prevalências variaram de 6,1%, em mineradores de ouro na Amazônia, 7,5 %, em doadores de sangue em Campinas, 3,3%, na população geral do município de Cotriguaçu (MT), 1% em gestantes e 0% em indivíduos da área urbana do município do Rio de Janeiro (RJ). (CARRILHO; CLEMENTE; SILVA, 2005; ECHEVARRIA et al, 2013) O estudo de nível populacional feito no município de São Paulo (SP) mostrou prevalência global de VHE de 1,68%, sem diferença significativa entre as faixas etárias, nível educacional e atividade profissional. (FOCACCIA et al, 1998)

1.8. Vacinas:

Atualmente existem dois tipos de vacina para hepatite A no mundo: uma inativada, disponível desde a década de 1990, vastamente utilizada mundialmente; e outra de vírus vivo atenuado, produzida na China, com distribuição mais restrita. (OGHOLIKHAN; SCHWARZ, 2016; WHO, 2012) No Brasil estão disponíveis apenas vacinas inativadas. Foram licenciadas para uso a partir de 12 meses de idade, com esquema composto por duas doses, com intervalos de 6 a 12 meses entre elas, mas podendo ser estendido até 36 meses. Protegem contra todos os genótipos de VHA e são altamente imunogênicas, com redução de mais de 90% na incidência de hepatite A descrita na Itália após vacinação universal de crianças. (WHO, 2012; CHIRONNA et al, 2012)

Considerando a redução da prevalência decorrente da melhora das condições socioeconômicas, de infraestrutura e de higiene em muitas regiões do país, e com isso o aumento do risco de acometimento de adultos pela menor circulação viral em crianças e adolescentes, o Ministério da Saúde introduziu no calendário nacional do Programa Nacional de Imunizações (PNI) a vacina para hepatite A, realizada através da aplicação de dose única em crianças de 12 a 23 meses de idade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Também existe uma vacina disponível para Hepatite E, descrita como de boa efetividade, mas aprovada para uso apenas na China. (WHO, 2015)

1.9. Caracterização do município de Cássia dos Coqueiros:

Cássia dos Coqueiros está localizada na região noroeste do Estado de São Paulo, a 350 Km da Capital e 80 Km da cidade de Ribeirão Preto (Fig. 1). Conta com uma população total de 2.634 habitantes, sendo 51% do sexo masculino e 70% com 20 ou mais anos de idade. O número de habitantes mantém-se estável desde a década de 1990, com leve tendência para decréscimo populacional. Possui característica rural, com cerca de 30% da população vivendo nessa área. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM-2010) é de 0,734, classificado como alto, contudo abaixo da média do Estado de São Paulo (0,783). (IBGE, 2010)

Figura 6: Mapa do Estado de São Paulo com a localização geográfica dos municípios de Ribeirão Preto e Cássia dos Coqueiros.

Fonte: Adaptado de Wikipedia.org

1.10. Justificativa:

Considerando que a maioria dos estudos de soropidemiologia realizados no país abrangeu as capitais e grandes centros urbanos, abordando principalmente as hepatites A, B e C, torna-se relevante a realização de estudos que investiguem a situação epidemiológica das hepatites virais de transmissão entérica em populações de municípios menores localizados no interior do país. Particularmente em relação à hepatite E, considerada como infrequente no Brasil mas ainda pouco estudada no nosso meio, investigações dessa natureza são essenciais no processo de obtenção de conhecimento sobre sua epidemiologia e distribuição. Estas razões motivaram a realização do presente estudo em Cássia dos Coqueiros, município cuja única Unidade de Saúde é administrada pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) em estreita colaboração com a Secretaria Municipal de Saúde. A longa presença da Faculdade em Cássia dos Coqueiros tem permitido a realização de pesquisas epidemiológicas no local desde a década de 1950, quando estudos pioneiros sobre doença de Chagas foram levados a efeito pelo Professor José Lima Pedreira de Freitas, criador do atual Departamento de Medicina Social. Além da tradição em pesquisa, a Unidade oferece condições de infraestrutura muito

adequadas a tais estudos, com condições de alojar investigadores por tempos variados, além de manter um Programa de Saúde da Família com cadastro atualizado de todos os seus habitantes.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo geral:

Estudar a ocorrência das hepatites virais A e E na população com idade igual ou superior a 18 anos do município de Cássia dos Coqueiros, Estado de São Paulo.

2.2. Objetivos específicos:

Na população definida acima:

- a.** Estimar a prevalência dos marcadores sorológicos para hepatites virais A e E.
- b.** Estudar possíveis fatores de risco para infecção pelos vírus das hepatites A e E.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS:

Este estudo insere-se em uma linha de pesquisa desenvolvida pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob coordenação do Departamento de Medicina Social, no município de Cássia dos Coqueiros, com o intuito de estudar a presença de marcadores sorológicos de diferentes doenças, tais como hepatites virais, toxoplasmose, cisticercose, hantavirose e dengue. Para viabilizar essa linha de pesquisa foi criado um banco de soros dos residentes no município com idade igual ou superior a 18 anos, a partir do qual têm sido realizados os exames sorológicos de interesse (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em 24/4/2010 - processo HCRP nº 3915/2010). A coleta de sangue para constituição deste banco foi finalizada em maio de 2013, totalizando 1150 amostras já devidamente identificadas e estocadas no Laboratório de Sorologia do HCFMRP. Posteriormente, por ocasião de pesquisa recente sobre as hepatites B e C, foi aplicado questionário abordando as variáveis de interesse do estudo, tendo sido completadas as informações para 990 pessoas. (MELO, 2015; MELO et al, 2015)

3.1. População de referência:

A população de estudo foi composta de 990 indivíduos cujas amostras de sangue armazenadas eram suficientes para a testagem sorológica proposta pelo estudo, além de terem respondido inteiramente o questionário.

3.2. População de estudo:

A população de referência é representada por cerca de 1.930 pessoas, correspondente à totalidade dos habitantes permanentes do município de Cássia dos Coqueiros com idade igual ou superior a 18 anos de idade.

3.3. Modelo de estudo:

Foi realizado um estudo analítico observacional do tipo transversal.

3.4. Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo todos os habitantes permanentes de Cássia dos Coqueiros com 18 ou mais anos de idade cujas amostras de soro se encontravam estocadas, que já haviam respondido completamente o questionário e que concordaram em participar da pesquisa, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido para realização dos exames para as hepatites A e E.

3.5. Critérios de exclusão:

Foram excluídas as pessoas com amostra insuficiente de soro e aquelas cujos questionários não estivessem completos.

3.6. Coleta e preparo das amostras de sangue:

A soroteca foi montada entre 2011 e 2013, inicialmente a partir da coleta de amostras de sangue em pacientes que buscavam atendimento espontaneamente no Centro Médico Social Comunitário Pedreira de Freitas (CMSCPF), Unidade que atende a toda população do município. Posteriormente realizou-se busca ativa de participantes através de visitas domiciliares, primeiramente na área urbana e, em sequência, na área rural. Durante todo o período compreendido entre 2011 e 2013 ocorreu participação ativa das agentes comunitárias de saúde do Programa de Saúde da Família (PSF) mediante estímulo dos moradores das suas respectivas áreas para que participassem da pesquisa, comparecendo à Unidade de Saúde ou aderindo quando da visita domiciliar.

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa cubital para retirada de 30 mililitros, atividade realizada por pessoal de enfermagem treinado, utilizando-se material descartável (tubos e agulhas tipo *vacutainer*). O tubo com a amostra de sangue foi devidamente identificado e deixado em repouso até que ocorresse completa retração do coágulo. Ao final do dia de coleta, as amostras foram colocadas em refrigerador comum até o dia seguinte, sendo transportadas ao Laboratório de Sorologia do HCFMRP e então centrifugadas a três mil rotações por minuto, durante 10 minutos. O soro sobrenadante foi recolhido em tubos tipo *Eppendorf*, posteriormente identificados e estocados em freezer à temperatura de -20°C.

3.7. Coleta das informações:

As informações demográficas, socioeconômicas e de fatores de risco de interesse do estudo já haviam sido coletadas através de questionário padronizado utilizado em uma pesquisa anterior desenvolvida no Departamento de Medicina Social, objeto de tese de doutorado, abrangendo as hepatites virais B e C (Anexo 1). As entrevistas foram realizadas na sua grande maioria (mais de 90%) por uma única pesquisadora, com as restantes sendo conduzidas por uma agente comunitária de saúde da equipe do PSF, devidamente treinada para tal. (MELO, 2015; MELO et al, 2015)

Foram utilizadas no presente estudo as variáveis consideradas importantes para caracterizar os indivíduos do ponto de vista socioeconômico, demográfico e aquelas relativas a possíveis fatores de risco para as hepatites A e E. Para a variável estrato econômico foi utilizada

a categorização seguindo o Critério de Classificação Econômica Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2012).

3.8. Análise laboratorial:

3.8.1. Hepatite A:

Todas as 990 amostras foram submetidas a testes utilizando o produto *Architect anti-HAV*, fabricado pela *Abbot Diagnostics*, teste comercial imunoenzimático padronizado e validado para detecção de anticorpos da classe IgG anti-HAV. Estes testes foram realizados pelo Laboratório de Sorologia do Hospital das Clínicas da FMRP.

3.8.2. Hepatite E:

Especificamente para a pesquisa de soroprevalência de hepatite E foi selecionada uma subamostra de 248 indivíduos, sorteados de forma sistemática na razão de 1:4. Essas amostras foram encaminhadas ao laboratório do Hemocentro de Ribeirão Preto no intuito de serem testados para detecção de anticorpo IgG anti-HEV, utilizando o produto *Wantai HEV-IgG Elisa*, produzido pela *Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise*, seguindo as instruções do fabricante.

3.9. Análise dos dados:

Os dados obtidos com os questionários já se encontravam digitados em um banco de dados único, utilizado para todas as investigações em curso em Cássia dos Coqueiros. Os resultados laboratoriais referentes às hepatites A e E foram digitados neste banco de dados e analisados com a utilização do pacote estatístico SAS/STAT versão 9 (2003). Os casos com resultado de hepatite E classificados como inconclusivos foram excluídos da análise.

Inicialmente, foram estimadas as prevalências das hepatites A e E por faixa etária, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Através de análise univariada foram buscadas possíveis associações de marcadores de hepatites A e E com potenciais fatores de risco, utilizando o teste do Qui-quadrado. As variáveis que demonstraram evidências de tais associações foram submetidas à análise múltipla, mediante aplicação do modelo log-binomial para cada um dos tipos de hepatites virais. Foram incluídas no modelo todas as variáveis onde foi encontrado valor de “p” igual ou menor que 20%, bem como a variável sexo, por tradicionalmente tratar-se de possível fator de confundimento.

As hipóteses de associação entre fatores de risco e presença de marcadores foram testadas mediante o cálculo das razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança.

3.10.Aspectos éticos:

O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP, sendo aprovado em fevereiro de 2016 (Anexo 2). A aprovação para a soroteca, bem como para aplicação do questionário, haviam sido obtidas junto ao Comitê de Ética em 24/4/2010 (processos HCRP nº 3915/2010 e HCRP nº 24460/2012, respectivamente). Contudo, com a publicação da Portaria Nº 2201, de 14 de setembro de 2011, pelo Ministério da Saúde, estabeleceram-se as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa. No intuito de oficializar os bancos de amostras de soro de Cássia dos Coqueiros, foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP a sua transferência para o Biorrepositório. Para isso foi aplicado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a todos os indivíduos com amostras armazenadas, solicitando autorização para mantê-las guardadas no Biorrepositório, além de outro TCLE para autorizar o processamento das sorologias de hepatites A e E propostas neste estudo. Nas situações em que o indivíduo não foi encontrado, dado o longo período de tempo da coleta deste material, foi aprovada pelo CEP a dispensa do TCLE (Anexo 2).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS:

As características sociodemográficas dos 990 indivíduos pertencentes à amostragem total do estudo, bem como dos 248 indivíduos subamostrados para a pesquisa de hepatite E estão representadas na Tabela 1. As características foram mantidas proporcionalmente de forma muito semelhante, mostrando uma boa representatividade da subamostragem em referência à amostra total do estudo.

A maioria dos participantes foi representada por indivíduos do sexo feminino (60,4 e 62,5%, respectivamente), com 50 ou mais anos de idade (42,7 e 43,2%), moradores da zona urbana (69,1 e 69,3%), naturais do Estado de São Paulo (75,1 e 75,4%), que não completaram o ensino fundamental (52,6 e 56,4%) e que foram classificados como estrato econômico C₁ ou C₂ (58,3 e 58,1%).

