

# PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE A: Primeiros resultados de baixa endemicidade em Portugal

HENEDINA ANTUNES, MÓNICA MACEDO, ALEXANDRA ESTRADA  
Serviços de Pediatria e de Patologia Clínica do Hospital de São Marcos. Braga.

## RESUMO

A prevalência do vírus da hepatite A numa população determina o grau de morbilidade associada a esta doença, sendo maior quanto menor a prevalência.

Este estudo tem como objectivo obter a prevalência do anticorpo total do vírus da hepatite A numa população de crianças de cinco e oito anos e adolescentes de quatorze anos  $\pm$  seis meses.

Uma amostra de soros de 64 crianças de cinco anos e 76 crianças de oito anos, saudáveis, pertencentes à área do Hospital de São Marcos em Braga e uma amostra de 311 soros de adolescentes de quatorze anos  $\pm$  seis meses, obtido de forma aleatória de uma amostra representativa de 536 soros de adolescentes das escolas do concelho de Braga.

As amostras foram colhidas em 1999 nos adolescentes, em 2000 e 2001 nas crianças de cinco anos e em 2002 e 2003 nas crianças de oito anos. Nenhum dos elementos estudados tinham sido vacinados contra o VHA.

Efectuou-se a pesquisa no soro do anticorpo total do vírus da hepatite A pelo método de Enzyme Linked Fluorescent Assay.

A prevalência de anticorpo total do vírus da hepatite A foi de 1,6% aos cinco anos, [intervalo de confiança (IC) a 95%, 0–4,7%] de 3,9% aos oito anos [IC a 95%, 0–8,4%]; e de 32,5%, aos quatorze anos  $\pm$  seis meses [IC a 95%, 27,3–37,7%].

A prevalência do anticorpo total do vírus da hepatite A nesta população reflecte, como noutros estudos, uma diminuição da imunidade natural contra o VHA, sendo os resultados das crianças de cinco e oito anos os primeiros resultados portugueses de baixa endemicidade para o VHA.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Epidemiologia, Adolescentes, Crianças, Vírus da Hepatite A, Prevalência.*

## SUMMARY

### **HEPATITIS A VIRUS PREVALENCE: portuguese first results of low endemicity**

The prevalence of the hepatitis A virus in a population determines the degree of morbidity associated with this illness, that is, the higher the morbidity, the lower the prevalence.

This study aims to obtain the prevalence of total antibody to the hepatitis A virus in children, 5 and 8 years of age, and in adolescents, 14 years of age.

The study was based on two samples: the serum of 64 healthy five-year-olds and 76 healthy eight-year-olds living in the proximity of the São Marcos Hospital in Braga and

the serum of 311 adolescents, aged 14, from a total population of 536 adolescents attending schools in Braga, North of Portugal.

The samples were collected in 1999 for the adolescent group, in 2000 and 2001 for the group of the five-year-olds and in 2002 and 2003 for the group of the eight-year-olds. None of the persons involved had been vaccinated with the hepatitis A virus vaccine. The Enzyme Linked Fluorescent Assay method was used to measure the serum total antibody to the hepatitis A virus.

The prevalence of total antibody to the hepatitis A virus was 1.6% at 5 years of age, [95% confidence intervals (CI), 0–4.7%]; 3.9% at 8 years of age, [95% CI, 0–8.4%]; and 32.5% at 14 years of age  $\pm$  6 months, [95% CI, 27.3–37.7%].

The prevalence of total antibody to the hepatitis A virus in this population revealed lower natural immunity.

The results obtained for the five and eight-year-olds were the first Portuguese results of low endemicity to the hepatitis A virus.

Key-words: *Epidemiology, Adolescents, Children, Hepatitis A Virus, Prevalence, Portugal*

## INTRODUÇÃO

O Vírus da Hepatite A (VHA) provoca uma das mais comuns doenças infecciosas, e a sua distribuição geográfica determina a categorização em três áreas endémicas: alta, intermédia e baixa<sup>1</sup>.

O ressurgimento do interesse nesta doença nos últimos anos e nomeadamente em Portugal, deve-se principalmente a duas razões: a modificação do seu padrão epidemiológico em muitos países<sup>1</sup> e o aparecimento e comercialização de uma vacina eficaz<sup>2,3</sup>.

