

Seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents

Soroprevalência de hepatite A em crianças e adolescentes

Jandrei R. Markus¹, Cristina R. Cruz², Eliane M. C. P. Maluf³,
Tony T. Tahan⁴, Murilo M. Hoffmann⁵

Resumo

Objetivos: Avaliar a soroprevalência de hepatite A (VHA) em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 14 anos, e identificar fatores associados à infecção prévia.

Métodos: Estudo epidemiológico transversal, realizado entre fevereiro e agosto de 2006, em Curitiba, Paraná, Brasil, e em sua região metropolitana. A análise laboratorial constituiu-se de pesquisa qualitativa de anticorpos totais para o VHA em amostra de sangue total.

Resultados: No estudo, 901 crianças e adolescentes foram incluídos. A distribuição por faixa etária foi: 237 (26,3%) entre 1 e 4 anos; 313 (34,7%) entre 5 e 9 anos; e 351 (39%) entre 10 e 14 anos. A taxa de soroprevalência geral encontrada foi de 19,8%, e por grupo etário foi de 3, 21,1 e 29,9% ($p < 0,01$), respectivamente. Na análise multivariada, demonstrou-se que os fatores que, em conjunto, mantiveram associação positiva com as prevalências de anticorpos contra o VHA na população estudada foram: faixa etária de 5 a 9 e 10 a 14 anos, morar em casas com um ou mais habitantes por cômodo, frequentar refeitório comunitário e ter baixa renda *per capita*.

Conclusões: Os resultados demonstraram uma baixa prevalência de anticorpos contra o VHA, o que justifica o uso de medidas profiláticas, que incluem a vacinação precoce.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):419-24: Hepatite A, estudo soroprevalência, criança, adolescente.

Introdução

O vírus da hepatite A (VHA) é o maior responsável por quadros de hepatite aguda viral em crianças¹ e também é responsável por 75% de todos os casos de hepatite viral no mundo. Essa doença apresenta distribuição mundial, ocorrendo com maior frequência em locais onde o desenvolvimento socioeconômico é baixo. Os países em desenvolvimento apresentam elevada incidência da doença, sendo que a maioria da população sofre a infecção precocemente,

Abstract

Objectives: To determine the seroprevalence of hepatitis A (HAV) in children and adolescents aged 1 to 14 years, and to identify factors associated with a history of infection.

Methods: This was a cross-sectional epidemiological study, conducted from February to August 2006 in the city of Curitiba, Paraná, Brazil, and the surrounding municipalities (Greater Curitiba). Laboratory analysis comprised qualitative assay for total HAV antibodies in whole blood samples.

Results: A total of 901 children and adolescents were recruited for the study. Age distribution was as follows: 1 to 4 years, $n = 237$ (26.3%); 5 to 9 years, $n = 313$ (34.7%); and 10 to 14 years, $n = 351$ (39%). The global rate of seroprevalence was 19.8%, and seroprevalence rates by age group were 3%, 21.1% and 29.9% respectively ($p < 0.01$). Multivariate analysis demonstrated that the following factors, in combination, had a positive association with the prevalence rate of antibodies against HAV in the study population: age groups 5 to 9 and 10 to 14 years, living in a household with more than one inhabitant per room, shared eating area and low per capita income.

Conclusions: The results show a low prevalence of antibodies against HAV, which justifies the use of prophylactic measures, including early vaccination.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):419-24: Hepatitis A, seroepidemiological study, child, adolescent.

na primeira década de vida². Nos países desenvolvidos, a soroprevalência do VHA é baixa, com grande parte da população permanecendo susceptível à infecção mesmo em idades mais avançadas^{3,4}.

Nos últimos anos, as melhorias nas condições socioeconômicas e sanitárias que ocorreram em alguns países em desenvolvimento propiciaram alterações na epidemiologia de algumas doenças, entre elas, a hepatite A⁵⁻⁹.

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

2. Doutora, Infectologia Pediátrica. Professora, Departamento de Pediatria, UFPR, Curitiba, PR.

3. Doutora, Medicina Interna. Professora, Departamento de Clínica Médica, UFPR, Curitiba, PR.

4. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, UFPR, Curitiba, PR.

5. Médico.

Conflito de interesse: o custo da realização dos exames de anti-VHA desta pesquisa foram financiados pela Sanofi-Pasteur.