Tabela 1: Características sociodemográficas dos participantes da amostra total e da subamostra para hepatite E, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Características	Total (n = 990)		Subamostra(n = 248)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	392	39,6	93	37,5
Feminino	598	60,4	155	62,5
Idade (anos)				
18 a 21	47	4,8	8,0	3,2
22 a 29	136	13,7	27	10,9
30 a 49	384	38,8	106	42,7
50 e mais	423	42,7	107	43,2
Área de moradia				
Urbana	684	69,1	172	69,3
Rural	306	30,9	76	30,6
Estado de origem				
São Paulo	743	75,1	187	75,4
Outros	247	24,9	61	24,6
Escolaridade				
Até Fundamental incompleto	521	52,6	140	56,4
Fundamental completo - Médio incompleto	112	11,3	19	7,7
Médio completo - Superior incompleto	260	26,3	59	23,8
Superior Completo	97	9,8	30	12,1
Estrato Econômico				
A ₂	12	1,2	5,0	2,0
B ₁ ou B ₂	315	31,8	80	32,2
C ₁ ou C ₂	577	58,3	144	58,1
D	83	8,4	19	7,7
E	3	0,3	0	- -

A investigação laboratorial mostrou que 882 (89,1%) indivíduos tinham anticorpos positivos para hepatite A, com os demais 108 (10,9%) negativos. Com relação à hepatite E, 50 (20,2%) foram positivos, 192 (77,4%) negativos e 6 inconclusivos (2,4%). Desta forma, a prevalência de hepatite A na população maior de 18 anos foi 89,1% ($IC_{95\%} = 87,1 - 90,9$) e a prevalência de hepatite E foi 20,7% ($IC_{95\%} = 15,5 - 25,7$).

Contudo, a prevalência da hepatite A variou consideravelmente nas diferentes faixas etárias, oscilando de 36,2%, entre os indivíduos com 18 a 21 anos, a 100% nos com 50 anos ou mais (Figura 7). Já em relação à hepatite E, também foi observado um aumento da prevalência com a idade, mas com uma intensidade menor, variando de 14,3% a 25% respectivamente.

Figura 7: Prevalência das hepatites A e E por faixa etária em maiores de 18 anos, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Como todos os indivíduos com mais de 50 anos tinham marcadores positivos para hepatite A, para cálculo do intervalo de confiança foram agrupadas as faixas etárias de 30 a 49 anos e a de 50 anos e mais. Em relação à hepatite E, dado que as faixas etárias 18 a 21 anos e 22 a 29 anos apresentavam prevalências muito semelhantes, foram agrupadas em uma única faixa etária, compreendendo 18 a 29 anos. Pode-se observar nas Tabelas 2 e 3 evidente diferença das prevalências de hepatite A entre as faixas etárias, quando comparados os seus intervalos de confiança, fato que não se observa para a hepatite E.

Tabela 2: Prevalência da hepatite A segundo faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Idade (anos)	Hepatite A			
	n	Pos	(%)	IC 95%
18 a 21	47	17	36,2	22,4 - 49,9
22 a 29	136	95	69,8	62,1 - 77,5
30 e mais	807	770	95,4	93,9 - 96,8
Total	990	882	89,1	87,1 - 90,9

Tabela 3: Prevalência da hepatite E segundo faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Idade (anos)	Hepatite E			
	n	Pos	(%)	IC 95%
18 a 29	34	5	14,7	2,8 - 26,6
30 e mais	208	45	21,6	16,1 - 27,2
Total	242	50	20,7	15,6 - 25,8

A evolução da soroprevalência de hepatite A ao longo da coorte de nascimentos pode ser observada na figura 8, nos residentes em área urbana e rural, bem como na população total. Fica evidenciado o início do declínio da prevalência no início da década de 1970, intensificando sua queda após o final de década de 1980.

Figura 8: Prevalência da hepatite A segundo área de moradia e ano de nascimento, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013. Obs.: As informações contidas nessa figura foram baseadas nas faixas etárias 18–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80 e mais. Os marcadores representam o ano médio de nascimento de cada faixa etária, com exceção de 1937, que representa todos os nascidos antes desta data.

Apesar de não apresentar diferenças quando comparados os intervalos de confiança, a observação dos intervalos menores de faixas etárias parece indicar elevação da prevalência de IgG para VHE com a idade, exceto para a faixa etária de 70 anos e mais (Figura 9).

Figura 9: Prevalência da hepatite E por faixa etária, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

A Tabela 4 mostra a distribuição de marcadores sorológicos para hepatite A de acordo com algumas variáveis de interesse. A associação com a variável idade, já verificada na figura 7, expressa-se por uma acentuada elevação das razões de prevalência à medida que aumenta a faixa etária, atingindo 2,637 (IC_{95%}: 1,803 – 3,857) nos indivíduos acima de 30 anos, quando comparados à linha de base.

Não foi encontrada evidência de associação de hepatite A com as variáveis sexo e área de residência, com prevalências muito semelhantes entre homens e mulheres (89,8% e 88,6%, respectivamente) e entre habitantes urbanos e rurais (88,9% e 89,5%, respectivamente). Os 247 participantes originários de outra unidade federada que não São Paulo, majoritariamente representados por pessoas oriundas do estado de Minas Gerais, mostraram prevalência mais elevada de marcadores (92,3% contra 88,0%). Menores níveis de escolaridade, representados por indivíduos com apenas o fundamental incompleto, mostraram risco mais elevado de presença de marcadores (98,1%), quando comparados aos demais (79,1%). O mesmo padrão foi observado nos estratos econômicos mais baixos (96,5%) em relação a aqueles melhor situados (88,4%).

Participantes com antecedentes pessoais de hepatite ou de contato domiciliar com casos de hepatite igualmente mostraram prevalências mais elevadas de marcadores quando comparados a indivíduos que não referiam tais situações. Assim, os valores de positividade foram 96,8% e 89,2%, respectivamente entre aqueles com e aqueles sem passado de hepatite, e de 95,5% e 88,1%, respectivamente entre os que referiam e os que não referiam contato domiciliar com casos da doença.

História de eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes se mostrou associada com maior risco de presença de anticorpos contra hepatite A, com valores de positividade respectivamente iguais a 94,6% e 88,1% entre os que tinham este antecedente e aqueles que não o referiam. Já o consumo habitual de verduras cruas não se mostrou associado ao risco de infecção, muito embora a prevalência observada de anticorpos tenha sido mais elevada entre os expostos (89,6%) do que entre os não expostos (77,3%).

Tabela 4: Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite A segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	n	Infecção pelo		RP (IC95%)
		VHA		
		n	%	
Sexo				
Masculino	392	352	89,8	1,013 (0,969 - 1,058)
Feminino	598	530	88,6	Referência
Idade (anos)				
18 a 21	47	17	36,2	Referência
22 a 29	136	95	69,9	1,931 (1,3 - 2,868)
30 e mais	807	770	95,4	2,637 (1,803 - 3,857)
Área de moradia				
Rural	306	274	89,5	1,007 (0,961 - 1,055)
Urbana	684	608	88,9	Referência
Estado de origem				
São Paulo	743	654	88,0	Referência
Outros	247	228	92,3	1,048 (1,002 - 1,096)
Escolaridade				
Até fundamental incompleto	521	511	98,1	1,239 (1,181 - 1,3)
Fundamental completo - Superior completo	469	371	79,1	Referência
Estrato Econômico				
A ₂ + B ₁ + B ₂ + C ₁ + C ₂	904	799	88,4	Referência
D + E	86	83	96,5	1,091 (1,042 - 1,144)
Antecedente de hepatite				
Sim	63	61	96,8	1,084 (1,031 - 1,14)
Não	856	764	89,2	Referência
Contato domiciliar com portador de hepatite				
Sim	157	150	95,5	1,085 (1,04 - 1,131)
Não	812	715	88,1	Referência
Eliminação de proglotes de <i>Taenia sp</i> nas fezes				
Sim	168	159	94,6	1,074 (1,028 - 1,123)
Não	779	686	88,1	Referência
Consumo habitual de verduras cruas				
Sim	946	848	89,6	1,16 (0,986 - 1,363)
Não	44	34	77,3	Referência

Resumindo os dados mostrados na tabela 4, observou-se associação significativa entre a presença de anticorpos IgG contra a hepatite A e as variáveis: idade, unidade federada de origem, escolaridade, estrato econômico, antecedentes de hepatite e de contato domiciliar com casos desta doença, bem como história de eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes.

Considerando que todos os indivíduos com mais de 49 anos de idade apresentavam positividade para a presença de anticorpos contra a hepatite A, optou-se por repetir a análise apenas entre os 567 participantes situados entre 18 e 49 anos, com o intuito de verificar alguma eventual particularidade dentro deste grupo em relação à presença dos marcadores (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite A segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco para indivíduos entre 18 e 49 anos de idade, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	n	Infecção pelo VHA		RP (IC95%)
		n	%	
Sexo				
Masculino	189	149	78,8	Referência
Feminino	378	310	82,0	1,04 (0,953 - 1,135)
Idade (anos)				
18 a 21	47	17	36,2	Referência
22 a 29	136	95	69,9	1,931 (1,3 - 2,868)
30 a 49	384	347	90,4	2,498 (1,706 - 3,657)
Área de moradia				
Rural	186	154	82,8	1,034 (0,952 - 1,123)
Urbana	381	305	80,1	Referência
Estado de origem				
São Paulo	414	325	78,5	Referência
Outros	153	134	87,6	1,115 (1,031 - 1,206)
Escolaridade				
Até fundamental incompleto	209	199	95,2	1,311 (1,221 - 1,406)
Fundamental completo - Superior completo	358	260	72,6	Referência
Estrato Econômico				
A ₂ + B ₁ + B ₂ + C ₁ + C ₂	530	425	80,2	Referência
D + E	37	34	91,9	1,145 (1,032 - 1,272)
Antecedente de hepatite				
Sim	34	32	94,1	1,159 (1,055 - 1,274)
Não	488	396	81,1	Referência
Contato domiciliar com portador de hepatite				
Sim	71	64	90,1	1,127 (1,031 - 1,232)
Não	483	386	79,9	Referência
Eliminação de proglotes de <i>Taeniasp</i> nas fezes				
Sim	70	61	87,1	1,085 (0,982 - 1,2)
Não	471	378	80,2	Referência
Consumo habitual de verduras cruas				
Sim	536	438	81,7	1,206 (0,943 - 1,543)
Não	31	21	67,7	Referência

Os achados foram bastante semelhantes ao verificado na amostra total, mantendo-se as associações entre presença de marcadores de hepatite A e as variáveis idade, unidade federada de origem, escolaridade, estrato econômico, antecedente de hepatite e de contato domiciliar com casos da doença. A única divergência com a análise do grupo em todas as faixas etárias foi em relação à variável eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes, em que não foi encontrada associação para os indivíduos com idade entre 18 e 49 anos.

Com intuito de verificar a associação entre as variáveis independentes com a presença de anticorpos para as hepatites A e E, foi realizado um modelo de análise multivariada através do método de regressão log-binomial. Em relação à hepatite A, analisando a amostra total (n = 990), foram incluídas no modelo as variáveis sexo, idade, estado de origem, escolaridade, estrato econômico, antecedente de hepatite, contato domiciliar com portador de hepatite, eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes e consumo habitual de verduras cruas, conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6: Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite A, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	RP	IC95%
Sexo		
Masculino	1,000	Referência
Feminino	1,002	0,931 - 1,080
Idade (anos)		
18 a 21	1,000	Referência
22 a 29	1,221	1,012 - 1,474
30 e mais	1,365	1,141 - 1,634
Estado de origem		
São Paulo	1,004	0,914 - 1,102
Outros	1,000	Referência
Escolaridade		
Até fundamental incompleto	1,052	0,962 - 1,150
Fundamental completo - Superior completo	1,000	Referência
Estrato Econômico		
A ₂ + B ₁ + B ₂ + C ₁ + C ₂	1,000	Referência
D ou E	1,008	0,885 - 1,147
Antecedente de hepatite		
Sim	1,028	0,879 - 1,201
Não	1,000	Referência
Contato domiciliar com portador de hepatite		
Sim	1,025	0,925 - 1,136
Não	1,000	Referência
Eliminação de proglotes de <i>Taenia sp</i> nas fezes		
Sim	1,001	0,918 - 1,091
Não	1,000	Referência
Consumo habitual de verduras cruas		
Sim	1,066	0,945 - 1,204
Não	1,000	Referência

Observa-se que, após ajuste do modelo, apenas a variável idade permaneceu independentemente associada à presença de marcadores de hepatite A. Situação semelhante foi observada para os indivíduos entre 18 e 49 anos, quando apenas a variável idade permaneceu associada à presença de anticorpos contra hepatite A (Tabela 7).