A melhoria das condições de vida em Portugal levou como noutros países europeus<sup>4,5</sup> a uma diminuição da imunidade natural contra o VHA. Estudos sobre a prevalência do VHA foram já efectuados determinando um padrão de alta endemicidade nos anos 80<sup>6</sup> e um padrão de endemicidade intermédia nos anos 90<sup>7-11</sup>.

Nos países em desenvolvimento onde o investimento em saneamento básico não constitui uma prioridade, a infecção é comum em crianças, e a maioria dos adultos é consequentemente imune à doença.

Em países desenvolvidos a infecção por VHA ocorre episodicamente e por esse motivo grande parte da população é susceptível à infecção<sup>12,13</sup>.

Quanto mais elevada a idade, maior a morbidade e acima dos 50 anos maior a mortalidade pelo VHA<sup>12,13</sup>.

Segundo um estudo realizado em 1980 a prevalência do distrito de Braga era de 86,8%<sup>6</sup>, contudo já em 1996<sup>9</sup> numa população da área do Hospital de São Marcos, Braga,

com idades entre um-quatro anos foi em 57 crianças de 7,0% [IC a 95%, 3-17%], e em 57 crianças de cinco-nove anos foi de 15,8% [IC a 95%, 9-27%] e em 26 crianças dos 10-14 anos foi de 26,9% [IC a 95%, 14-46%] e em 41 adolescentes de 15-19 anos de 51,2% [IC a 95%, 37-67%].

O VHA quando causa hepatite sintomática pode até 20% dos casos requerer hospitalização, quer por desidratação devido aos vômitos, quer por indícios de falência hepática. Pode ocorrer um quadro de hepatite fulminante em 0,1% dos infectados. A mortalidade pelo VHA é de 0,3%<sup>12</sup>, sendo porém mais alta, 1,8%, em pessoas com mais de 49 anos<sup>13</sup>.

O diagnóstico de HA na fase aguda da doença efectua-se pela determinação do anticorpo anti-VHA da classe IgM. O anti-VHA da classe IgG permanece detectável indefinidamente e a sua presença no soro traduz imunidade à reinfeção<sup>14,15</sup>.

As medidas de intervenção adequadas para prevenir a infecção pelo VHA consistem na detecção precoce de indivíduos infectados, na interrupção da transmissão e na protecção da população mais susceptível. Destas, a medida de prevenção mais importante é a eliminação da transmissão do VHA por via fecal-oral, promovendo a higiene pessoal, as boas práticas alimentares e proporcionando a utilização de água potável e de saneamento básico adequado. Outras acções de prevenção são a imunização passiva com a imunoglobina e a imunização activa com as vacinas do VHA. A primeira tem uma eficácia de 80-90%<sup>16</sup> quando administrada (via intramuscular) antes da exposi-

ção ao VHA, ou dentro das duas semanas posteriores à sua exposição, tendo esta imunização um efeito protector de 3 a 6 meses. No que respeita à vacina, esta é segura, altamente imunogénica e tem uma eficácia de 94% quando administrada em duas doses, aos zero e 6-12 meses depois<sup>2,3</sup>. Está indicada em diversas situações de risco do próprio ou para outros como por exemplo para viajantes de áreas endémicas, toxicodependentes, militares, homo e heterossexuais com múltiplos parceiros, trabalhadores da restauração, do lixo e esgotos e adultos e crianças com doença hepática crónica. Nos países com endemicidade intermédia a baixa a vacinação poderá constituir no futuro uma arma eficaz para a diminuição da morbidade e mortalidade, e a possibilidade de ocorrência de surtos de hepatite. A realização de estudos de avaliação do custo-benefício e de mais estudos de prevalência no nosso país contribuirão certamente para a decisão relativamente à indicação de vacinação da população portuguesa em geral. Estes estudos de prevalência permitem com um custo relativamente baixo avaliar em que área endémica se situa a nossa região relativamente ao VHA. Existem ainda outras formas mais elaboradas e dispendiosas, nomeadamente estudos moleculares do genótipo do vírus que nos poderão confirmar o padrão de baixa endemicidade, uma vez que nas regiões de baixa endemicidade os genótipos não costumam ser únicos, pois traduzem mais uma infecção dos viajantes do que transmissão devido à endemicidade<sup>1</sup>.

