

Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico?

RUI TATO MARINHO, ANA VALENTE,
FERNANDO RAMALHO, M. CARNEIRO DE MOURA.

RESUMO

Introdução: Existe uma evidência, corroborada por diversos autores, no sentido da alteração dos padrões epidemiológicos da Hepatite A em diversos países não só europeus como também do continente americano e até asiático. O conhecimento da prevalência actual dos anticorpos contra o vírus da hepatite A (anti-VHA), torna-se pois imperativo, reforçado pelo início da comercialização da vacina anti-hepatite A. **Objectivo:** O objectivo deste estudo consistiu em avaliar a prevalência actual do anticorpo anti-VHA numa população de características urbanas, trabalhadores de saúde e estudantes de Medicina do Hospital Santa Maria em Lisboa.

População: Foram estudados 526 indivíduos, 325 profissionais de saúde pertencentes a diversos escalões etários e diferentes grupos profissionais do Hospital e 201 alunos dos diversos anos da Faculdade de Medicina.

Métodos: Determinação do anti-VHA total por método imunoenzimático através de Kit comercial.

Resultados: A prevalência do anti-VHA global foi de 86,4% nos profissionais de saúde e de 35,3% nos alunos, sendo esta diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$. Em ambos os grupos foram registadas prevalências mais baixas nos indivíduos mais jovens como foi o caso dos alunos dos três primeiros anos da Faculdade (29%), e dos trabalhadores de saúde com idade inferior a 30 anos (65%).

Conclusões: Estes resultados mostram uma diminuição da prevalência do anti-VHA, particularmente nos grupos mais jovens, quando comparados com os dados de 1983 obtidos por H. Lecour, que eram aproximadamente de 85%. O padrão epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite A, nalguns grupos da população urbana, parece pois estar a modificar-se, aproximando-se das prevalências tradicionalmente mais baixas de países com melhores condições sanitárias.

Palavras-chave:

Hepatite A; Vacina; Epidemiologia.

epidemiológicos nalguns países, por outro lado, a recente comercialização da primeira vacina contra a hepatite A².

A alteração dos padrões epidemiológicos, nomeadamente a diminuição da incidência e prevalência da infecção pelo vírus da hepatite A tem ocorrido em vários países, não só na Europa, como é o caso de Espanha³, Grécia, Itália⁴, Reino Unido, Alemanha⁵ e França⁶, como também noutros continentes⁷. Isto parece dever-se, fundamentalmente, a uma melhoria das condições higiénicas e sanitárias das populações, com a crescente facilitação do acesso destas aos cuidados de saúde primários.

O avanço das técnicas de investigação virológica⁸ a nível da genética molecular e da cultura de células permitiram a obtenção, em curto espaço de tempo relativo, duma vacina contra a hepatite A⁹⁻¹⁰.

Os primeiros trabalhos sobre a investigação laboratorial da vacina foram publicados em 1978¹¹ e os primeiros estudos clínicos com a vacina datam já de 1986¹².

A sua administração deve ser intramuscular no deltóide, sendo a imunização primária no adulto composta por duas doses, uma inicial e um reforço aos 6 a 12 meses após a primeira dose.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 2-3 anos houve um ressurgir do interesse pela hepatite A¹, consubstanciado num aumento de publicações dedicadas a este tema.

A razão de se tornar a falar novamente e com insistência na hepatite A é apoiada em duas ordens de factores: em primeiro lugar, parece estar a assistir-se a uma alteração dos padrões

Rui Tato Marinho

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia, Assistente convidado da Cadeira de Medicina II

Ana Valente

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia

Fernando Ramalho

Responsável da Unidade de Hepatologia, Prof. Auxiliar da F.M.L

M. Carneiro de Moura

Director do Serviço de Medicina II, Prof. Catedrático da F.M.L

A seroconversão ocorre ao fim das duas doses quase em 100% dos vacinados e os níveis protectores parecem manter-se pelo menos durante 7 a 8 anos.

A vacina tem vindo a ser aplicada já em numerosos estudos¹³, sendo de salientar um efectuado na Tailândia¹⁴ e outro nos Estados Unidos da América¹⁵. Estes estudos mostraram uma boa eficácia clínica na prevenção da hepatite A, inclusive no controlo de focos epidémicos.