Tabela 7: Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite A, nos indivíduos entre 18 e 49 anos e idade, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	RP	IC95%
Sexo		
Masculino	1,000	Referência
Feminino	1,014	0,927 - 1,109
Idades (anos)		
18 a 21	1,000	Referência
22 a 29	1,219	1,010 - 1,472
30 e mais	1,328	1,107 - 1,592
Estado de origem		
São Paulo	1,000	Referência
Outros	1,012	0,908 - 1,129
Escolaridade		
Até fundamental incompleto	1,06	0,949 - 1,183
Fundamental completo - Superior completo	1,000	Referência
Estrato Econômico		
A ₂ + B ₁ + B ₂ + C ₁ + C ₂	1,000	Referência
D ou E	1,034	0,880 - 1,215
Antecedente de hepatite		
Sim	1,04	0,857 - 1,263
Não	1,000	Referência
Contato domiciliar com portador de hepatite		
Sim	1,036	0,921 - 1,166
Não	1,000	Referência
Eliminação de proglotes de <i>Taenia sp</i> nas fezes		
Sim	1,000	Referência
Não	1,008	0,905 - 1,122
Consumo habitual de verduras cruas		
Sim	1,076	0,927 - 1,249
Não	1,000	Referência

A Tabela 8 mostra a distribuição de marcadores sorológicos para hepatite E segundo as mesmas variáveis de interesse estudadas para a hepatite A. Observa-se que apenas a escolaridade mostrou-se associada à infecção pelo vírus E, com a razão de prevalência dos menos escolarizados em relação aos demais mostrando valor de 1,758 (IC_{95%}: 1,015 – 3,044).

Tabela 8: Distribuição dos indivíduos com marcadores positivos para hepatite E segundo características sociodemográficas e possíveis fatores de risco, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	n	Infecção pelo VHE		RP (IC95%)
		n	%	
Sexo				
Masculino	90	19	21,1	1,035 (0,628 - 1,72)
Feminino	152	31	20,4	Referência
Idade (anos)				
18 a 29	34	5	14,3	Referência
30 e mais	208	45	21,6	1,471 (0,629 - 3,441)
Área de moradia				
Urbana	169	37	21,9	1,229 (0,695 - 2,172)
Rural	73	13	17,8	Referência
Estado de origem				
São Paulo	181	39	21,5	1,195 (0,653 - 2,183)
Outros	61	11	18,0	Referência
Escolaridade				
Até fundamental incompleto	138	35	25,3	1,758 (1,015 - 3,044)
Fundamental completo - Superior completo	104	15	14,4	Referência
Estrato Econômico				
A ₂ + B ₁ + B ₂ + C ₁ + C ₂	224	45	20,1	Referência
D + E	18	5	27,7	1,382 (0,628 - 3,044)
Antecedente de hepatite				
Sim	16	3	18,7	Referência
Não	208	43	20,7	1,102 (0,384 - 3,164)
Contato domiciliar com portador de hepatite				
Sim	40	4	10,0	Referência
Não	197	45	22,2	2,284 (0,87 - 5,992)
Eliminação de proglotes de <i>Taenia sp</i> nas fezes				
Sim	44	10	22,7	1,136 (0,614 - 2,101)
Não	190	38	20,0	Referência
Consumo habitual de carne crua				
Sim	31	3	9,7	Referência
Não	211	47	22,3	2,301 (0,762 - 6,946)
Consumo habitual de verduras cruas				
Sim	232	49	21,1	2,112 (0,323 - 13,8)
Não	10	1	10,0	Referência
Soropositividade para Hepatite A				
Sim	224	45	20,1	Referência
Não	18	5	27,7	1,382 (0,627 - 3,044)

Já no modelo de análise multivariada para a hepatite E foram incluídas apenas as variáveis sexo, idade, escolaridade, contato domiciliar com portador de hepatite e consumo habitual de carne crua (Tabela 9). Nenhuma delas mostrou associação com a presença de marcadores para hepatite E, nem mesmo a escolaridade, que deixou de ser associada à infecção quando ajustada pela presença destas outras variáveis no modelo.

Tabela 9: Resultado do modelo de regressão log-binomial para testar associação com a presença de marcadores para hepatite E, Cássia dos Coqueiros/SP, 2013.

Variáveis	RP	IC95%
Sexo		
Masculino	1,049	0,636 - 1,729
Feminino	1,000	Referência
Idade (anos)		
18 a 29	1,000	Referência
30 e mais	1,074	0,405 - 2,846
Escolaridade		
Até fundamental incompleto	1,736	0,925 - 3,256
Fundamental completo - Superior completo	1,000	Referência
Contato domiciliar com portador de hepatite		
Sim	1,000	Referência
Não	2,360	0,902 - 6,171
Consumo habitual de carne crua		
Sim	1,000	Referência
Não	2,529	0,841 - 7,604

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO:

Muitos estudos de soroprevalência de hepatite A e E têm sido realizados no país e no mundo, mas a comparabilidade entre os seus resultados é limitada, por diversas razões. Entre elas: as diferentes formas de amostragem (base populacional, amostragem de conveniência, número pequeno de indivíduos); a inclusão de diferentes grupos etários (a maioria inclui apenas crianças e adolescentes); os diversos métodos de análise (uso ou não da análise multivariada); e os diferentes períodos em que foram realizados os estudos. Na tentativa de buscar uma amostragem representativa da população de Cássia dos Coqueiros, o presente estudo acabou por incluir pouco mais da metade da população adulta residente, das áreas rural e urbana. Aqueles que não foram incluídos, seja por não terem colhido amostra de sangue, seja por não terem respondido ao questionário, por diversas vezes foram convidados a comparecer ao CMSCPF, bem como foram buscados através de visitas domiciliares por funcionários da unidade, principalmente os agentes comunitários de saúde. Desta forma, justifica-se a maior inclusão de indivíduos do sexo feminino, considerando que os homens demandam menos os serviços de saúde, se preocupam menos com o risco de adoecimento e têm mais resistência a procedimentos como coleta de sangue. (MELO, 2015) Optou-se por não incluir menores de idade no banco de soros devido à maior dificuldade operacional derivada da necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos seus responsáveis, bem como da maior possibilidade de recusas em função da necessidade de punção venosa.

Devido ao elevado custo para aquisição de kits para pesquisa de anticorpos de HEV, foram selecionados 25% do total de participantes mediante um processo de amostragem sistemática. A realização destes exames foi possível graças à participação do Hemocentro de Ribeirão Preto, que, na pessoa da Doutora Simone Takashima, gentilmente disponibilizou os kits que permitiram estes exames. Conforme pode ser observado na tabela 1, esta subamostragem se mostrou semelhante e representativa do total de participantes incluídos na investigação.

Conhecer o impacto das hepatites virais A e E é fundamental para apoiar a tomada de decisão das políticas de Saúde Pública. Ferramenta utilizada para levantar esse impacto, os estudos de soroprevalência são extremamente importantes para o planejamento das políticas de imunização, conforme recomendado pela OMS para as hepatites A e E, sendo a melhor forma para descrever a situação epidemiológica dessas infecções. (HANAFIAH; JACOBSEN; WIERSMA, 2011; WHO, 2012; WHO, 2015) Também são utilizadas outras fontes de informação no levantamento desse impacto, como o sistema de vigilância epidemiológica,

dados de mortalidade e outros registros de estatísticas vitais, como sistemas que possam capturar casos de hepatite fulminante e causas de transplantes hepáticos. (WHO, 2012; WHO, 2015) É importante ressaltar que a maioria dos estudos de soroprevalência sobre hepatites virais privilegiam as capitais, regiões metropolitanas ou grandes centros urbanos, deixando uma lacuna no conhecimento da situação epidemiológica em cidades pequenas, de modo particular da área centro-sul do país e com características rurais, como Cássia dos Coqueiros.

As políticas de imunização da OMS, especificamente para hepatite A, utilizam a classificação dos países segundo sua endemicidade, no intuito de recomendar as ações mais adequadas para prevenção e controle desse agravo, de acordo com as características de cada localidade. Em países com alta endemicidade, como praticamente todas as crianças se infectam no início da infância, quando a maioria dos casos é representada por assintomáticos ou oligossintomáticos, quase toda a população está imune, não justificando a introdução da vacina. Conforme apresentado anteriormente, em países com endemicidade intermediária, está indicada a vacinação universal, pois a maioria dos casos ocorre em adolescentes e adultos jovens, período em que a doença pode ser mais grave, inclusive com falência hepática e necessidade de transplante. Já em países com endemicidade baixa e muito baixa, a OMS recomenda a vacinação de grupos de risco: viajantes para áreas de alta ou intermediária endemicidade, pacientes com doenças hematológicas que necessitam frequentemente de transfusão sanguínea ou derivados de sangue, homens que fazem sexo com homens, indivíduos que trabalham com primatas não humanos, usuários de drogas injetáveis e portadores de hepatopatia crônica ou imunodeficiência. (WHO, 2012)

Como apresentado previamente, o Brasil foi classificado, segundo os critérios da OMS, como área de endemicidade intermediária. (AGGARWAL; GOEL, 2015; JACOBSEN; WIERSMA, 2010) Porém, poucos estudos no nosso país foram publicados evidenciando o possível aumento das infecções em adultos jovens e, conseqüentemente, aumento dos casos de hepatite fulminante e necessidade de transplante hepático. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; SANTOS, D. C. M. et al, 2009; VITRAL et al, 2006) Como forma de evitar essas possíveis complicações, e amparado em um estudo que mostrou importante custo-efetividade (SARTORI et al, 2012), o PNI introduziu em seu calendário infantil uma dose da vacina de hepatite A. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) Muitos países têm introduzido em seus calendários vacinais em crianças o esquema de apenas uma dose de vacina de VHA com resultados satisfatórios, mostrando alta efetividade vacinal e diminuição importante da incidência da doença, inclusive com proteção de rebanho, quando as faixas etárias não vacinadas também são protegidas, bem

como elevado custo-efetividade. (BARKAI et al, 2009; VACCHINO, 2008; WHO, 2012)

Contudo, a classificação global do país como área de intermediária endemicidade para VHA não demonstra, necessariamente, o que ocorre em todas as regiões, pois o Brasil é bastante heterogêneo, com grandes diferenças interregionais, como mostrado no Inquérito Nacional de Hepatites Virais (UFPE, 2010). Neste, as regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste foram classificadas como de endemicidade intermediária, mas as regiões Sul e Sudeste como de baixa endemicidade. Um estudo tomando como base os dados deste inquérito mostrou uma evidente diferença na força de infecção, com dois padrões distintos, reforçando as condições diversas - das regiões Sul e Sudeste, quando comparadas ao Norte, Nordeste e Centro Oeste. (XIMENES et al, 2014) Os dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, apesar da frequente subnotificação, também mostram diferenças importantes entre as notificações de casos agudos de hepatite A nas regiões, tendo o Norte e Nordeste notificado consideravelmente mais casos que as demais áreas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015) Essas diferenças podem ser explicadas, em grande parte, como consequência da disparidade no acesso aos serviços de saneamento básico. Segundo informações do Sistema Nacional de Informações de Saneamento (PRADO; MIAGOSTOVICH, 2014), a região Norte e Nordeste têm cobertura de rede de abastecimento de água de 57,5% e 68,1%, respectivamente, em comparação aos 91,3% do Sudeste. O mesmo é observado em relação à rede de coleta de esgoto, com Norte e Nordeste tendo 8,1% e 19,6% de cobertura, respectivamente, e o Sudeste de 71,8%. Quando avaliado o percentual do esgoto coletado que recebe algum tipo de tratamento, as diferenças não são grandes entre as regiões, o que reforça o longo caminho ainda a percorrer pelo país na busca de níveis aceitáveis de saneamento básico. (PRADO; MIAGOSTOVICH, 2014)

Como não foram incluídos indivíduos menores de 18 anos nesta pesquisa, a classificação do município de Cássia dos Coqueiros segundo sua endemicidade para hepatite A, seguindo os critérios da OMS, ficou prejudicada. Todavia, levando-se em consideração as informações contidas nas figuras 7 e 8, fica evidente a forte tendência de diminuição da prevalência nessas - faixas etárias não incluídas, ou seja, pode-se considerar com relativa segurança que a prevalência de hepatite A entre os menores de 18 anos esteja abaixo de 50%. Desta forma, Cássia dos Coqueiros muito provavelmente seria classificada como área de baixa endemicidade, achado que está em consonância com as informações encontradas no Inquérito Nacional das Hepatites Virais (UFPE, 2010) para as capitais da região Sudeste.

A Figura 8 evidencia que em Cássia dos Coqueiros a prevalência da hepatite A vem diminuindo a partir do final da década de 1980, como também observado em diversas partes do

país e do mundo. (AGGARWAL; GOEL, 2015; CHIRONNA et al, 2012; HANAFIAH; JACOBSEN; WIERSMA, 2011; JACOBSEN; KOOPMAN, 2005; JACOBSEN; WIERSMA, 2010; KLEVENS et al, 2011; KURKELA et al, 2012; VITRAL et al, 2006; WONG et al, 2004) Estudo de base populacional realizado na capital paulista mostrou resultado semelhante, com diminuição da prevalência nas coortes nascidas após esse período, associada à melhoria nas condições de tratamento e cloração da água para abastecimento. (FOCACCIA et al, 1998) É importante notar que a reintrodução da cólera no continente americano, no início da década de 1990, bem como a implementação do Programa Estadual de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (PROÁGUA) no Estado de São Paulo, fez com que investimentos fossem realizados na melhoria da qualidade da água distribuída e no seu monitoramento sistemático, aprimorando-se as técnicas laboratoriais de testagem das características físico-químicas e bacteriológicas da água. (FORMAGGIA, 2007) Informações prestadas pela Gerência do Setor de Cajuru da Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP) apontam que o início do processo de cloração e fluoretação em Cássia dos Coqueiros se fez em maio de 1976 e que a primeira estação de tratamento de esgoto começou a funcionar em setembro de 1989, com ambos os processos cobrindo praticamente 100% dos moradores da área urbana. Aparentemente, o início do tratamento da água acelerou, a partir de 1977 e de maneira mais pronunciada na área urbana, o processo lento de redução da hepatite A que vinha se fazendo nos nascidos no município no período imediatamente anterior. Já a partir do final da década de 1980 a redução se fez de modo mais intenso e rápido, inclusive na zona rural, não coberta pelas medidas coletivas de intervenção sanitária. Muito embora não existam explicações definitivas para este último fato, pode-se aventar a possibilidade de que melhorias no padrão geral de vida e de práticas preventivas tenham sido verificadas no município, fruto, em parte, de intensas campanhas de educação sanitária implementadas nas escolas e na Unidade de Saúde.