Apoio financeiro: Sanofi-Pasteur.

Como citar este artigo: Markus JR, Cruz CR, Maluf EM, Tahan TT, Hoffmann MM. Seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):419-24.

Artigo submetido em 02.03.11, aceito em 15.06.11.

doi:10.2223/JPED.2119

As condições higiênicas e sanitárias melhoraram principalmente para as populações de classes sociais mais favorecidas¹⁰. Devido a essas desigualdades sociais, em uma mesma região, a população mais carente ainda adquire a infecção na primeira década de vida, enquanto que, nas classes sociais mais altas, os adolescentes e os adultos permanecem susceptíveis. Estes, ao adquirirem a infecção em idades mais avançadas, apresentam taxas mais elevadas de morbidade e de letalidade associadas ao VHA¹¹.

O presente estudo teve por objetivo conhecer a soroprevalência de hepatite A em crianças e adolescentes de 1 a 14 anos de idade, da região metropolitana de Curitiba, Paraná, Brasil, e identificar fatores associados à infecção prévia.

Materiais e métodos

Este estudo epidemiológico transversal foi realizado em crianças e adolescentes da região metropolitana de Curitiba (PR), no período de 19/01/2006 a 04/09/2006. Essa região é composta por 26 cidades, abrangendo uma área total de 15.416,9 km² e com população de 3.186.099 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, dados de 2005), sendo a 118ª maior área metropolitana do mundo.

O tamanho da amostra foi calculado com base na estimativa inicial de soroprevalência de anticorpos contra o VHA por faixa etária previamente publicada por Focaccia et al.¹², a saber: 1 a 4 anos (12,1%), 5 a 9 anos (28,1%), e 10 a 14 anos (35,8%), e com base nos dados populacionais do IBGE referentes à população estudada nas respectivas faixas etárias, com total de 707.425 crianças e adolescentes¹². Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizaram-se grau de confiança de 95% (erro α de 0,05) e um valor crítico $Z\alpha/2$ de 1,96. Assim, estimou-se que o tamanho da amostra deveria ser de 901 crianças e adolescentes com a distribuição por faixa etária de 237 indivíduos (26,3%) entre 1 e 4 anos; 313 (34,7%) entre 5 e 9 anos e 351 (39%) entre 10 e 14 anos.

Foram incluídas no estudo crianças e adolescentes de 1 a 14 anos, de ambos os sexos, cujos responsáveis legais assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas as crianças e adolescentes com histórico de vacinação prévia contra hepatite A, coagulopatias, imunodeficiências, uso de imunossupressores, ou que haviam recebido algum hemoderivado nos últimos 6 meses. As crianças e adolescentes cujos tutores ou responsáveis legais não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou que apresentavam qualquer um dos critérios de exclusão não participaram em nenhuma etapa deste estudo.

Os pacientes que participaram do estudo tinham exames ou consultas previamente agendados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), constituindo, assim, uma amostra de conveniência com pacientes atendidos pelo sistema único de saúde (SUS).

Os pacientes e seus tutores responderam a um questionário socioeconômico, realizado por entrevistadores treinados. O questionário avaliou: o tipo de moradia; o número de habitantes na casa; a localização dos sanitários e a forma de destinação dos dejetos; o tipo de água utilizada na residência;

o contato com casos de hepatite; a permanência da criança em algum tipo de instituição de ensino ou creche; o nível de escolaridade; e o emprego dos pais e a renda familiar.

Foi coletada uma amostra de aproximadamente 1 mL de sangue de cada paciente que, após centrifugação, foi armazenada em geladeira com temperatura de -20 °C. Ao final do estudo, a amostra foi submetida à pesquisa qualitativa de anticorpos totais contra o vírus da hepatite A (anti-VHA).

Os testes foram realizados pelo método de *microparticle enzyme immunoassay* (MEIA) (AxSym System, Abbott Laboratories) pelo Laboratório de Análises Clínicas do hospital. As amostras que apresentaram resultados S/CO (*sample/coorte*) com valores entre 0,000 e 1,000 foram consideradas positivas, e as amostras que apresentaram a relação entre 1,001 e 3,000 foram consideradas negativas.

