

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Imunidade para o vírus da hepatite A: vigilância de onze anos (2002-2012) numa consulta de medicina das viagens da região centro de Portugal

Immunity to hepatitis A virus: eleven years of surveillance (2002-2012) at a Consultation for International Travel in the Centre region of Portugal

/ A. Silva¹ / R. Passadouro¹ / R. Rodrigues²
/ D. Pascoal³ / F. Soares³

¹ Consultor(a) da Carreira Médica. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

² Médico Interno de Saúde Pública. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

³ Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral. Leiria. Portugal.

Correspondência:

Ana Silva

Agrupamento de Centros de Saúde do Pinhal Litoral

Avenida Heróis de Angola, n.º 59

2401-903 Leiria

Telefone: 244 812 200

Email: amsaraiva@arscentro.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

24/11/2017

Artigo aceite para publicação em

15/01/2018

/ Resumo

Introdução: em diversos países é crescente a proporção de indivíduos suscetíveis à infeção pelo vírus da hepatite A. O conhecimento da seroprevalência VHA numa população é muito importante para a definição de estratégias de controlo da infeção.

Objetivos: determinar a prevalência de anticorpos imunoglobulina G (IgG) anti-VHA na população que frequentou a Consulta de Sanidade Internacional da região Centro de Portugal.

Métodos: estudo observacional do tipo transversal. Foram analisados 2001 registos clínicos de indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos num horizonte temporal de cerca de 11 anos, desde 2002.

Resultados: os resultados demonstraram uma prevalência geral de anticorpos IgG anti-VHA de 73,8%, que foi semelhante em ambos os sexos. Por grupo etário, registaram-se prevalências de: 50,8% dos 30-40 anos; 80,8% dos 41-50 anos; 94,8% dos 51-60 anos e 97,1% acima dos 60 anos. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA em função da idade, grupo etário, década e local de nascimento (rural ou urbano).

Conclusão: os resultados deste estudo sugerem que há uma população significativa de adultos jovens suscetível à infeção por VHA. Face à diminuição da seroprevalência da hepatite A em Portugal, considera-se prudente vacinar os viajantes com idade até aos 40 anos que se deslocam a países de endemicidade intermédia ou elevada da doença.

Palavras-chave: Hepatite A, Imunoglobulina G, Medicina das Viagens

/ Abstract

Introduction: *The proportion of susceptible individuals to hepatitis A virus is growing in several countries. The estimation of hepatitis A seroprevalence in a population is very important to define strategies for infection control.*

Objectives: *The aim of this study was to determine the prevalence of anti-HAV immunoglobulin G (IgG) antibodies in the population who attended an International Travel Consultation in the central region of Portugal.*

Methods: *This observational study was of cross-sectional nature. Clinical records of 2001 adult individuals, (≥ 30 years old) in a temporal horizon of about 11 years since 2002 were analysed.*

Results: *We found a global prevalence of 73.8% of positive anti-HAV antibodies in this population. The prevalence of anti-HAV IgG antibodies were similar for both sexes at same age. Age-group prevalence's of anti-HAV IgG were: 30-40 years, 50,8%; 41-50 years, 80,8%; 51-60 years, 94,8%; and over 60 years, 97,1%. There were statistically significant differences in seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies according to age, age groups, decade and place of birth (rural or urban).*

Conclusion: *These results suggest that young adults are susceptible to HAV infection. In view of the decreasing hepatitis A seroprevalence in Portugal, it is prudent to vaccinate travelers younger than 40 years traveling to countries with intermediate or high endemicity.*

Keywords: *Hepatitis A, Immunoglobulin G, Travel Medicine*

/ Introdução

A hepatite A é uma doença infecciosa aguda de etiologia viral causada por vírus hepatotrópico. A transmissão ocorre predominantemente por via fecal-oral, através do consumo de água ou de alimentos contaminados ou, ainda, pelo contacto direto interpessoal com pessoas infetadas. Em casos raros, a infeção é adquirida através da inoculação direta de sangue infetado^{1,2}.