A diminuição da prevalência de hepatite A vem sendo observada inclusive entre os países desenvolvidos, classificados como de muito baixa endemicidade, exemplificados pelos Estados Unidos (MURPHY et al, 2016), Espanha (DOMINGUEZ et al, 2007), Holanda (VERHOEF et al, 2011) e outros países europeus (KURKELA et al, 2012). Tem sido descrita também em países com endemicidade baixa, como a Turquia (CERAN et al, 2012), intermediária, como Hong Kong (WONG et al, 2004) e alta, como Bangladesh (SAHA et al, 2009) Embora referida até mesmo em países da África, como Burkina Faso (TRAORE et al, 2012), verifica-se que ainda persistem regiões do mundo onde os níveis de transmissão

permanecem elevados, situação verificada em Cochabamba, na Bolívia, ainda com elevada endemicidade. (MANSUET-AUMATELL et al, 2013)

De uma forma geral, praticamente todos os estudos sobre hepatite A que foram levantados mostraram associação com a idade, uma evidência provável do efeito coorte. (ALMEIDA et al, 2006; ASSIS et al, 2002; BRAGA et al, 2009; CERAN et al, 2012; CIACCIA et al, 2012; DOMINGUEZ et al, 2007; FOCACCIA et al, 1998; GONÇALVES; OLIVEIRA, 2012; GOMES et al, 2011; KOZLOMSKI et al, 2007; KREBS et al, 2011; KURY et al, 2016; MARKUS et al, 2011; PEREIRA et al, 2006; PINHEIRO et al, 2015; PINHO et al, 1998; SAHA et al, 2009; VITRAL et al, 2012; VITRAL et al, 2014; WONG et al, 2004; XIMENES et al, 2008; ZAGO-GOMES et al, 2005) Isso se deve ao fato da infecção geralmente ter ocorrido durante a infância, e como o anticorpo tem duração por toda a vida, esses indivíduos vão continuar soropositivos ao longo do tempo. Apesar dos estudos de prevalência não permitirem determinar quando a infecção ocorreu, se recentemente ou há um longo período, como não há evidência de aumento de notificações de casos pelos sistemas de vigilância, nem da ocorrência de surtos, pode-se considerar que, como a melhoria nas condições de saneamento se deu gradualmente, a circulação do vírus diminuiu da mesma forma, fazendo com que as coortes de indivíduos mais novos mostrem sucessivamente menores prevalências, com mais suscetíveis à infecção.

A associação da hepatite A com as condições socioeconômicas, de infraestrutura e saneamento básico, estão bem consolidadas na literatura. (AGGARWAL; GOEL, 2015; FRANCO et al, 2012; JACOBSEN; KOOPMAN, 2005) Diversos fatores de risco já foram apontados, como baixa escolaridade do próprio indivíduo ou dos pais, no caso de criança ou adolescente, acesso restrito à água tratada e esgoto sanitário, tamanho das famílias, aglomerações no intradomicílio, etc. (KOFF, 1998; VITRAL et al, 2006)

É importante lembrar que o presente estudo foi realizado a partir de uma coleção de soros e dos seus correspondentes questionários que haviam sido coletados em período anterior e que não se destinavam especificamente a estudar hepatites de transmissão entérica, razão pela qual não foram incluídas variáveis como a fonte da água consumida (abastecimento público, poço, etc), filtragem ou fervura da água, número de indivíduos residentes no mesmo domicílio, presença de esgoto encanado ou fossa séptica, entre outras. Acredita-se, todavia, que este fato não represente um obstáculo considerável ao entendimento dos principais aspectos epidemiológicos destas infecções em Cássia dos Coqueiros, haja vista que alguns dos mais importantes fatores mencionados podem ser cronologicamente recuperados no que diz respeito

à sua implementação. Ainda mais, como as redes de água e de esgoto abrangem apenas a área urbana, a classificação entre indivíduos cobertos ou não por estes importantes recursos sanitários nos últimos anos pode ser inferida a partir da localização da área da residência. Além disso, há que se considerar que, mesmo se algumas destas variáveis tivessem sido incluídas no questionário inicial, a qualidade da informação poderia ser afetada por vieses de memória, uma vez que a infecção se deu, na maioria dos casos, durante a infância.

Como verificado em outros estudos, (ALMEIDA et al, 2006; ASSIS et al, 2002; BRAGA et al, 2009; CERAN et al, 2012; CIACCIA et al, 2012; DOMINGUEZ et al, 2007; FOCACCIA et al, 1998; GONÇALVES; OLIVEIRA, 2012; GOMES et al, 2011; KOZLOMSKI et al, 2007; KREBS et al, 2011; KURY et al, 2016; MARKUS et al, 2011; PEREIRA et al, 2006; PINHEIRO et al, 2015; PINHO et al, 1998; SAHA et al, 2009; VITRAL et al, 2012; WONG et al, 2004; XIMENES et al, 2008; ZAGO-GOMES et al, 2005) a variável sexo não se mostrou associada à infecção pelo VHA em Cássia dos Coqueiros, evidenciando riscos semelhantes entre homens e mulheres.

Conquanto alguns estudos mostrem uma maior prevalência entre os moradores de área rural, (MASUET-AUMATELL et al, 2013; SAHA et al, 2009) quando comparados com os residentes em área urbana, muito provavelmente pelas diferenças no acesso a água potável e esgotamento sanitário, este fato não foi identificado no presente estudo. O mesmo fenômeno de não associação entre as variáveis foi descrito em estudos realizados no Brasil e no exterior, respectivamente na cidade de Campos dos Goytacazes/RJ (KURY et al, 2016) e na Catalunha, Espanha. (DOMINGUEZ et al, 2007). Outras duas investigações, uma levada a efeito no semiárido bahiano e outra em comunidades quilombolas no Mato Grosso do Sul, mostraram que a área rural apresentava menor prevalência que a urbana, possivelmente por esta última ter condições sanitárias extremamente desfavoráveis, tanto pela ausência de saneamento como pela grande aglomeração dos seus habitantes. (ALMEIDA et al, 2006; KOZLOWSKI et al, 2007) Em algumas situações, o isolamento da comunidade parece dificultar a introdução e circulação do vírus da hepatite A, fato este evidenciado pela presença de endemicidade intermediária em duas localidades amazônicas com baixas condições sanitárias e pertencentes a regiões onde a circulação viral se faz em níveis muito elevados. (BRAGA et al, 2009; VITRAL et al, 2012) Na situação específica de Cássia dos Coqueiros, a exemplo de outros municípios de porte muito reduzido, há que se considerar que a separação entre área rural e urbana é tênue pois a população flutua frequentemente entre essas áreas. Assim, diversos habitantes da cidade mantêm, muitas

vezes, atividades em áreas rurais, bem como moradores destas últimas circulam intensamente no núcleo urbano do município.

Baixo padrão socioeconômico e reduzidos níveis de escolaridade, tanto individual quanto familiar, são variáveis comumente associadas a proporções mais elevadas de infecção pelo vírus da hepatite A, uma vez que pessoas nessas condições se colocam sob diferentes riscos de exposição a doenças de transmissão fecal-oral. Da mesma forma, entende-se que história pregressa de hepatite e contato domiciliar com um caso clinicamente reconhecido da doença elevem o risco de positividade atual de um participante do estudo (BRAGA et al, 2009; ZAGO-GOMES et al, 2005), muito embora isto não seja uma unanimidade na literatura (KURY et al, 2016; MARKUS et al, 2011; VITRAL et al, 2014).

Migração a partir de áreas de elevada endemicidade também pode representar um fator responsável por níveis mais elevados de presença de doenças na comunidade onde os migrantes se estabelecem (DOMINGUEZ et al, 2007 ; WONG et al, 2004). Em Cássia dos Coqueiros, isto foi bem demonstrado para marcadores de hepatite B em um amplo estudo englobando cerca de 70% da população residente, levado a efeito no final da década de 1980. (PASSOS et al, 1993a, PASSOS et al, 1993b) Tal fato pode ser explicado pelas piores condições de vida dos migrantes nas suas áreas de origem, geralmente associadas a baixos níveis de saneamento.

Por ser doença de transmissão fecal-oral, entende-se que má higiene alimentar possa estar associada a níveis elevados de marcadores de hepatite A, pelo consumo de alimentos – geralmente frutas e verduras – cruas, mal higienizadas e contaminadas com fezes humanas. (KOTWAL; CANNON, 2014; MURPHY et al, 2016; YONG; SON, 2009) No questionário utilizado nesta investigação constava a variável eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes, que também pode ser considerada um indicador de condições alimentares deficientes.

No presente estudo, as variáveis baixo nível socioeconômico, reduzida escolaridade, história passada de hepatite ou de contato domiciliar com um caso da doença, migração de outros estados – de modo especial Minas Gerais –, consumo de verduras cruas e presença de proglotes de *Taenia sp* nas fezes se mostraram associadas aos marcadores de hepatite A apenas na análise univariada, não se mantendo quando da aplicação do modelo log-binomial. Diferentes possíveis explicações para estes achados podem incluir fatores como o longo período de tempo decorrido desde a infecção até os dias atuais, fazendo com que a memória de acontecimentos remotos eventualmente associados com risco possa ter se perdido. Outrossim, as condições econômicas no momento da pesquisa podem não refletir aquelas presentes no época de ocorrência da infecção, considerando-se que importantes melhorias na qualidade de

vida ocorreram nas últimas décadas em todo o país, as quais incluíram redução da contaminação ambiental e, conseqüentemente, da melhor qualidade dos alimentos consumidos *in natura* (KOTWAL; CANNON, 2014; MURPHY et al, 2016; YONG; SON, 2009). Paralelamente a isso, há que se considerar os relevantes avanços verificados em Cássia dos Coqueiros no tratamento da água e na coleta do esgoto, reduzindo assim os riscos em toda a população coberta, independentemente da sua condição social e econômica.

A variável idade foi a única que se manteve associada ao maior risco de infecção pelo vírus da hepatite A, reforçando a importância do efeito coorte já descrito e comentado anteriormente.

A exclusão de parte das análises dos maiores de 50 anos de idade, os quais se mostraram na sua totalidade positivos para a infecção, visou reduzir a possível influência da memória acerca de fatores de riscos remotos, dado que se infectaram durante a infância. Todavia, este procedimento não alterou os achados obtidos no grupo total de estudados.