Análise estatística

Os dados foram analisados de forma descritiva, com os pacientes sendo divididos em três faixas etárias, como no estudo realizado por Focaccia et al.¹²: 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos. Na sequência, foram realizadas as análises uni e multivariada, utilizando o método de regressão logística. No caso da análise de regressão logística pelo método *forward selection*, como critério de escolha para a variável entrar no modelo, optou-se por todas aquelas em que, na análise univariada, obteve-se $p < 0,10$. O *odds ratio* (OR) foi calculado com intervalo de confiança de 95%. As análises foram realizadas com a utilização do *software* Minitab®, versão 14.2.

Em outra etapa, de maneira descritiva, separou-se a capital (Curitiba) do restante das cidades da região metropolitana, comparando os resultados obtidos como dois grupos distintos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR.

Resultados

Entre as 901 amostras elegíveis para o estudo, 178 foram positivas para o anti-VHA total, correspondendo a 19,8%. O sexo masculino correspondeu a 50,2% das amostras testadas, e a maioria dos pacientes (51,1%) era procedente do município de Curitiba. A idade média dos participantes do estudo foi de 7,6±4 anos.

Do total de crianças e adolescentes incluídos no estudo, 237 pertenciam à faixa etária de 1 a 4 anos, 313 à de 5 a 9 anos e 351 à de 10 a 14 anos, e a positividade do anti-VHA total foi de 3, 21,1 e 29,9%, respectivamente.

Na análise univariada, foi observada associação estatisticamente significativa entre a positividade do anti-VHA total e as seguintes variáveis: faixa etária; número de crianças na casa; localização da moradia; número de cômodos; número de habitantes por cômodo; uso de refeitório comunitário; tipo de eliminação de excreta; permanência em escola ou creche; contato com casos de hepatite; renda mensal total e *per capita*; e escolaridade materna e paterna (Tabela 1). Não foi observada associação estatisticamente significativa entre

Tabela 1 - Análise univariada da soroprevalência de hepatite A na região metropolitana de Curitiba, Paraná, Brasil, em 2006

Parâmetro	n total	n (%) anti-VHA +	OR	p	IC95%
Faixa etária					
1 a 4 anos	237	7 (3,0)	1,0		
5 a 9 anos	313	66 (21,1)	8,8	< 0,001	4,0-19,5
10 a 14 anos	351	105 (29,9)	14,0	< 0,001	6,4-30,8
Nº habitantes (crianças)					
≤ 2	652	101 (15,5)	1		
> 2	249	77 (30,9)	2,44	< 0,001	1,73-3,44
Localização da moradia					
Urbana	848	160 (18,9)	1		
Rural	53	18 (34)	2,21	0,009	1,22-4,01
Nº cômodos na casa					
> 5	425	68 (16)	1		
≤ 5	476	110 (23,1)	1,58	0,008	1,13-2,21
Nº habitantes por cômodo					
< 1	568	87 (15,3)	1		
≥ 1	333	91 (27,3)	2,08	< 0,001	1,49-2,90
Tipo de banheiro					
Interno	832	165 (19,8)	1		
Externo	69	13 (18,8)	0,94	0,843	0,50-1,76
Refeitório comunitário					
Não	363	46 (12,7)	1		
Sim	538	132 (24,5)	2,24	< 0,001	1,55-3,23
Fornecimento de água					
Encanada	833	163 (19,6)	1		
Poço/mina	68	15 (22,1)	1,16	0,620	0,64-2,12
Eliminação de excretas					
Esgoto	638	114 (17,9)	1		
Fossa/outros	263	64 (24,3)	1,48	0,027	1,04-2,09
Escola					
Não frequentou	167	5 (3)	1		
Creche/jardim	173	18 (10,4)	3,76	0,011	1,36-10,4
Fund./médio	561	155 (27,6)	12,4	< 0,001	4,98-30,7
Contato com hepatite					
Não	734	135 (18,4)	1		
Sim	126	33 (26,2)	1,57	0,043	1,02-2,44
Mãe trabalha fora					
Não	419	73 (17,4)	1		
Sim	480	105 (21,9)	1,33	0,095	0,95-1,85
Pai trabalha fora					
Sim	760	144 (18,9)	1		
Não	77	20 (26)	1,50	0,141	0,87-2,58
Nº de pessoas na casa que trabalham					
> 2	79	10 (12,7)	1		
≤ 2	822	168 (20,4)	1,77	0,101	0,89-3,51
Renda mensal total					
≥ 3 SM	265	32 (12,1)	1		
< 3 SM	630	145 (23)	2,18	< 0,001	1,44-3,29
Renda <i>per capita</i>					
≥ 1 SM	163	15 (9,2)	1		
< 1 SM	732	162 (22,1)	2,80	< 0,001	1,60-4,90
Instrução materna					
Médio/superior	390	48 (12,3)	1		
Analfabeto/fund.	506	129 (25,5)	2,44	< 0,001	1,70-3,50
Instrução paterna					
Médio/superior	331	37 (11,2)	1		
Analfabeto/fund.	490	123 (25,1)	2,66	< 0,001	1,79-3,97