O objectivo deste estudo foi determinar a prevalência do anticorpo total para o vírus da hepatite A (anti-VHA<sub>total</sub>) num grupo de crianças de cinco e oito anos e adolescentes de quatorze anos  $\pm$  seis meses numa população portuguesa do Norte do país.

## MATERIAL E MÉTODOS

Em 1999 a prevalência da infecção pelo VHA foi obtida numa amostra de 311 soros, escolhidos de forma aleatória de um total de 536 soros de adolescentes, de uma população representativa do concelho de Braga. Todos com idade entre os quatorze anos  $\pm$  seis meses.

Em 2000-2001 foram colhidos soros de 64 crianças com cinco anos e em 2002-2003 um total de 75 crianças com oito anos, saudáveis, não vacinados para o VHA e sem história de hepatite, da mesma área da população estudada em 1996<sup>9</sup>, incluindo os concelhos de Braga, Vila Verde, Amares, Terras do Bouro e Póvoa de Lanhoso, e colhidos com o objectivo de estudar anemia por deficiência de ferro.

A colaboração no estudo foi voluntária, tendo sido realizado um inquérito epidemiológico relativamente ao sexo,

idade, classe sócio-económica, antecedentes patológicos pessoais com história de icterícia ou de hepatite e vacinação contra o VHA a todos os elementos que participaram.

A classe social foi distribuída em cinco classes, de acordo com a classificação de Ocupações do *Office of Population Censuses and Surveys*<sup>17</sup>.

A distribuição da população por zona urbana, semi-urbana e rural foi efectuada de acordo com a região habitacional, caracterizada pelo Departamento Urbanístico da Câmara Municipal de Braga em trabalho de cooperação com a Universidade do Minho.

Foi colhido sangue após consentimento escrito dos respectivos encarregados de educação e autorização das crianças e dos adolescentes.

A cada indivíduo foi efectuada colheita de sangue e o soro da amostra foi armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

A técnica utilizada foi o *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA) que consiste na combinação do método ELISA com uma leitura final em fluorescência. A fluorescência medida é directamente proporcional à quantidade de anticorpo presente na amostra. Nas determinações efectuadas foram cumpridas todas as normas de controlo da qualidade interno do laboratório.

O tratamento estatístico consistiu no cálculo das prevalências e o respectivo intervalo de confiança a 95%, distribuição binomial. E a aplicação do teste de Mantel-Haenszel para as associações lineares.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de São Marcos.

## RESULTADOS

Nenhuma das crianças ou adolescentes estava vacinada para o VHA.

Dos 311 soros dos adolescentes de quatorze  $\pm$  seis meses estudados a positividade encontrada para anti-VHA<sub>total</sub> correspondeu a uma prevalência total (percentagem - número total, intervalo de confiança a 95%) de 32,5% - 101, [IC a 95%, 27,3-37,7%].

No grupo de adolescentes, 197 eram do sexo feminino e 114 do sexo masculino.

A prevalência de anti-VHA<sub>total</sub> por sexo feminino e masculino foi de 31,5% - 62, [IC a 95%, 25,0-38,0%] e 34,2% - 39, [IC a 95%, 19,3-48,4%].

A prevalência obtida por classe social foi a seguinte: classe alta, 31,9% - 15, [IC a 95%, 18,6-45,2%]; classe média alta, 35,5% - 16, [IC a 95%, 34,5-36,5%]; classe média, 33,7% - 28, [IC a 95%, 23,5-43,9%]; classe média baixa, 31,7% - 19, [IC a 95%, 31,0-32,4%]; classe baixa, 26,9% - 18, [IC a 95%, 26,3-27,5%], Figura 1.