Em relação à hepatite causada pelo vírus E, existem no mundo dois padrões epidemiológicos bem distintos. Nos países em que predominam os genótipos 1 e 2 os surtos são comuns, geralmente associados com a contaminação da água e acometendo milhares de pessoas. As prevalências são elevadas, a infecção ocorre mais cedo, frequentemente durante a infância, de forma muito semelhante à hepatite A, associada à baixa condição sanitária. Destacam-se nesse padrão países do Sudeste Asiático, especialmente Índia e China, bem como todo o continente Africano. (ECHEVARRIA, 2014; KAMAR et al, 2014; KHUROO; KHUROO, 2016; MIRAZO et al, 2014)

Já os genótipos 3 e 4 mostram outro padrão epidemiológico, estão distribuídos em todos os continentes (principalmente o HEV3), mas apresentam-se com sintomas de hepatite aguda apenas de forma esporádica, pois a maioria dos casos são subclínicos. A transmissão se faz principalmente de forma zoonótica, pois muitos mamíferos são reservatórios desses vírus, como porcos, javalis, veados e ratos. (KAMAR et al, 2014; KHUROO; KHUROO, 2016) Desta forma, acredita-se que a transmissão se faça principalmente pelo consumo de carne de porco crua ou malcozida (linguiças feitas com carne, sangue ou miúdos de porco), consumo de carne de caça, ostras ou, eventualmente, verduras contaminadas com o VHE. (KUNIHOLM et al, 2009; MANSUY et al, 2016) Contato direto com porcos também é apontado como fator de risco para infecção dada a elevada prevalência de HEV nesses animais. (ECHEVARRIA, 2014; MANSUY et al, 2011; MIRAZO et al, 2014) Foram descritos surtos relacionados ao consumo de carne de porco ou de caça malcozidas e alguns estudos têm demonstrado elevada detecção

do RNA do HEV em linguças e outros produtos com carne suína. (COLSON et al, 2010; MANSUY et al, 2011; MENG, 2011) Aumento da população de javalis, animais com elevada prevalência de anticorpos anti-HEV, também - tem sido levantado como possível fator que contribua para a infecção, tanto pelo consumo de sua carne como pela contaminação do solo e coleções hídricas pelas fezes. (MANSUY et al, 2011; MENG, 2011) Apesar do aumento progressivo da população de javalis e outros porcos selvagens no Brasil (PEDROSA et al, 2015), a associação deste com a presença de marcadores para hepatite E não foi estudada no país. Outros mecanismos de transmissão bem menos frequentes são transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis ou sexual, através da via oral-anal. (ECHEVARRIA, 2014; KAMAR et al, 2014; KHUROO; KHUROO, 2016)

Além das dificuldades levantadas sobre a comparabilidade entre os muitos estudos de soropidemiologia das hepatites virais, causadas por diferenças metodológicas, de amostragem e do número de participantes, os estudos de prevalência de VHE - apresentam outro complicador importante, já referido anteriormente: as diferentes acurácias dos testes sorológicos utilizados para detecção de anticorpos IgG, bem como o tempo de duração do anticorpo no sangue, uma vez que, ao contrário dos anticorpos contra HVA, que duram a vida toda, ainda não se sabe ao certo até quando o anti-HEV fica detectável no soro após a infecção. (ECHEVARRIA, 2014; KAMAR et al, 2014; KHUROO; KHUROO, 2016) Para detecção dos anticorpos IgM, os testes disponíveis mostram grande variabilidade nos seus valores de sensibilidade e de especificidade. Já para os testes de detecção dos anticorpos IgG contra o VHE as variações ocorrem com mais frequência nos valores de sensibilidade. (BENDALL et al, 2010; CARTTOIR et al, 2017; KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; PAS et al, 2013) Apesar de o VHE possuir apenas um sorotipo, alguns epítomos utilizados nos reagentes para a detecção dos anticorpos podem sofrer mais variações entre os genótipos predominantes em cada localidade, justificando as diferenças de acurácia entre estes testes. (KHUDYAKOV; KAMILI, 2011)

O teste utilizado no presente estudo (Wantai) foi comparado com outros disponíveis no mercado e mostrou-se como aquele que apresenta os melhores resultados, tanto em relação à sensibilidade quanto à especificidade. (BENDALL et al, 2010; CARTTOIR et al, 2017; KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; PAS et al, 2013) Na revisão bibliográfica realizada identificou-se apenas um artigo que indicava a possibilidade da ocorrência maior de falsos positivos – sugerindo assim deficiências na especificidade – pois em 20% dos testes positivos para presença de anticorpo contra o VHE o imunoblot usado como confirmatório resultou negativo. (ROSSI-TAMISIER et al, 2013) Contudo, outro estudo mostrou que este mesmo teste

de imunoblot apresentou sensibilidade de 55%, deixando aberta a possibilidade de ocorrência de falsos negativos nos resultados com o teste confirmatório. (SCHNEGG et al, 2013) Pode-se considerar assim que a pesquisa de IgG anti-HEV com o teste da Wantai apresente resultados razoavelmente confiáveis. (BENDALL et al, 2010; CARTTOIR et al, 2017; KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; PAS et al, 2013)

Bendall e cols (2010) levanta a possibilidade de que em muitos estudos feitos em países desenvolvidos, onde predomina o genótipo 3, as prevalências podem ter sido subestimadas, na dependência dos testes laboratoriais escolhidos. Este autor verificou que a prevalência de 3,6%, inicialmente medida em doadores de sangue na Inglaterra, passou a 16,2% quando o teste da Wantai foi utilizado. (BENDALL et al, 2010) No sudeste da França esta variação foi de 16,6% para 52,5% utilizando o teste com maior sensibilidade. (MANSUY et al, 2011) Também na França, um estudo revisou a prevalência de anticorpos anti-HEV IgG em doadores de sangue mediante a retestagem com o ensaio da Wantai de soros armazenados, o que levou à elevação da prevalência de 10,9% para 31,3%. (ROSSI-TAMISIER et al, 2013)

Estes fatos servem de base a uma discussão que recentemente tem sido travada entre os pesquisadores e que parecem indicar que as prevalências de VHE em países com predomínio do genótipo 3 são mais elevadas do que se acreditava anteriormente, e que a imensa maioria dos casos ocorrem de forma assintomática, uma vez que apenas esporadicamente são detectados casos de hepatite aguda por VHE nesse meio. (ECHEVARRIA, 2014; KAMAR et al, 2012; KAMAR et al, 2014; HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; MIRAZO et al, 2014) É possível que as diferenças entre as prevalências encontradas em diferentes partes do mundo podem ser consequência disso.

O mesmo fenômeno tem sido descrito na América Latina, onde diversos estudos têm mostrado resultados bastante diversos, dificultando a tarefa de concluir se refletem diferenças reais na prevalência da infecção ou apenas diferenças entre os métodos da pesquisa e sensibilidade dos testes. O genótipo mais encontrado entre casos autóctones nas Américas é o 3, porém a circulação do genótipo 1 e 2 também foi identificada (Figura 5). Surtos de HVE2 ocorreram no México nas décadas de 1980 e 1990, mas casos desse genótipo não foram identificados posteriormente. O genótipo 1 foi identificado em Cuba, Venezuela e Uruguai. Já o 3, como visto acima, é o mais frequente em todo o Continente Americano, com detecção no Canadá, Estados Unidos, México, Cuba, Venezuela, Bolívia, Argentina e Uruguai, tanto em humanos como em suínos. (ECHEVARRIA, 2014; HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012; KHUROO; KHUROO, 2016; MIRAZO et al, 2014)

Da mesma forma, no Brasil foi identificado apenas o genótipo 3, em humanos e suínos. Nas regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste foram encontrados VHE3 infectando suínos, bem como em efluentes de matadouros na cidade do Rio de Janeiro. (PASSOS-CASTILHO; GRANATO, 2017; SANTOS et al, 2011; SANTOS, D. R. L. et al, 2009) O diagnóstico do primeiro caso humano com o genótipo 3 no país foi feito em 2006 em um paciente com hepatite aguda na cidade do Rio de Janeiro, com identificação do subgenótipo 3b. (SANTOS et al, 2010) Outras identificações de genótipo 3 foram feitas em dois pacientes transplantados no estado de São Paulo, um em pós-transplante de rim e outro em uma criança na qual se transplantou fígado e que evoluiu com hepatite crônica pelo vírus da hepatite E. (PASSOS et al, 2013; PASSOS-CASTILHO et al, 2014) Neste último, também foi identificado o subgenótipo 3b, que, assim como ocorrido no primeiro caso diagnosticado, mostrou semelhança filogenética com vírus identificados em suínos, reforçando a ocorrência de transmissão zoonótica do VHE. (PASSOS-CASTILHO et al, 2014; PASSOS-CASTILHO; GRANATO, 2017)

No presente estudo, a prevalência de anticorpos para VHE foi bastante elevada (20,7%), quando comparada aos estudos prévios feitos no país e na América Latina, mesmo aqueles em que se utilizou teste sorológico com sensibilidade mais elevada e que envolveram amostras mais amplas da população. (CARRILHO; CLEMENTE; SILVA, 2005; ECHEVARRIA et al, 2013; ECHEVARRIA, 2014) Uma revisão bibliográfica desenvolvida por Echevarria e cols (2013) observou prevalências elevadas de HEV na Bolívia, com 16,2% de prevalência em doadores de sangue e 20,1% em população indígena. Os ameríndios também apresentaram prevalências elevadas no Chile (17%) e na Venezuela (9,7%). (ECHEVARRIA et al, 2013) Um estudo feito na Bolívia identificou 66,3% de prevalência em crianças em situação de rua e 30,5% em trabalhadoras do sexo. (LEON et al, 1999) Uma investigação de base populacional realizada nos EUA (KUNIHOLM et al, 2009) mostrou que, entre 1988-1994, a prevalência de VHE foi de 21%. Todavia, em outro estudo (TESHALE et al, 2015) foram repetidos os testes nas amostras armazenadas, utilizando ensaios diferentes; neste caso, o resultado foi de 10,2%, o qual se reduziu a 6% nas amostras colhidas entre 2009-2010. Apesar de detectar essa diminuição, os autores não conseguiram definir fatores de risco nem as possíveis mudanças nas características e hábitos da população que pudessem ter favorecido essa modificação. (TESHALE et al, 2015)

Diferenças em relação à distribuição geográfica foram observadas na Europa, tanto na França como no Reino Unido. Estudo publicado recentemente mostrou que a França tinha uma prevalência global de 22,4% de anticorpos anti-HEV em doadores de sangue, variando de

menos de 10%, em algumas regiões, para mais de 60 a 80% no sul do país, área considerada superendêmica, onde é comum o consumo de carne de porco crua e ocorre elevada quantidade de javalis selvagens. (MANSUY et al, 2016) No Reino Unido observou-se fenômeno semelhante, com a prevalência mostrando valor de 16% no sudoeste da Inglaterra, em comparação com 12% nas demais áreas do país e 4,6 % na Escócia. (KAMAR et al, 2014)

Nas demais áreas do mundo onde predomina o genótipo 3 os valores de prevalência na população geral e em doadores de sangue foram bastante variáveis, embora majoritariamente menores que 10%, com frequência inferiores a 5%. É muito provável que as questões referentes aos testes sorológicos possam ter um papel importante nestas diferenças, possivelmente subestimando os valores de prevalência. (ECHEVARRIA, 2014)

Estudos mais recentes realizados no Brasil, utilizando ensaios diagnósticos mais sensíveis, (PASSOS-CASTILHO et al, 2016; PASSOS-CASTILHO et al, 2017; VITRAL et al, 2014) encontraram prevalências consideravelmente maiores do que as verificadas anteriormente. (ASSIS et al, 2002; CARRILHO; CLEMENTE; SILVA, 2005; ECHEVARRIA et al, 2013; FOCACCIA et al, 1998; PASSOS-CASTILHO et al, 2015) No Acre, estudo de base populacional realizado em área rural, com população de 5 a 90 anos, encontrou prevalência de 12,9%, utilizando teste Biokit (Espanha). (VITRAL et al, 2014) O valor inferior ao obtido em Cássia dos Coqueiros talvez possa, ao menos parcialmente, ser explicado pelo fato de que nesse último foram incluídos apenas adultos, onde a presença de marcadores costuma se revelar mais elevada. Todavia, dois estudos com doadores de sangue, portanto maiores de 18 anos, utilizando o teste Wantai, encontraram prevalência geral de 9,8% no município de São Paulo (PASSOS-CASTILHO et al, 2017) e 10% na região do Vale do Itajaí, Santa Catarina. (PASSOS-CASTILHO et al, 2016), deixando em aberta a possibilidade de que fatores ligados a um pequeno município com características rurais possam estar na raiz dos valores mais elevados observados em Cássia dos Coqueiros.

A maioria dos estudos levados a efeito em diferentes locais mostrou que a presença de marcador para hepatite E se faz em todas as faixas etárias e se encontra associada com a idade, mas não com a variável sexo. (FOCACCIA et al, 1998; FOGEDA et al, 2012; KUNIHOLM et al, 2009; MANSUY et al, 2011; MANSUY et al, 2016; PASSOS-CASTILHO et al, 2015; PASSOS-CASTILHO et al, 2016; PASSOS-CASTILHO et al, 2017; TESHLE et al, 2015; VITRAL et al, 2014; WONG et al, 2004) Apesar de não encontrar associação com a idade no presente estudo, a observação da figura 9 indica maior concentração de positivos na faixa etária de 60 a 69 anos, quando atinge seu máximo, com 34,5%. Este fenômeno guarda semelhanças

com o observado em outras investigações, onde a prevalência se eleva nas faixas etárias mais avançadas, geralmente acima dos 60 anos de idade, conforme evidenciado em dois estudos norte americanos de base populacional (KUNIHOLM et al, 2009; TESHLE et al, 2015) e em doadores de sangue na França e no sul do Brasil (MANSUY et al, 2011; MANSUY et al, 2016; PASSOS-CASTILHO et al, 2016) Em dois estudos, um realizado em doadores de sangue (PASSOS-CASTILHO et al, 2017) e outro através de vigilância laboratorial (PASSOS-CASTILHO et al, 2015), ou seja, em amostras encaminhadas para diagnóstico em laboratório privado no Estado de São Paulo, a idade também esteve associada com a presença de marcador de HEV, mas com destaque para a faixa etária de 45 a 59 anos. Em população rural do Acre (VITRAL et al, 2014), a presença de anticorpos também se associou à idade, mas a prevalência foi maior na faixa etária de 21 a 30 anos, seguida pela de 31 a 50 anos.