Anti-VHA = antívirus da hepatite A; Fund. = ensino fundamental; IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*; SM = salários mínimos.

a presença de anticorpos anti-VHA total com as variáveis: sexo, número de habitantes adultos, tipo de banheiro e tipo de fornecimento de água.

Após análise multivariada, somente os fatores: faixas etárias de 5 a 9 e 10 a 14 anos, residir em moradias com um ou mais habitantes por cômodo, frequentar refeitório comunitário e a renda *per capita* inferior a 1 salário mínimo permaneceram positivamente associados à positividade do anti-VHA total (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de regressão logística multivariada de hepatite A na região metropolitana de Curitiba, Paraná, Brasil, em 2006

Parâmetro	OR ajustado	p	IC95%
Faixa etária (anos)			
1 a 4	1		
5 a 9	9,36	< 0,001	3,91-22,40
10 a 14	18,49	< 0,001	7,85-43,58
Nº habitantes por cômodo			
< 1	1		
≥ 1	2,18	< 0,001	1,51-3,14
Refeitório comunitário			
Não	1		
Sim	1,65	0,014	1,11-2,46
Renda <i>per capita</i>			
≥ 1 SM	1		
< 1 SM	2,69	0,001	1,50-4,84

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*; SM = salário mínimo.

Na etapa seguinte do trabalho, de maneira descritiva, foi realizada a separação da capital e das cidades metropolitanas, considerando-as como regiões distintas. Das 901 crianças e adolescentes participantes do estudo, 460 pertenciam à capital e 451 pertenciam a outras cidades da região metropolitana.

Observou-se que 100% das residências da capital apresentavam água encanada, mas em aproximadamente 4% delas ainda se utilizava um segundo tipo de fornecimento de água. Nas cidades metropolitanas, aproximadamente 4% não tinham água encanada e 88,7% das residências utilizavam apenas esse tipo de fornecimento.

Com relação à eliminação de dejetos, a capital apresentou um maior percentual de uso do esgoto encanado (94,1%), enquanto que, nas cidades metropolitanas, esse percentual foi de 63,3%. O uso da fossa como única forma de eliminação de dejetos residenciais foi mais frequente nas cidades metropolitanas (34,7%) do que na capital do estado (4,3%). Ao comparar-se a renda dessas regiões, percebeu-se média de renda mensal e de renda mensal *per capita* superior na capital.

Considerando todas as faixas etárias, ocorreu uma maior prevalência de anticorpos contra o VHA total nas

cidades metropolitanas em relação à capital, com 22 e 17% ($p = 0,07$), respectivamente. Observou-se um maior percentual de positivos, principalmente na faixa etária de 10 a 14 anos, em que ocorreu diferença estatisticamente significativa ($p = 0,02$, IC95% 1,1-2,8), conforme demonstrado na Figura 1.

Discussão

Na América Latina, existem enormes diferenças socioeconômicas entre os países, assim como dentro de um mesmo país. No Brasil, que é um país com grande extensão territorial, essas diferenças são mais marcantes devido às grandes variações nos padrões higiênico-sanitários. Essas diferenças regionais podem ser exemplificadas ao analisar-se a disponibilidade de água potável e de sistema de esgoto para a população. Considerando o país como um todo, a maioria dos domicílios tem acesso a esses serviços, entretanto, analisando regiões separadamente, o sistema de esgoto está presente em 81,7% dos distritos da Região Sudeste e em somente 5,8% da Região Norte do país^{9,13}.

A prevalência geral de anticorpos contra hepatite A encontrada neste estudo foi inferior à observada em outros estudos realizados no Brasil^{2,14-17} e em outros países em desenvolvimento^{1,18,19}, mas semelhante à relatada em países desenvolvidos, como Inglaterra, Estados Unidos, Espanha e Israel^{3,5,20,21}.