A hepatite A tem distribuição mundial. Globalmente, a infeção é a causa mais frequente de hepatite viral aguda³. Estima-se que ocorram, a cada ano, cerca de 1,4 milhões de novos casos⁴. Na União Europeia (UE), as notificações de hepatite A diminuíram entre 1997 e 2010, de 14,0 para 2,6 casos por 100 000 habitantes, em reflexo da melhoria das condições de vida registadas na generalidade dos Estados-Membros^{5,6},

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima a endemicidade da doença em função da seroprevalência dos anticorpos imunoglobulina G (IgG) anti-VHA: elevada ($\geq 90\%$ aos 10 anos de idade); intermédia ($\geq 50\%$ aos 15 anos, com $< 90\%$ aos 10 anos); baixa ($\geq 50\%$ aos 30 anos, com $< 50\%$ aos 15 anos); e muito baixa ($< 50\%$ aos 30 anos)⁷. Em países de endemicidade baixa ou

muito baixa, a circulação do vírus é limitada, mas é elevada a proporção de indivíduos suscetíveis em todos os grupos etários da população^{1,7,8}.

Portugal é considerado de baixa endemicidade desde os anos 90^{5,9-11}, recomendando-se, no contexto específico de profilaxia pré-exposição, a vacinação dos indivíduos suscetíveis que viajem para países de endemicidade elevada ou intermédia⁷.

As várias vacinas atualmente disponíveis no mercado são de elevada eficácia e segurança⁷. Em indivíduos saudáveis, 30 dias após a administração da primeira dose da vacina, registam-se níveis desejáveis de resposta imunológica em quase 100% dos casos^{12,13}. Assim, é recomendada a administração da primeira dose da vacina logo que seja planeada a viagem¹⁴, desejavelmente duas semanas antes do risco de exposição¹³.

Para obter imunidade duradoura, é necessária a administração de uma segunda dose da vacina^{3,13}. Dependendo dos níveis de seroprevalência, considera-se mais custo-efetivo solicitar a titulação de anticorpos anti-VHA antes da vacinação, situação facilitada pela comunicação de resultados no próprio dia pelos laboratórios da comunidade. Consideram-se como valores críticos de seroprevalência 37,5% com uma dose de vacina^{15,16} e 22% a 58,4%,

com duas doses¹⁶⁻¹⁸. Utilizando a estratégia da titulação de anticorpos seguida de vacinação, com duas doses da vacina, a opção mais eficiente é fazer a titulação apenas nas faixas etárias acima dos 40 anos^{15,16,18-20}.

Neste contexto, entre 2002 e 2012, na Consulta de Sanidade Internacional (CSI) de Leiria, foi solicitada a titulação de anticorpos IgG anti-VHA a todos os viajantes com idade superior a 30 anos que frequentassem a consulta, sendo vacinados todos os indivíduos que não se encontrassem imunizados, assim como aqueles com idade inferior a 30 anos de idade. Presentemente, é solicitada a titulação de anticorpos IgG anti-VHA a partir dos 40 anos.

A CSI do ACES Pinhal Litoral que teve início em 2000, pode receber utentes de todo o país, sendo os da região Centro os que mais a procuram. Em 2016 atendeu 1795 utentes, depois de máximos de 2214 e 2241 em 2013 e 2014, respetivamente.

A realização deste estudo, aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro, teve como objetivo determinar a presença ou a ausência de anticorpos IgG anti-VHA na população com idade igual ou superior a 30 anos, frequentadora de uma consulta pré-viagem da região Centro do país.

/ Material e Métodos

Este estudo observacional do tipo transversal foi baseado em dados clínicos constantes nos ficheiros processuais de indivíduos que frequentaram a CSI de Leiria entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012.