Investigações conduzidas em locais com predomínio dos genótipos 1 e 2 mostram que, apesar da semelhança na principal forma de transmissão e de também estarem associados com baixas condições sanitárias, as prevalências de VHE são menores em comparação ao VHA. Também se observa que a infecção em locais com alta endemicidade não ocorre com tanta frequência nas primeiras décadas de vida, como se verifica com o vírus da hepatite A. (ECHEVARRIA, 2014; KAMAR et al, 2014) Contudo, ambas as infecções podem se mostrar associadas, como mostrado em Hong Kong.(WONG et al, 2004) Em Cássia dos Coqueiros não se verificou tal associação, o que reforça a hipótese de que o genótipo mais associado com a infecção no Brasil e em nosso meio seria o VHE3, transmitido de forma zoonótica.

Apenas um estudo foi encontrado na literatura associando hepatite E com nível de escolaridade, não do paciente mas do chefe da família. (VITRAL et al, 2014) Tal associação não foi igualmente identificada em Cássia dos Coqueiros, assim como ocorreu também com a variável estrato econômico. Em relação a esta, vale mencionar que alguns trabalhos, paradoxalmente, identificaram que residir em locais com melhores condições socioeconômicas parecia elevar a probabilidade de infecção, possivelmente pelo maior acesso a produtos potencialmente de risco, como carne ou miúdos de porco, mariscos ou outros produtos contaminados (TESHALE et al, 2015; PASSOS-CASTILHO et al, 2017)

Uma das consequências de o questionário aplicado em Cássia não ter sido desenhado primariamente para investigar as hepatites A e E reside no fato de que a pergunta relativa ao consumo habitual de carne crua não especificava com exatidão o animal do qual ela procedia. É possível, ao menos parcialmente, que isto tenha contribuído para o não achado de associação com anticorpos contra hepatite E na comunidade, uma vez que a pergunta não se referia

especificamente à carne de porco. Outro fato interessante foi a não associação com a área de residência, uma vez que, intuitivamente, poderia se pensar que habitantes rurais, mais expostos a animais de criação, entre os quais porcos, estariam mais susceptíveis. Este risco mais elevado em área rural foi descrito em estudo comparativo com habitantes urbanos na França, com percentuais de positividade respectivamente iguais a 63.1% e 42,9%. (MANSUY et al, 2011) Vale lembrar que, no caso de Cássia dos Coqueiros, a separação entre os meios urbano e rural é muito tênue, conforme dito na discussão sobre a hepatite A, com intenso intercâmbio de pessoas entre elas.

Torna-se necessário reconhecer algumas limitações presentes nesse estudo. Entre elas, a não inclusão de crianças e adolescentes na amostragem, participação menor da população masculina e as questões ligadas aos kits diagnósticos para hepatite E, anteriormente discutidos. Outra limitação relevante prende-se ao fato do questionário ter sido desenhado primariamente para hepatites B e C, e não para aquelas de transmissão fecal-oral. Conquanto, diversas variáveis sejam de interesse comum a todos os tipos de hepatites virais, é forçoso reconhecer que outras mais relevantes para os tipos A e E não foram incluídas, tais como ligadas ao saneamento ambiental e ao contato com animais de criação, especialmente porcos. Mesmo assim, a existência de um banco de soros e de inúmeras informações individuais previamente coletadas abriram a possibilidade interessante de, com um mínimo de investimentos financeiros, obter-se informações epidemiológicas úteis sobre infecções nunca antes investigadas em Cássia dos Coqueiros. Como já referido anteriormente, investigações populacionais de larga escala sobre hepatites virais não têm privilegiado comunidades menores, afastadas dos grandes centros urbanos, razão pela qual se torna relevante estudos como este. Particularmente para a hepatite E, ainda muito pouco investigada no Brasil, espera-se que os achados aqui obtidos possam contribuir para o entendimento da sua epidemiologia no país.

Claro está que novos estudos deverão ser realizados no intuito de incluir as informações faltantes e aprofundar a identificação dos possíveis fatores de risco associados com a transmissão zoonótica do VHE, inclusive buscando identificar a circulação do vírus e a identificação molecular do genótipo viral. Para isso, é necessário que se amplie a disponibilidade de testes sorológicos e que se aprimore sua sensibilidade e especificidade, além de permitir a identificação dos diferentes genótipos do VHE. (KHUROO; KHUROO, 2016; RAMOS et al, 2016)

A melhoria nas condições sanitárias tem permitido uma redução importante na circulação do VHA e, conseqüentemente, na prevalência dessa infecção, levando a região

estudada à condição de baixa endemicidade. Em consequência disso, aumenta-se a susceptibilidade das faixas etárias mais jovens, quando a infecção poderá ser mais grave, inclusive com falência hepática fulminante e necessidade de transplante hepático. Considerando-se que a circulação do VHA ainda se faz em nível considerável em algumas regiões do país, deve ser considerada a vacinação de jovens de áreas de endemicidade reduzida, caso se desloquem para áreas de risco. Outros estudos de prevalência abrangendo populações de municípios com características diferentes devem continuar sendo realizadas para medir essa tendência, bem como aprimorar a vigilância epidemiológica de casos e surtos das hepatites entéricas, desenvolvendo um sistema para monitorar e identificar as causas de falência hepática e indicação de transplante.

Apesar dessas melhorias sanitárias, em especial o acesso aos serviços de esgoto, a proporção de municípios que realizam o seu tratamento é ainda insatisfatória no Brasil. Mesmo naqueles que o fazem, muitas vezes este não tem sido adequado para eliminar ou reduzir a carga viral a níveis aceitáveis. (PRADO; MIAGOSTOVICH, 2014) Investimentos devem ser realizados no sentido de ampliar a vigilância ambiental, com a pesquisa sistemática de agentes infecciosos em coleções hídricas e fontes de água para abastecimento humano, como também nos esgotos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Este é o primeiro estudo soropidemiológico de base populacional comparando a presença de VHA e VHE numa cidade de porte pequeno com características rurais na região Sudeste do país. A prevalência da hepatite A vem diminuindo na coorte de nascidos após o começo da década de 1990, muito em fruto da melhoria do acesso e qualidade dos serviços de saneamento básico. Cássia dos Coqueiros apresenta-se como área de baixa endemicidade para VHA, assim como as regiões Sul e Sudeste. A prevalência de VHE foi a maior encontrada em estudo de base populacional ou de doadores de sangue no país, mostrando que a infecção ocorre de forma mais frequente do que se acreditava e que mais estudos são necessários para verificar o genótipo circulante e os fatores de risco para transmissão, possivelmente pela forma zoonótica da doença pelo VHE3. Avanços são necessários na melhoria e acesso aos ensaios sorológicos, tanto na prática clínica como epidemiológica, em especial na capacidade de detectar os genótipos do VHE, bem como aprimorar as ações de vigilância epidemiológica para casos agudos e complicações das hepatites entéricas. Esforços devem ser mantidos na ampliação da cobertura dos serviços de saneamento básico de qualidade para toda a população do país.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES:

- A prevalência estimada para os marcadores de hepatite A na população total foi 89,1% ($IC_{95\%} = 87,1 - 90,9$) e de hepatite E foi 20,7% ($IC_{95\%} = 15,5 - 25,7$).
- Na análise univariada verificou-se associação dos marcadores de hepatite A com as variáveis idade (ocorrendo elevação progressiva nos indivíduos situados nas faixas etárias mais velhas), unidade federada de origem, escolaridade, estrato econômico, antecedentes de hepatite e de contato domiciliar com casos desta doença, bem como história de eliminação de proglotes de *Taenia sp* nas fezes. Na análise multivariada apenas a idade se manteve associada à presença desses marcadores.
- Na análise univariada verificou-se associação dos marcadores de hepatite E apenas com a variável escolaridade, achado que não se manteve na análise multivariada.
- Recomenda-se o aprimoramento das ações de vigilância de casos de hepatite aguda, em especial a identificação das causas de hepatite fulminante e transplante hepático.
- Recomenda-se também que seja avaliada a possibilidade de vacinação contra hepatite A nos suscetíveis provenientes de áreas de baixa endemicidade, quando estes se deslocarem para áreas de risco, no país ou no exterior.
- São necessários outros estudos para aprofundar a investigação sobre a epidemiologia da hepatite E no país, principalmente a identificação do genótipo circulante e os fatores de risco para infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- AGGARWAL, R.; GOEL, A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 28, n. 5, p. 488-496, 2015.
- ALMEIDA, D. et al. Aspectos sociodemográficos da soroprevalência de marcadores do vírus da hepatite A no povoado de Cavunge, região do semi-árido do Estado da Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 1, p. 76-78, 2006.
- ASSIS, S. B. et al. Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 2, p. 155-158, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Critério de Classificação Econômica Brasil**, 2012. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil> Acesso em: 26 jun.2017.
- BALAYAN, M. S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirology**, v. 20, p. 23-31, 1983.
- BARKAI, G. et al. The effect of universal toddlers-only hepatitis A virus vaccination program on seropositivity rate in unvaccinated toddlers. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, v. 28, n. 5, p. 391-393, 2009.
- BEEBEEJAUN, K. et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. **Eurosurveillance**, v. 22, n. 5, p. 30454, 2017.
- BENDALL, R. et al. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. **Journal of Medical Virology**, v. 82, p. 799-805, 2010.
- BOXMAN, I. L. et al. International linkage of two food-borne hepatitis A clusters through traceback of mussels, the Netherlands, 2012. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 3, p. 30113, 2015.
- BRAGA, R. C. C. et al. Estimativa de áreas de risco para hepatite A. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 8, p. 1743-1752, 2008.
- BRAGA, W. S. M. et al. Prevalence of hepatitis A virus infection: the paradoxical example of isolated communities in the western Brazilian Amazon region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 227-281, 2009.
- BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, A.A “new” antigen in leukemia sera. **Journal of the American Medical Association**, v. 191, p. 541-546, 1965.
- BLUMBERG, B. S. et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down’s syndrome, leukemia and hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, v. 66, p. 924-931, 1967.

CARRILHO, F. J.; CLEMENTE, C. M.; SILVA L. C. Epidemiology of hepatitis A and E vírus infection in Brazil. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 28, n. 3, p. 118-25, 2005.

CATTOIR, L. et al. Hepatitis E virus serology and PCR: does the methodology matter? **Archives of Virology**, 2017 - DOI:10.1007/s00705-017-3395-0

CERAN, N. et al. Hepatitis A seroprevalence in children and young adults in Istanbul, Turkey: seroprevalence change and associated factors. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, p. 72-76, 2012.

CHIRONNA, M. et al. Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, p. 271, 2012.

CIACCIA, M. C. C. et al. Epidemiological and serological aspects of hepatitis A among children and teenagers in the city of Santos: a cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 4, p. 230-235, 2012.

CLEMENS, S. A. et al. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 1-10, 2000.

COLSON, P. et al. Pigliversausage as source of hepatitis E virus transmission to humans. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 202, n. 6, p. 825-834, 2010.

COSTA-MATTIOLI, M. et al. Genetic variability of hepatitis A virus. **Journal of General Virology**, v. 84, p. 3191-3201, 2003.

CUTHBERT, J. A. Hepatitis A: Old and New. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 38-58, 2001.

DOMINGUEZ, A. et al. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, p. 73, 2007.

ECHEVARRIA, J. M. et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. **Journal of Medical Virology**, v. 85, p. 1037-1045, 2013.

ECHEVARRIA, J. M. Light and darkness: prevalence of hepatitis E virus infection among general population. **Scientifica** 481016, 2014.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELL, R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of virus like antigen associate with acute illness. **Science**, v. 182, p. 1026-1028, 1973.

FOCACCIA, R. et al. 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. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, p. 269-284, 1998.

FOGEDA, M.; AVELLÓN, A.; ECHEVARRÍA, J. M. Prevalence of specific antibody to Hepatitis E Virus in the general population of the Community of Madrid, Spain. **Journal of Medical Virology**, v. 84, p. 71-74, 2012.

FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 322-330, 2010.

FORMAGGIA, D. M. E. Uma breve história do Programa de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano do Estado de São Paulo. **FalaSEVISA** N1/2007. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/artigo_sevisa_01.pdf> Acesso em 26 jun. 2017.

FRANCO, E. et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. **World Journal of Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 68-73, 2012.

GOMES, M. A. C et al. Hepatitis A: seroprevalence and associated factors among schoolchildren of São Luís (MA), Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 4, p. 548-555, 2011.

GONÇALVES, A. A. S.; OLIVEIRA, L. C. M. Seroprevalence of hepatitis A immunity among children and adolescents in two cities of the Triângulo Mineiro region, state of Minas Gerais, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 5, p. 496-497, 2012.

GONÇALVES, N. S. L. Hepatite E. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, Editora Atheneu, 2ª Edição, 2007.

GRINDE, B. et al. Characterization of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers – infection by needle sharing? **Journal of Medical Virology**, v. 53, p. 69-75, 1997.

HAIM-BOUKOBZA, S. et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. **Journal of Hepatology**, v. 57, p. 1374-1378, 2012.

HANAFIAH, K. M.; JACOBSEN, K. H.; WIERSMA, S. T. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. **International Journal of Health Geographics**, v. 10, p. 57, 2011.