Quando a soroprevalência foi avaliada por faixas etárias, observou-se uma taxa muito baixa de anticorpos no grupo de 1 a 4 anos (3%), resultado comparável ao encontrado em países desenvolvidos^{9,20,22,23}. Verificou-se um aumento progressivo inferior da soroprevalência com o aumento da faixa etária em relação a outros estudos nacionais^{2,13,14} e semelhante aos encontrados em países em desenvolvimento que apresentaram melhorias socioeconômicas nos últimos anos, como no Líbano, por exemplo, onde a positividade na

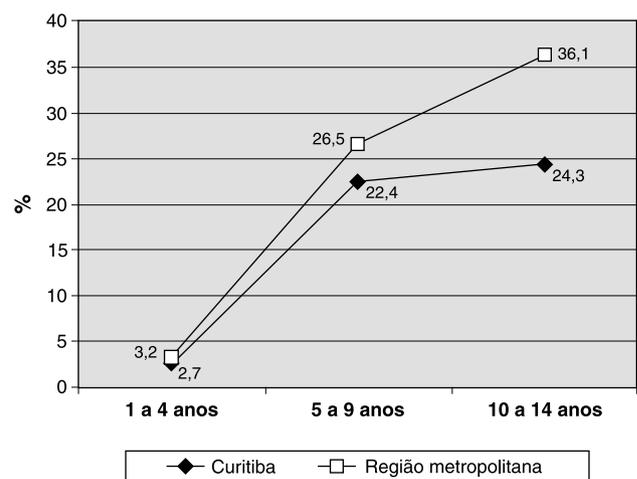


Figura 1 - Soroprevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A por faixa etária comparativa entre Curitiba e as outras cidades da região metropolitana

faixa etária de 6 a 10 foi de 27,7%⁷, e na Arábia Saudita, com 30% de positividade na faixa etária de 12 a 15 anos⁶. Em estudo multicêntrico realizado em quatro regiões do Brasil, observou-se prevalência de anticorpos contra hepatite A em 35,1, 53,9 e 60,7% em crianças entre 1 a 5 anos, 6 a 10 anos e 11 a 15 anos, respectivamente. O estudo também observou uma soroprevalência significativamente maior para o anti-VHA total no grupo socioeconômico mais baixo, além de diferentes soroprevalências, de acordo com região estudada, apresentando maiores taxas nas Regiões Norte e Nordeste do país²⁴. Outra publicação recente sobre a soroprevalência de anticorpos contra o VHA entre crianças e adolescentes de três regiões do Brasil demonstrou uma prevalência nos grupos de 5 a 9 anos e 10 a 19 anos de 41,5 e 57,4%, respectivamente, para a Região Nordeste, 32,3 e 56%, respectivamente, para a Região Centro-Oeste e 3,8 e 65,1%, respectivamente, para o Distrito Federal²⁵.

Provavelmente, os resultados encontrados quanto à associação positiva na análise univariada, em relação às variáveis eliminação inadequada de excretas e escolaridade materna, sofreram influência de fatores de confusão, os quais foram eliminados na análise multivariada.

A menor escolaridade da mãe apresenta-se com um fator associado a uma maior prevalência de anticorpos. Sabe-se que o grau de instrução também é relacionado à renda da família, sendo que esses fatores se sobrepõem. Em um estudo nacional, as crianças cujas mães apresentavam entre 0 e 3 anos de estudo apresentaram uma prevalência de 32,55%, comparados com 13,57% de positividade nas crianças cujas mães tinham mais de 11 anos de estudo²⁶. Em nossa casuística, também se observou uma associação positiva entre a menor escolaridade materna e a presença de anticorpos, além disso, observou-se a mesma associação com a escolaridade paterna. Porém a baixa escolaridade, tanto materna quanto paterna, não permaneceu no modelo final de regressão multivariada. É possível que o fato de poucas crianças e adolescentes apresentarem mães ou pais analfabetos e de este grupo ter sido associado ao grupo de ensino fundamental tenha interferido no modelo multivariado.

A baixa prevalência de anticorpos em idades menores preocupa pelo risco de surtos ou epidemias em creches e escolas, bem como a possibilidade de essa população se infectar em idades mais avançadas, fase em que a doença pode ser mais grave²⁷.