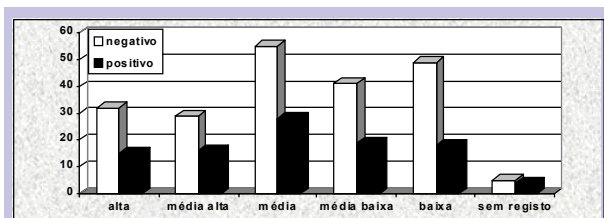


Fig. 1 - Distribuição de anti-VHA total em adolescentes por classe socio-económica

Em relação à distribuição por zona habitacional em nove adolescentes não obtivemos esta informação. A prevalência encontrada nas respectivas zonas foi: zona urbana, 33,3% - 68, [IC a 95%, 26,8-39,8%]; zona semi-urbana, 32,0% - 16, [IC a 95%, 29,9-34,1%] e zona rural, 25,0% - 12, [IC a 95%, 13,7-36,3%], Figura 2.

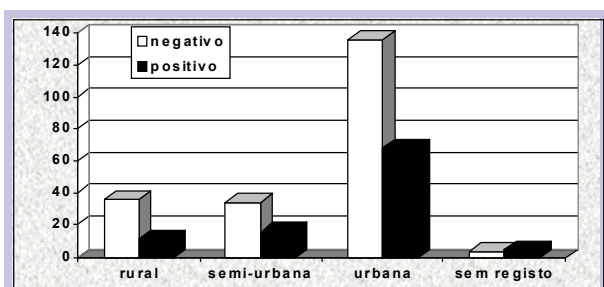


Fig. 2 - Distribuição de anti-VHA total em adolescentes por zona habitacional

Não houve diferenças entre os soros estudados e não estudados em relação às características dos adolescentes, nomeadamente em relação ao sexo, idade, classe social e área de residência.

Em relação às crianças, obtiveram-se quatro resultados positivos para o anticorpo anti-VHA num total de 140 amostras, um positivo nas crianças com cinco anos e três nas crianças com oito anos. Desses resultados positivos, três pertenciam a crianças do concelho de Braga e um ao concelho de Vila Verde.

A prevalência do anti-VHA<sub>total</sub> em 64 soros aos cinco anos foi de 1,6% - 1, [IC a 95%, 0 - 4,7%]; e dos 76 soros aos oito anos 3,9% - 3, [IC a 95%, 0 - 8,4%].

Aos cinco anos e oito anos a distribuição por sexo foi de 30 do sexo feminino e 34 (1 positivo) do sexo masculino e de 40 (2 positivos) sexo feminino e 36 (1 positivo) do sexo masculino, respectivamente.

Não houve diferenças significativas entre os grupos com positividade ou não para o anti-VHA<sub>total</sub> em relação a sexo, classe social e zona habitacional nos três grupos etários estudados.

## DISCUSSÃO

A presença do anti-VHA<sub>total</sub> indica uma exposição prévia ao vírus ou vacinação. A sua determinação permite avaliar o estado de imunidade desta população de crianças e adolescentes, não vacinada contra o VHA, indicando infecção natural.

O grau de endemicidade do VHA na população, pode reconhecer-se pela prevalência do anti-VHA<sub>total</sub>, e varia substancialmente em função do nível socio-económico do país<sup>1</sup>.

Os resultados nas crianças de cinco e oito anos são os primeiros resultados portugueses de baixa endemicidade, padrão III de Shapiro et al<sup>1</sup>.

Em comparação com os resultados de 1996 (9), em crianças da mesma faixa etária, este estudo mostra uma descida na prevalência, porque mesmo com os intervalos de confiança alargados dos resultados do trabalho de 1996, os resultados dos anos 2000-2003 caem nitidamente fora e para baixo da prevalência encontrada aos cinco e oito anos em 1996. Noutro estudo, realizado em 1996 em estudantes do concelho do Porto<sup>11</sup>, encontrou-se nas crianças de seis-sete anos uma prevalência de 20,9% ligeiramente superior à prevalência de 15,8% observada na população de crianças de cinco-nove anos em Braga, nesse mesmo ano, mas igualmente afastada da prevalência obtida no presente estudo.

No resultado dos adolescentes do concelho de Braga não podemos dizer se corresponde a resultado ligeiramente inferior ou superior dado estar no intervalo de confiança do resultado encontrado no trabalho de 1996<sup>9</sup> numa população maioritariamente do concelho de Braga.