HOOFNAGLE, J. H.; NELSON, K. E.; PURCELL, R. H. Hepatitis E. **New England Journal of Medicine**, v. 367, p. 1237-1244, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades - Cássia dos Coqueiros, Censo Demográfico**, 2010. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=351090&search=sao-paulo|cassia-dos-coqueiros> Acesso: 26 jun. 2017.

JACOBSEN, K. H.; KOOPMAN, J. S. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, p. 600-609, 2005.

JACOBSEN, K. H.; WIERSMA, S. T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. **Vaccine**, v. 28, p. 6653-6657, 2010.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E. **Lancet**, v. 379, p. 2477-2488, 2012.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E Virus Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p. 116-138, 2014.

KHUDYAKOV, Y.; KAMILI, S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. **Virus Research**, v. 161, p. 84-92, 2011.

KHUROO, M. S. Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. **Virus Research**, v. 161, p. 3-14, 2011.

KHUROO, M. S.; KHUROO, M. S. Hepatitis E: an emerging global disease – from discovery towards control and cure. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 23, p. 68-79, 2016.

KLEVENS, R. M. et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. **Public Health Reports**, v. 126, p. 522-32, 2011.

KOFF, R. S. Hepatitis A. **The Lancet**, v. 341, n. 9116, p. 1643-1649, 1998.

KOTWAL, G.; CANNON, J. L. Environmental persistence and transfer of enteric viruses. **Current Opinion in Virology**, v. 4, p. 37-43, 2014.

KOZLOWSKI, A. G. et al. Prevalence of hepatitis A virus infection in Afro-Brazilian isolated communities in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 1, p. 121-123, 2007.

KREBS, L. S. et al. Shifting susceptibility to hepatitis A among children and adolescents over the past decade. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 3, p. 213-18, 2011.

KUNIHOLM, M. H. et al. Epidemiology of Hepatitis E Virus in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 198-1994. **Journal of Infectious Diseases**, v. 200, n. 1, p. 48-56, 2009.

KURKELA, S. et al. Comparative hepatitis A seroepidemiology in 10 European countries. **Epidemiology & Infection**, v. 140, n. 12, p. 2172-2181, 2012.

KURY, C. M. et al. Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 11, p. e00175614, 2016.

LEÓN, P. et al. Prevalencia de las infecciones por virus de las hepatitis B, C, D y E em Bolivia. **Revista Panamamericana de Salud Publica**, v. 5, n. 3, p. 144-151, 1999.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, 2012.

LU, L. et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). **Journal of General Virology**, v. 85, p. 2943-2952, 2004.

MACCALLUM, F. O. Infective Hepatitis - Paper presented to the International Conference of Physicians. **Lancet**, p. 250, n. 6473, p. 435-436, 1947.

MANSUY, J. M. et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. 2309-2310, 2011.

MANSUY, J. M. et al. A nationwide survey of Hepatitis E viral infection in French blood donors. **Hepatology**, v. 63, n. 4, p. 1145-1154, 2016.

MARKUS, J. R. et al. Seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 5, p. 419-24, 2011.

MASUET-AUMATELL, C. et al. Prevalence of hepatitis A antibodies in Eastern Bolivia: a population-based study. **Journal of Medical Virology**, v. 85, p. 1692-1697, 2013.

MELO, L. V. L. **Estudo epidemiológico das hepatites B e C em Cássia dos Coqueiros, SP, Brasil**. [tese de doutorado]. Ribeirão Preto (SP). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP, 2015.

MELO, L. V. L. et al. Epidemiological study of hepatitis B and C in a municipality with rural characteristics: Cássia dos Coqueiros, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 6, p. 674-681, 2015.

MENG, X. J. et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. **Proceedings of the National Academy of Science**, n. 94, p. 9860-9865, 1997.

MENG, X. J. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. **Virus Research**, v. 161, n. 1, p. 23-30, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS) - DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Hepatites Virais em números**, Brasília, 2012. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/hepatites-virais-em-numeros>> Acesso em 26 jun. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **Informe técnico da introdução da vacina adsorvida Hepatite A (Inativada)**, Brasília, Junho 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-t-cnico-vacina-hepatite-A-junho-2014.pdf>> Acesso em 26 jun. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Ano IV- Nº 1, 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anejos/publicacao/2015/58210/_p_boletim_hepatites_final_web_pdf_p__16377.pdf Acesso em 26 jun. 2017.

- MIRAZO, S. et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, v. 6, p. 45-49, 2014.
- MITSUI, T. et al. Distinct changing profiles of hepatitis A and E virus infection among patients with acute hepatitis, patients on maintenance hemodialysis and healthy individuals in Japan. **Journal of Medical Virology**, v. 78, p. 1015-1024, 2006.
- MOHSEN, W.; LEVY, M. T. Hepatitis A to E: what's new? **Internal Medicine Journal**, v. 47, n. 4, p. 380-389, 2017.
- MOURA, M. C.; MARINHO, R. T. Hepatite A: Epidemiologia In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, Editora Atheneu, 2ª Edição, 2007.
- MURPHY, T. V. et al. Progress toward eliminating hepatitis A disease in the United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 1, p. 29-41, 2016.
- MUSHAHWAR, I. K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology and prevention. **Journal of Medical Virology**, v. 80, p. 646-658, 2008.
- NAINAN, O. V. et al. Hepatitis A molecular epidemiology in the United States, 1996-1997: Sources of infection and implications of vaccination policy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 191, p. 957-963, 2005.
- OGHOLIKHAN, S.; SCHWARZ, K. B. Hepatitis vaccines. **Vaccines**, v. 4, n. 1, p. 6, 2016.
- OLIVEIRA, L. C. M.; COMÁCIO, S. M.; SANTOS, J. F. G. Seroprevalence of hepatitis A immunity among Brazilian adult patients with liver cirrhosis: is HAV vaccination necessary? **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 268-271, 2011.
- PAS, S. D. et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. **Journal of Clinical Virology**, v. 58, p. 629-634, 2013.
- PASSOS, A. D. C. et al. Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em comunidade rural. 1. Análise da prevalência segundo local de nascimento. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 30-35, 1993a.
- PASSOS, A. D. C. et al. Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em comunidade rural. 1. Análise comparativa de algumas características das populações estudadas. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 36-42, 1993b.
- PASSOS, A. M. et al. First report and molecular characterization of Hepatitis E Virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 85, p. 615-619, 2013.
- PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. Chronic Hepatitis E Virus infection in a pediatric female liver transplant recipient. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 12, p. 4425-4427, 2014.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 468-470, 2015.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of Hepatitis E Virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 88, p. 361-364, 2016.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of general population. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2017.(Article in Press) Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.05.004>> Acesso em 26 jun. 2017.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; GRANATO, C. F. H. High frequency of hepatitis E virus infection in swine from South Brazil and close similarity to human HEV isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, p. 373-379, 2017.

PAULA, V. S. et al. Genetic Analysis of Hepatitis A Virus Isolates From Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 73, p. 378-383, 2004.

PAYNE, B. A. I. et al. Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 333-334, 2013.

PEDROSA, F. et al. Current distribution of invasive feral pigs in Brazil: economic impacts and ecological uncertainty. **Natureza & Conservação**, v. 13, n. 1, p. 84-87, 2015.

PEREIRA, F. E .L.; GONÇALVES, C. S. Hepatite A. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 387-400, 2003.

PEREIRA, T. M. et al. Hepatitis A seroprevalence in preschool children in Assis Brasil, Acre, Brazil, in 2003 and 2010. **International Health**, v. 8, n. 2, p. 132-41, 2016.

PEREZ-GARCIA, M. T.; SUAY-GARCIA, B.; MATEOS-LINDEMANN, M. L. Hepatitis E and pregnancy: current state. **Reviews in Medical Virology**, v. 27, n. 3, p. e1929, 2017.

PINA, S. et al. Genetic analysis of hepatitis A virus strains recovered from the environment and from patients with acute hepatitis. **Journal of General Virology**, v. 82, p. 955-2963, 2001.

PINHEIRO, R. S. et al. Intermediate endemicity of hepatitis A virus infection in rural settlement projects of Southwest Goiás, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 3, p. 200-203, 2015.

PINHO, J. R. R. et al. Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, n. 2, p. 105-106, 1998.

PRADO, T.; MIAGOSTOVICH, M. P. Virologia ambiental e saneamento no Brasil: uma revisão narrativa. **Cadernos de Saude Publica**, v. 30, n. 7, p. 1367-1373, 2014.

- RAMOS, D. A. et al. Production and characterization of Brazilian candidate antigen for Hepatitis E Virus genotype 3 diagnosis. **FEMS Microbiology Letters**, v. 363, p. fnw21, 2016.
- REUBEN, A. Landmarks in hepatology: the thin red line. **Hepatology**, vol. 36, p. 770-773, 2002.
- REYES, G. R. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 247, p. 1335-1339, 1990.
- ROBERTSON, B. H. et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. **Journal of General Virology**, v. 73, p. 1365-1377, 1992.
- ROSSI-TAMISIER, M. et al. Discrepancy between anti-hepatitis E virus immunoglobulin G prevalence assessed by two assays in kidney and liver transplant recipients. **Journal of Clinical Virology**, v. 56, p. 62-64, 2013.
- SAHA, S. K. et al. Community-based cross-sectional seroprevalence study of hepatitis A in Bangladesh. **World Journal of Gastroenterology** v. 15, n. 39, p. 4932-4937, 2009.
- SANTOS, D. C. M. et al. Fuminant Hepatitis Failure in Adults and Children from a Public Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 323-329, 2009.
- SANTOS, D. R. L. et al. Serological and molecular evidence of hepatitis E virus in swine in Brazil. **The Veterinary Journal**, v. 182, p. 474-480, 2009.
- SANTOS, D. R. L. et al. First report of human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. **Journal of Clinical Virology**, v. 47, p. 276-279, 2010
- SANTOS, D. R. L. et al. Hepatitis E virus in swine and effluent samples from slaughterhouses in Brazil. **Veterinary Microbiology**, v. 149, p. 236-241, 2011.
- SARTORI, A. M. C. et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. **Vaccine**, v. 30, p. 7489-7497, 2012.
- SCHNEGG, A. et al. An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in European population. **Plos One**, v. 8, n. 5, p. e62980, 2013.
- SMITH, D. B. et al. Consensus proposals for classification of the family *Hepeviridae*. **Journal of General Virology**, v. 95, p. 2223-2232, 2014.
- SOOKOIAN, S. Liver disease during pregnancy: Acute viral hepatitis. **Annals of Hepatology**, v. 5, p. 231-236, 2006.
- TAVOSCHI, L. et al. Food-borne diseases associated with frozen berries consumption: a historical perspective, European Union, 1983-2013. **Eurosurveillance**, v. 20, n. 29, p. 21193, 2015.

TESHALE, E. H. et al. Decline in Hepatitis E Virus antibody prevalence in the United States from 1988-1994 to 2009-2010. **Journal of Infectious Diseases**, v. 211, p. 366-73, 2015.

TRAORE, K. A. et al. Seroprevalence of fecal-oral transmitted hepatitis A and E antibodies in Burkina Faso. **PlosOne**, v. 7, n.10, p. e48124, 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE). **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/50071/estudo_prevalencia_hepatites_pdf_26830.pdf Acesso em 26 jun. 2017.

VACCHINO, M. N. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, p. 47-50, 2008. Supplement 2.

VERHOEF, L. et al. Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: a comparison of seroprevalence in 1995-1996 and 2006-2007. **Epidemiology & Infection**, v. 139, p. 1172-1180, 2011.

VITRAL, C. L. et al. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002 – A review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 2, p. 119-127, 2006.

VITRAL, C. L.; SOUTO, F. J. D.; GASPAR, A. M. C. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, p. 22-25, 2008. Supplement 2.

VITRAL, C. L. et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 5, p. 652-658, 2012.

VITRAL, C. L. et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 458, 2014.

WERBER, D. et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. **Eurosurveillance**, v. 22, n. 5, p. 30457, 2017.

WONG, K. H. et al. Epidemiology of hepatitis A and hepatitis E infection and their determinants in adult Chinese community in Hong Kong. **Journal of Medical Virology**, v. 72, p. 538-544, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. **Weekly Epidemiological Record**, v. 87, n. 28-29, p. 261-276, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waterborne outbreaks of hepatitis E: recognition, investigation and control**. Technical Report, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. **Weekly Epidemiological Record**, v. 90, n. 18, p. 185-200, 2015.

XIMENES, R. A. A. et al. 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**, v. 37, p. 852-861, 2008.

XIMENES, R. A. A. et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 9, p. 1693-1704, 2010.

XIMENES, R. A. A. et al. Modelling the force of infection for hepatitis A in an urban population-based survey: a comparison of transmission patterns in Brazilian macro-regions. **Plos One**, v. 9, n. 5, p. e94622, 2014.

YONG, H. T.; SON, R. Review Article: Hepatitis A virus - a general overview. **International Food Research Journal**, v. 16, p. 455-467, 2009.

ZAGO-GOMES, M. P. et al. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 4, p. 285-289, 2005.