O vírus da hepatite A é transmitido por ingestão de alimentos ou água contaminada ou pelo contato pessoa-pessoa. Com o desenvolvimento de uma região e as melhorias higiênicas e sanitárias, a água e os alimentos contaminados passam a não ser fontes tão frequentes de transmissão. Não foi observada qualquer associação com os diferentes tipos de fornecimento de água para o domicílio. É importante ressaltar que o abastecimento de água tratada na região estudada é próximo de 100%, e possivelmente a água consumida não represente um fator de risco para esta população. Por outro lado, observou-se associação positiva com uso de refeitório comunitário, baixa renda *per capita* e aglomeração intradomiciliar, fatores esses diretamente relacionados às condições socioeconômicas e culturais.

A eliminação inadequada de excretas tem sido apontada como fator de risco para a transmissão do VHA. No presente estudo, quando avaliamos essa variável isoladamente, foi observada uma associação positiva entre a mesma e a presença de anticorpos. Entretanto, na análise multivariada, essa associação não se fez presente. Dados disponíveis do município de Curitiba mostram uma cobertura de 75% de esgoto coletado e de 70% de esgoto tratado, sendo considerado um bom índice quando comparado com outras regiões do país.

Alguns autores observaram associação positiva entre menor escolaridade materna e maior prevalência de anticorpos contra o VHA. Esse fato também foi observado no presente estudo na análise univariada, mas não permaneceu na análise multivariada²⁶.

Neste estudo, também foi confirmado que existem diferenças mesmo em municípios muito próximos, como os que compõem a região metropolitana de Curitiba. Como foi citado, a capital apresenta uma melhor situação de atendimento da rede de esgoto e de água tratada em comparação a outras cidades da região metropolitana. Na literatura, demonstra-se que a presença desses fatores melhora o perfil epidemiológico da hepatite A.

Também foi realizada uma comparação entre a prevalência de anticorpos entre as duas regiões, sendo que foi observada uma maior soropositividade nas crianças e adolescentes das cidades metropolitanas em comparação à capital (22 contra 17%), porém, essa diferença não apresentou significância estatística. Quando foi realizada a avaliação por faixa etária, no grupo de 10 a 14, houve uma maior diferença entre as duas regiões (36,1 contra 24,3%), sendo essa diferença estatisticamente significativa (Figura 1).

Apesar dessas diferenças, as cidades da região metropolitana apresentam soroprevalências inferiores às observadas no restante do país. Esses resultados sugerem que as melhorias realizadas na capital passaram a ocorrer também nas cidades metropolitanas depois de alguns anos.

Conclusão

Frente aos resultados encontrados neste estudo, deve-se considerar a importância das medidas de prevenção para evitar que ocorram casos de hepatite A em idades mais avançadas e que epidemias tornem-se frequentes. Fica evidente que é fundamental o investimento nas melhorias das condições socioeconômicas e culturais, porém deve ser ressaltado que essas melhorias são lentas, levando anos para ocasionar mudanças²⁷.

Ao contrário, o uso da vacina contra o VHA causa impacto em curto prazo, como observado em países como Israel, Estados Unidos, Espanha e Canadá¹¹. Na Argentina, país vizinho ao Brasil, um programa de vacinação universal contra hepatite para crianças de 12 meses foi iniciado em 2005. Observou-se uma redução de 88% da taxa de incidência da doença naquele país depois de 2 anos de implantação do programa, com redução expressiva do número de casos da doença não apenas na faixa etária das crianças vacinadas, mas também entre as populações de crianças em outras

faixas etárias, em adolescentes, em adultos e em idosos²⁸. Nesse contexto, programas de vacinação contra o VHA devem ser discutidos para a população jovem susceptível, evitando, assim a morbidade e a letalidade, como vem sendo relatado em alguns países^{5,11,29,30}.