Foram analisadas as fichas de consulta de 2001 indivíduos dos 10 962 identificados, selecionadas aleatoriamente no arquivo processual estratificado/organizado por ordem alfabética, em função da primeira letra do nome de cada utente. Não se verificou a distribuição proporcional por estrato etário.

Foram incluídos no grupo de estudo utentes que recorreram à CSI de Leiria, independentemente do seu local de proveniência. Foram excluídos os utilizadores com idade inferior a 30 anos.

Para cada indivíduo foi colhida informação relativa às seguintes variáveis: sexo, ano e local de nascimento (urbano ou rural), ano da primeira consulta, país de destino (principal), resultado analítico da titulação de anticorpos IgG anti-VHA (positivo ou negativo) e prescrição da vacina (sim ou não).

A titulação dos anticorpos IgG anti-VHA foi realizada por técnica de quimiluminescência.

A análise estatística dos dados foi efetuada com o *software* informático *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics v24.0*.

Para as variáveis qualitativas foram calculadas as respetivas proporções (por resultados analíticos de IgG anti-VHA e totais) e comparadas usando o teste de Qui-Quadrado. Como medida de associação, foi calculado o *odds-ratio* (OR) bruto e o respetivo IC,

tendo como referência a primeira categoria/classe da variável analisada. Para as variáveis quantitativas foram determinados a média e o desvio-padrão, sendo utilizado o teste *t-Student* no caso de amostras independentes. Foi considerado estatisticamente significativo um nível de significância de 0,05 para um IC de 95%.

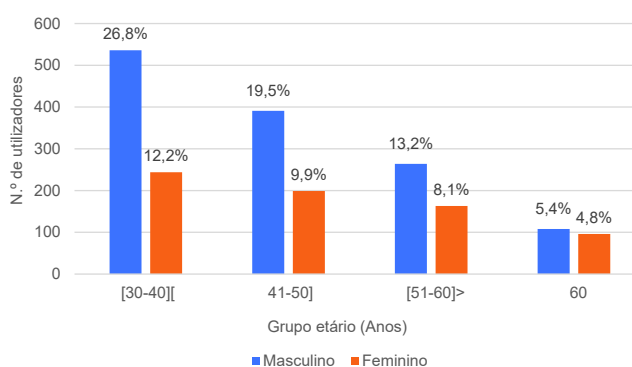
/ Resultados

Neste estudo foram usados dados clínicos de 2001 indivíduos de uma população total de 10 962 (IC 95%, erro máximo: 2%) utilizadores que frequentaram a CSI entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012.

Caracterização da população

O sexo masculino representou 64,9% (1299) da amostra. A idade média foi de 46,1 anos ($\pm 10,5$), com registo de idade mínima de 30 anos e máxima de 91. A maioria dos participantes (1370; 68,4%) tinha entre 30 e 50 anos de idade (Gráfico I).

Gráfico I – Distribuição dos utilizadores por sexo e grupo etário (anos), à data da primeira consulta



Do total de indivíduos que participaram no estudo, 81,6% (1633) nasceram em localidades rurais e 9,3% (186) em meio urbano; em 9,1% (182) dos participantes não foi possível aferir o local de nascimento (Tabela I).

Imunidade ao VHA

Na análise da imunidade, verificou-se que 73,8% (1476) dos indivíduos apresentavam positividade na titulação de anticorpos IgG anti-VHA, sendo os restantes 26,2% (525) IgG negativos. Foi prescrita a vacina a todos os utilizadores que não apresentavam imunidade ao VHA.

A média de idades dos indivíduos IgG positivos ($48,8 \pm 10,4$ anos) foi superior à dos IgG negativos ($38,5 \pm 6,6$ anos), sendo esta diferença estatisticamente significativa [$t(1999)=21,16$; $p<0,001$]. Verificou-se que 94,7% (497) dos indivíduos IgG negativos tinham entre 30 e 50 anos de idade e que 95,6% (603) dos utilizadores com mais de 50 anos (631) eram IgG positivos.