ANEXO 1 - Questionário

Estudo Epidemiológico sobre Hepatites B e C em Cássia dos Coqueiros.

1. N^o

2. **ÁREA:** 1 = rural; 2 = urbana 3. **DATA** ____/____/____ 4. **IDADE:**

5. **SEXO:** 1 = masc; 2 = fem

6. **ESCOLARIDADE:** 1= Analf/ 1º incompleto; 2= 1º completo/ Ginásial incomp; 3=Ginásial compl/ Colegial incomp; 4= Colegial compl/ Superior incomp; 5= Superior completo

7. **ESCOLARIDADE DO CHEFE DA FAMÍLIA:** (idem anterior; 99= NA)

8. **LOCNASC.** 1 = RP; 2= região de RP; 3= outra cidade de SP; 4= outra UF. 9. **QUAL**

10. **TEMP RESID. EM CC.** 1 = <1 ano; 2 = 1 a 5 a; 3 = 6 a 10 a; 4 = > 10 a; 5 = tempor.;

POSSE DE ITENS (ASSINALAR O NÚMERO DE CADA UM DELES):

11. **TV COR** 12. **RÁDIO** 13. **BANHEIRO** 14. **AUTOM.** 15. **EMPR. MENSAL.**

16. **MÁQ.LAVAR** 17. **VÍDEO\DVD** 18. **GELAD.** 19. **FREEZER**

20. **ANT. HEPAT.** 1 = sim; 2 = não; 3 = NS 24. **DIAG. MÉD** 1 = sim; 2 = não; 3 = NA

21. **CONTATO DOMICILIAR COM CASO DE HEPATITE** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

22. **CONTATO SEXUAL COM CASO DE HEPATITE** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

23. **TRANSFUSÃO SANGUE/HEMODERIVADOS** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

24. **ANTES DE 1993:** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

25. **TRABALHO COMO PROFISSIONAL DA SAÚDE:** 1 = sim; 2 = não

26. **TRABALHO EM CONTATO COM FLUIDOS ORGÂNICOS:** 1 = sim; 2 = não

27. **PACIENTE DE HEMODIÁLISE:** 1 = sim; 2 = não

28. **COMPARTILHA PÉRFURO-CORTANTES** 1 = sim; 2 = não

29. **ACIDENTE PÉRFURO-CORTANTE:** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

30. **TATUAGEM:** 1 = sim; 2 = não; 31. **PIERCING:** 1 = sim; 2 = não;

32. **INTERN. REFORM./FEBEM:** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe. 33. **TEMPO** _____

34. **PRISÃO:** 1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe. 35. **TEMPO PRESO** _____

36. **AO LONGO DA VIDA TEVE MAIS QUE 5 PARCEIROS SEXUAIS** 1 = sim; 2 = não

37. NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NOS ÚLTIMOS 6 MESES _____

38. ANTEC. DE DST:1 = sim; 2 = não; 3 = não sabe

40. USO PASSADO OU ATUAL DE DROGA NÃO INJET.1 =sim; 2 = não

41. DROGA(S) NÃO INJETÁVEL(EIS) USADA(S): _____

42. USO PASSADO OU ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS1 = mais q 5 vezes; 2 = de 2 a 5 vezes
; 3 = uma vez; 4 = nunca

43. USO DE DROGAS INJET. NO ÚLTIMO MÊS1 sim; 2 = não

44. SEXO COM USUÁRIO DE DROGA INJETÁVEL1 =sim; 2 = não; 3 = não sabe

45. HIST. DE USO DE DROGAS INJ. EM PRÁT. ESPORTIVAS:1 sim; 2 = não

46. COMPARTILHAMENTO DE SERINGAS/AGULHAS:1 sim; 2 = não; 3 = NA

47. CONSUMO DE ÁLCOOL:1 =mais de uma vez ao dia, todos os dias; 2 = uma vez ao dia, todos os dias; 3 = pelo menos 3 vezes/semana; 4 = esporadicamente; 4 = nunca

48-USO DE SERINGAS DE VIDRO 1 sim; 2 = não

49. VAC. HEP B:1 = nunca; 2 = não sabe; 3 = 1 dose; 4 = 2 doses; 5 = 3 doses ou +

50. CLASSE ECONÔM. (CCEB/ANEP)1 = A1; 2 = A2; 3 = B1; 4 = B2; 5 = C; 6 = D; 7 =E; 9 =
Prejudic.

RESULTADOS LABORATORIAIS:1 = posit.; 2 = negat.; 3 = duvidoso; 4 = não realizado:

51. HBsAg52. anti-HBs53. anti-HBc

54. HBeAg 55. anti-Hbe 56. HBV – PCR57. Genotipagem

58. anti-HCV (Elisa) 59. HCV – PCR 60. Genotipagem

61. PEDAÇOS DE SOLITÁRIA NAS FEZES: 1: sim; 2 = não; 3 = não sabe

62. CRISES CONVULSIVAS: 1: sim; 2 = não; 3 = não sabe

63. SE SIM, HÁ QUANTO TEMPO: _____

64. DOR OU DESCONFORTO NO ESTÔMAGO OU PROBLEMA DE DIGESTÃO DIFÍCIL:

1: sim; 2 = não; 3 = não sabe

65. PROCUROU MÉDICO POR ISSO: 1:sim; 2 = não; 3 = não sabe

66. TOMA OU JÁ TOMOU REGULARMENTE REMÉDIO PARA DOR DE ESTÔMAGO:

1= sim; 2 = não; 3 = não sabe

67. JÁ FEZ ENDOSCOPIA: 1=sim; 2 = não; 3 = não sabe

68. PROBLEMA DE INTESTINO SOLTO (EVACUAR MAIS DE DUAS VEZES AO DIA):

1= sim; 2= não;

69. PROCUROU MÉDICO POR ISSO: 1= sim; 2 = não;

70. PROBLEMA DE INTESTINO PRESO (DEMORAR MAIS DE DOIS DIAS PARA EVACUAR)

1=sim; 2 = não;

71. PROCUROU MÉDICO POR ISSO: 1= sim; 2 = não;

72. PRESENÇA DE FELINOS E OUTROS ANIMAIS NO DOMICÍLIO: 1= sim; 2 = não;

73. CONTATO MANUAL COM SOLO E HORTAS DOMÉSTICAS: 1= sim; 2 = não

74. INGESTÃO HABITUAL DE CARNE MAL COZIDA (PORCO OU CARNEIRO): 1=sim; 2 = não

75. INGESTÃO HABITUAL DE VERDURAS CRUAS: 1= sim; 2 = não

76. DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE TOXOPLASMOSE: 1= sim; 2 = não; 3 = não sabe

77. DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE DOENÇA OCULAR: 1=sim; 2 = não; 3 = não sabe

78. PRESENÇA DE ROEDORES NO DOMICÍLIO: 1= sim; 2 = não; 3 = não sabe

79. CONTATO COM ROEDORES NO AMBIENTE DE TRABALHO 1=sim; 2 = não;

ANEXO 2–Pareceres consubstanciados do CEP.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Inquérito Soroepidemiológico sobre Hepatites A e E em Cássia dos Coqueiros/SP, 2010 a 2013.

Pesquisador: Daniel Cardoso de Almeida e Araujo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49479815.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.409.686

Apresentação do Projeto:

"Trata-se de um inquérito soroepidemiológico de cerca de 1000 habitantes de Cássia dos Coqueiros com mais de 18 anos de idade, aproximadamente 60% de toda a população da cidade nesta faixa etária. As amostras de sangue foram coletadas entre os anos de 2010 e 2013, e um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas e de fatores de risco de interesse ao estudo foi aplicado em toda a pessoa que aceitou participar do estudo, como parte da linha de pesquisa do Departamento de Medicina Social da FMRP já aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP. Os questionários foram posteriormente digitados em banco de dados para análise pelo pacote estatístico EpiInfo 3.5.3. Para identificar a soroprevalência será realizado teste de laboratório para detecção de anticorpos IgG para as hepatites A e E, após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes da pesquisa. Inicialmente será realizada uma análise univariada, e quando identificada associação, essas variáveis serão incluídas em modelo de regressão logística. As hipóteses de associação entre o fator de risco e a presença de marcadores serão testadas mediante o cálculo dos valores de odds ratio e seus respectivos intervalos de confiança."

Objetivo da Pesquisa:

"Os objetivos deste estudo são estimar a prevalência das hepatites A e E na população adulta de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.409.686

Cássia dos Coqueiros e levantar possíveis fatores de risco para a infecção, bem como comparar com estudo feito durante os anos de 1986-1990, verificando a ocorrência de soro-conversão neste período."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Consta na Plataforma Brasil: "Não haverá riscos para os indivíduos do estudo, pois tanto as amostras de sangue já foram colhidas e armazenadas, como também os questionários já foram aplicados." Em parecer anterior, o Colegiado do CEP sugeriu ao pesquisador a alteração dos riscos, pois pesquisas clínicas possuem riscos de caráter biológico, psicológico ou social, considerando uma visão mais holística de saúde. No entanto, o pesquisador manteve a redação inicial alegando que a coleta de sangue e a aplicação dos questionários já foram realizados em pesquisa anterior aprovada pelo CEP. O pesquisador entende que o participante ser informado se foi infectado pelo vírus ou se ainda é suscetível às doenças não acarretará nenhum impacto psicológico, conforme explicação apresentada na carta resposta de 08 de dezembro de 2015.

Consta na Plataforma Brasil: "O benefício para o participante do estudo será conhecer se já foi infectado pelos vírus ou se ainda é suscetível às doenças".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Departamento de Medicina Social tem larga experiência na temática, bem como desenvolve pesquisas de grande importância social, como é o caso do presente estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em relação ao biorrepositório, o pesquisador esclareceu adicionalmente que na ausência de seu orientador, os dados coletados ficarão sob a responsabilidade do Departamento de Medicina Social.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, Biorrepositório, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 07/12/2015 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Guarda de Amostra Biológica podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
Bairro: MONTE ALEGRE		CEP: 14.048-900
UF: SP	Município: RIBEIRÃO PRETO	
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 1.409.686

parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_523264.pdf	04/01/2016 14:53:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Hepatites_versao2_07_12_15.docx	04/01/2016 14:51:33	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Outros	Carta_resposta_08_12_15.pdf	08/12/2015 20:35:50	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Outros	Aprovacao_UPC.pdf	23/09/2015 12:23:22	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Hepatites.docx	02/09/2015 10:31:31	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Biorrepositorio.docx	02/09/2015 10:31:07	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorrepositório / Biobanco	Solicitacao_Biorrepositorio_Prof_Afonso.pdf	02/09/2015 10:30:23	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Hepatites.docx	02/09/2015 10:27:38	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	02/09/2015 10:17:04	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 1.409.686

RIBEIRAO PRETO, 15 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Inquérito Soroepidemiológico sobre Hepatites A e E em Cássia dos Coqueiros/SP, 2010 a 2013.

Pesquisador: Daniel Cardoso de Almeida e Araujo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49479815.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Solicitação de dispensa do TCLE para os participantes que não foram encontrados.

Data do Envio: 20/06/2017

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.137.456

Apresentação da Notificação:

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Data do Envio: 20/06/2017

Objetivo da Notificação:

-Solicitação de dispensa do TCLE para os participantes que não foram encontrados-

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O pesquisador encaminhou o Relatório parcial de pesquisa: No período de julho de 2016 a maio de 2017 foram realizadas visitas a Cássia dos Coqueiros com o objetivo de contatar os potenciais

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.137.456

participantes da investigação proposta, visando obter dois termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE): o primeiro, para autorização de guarda das amostras de soro no biorrepositório; e o segundo para participação no presente projeto. Dos 990 indivíduos cujas amostras se encontram estocadas e para os quais foram preenchidos os respectivos questionários, conseguiu-se preencher os dois TCLE para 727 (73,4%), restando, portanto, 263 pessoas (26,6%) que não puderam ser localizadas, apesar das repetidas tentativas representadas por oito visitas à localidade e dos chamamentos levados a efeito pelas agentes comunitárias de saúde do Programa de Saúde da Família. Este fato pode ser explicado pelo longo período de tempo (quatro a sete anos) decorrido desde a coleta das amostras de sangue e o preenchimento dos questionários, até o momento atual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Tendo em vista o fato referido no Relatório parcial de atividades, o pesquisador solicita ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas a dispensa de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido das 263 pessoas acima referidas, tanto no que diz respeito à autorização para manter as amostras de soro no biorrepositório como no que se refere à autorização para participação na pesquisa. O pesquisador renova o compromisso de manter absoluto sigilo acerca das informações pertinentes a todos os participantes, cujos nomes foram retirados do banco de dados.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência do Relatório Parcial datado de 14 de junho de 2017 e aprovou a dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido das 263 pessoas que não puderam ser localizadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio_parcial.pdf	20/06/2017 23:09:02	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito
Envio de Relatório Parcial	Solicitacao_dispensa_TCLE.pdf	20/06/2017 23:09:07	Daniel Cardoso de Almeida e Araujo	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.137.456

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 26 de Junho de 2017

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br