Nos países em vias de desenvolvimento, a imunidade contra o VHA é de cerca de 100% nos adultos jovens, sendo mais baixa quanto melhores são as condições sócio-económicas. Com efeito, nos países Mediterrâneos da Europa e nos Estados Unidos, a seroprevalência em todos os grupos etários tem diminuído nas últimas décadas chegando a valores próximos de 10%<sup>18</sup>, facilitando a infecção em idade mais tardia, com um impacto económico importante devido à possibilidade de maior gravidade do VHA nos indivíduos de idade mais avançada<sup>12,13,19</sup>.

Em Portugal, num estudo nacional efectuado em 1980 por Henrique Lecour et al sobre a prevalência do anti-VHA<sub>total</sub>, realizado em 1770 amostras equitativamente distribuídas por todos os distritos portugueses, encontrou-se uma prevalência no distrito de Braga de 86,8%<sup>6</sup>, e Portugal seria classificado como um país de alta endemicidade (1) pois a prevalência encontrada com esta metodologia em indivíduos abaixo dos vinte anos era de 93,4%<sup>6</sup>.

Em 1996, como já se referiu, foi efectuado um outro trabalho sobre a prevalência do anti-VHA<sub>total</sub> numa população de Braga, com um total de 381 amostras e no qual foi encontrada uma prevalência de anti-VHA<sub>total</sub> aos um-quatro anos em 57 crianças de 7,0% [IC a 95%, 3-17%], em 57 crianças de cinco-nove anos foi de 15,8% [IC a 95%, 9-27%], em 26 crianças dos 10-14 anos foi de 26,9% [IC a 95%, 14-46%] e em 41 adolescentes de 15-19 anos de 51,2% [IC a 95%, 37-67%], resultados que permitiram considerar esta população de endemicidade intermédia<sup>9</sup>, Figura 5. Em 1996 também foi encontrada uma prevalência de endemicidade intermédia em dois outros estudos em populações do Norte do país<sup>10,11</sup>. Adolescentes de dez-quatorze anos tinham uma prevalência de 29,7%, com 26,0% nas Escolas do Porto e 34,5% na restante região Norte<sup>10</sup>, e no Porto em adultos jovens de 18-19 anos, 37,8%<sup>11</sup>, Figura 3.

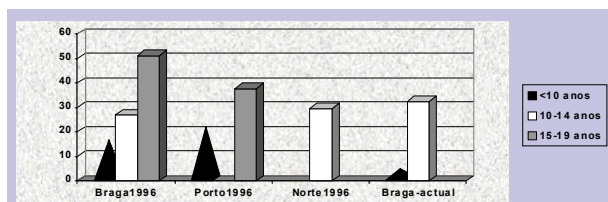


Fig. 3 – Distribuição por percentagem do VHA<sub>total</sub> em relação à idade

Os resultados encontrados no estudo actual mostram ter baixado a prevalência para a população pediátrica.

A selecção deste número de soros de adolescentes e não da totalidade, ficou a dever-se a uma limitação de custos com a utilização de reagentes, a determinação foi feita aproveitando os espaços vazios que seriam rejeitados por não haver exames de determinação suficientes no Hospital não implicando gasto adicional com esta determinação mas tornaria o processo moroso pelo que se optou por determinar menor número de soros e dado que a amostra era representativa da população e os soros foram obtidos de forma aleatória, e não houve diferenças entre o grupo estudado e não estudado em relação a sexo, idade, classe social e área de residência não parece ter havido *bias* na amostragem.

A diferença de prevalência de anti-VHA<sub>total</sub> em adolescentes de 31,5% do sexo feminino e de 34,2% do sexo masculino, não foi estatisticamente significativa.

Relativamente à distribuição da prevalência por classe sócio-económica assim como na distribuição por zona habitacional os resultados foram semelhantes, sendo a prevalência ligeiramente menor na classe com menos recur-

sos e na zona rural, contrariamente ao que seria de esperar.

A prevalência nas classes mais altas nos países de mais baixa endemicidade poderá modificar-se, se não se vacinarem, devido ao facto destas terem maior poder económico para viajar para o estrangeiro, países de mais alta endemicidade.