Nos grupos etários estudados, registou-se um aumento sucessivo e estatisticamente significativo da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA, em função do aumento da idade ($p < 0,001$) (Tabela I). O valor mais baixo correspondeu ao grupo etário 30-40 anos (50,8%) e o mais elevado ao grupo etário >60 anos (97,1%); nos grupos etários 41-50 e 51-60 anos a seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA registou valores na ordem dos 80,8% e 94,8%, respetivamente. Comparativamente ao grupo mais jovem (30-40 anos), constatou-se um risco acrescido de evidência de imunidade contra o VHA nos grupos etários 51-60 anos [OR=7,82 (IC 95%: 3,38 a 18,07)] e >60 anos [OR=32,00 (IC 95%: 14,03 a 72,96)].

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre a seroprevalência de IgG anti-VHA relativamente ao sexo ($p = 0,656$) (Tabela I).

Pela análise do estado imunitário dos utentes segundo a natureza do local de nascimento, verificou-se a existência de diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o estado imunitário relativamente ao VHA, conforme a sua origem (rural ou urbana). Comparativamente ao grupo de indivíduos nascidos em meio urbano, registou-se uma probabilidade acrescida de evidenciar positividade na titulação de anticorpos IgG anti-VHA entre os indivíduos que nasceram em meio rural [OR=1,79 (IC 95%: 1,30 a 2,45)] (Tabela I).

Em função da década etária, verificou-se também uma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à seroprevalência de anticorpos IgG anti-VHA [$\chi^2(6) = 404,6$; $p = 0,001$], com valores superiores a 90% nos indivíduos nascidos nas décadas de 20 a 60, com diminuição progressiva entre os nascidos nas décadas de 70 e 80 (Gráfico II).

Gráfico II – Proporção de indivíduos com titulação positiva de anticorpos Imunoglobulina G (IgG) contra o vírus da hepatite A (VHA) e número de titulações solicitadas em consulta, por década de nascimento

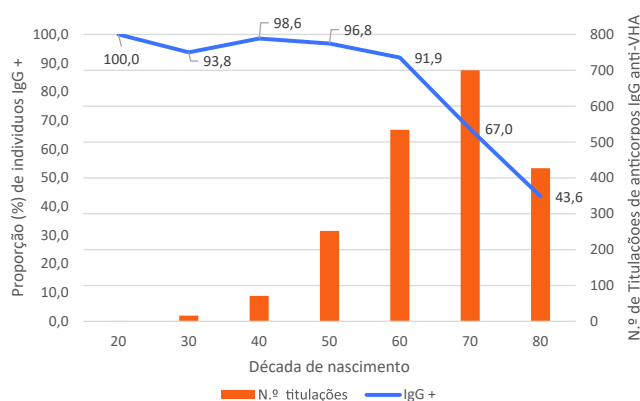


TABELA I – ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO DE DESENVOLVER IMUNIDADE CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE A (VHA) E A EXPOSIÇÃO A DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: ODDS RATIO E VALOR P

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	TITULAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-VHA		TOTAL	ODDS RATIO	IC (95%)	VALOR P
	IgG +	IgG -				
n (%)	1476 (73,8)	525 (26,2)	2001 (100,0)	-	-	-
Idade (anos)						
Média amostral ± s	48,75 ± 10,37	38,51 ± 6,58	46,06 ± 10,53	-	-	<0,001*
Grupo etário (anos)						
(à data da 1.ª consulta)						<0,001**
[30-40], n (%)	396 (50,8)	384 (49,2)	780 (100,0)	-	-	-
[41-50], n (%)	477 (80,8)	113 (19,2)	590 (100,0)	1,79	(0,72 - 4,49)	-
[51-60], n (%)	405 (94,8)	22 (5,2)	427 (100,0)	7,82	(3,38 - 18,07)	-
> 60, n (%)	198 (97,1)	6 (2,9)	204 (100,0)	32,00	(14,03 - 72,96)	-
Sexo						0,656**
Masculino, n (%)	954 (73,4)	345 (26,6)	1299 (100,0)	-	-	-
Feminino, n (%)	522 (74,4)	180 (25,6)	702 (100,0)	1,05	(0,85 - 1,29)	-
Local de nascimento						0,001**
Urbano, n (%)	116 (62,4)	70 (37,6)	186 (100,0)	-	-	-
Rural, n (%)	1220 (74,7)	413 (25,3)	1633 (100,0)	1,79	(1,30 - 2,45)	-
Desconhecido, n (%)	140 (76,9)	42 (23,1)	182 (100,0)	2,01	(1,28 - 3,17)	-