Referências

- Batra Y, Bhatkal B, Ojha B, Kaur K, Saraya A, Panda SK, et al. Vaccination against hepatitis A virus may not be required for schoolchildren in northern India: results of a seroepidemiological survey. *Bull World Health Organ.* 2002;80:728-31.
- Luiz RR, Almeida RM, Almeida RT, de Almeida LM. The relation between anti-hepatitis A virus antibodies and residence water access in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Hyg Environ Health.* 2003;206:575-82.
- Bell BP, Kruszon-Moran D, Shapiro CN, Lambert SB, McQuillan GM, Margolis HS. Hepatitis A virus infection in the United States: serologic results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vaccine.* 2005;23:5798-806.
- McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Kottiri BJ, Curtin LR, Lucas JW, Kington RS. Racial and ethnic differences in the seroprevalence of 6 infectious diseases in the United States: data from NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health.* 2004;94:1952-8.
- Cilla G, Pérez-Trallero E, Artieda J, Serrano-Bengoechea E, Montes M, Vicente D. Marked decrease in the incidence and prevalence of hepatitis A in the Basque Country, Spain, 1986-2004. *Epidemiol Infect.* 2007;135:402-8.
- Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Qahtani M, Alotaibi B, Hajeer A, et al. Epidemiologic shift in the prevalence of hepatitis A virus in Saudi Arabia: a case for routine hepatitis A vaccination. *Vaccine.* 2006;24:5599-603.
- Sacy RG, Haddad M, Baasiri G, Khoriaty A, Gerbaka BJ, Abu-Elyazeed R. Hepatitis a in Lebanon: a changing epidemiological pattern. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:453-6.
- Tosun S, Ertan P, Kasirga E, Atman U. Changes in seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents in Manisa, Turkey. *Pediatr Int.* 2004;46:669-72.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28:6653-7.
- Chen LK, Hwang SJ, Wu TC, Chu CH, Shaw CK. *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus infection in school-aged children on two isolated neighborhood islands in Taiwan. *Helicobacter.* 2003;8:168-72.
- Zhou F, Shefer A, Weinbaum C, McCauley M, Kong Y. Impact of hepatitis A vaccination on health care utilization in the United States, 1996-2004. *Vaccine.* 2007;25:3581-7.
- Focaccia R, da Conceição OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, 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. *Braz J Infect Dis.* 1998;2:269-84.
- Vitral CL, Souto FJ, Gaspar AM. Changing epidemiology of hepatitis A in Brazil: reassessing immunization policy. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:22-5.
- Zago-Gomes MP, Stantolin GC, Perazzio S, Aikawa KH, Gonçalves CS, Pereira FE. Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:285-9.
- de Almeida LM, Amaku M, Azevedo RS, Cairncross S, Massad E. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in socio-environmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:605-10.
- Gaze R, Carvalho DM, Werneck GL. [Hepatitis A and B seroprevalence in Macae, Rio de Janeiro State, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2002;18:1251-9.
- Krebs LS, Ranieri TM, Kieling CO, Ferreira CT, da Silveira TR. Shifting susceptibility to hepatitis A among children and adolescents over the past decade. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:213-8.
- Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine.* 2000;18 Suppl 1:S57-60.
- Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine.* 2000;18 Suppl 1:S65-7.
- Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine.* 2000;18 Suppl 1:S68-70.
- Green MS, Aharonowitz G, Shohat T, Levine R, Anis E, Slater PE. The changing epidemiology of viral hepatitis A in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2001;3:347-51.
- Morris-Cunnington MC, Edmunds WJ, Miller E, Brown DW. A population-based seroprevalence study of hepatitis A virus using oral fluid in England and Wales. *Am J Epidemiol.* 2004;159:786-94.
- Lee SD. Asian perspectives on viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15 Suppl:G94-9.
- Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:1-10.
- de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. *Int J Epidemiol.* 2008;37:852-61.
- Almeida LM, Werneck GL, Cairncross S, Coeli CM, Costa MC, Coletty PE. The epidemiology of hepatitis A in Rio de Janeiro: environmental and domestic risk factors. *Epidemiol Infect.* 2001;127:327-33.
- Chung GE, Yim JY, Kim D, Lim SH, Park MJ, Kim YS, et al. Seroprevalence of hepatitis a and associated socioeconomic factors in young healthy Korean adults. *Gut Liver.* 2011;5:88-92.
- Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:47-50.
- Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE, et al. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics.* 2007;119:e12-21.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-23.

Correspondência:
 Jandreí Rogério Markus
 Rua Francisco Torres 381/1103
 CEP 80060-130 - Curitiba, PR
 Tel.: (41) 9630.0963
 Fax: (41) 3325.3511
 E-mail: jandreimarkus@gmail.com