Em relação à zona rural, dado que Portugal, neste momento ter muitas zonas de habitação de lazer nestas áreas, poderá ser uma explicação para os resultados encontrados e não ainda modificações em relação ao padrão epidemiológico das classes sociais. De outra forma, seria difícil explicar porque é que a classe social com menos recurso parece neste trabalho mostrar melhor nível sanitário. Utilizamos a distribuição por área de residência, metodologia que já tínhamos abandonado por rural e urbano ser difícil de definir porque Braga tem agora um estudo recente com distribuição por área de residência que nos facilita o trabalho no nosso concelho e quisemos testá-lo.

A distribuição de água potável, a melhoria do saneamento e das restantes condições higiénicas nos últimos vinte anos foi determinante na mudança para um padrão epidemiológico intermédio obtido em 1996 em Braga, com forte tendência a diminuir neste estudo, similarmente à observada noutros países da área mediterrânea.

A modificação do padrão epidemiológico desta infecção justifica a realização de mais estudos no sentido de avaliar a necessidade e o custo/benefício da vacinação generalizada da população infantil.

## AGRADECIMENTOS

Às famílias, crianças e adolescentes que permitiram a colheita de soros e a determinação do anti-VHA<sub>total</sub>. Às Técnicas Carla Gonçalves, Prazeres Cleto e Alexandra Areal, e Directora do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de São Marcos, Braga, Adelaide Alves que autorizou as determinações analíticas.

## BIBLIOGRAFIA

- SHAPIRO CN, MARGOLIS HS: Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18 (suppl.2): 11-14.
- WERZBERGER A, MENSCH B, KUTER B et al: A controlled trial of a formalin inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992; 327: 453-7.
- INNIS BL, SNITBAN R, KUNASOL P: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1992; 271: 28-34.
- BRUGUERA M, BUTI M, DIAGO M et al: Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del hígado. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 467-73.
- PAPAEVENGELOU G: Epidemiology of hepatitis A in

Mediterranean countries. *Vaccine* 1992; 10 (suppl.): S63-6.

6. LECOUR A, TOMÉ-RIBEIRO A, AMARAL I et al: Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull WHO* 1984; 62: 743-7.

7. MARINHO RT, VALENTE AR, RAMALHO FJ et al: The changing epidemiological pattern of hepatitis A in Lisbon, Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 795-7.

8. LEITÃO S, SANTOS RM, SANTOS JC et al: Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996; 7:119-21.

9. CUNHA I, ANTUNES H: Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite A numa população do Norte de Portugal. *Acta Med Port* 2001; 14:479-82.

10. LECOUR H, SANTOS L, GRANJEIRA L et al: Prevalência de marcadores da hepatite A e da hepatite E na população da região norte de Portugal. *Arq. Med.* 1999; 143 (5/6): 244-8.

11. BARROS H, OLIVEIRA F AND MIRANDA H: A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *Journal of Viral Hepatitis*. 1999; 6: 249-53.

12. POTTSCH DV & MARTINS FSV: Centro de Informação em Saúde para Viajantes (CIVES). [www.cives.ufjf.br](http://www.cives.ufjf.br), 2000.

13. LEDNAR WM, LEMON SM, KIRPATRICK JW et al: Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Epidemiology* 1985; 122: 226-33.

14. PAWLOTSKY JM: Les hépatites virales au laboratoire: données actuelles et prospectives. *Revue française des laboratoires avnl/mai* 1995 ; 275.

15. DIENFTAG JF, IFFELBACHER KJ: Acute hepatitis viral in: *Harrison's principles of internal medicine*. 2002; 14TH Edition CD-R

16. WU J, ZOU S AND GIULIVI A: Viral Hepatitis and Emerging Bloodborne Pathogens in Canada. September 2001; Vol 27S3. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)

17. Classification of occupation, Office of Population Censuses and Surveys, 1980; London; Her Majesty's Stationery Office.

18. KOFF RS.: Seroepidemiology of hepatitis A in EUA. *J Infect Dis* 1995; 17 (Suppl 1): 19-23.

19. KOFF RS.: Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351:1643-9.