s: Desvio-padrão amostral; * Teste T-Student para duas amostras independentes; ** Teste de χ^2

/ Discussão e Conclusão

A determinação da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA tem sido, ao longo dos anos, objeto de vários estudos, em Portugal. Não obstante, este estudo difere de outros já publicados, pelo facto de a amostra ter sido obtida numa população que frequentou uma CSI, realizada no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários que privilegiam a prevenção primária.

Características da população

A Consulta de Sanidade Internacional (CSI) foi frequentada maioritariamente por indivíduos em processo de emigração para países africanos, por razões eminentemente laborais. Neste contexto, e como seria expectável, a amostra foi constituída na sua maioria por homens (64,9%), nascidos em zona rural (89,8%), que no horizonte temporal de estudo, tinham como motivo primário de consulta a prevenção da malária e vacinação contra a febre amarela.

Imunidade ao VHA

Sexo

A imunidade encontrada para o VHA não foi significativamente diferente entre sexos ($p=0,656$), como referido noutros estudos^{9,16,21}. No entanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes faixas etárias ($p<0,001$), com uma diminuição gradual da prevalência de anticorpos IgG anti-VHA nas idades mais jovens, em linha com a investigação referenciada^{9,10,16,21}.

Escalão etário

Verificou-se uma prevalência de anticorpos IgG anti-VHA de 50,8% entre os 30 e os 40 anos de idade, semelhante à encontrada em estudos mais recentes⁶, mas inferior à encontrada em estudos anteriormente realizados em Portugal, que registaram valores de 99% em 1981²², 87,8% em 1996¹⁰ e 87,3% em 2010¹¹. A redução da seroprevalência nos grupos etários mais jovens, nas últimas décadas, reflete a alteração do padrão epidemiológico da infeção por VHA em Portugal^{5,6,23}, à semelhança de outros países da UE^{5,24}.

Por outro lado, as elevadas prevalências verificadas em idades mais avançadas, particularmente nos grupos etários 51-60 anos (94,8%) e >60 anos (97,1%), já verificadas noutros estudos

recentes⁶, são reflexo da maior transmissibilidade do vírus há várias décadas, quando as condições higieno-sanitárias eram menos satisfatórias do que na atualidade²².

Local de nascimento

No que se refere à associação com significado estatístico encontrada entre o estado imunitário dos utilizadores da CSI e o local de nascimento ($p<0,001$), constatou-se que os indivíduos originários de meio rural apresentaram uma probabilidade maior de serem imunes ao VHA, comparativamente aos de meio urbano [OR=1,79 (IC 95%: 1,30 a 2,45)]. Ainda assim, há que ter em consideração que a informação implícita à natureza da variável analisada traduz apenas eventuais diferenças, em termos de oportunidades de contacto com o vírus, num período temporal potencialmente restrito – o nascimento (e não o período de infância, no seu todo).

Situação social

Por não ter sido obtida informação relativa à situação social dos utilizadores da CSI no decurso da vida, que tem sido reportada como fator determinante do risco de transmissão da doença^{1,2}, assim como não terem sido incluídos todos os grupos etários, este estudo apresenta potenciais limitações. Com efeito, consideramos necessária a devida reserva na eventual extrapolação de resultados.

Em termos globais, os resultados deste estudo sugerem que cerca de metade de adultos jovens é suscetível à infeção por VHA. Apenas 50,8% dos indivíduos com idade compreendida entre os 30 e os 40 anos revelaram estar imunes ao vírus.

Perante a diminuição da seroprevalência da hepatite A nos grupos etários mais jovens, será prudente vacinar os viajantes (particularmente até aos 40 anos de idade) que se desloquem para países de endemidade intermédia ou elevada e fazer a titulação de anticorpos seguida de vacinação para as faixas etárias acima dos 40 anos¹⁵⁻¹⁸.

No futuro, estudos de custo-efetividade da vacina contra a hepatite A serão importantes para clarificar a estratégia de vacinação da doença em grupos de risco, na população portuguesa.

/ Bibliografia

1. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull* 2015; 20: 1–6.
2. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643–9.
3. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 68–73.
4. World Health Organization. WHO. 2017.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975–2014*. Stockholm: ECDC, 2016.
6. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, et al. Seroprevalência do Anticorpo do Vírus na Hepatite A em Viajantes Portugueses: Um Novo Paradigma. *Acta Med Port* 2017; 30: 534.
7. World Health Organization (WHO). WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Relev épidémiologique Hebd / Sect d'hygiène du Secrétariat la Société des Nations, Wkly Epidemiol Rec / Heal Sect Secr Leag Nations* 2012; 87: 261–76.
8. SAGE Hepatitis A Working Group. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. *Background paper for SAGE discussions*. World Health Organization, 2014.
9. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Hepatitis A virus prevalence: Portuguese first results of low endemicity. *Acta Med Port* 2004; 17: 219–24.
10. Cunha I, Antunes H. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus in a population from northern Portugal. *Acta Med Port* 2001; 14: 479–82.
11. Speidel, A; Malaba, N; Marques, R; Alves, J; Veríssimo, R; Valente, C; Trindade, L; Correia L. Prevalência do anticorpo contra o VHA numa população na região centro de Portugal. *Rev Port Doenças Infecc* 2010; 6: 95–100.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th edn. Washington DC: CDC, 2015: 135–48.
13. American Public Health Association (APHA). Viral Hepatitis A. In: Heymann D, ed. *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington DC: American Public Health Association, 2004: 271–6.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1080–4.
15. Bayas JM, González A, Vilella A, San-Martín M, Bertan MJ, Adell C. Cost analysis of two strategies for preventing hepatitis A virus infection in Spanish travellers to developing countries. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 347–51.
16. De Juanes JR, González A, Arrazola MP, San-Martín M. Cost analysis of two strategies for hepatitis A vaccination of hospital health-care personnel in an intermediate endemicity area. *Vaccine* 2001; 19: 4130–4.
17. Plans-Rubió P. Critical prevalence of antibodies minimizing vaccination costs for hepatitis A, hepatitis B, varicella, measles and tetanus in adults and adolescents in Catalonia, Spain. *Vaccine* 2004; 22: 4002–13.
18. Costas L, Vilella A, Trilla A, et al. Vaccination strategies against hepatitis a in travelers older than 40 years: An economic evaluation. *J Travel Med* 2009; 16: 344–8.
19. Plans-Rubió P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997; 15: 1445–50.
20. Jacobs RJ, Saab S, Meyerhoff AS, Koff RS. An economic assessment of pre-vaccination screening for hepatitis A and B. *Public Health Rep* 2003; 118: 550–8.
21. Pereira S, Linhares I, Neves AF, Almeida A. Hepatitis A Immunity in the District of Aveiro (Portugal): An Eleven-Year Surveillance Study (2002–2012). *Viruses* 2014; 6: 1336–45.
22. Lecour H, Ribeiro AT, Amaral I, Rodrigues MA. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull World Health Organ* 1984; 62: 743–7.
23. Marinho RT, Valente A, Ramalho F, Carneiro de Moura M. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico? *Rev Port Clin Geral* 2000; 16: 103–11.
24. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653–7.