A vacina da hepatite A, deverá ser considerada, no entanto, em termos de saúde pública, como de segunda prioridade.

Em regiões de endemicidade intermédia a sua indicação deverá restringir-se a alguns grupos de risco, como é o caso dos viajantes a áreas de alta endemicidade¹⁶. Em relação aos viajantes, já era recomendada a imunização passiva, em indivíduos seronegativos, com imunoglobulina não específica. O risco de um viajante adquirir hepatite A, oscila mensalmente, entre os 0,3% (viagem de turismo) e os 2,0% («aventura») quando em zona endémica. O risco relativo, considerando 1,0 a não viagem, foi calculado como 2,6 na Itália do Sul, 5,9 na Europa do Leste e Mediterrânica e 25,2 na África, Ásia, América Central e do Sul.

Além dos viajantes, têm também indicação para vacinação elementos das Forças Armadas¹⁷ que viagem a zonas de alta endemicidade ou de baixo nível sanitário, toxicodependentes IV, homossexuais, heterossexuais com múltiplos parceiros, contactos estreitos com pessoas infectadas em focos epidémicos, profissionais dos vários ramos da cadeia alimentar, trabalhadores do lixo e dos esgotos.

Em relação aos trabalhadores de saúde, alguns grupos de maior risco de

contágio e disseminação da doença devem ser imunizados activamente, como é o caso de trabalhadores em Unidades Pediátricas, Gastrenterologia, Transplante, Hematologia, Psiquiatria, Doenças Infecciosas, entre outros¹⁸.

A diminuição dos novos casos, principalmente nas idades mais jovens, diminui o número de indivíduos imunizados e protegidos de modo natural, elevando o «pool» da população susceptível e em risco para esta hepatite. A infecção, embora com uma incidência menor, ocorrerá então em idades mais tardias, como é o caso do adulto jovem. Nestas idades é mais frequentemente causadora de sintomatologia, ao invés de quando a infecção surge na infância¹⁹.

OBJECTIVO

Avaliação da prevalência actual do anticorpo total contra o vírus da hepatite A, numa população de características urbanas, profissionais de saúde do Hospital de Santa Maria e estudantes da Faculdade de Medicina de Lisboa.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo aberto, de participação voluntária, efectuado no Hospital Universitário de Santa Maria, em Lisboa. Foram englobados no estudo 526 indivíduos: 325 profissionais de saúde do Hospital Santa Maria, em Lisboa (H.S.M.), pertencentes aos diversos grupos profissionais (72 médicos, 122 enfermeiras(os), 41 técnicos auxiliares de diagnóstico, 66 auxiliares de acção médica e 12 administrativos). Em 12 casos não foi referido no questionário o grupo profissional. Estes grupos profissionais foram divididos em oito escalões etários (75 dos 23-30, 59 dos 31-35, 45 dos 36-40, 46 dos 41-45, 43 dos

46-50, 24 dos 51-55 e 33 com 56-67 anos), com uma idade média de 40,1 anos. Foram igualmente estudados 201 alunos com a idade média de 20,7 anos, pertencendo 127 ao ciclo básico (18-21 anos) e 74 ao ciclo clínico (>22 anos).

O período de estudo decorreu de 1990 a 1993.

Foram avaliadas as prevalências nos diferentes grupos profissionais, sexo e grupos etários.

O anti-VHA total foi determinado por método imunoenzimático ELISA através de *kit* comercial (Sorin Biomédica®). Os testes foram executados no laboratório do Centro de Gastrenterologia do Serviço de Medicina 2 do Hospital Santa Maria.

O teste estatístico empregue para o trabalho foi o χ^2 .

RESULTADOS

A prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite A foi de 86,4% (281/325) nos profissionais de saúde e de 35,3% (71/201) nos alunos, $p < 0,05$ (Figura 1).

Nos profissionais do Hospital de Santa Maria, como se pode verificar, a partir dos 30 anos de idade a prevalência não variou de modo significativo nos diversos grupos etários estudados.

Relativamente aos alunos, a prevalência do anti-VHA foi mais baixa nos grupos etários inferiores: 29,1% nos três primeiros anos da Faculdade de Medicina (37/127), 45,9% no ciclo clínico (34/74), $p < 0,05$. Nos trabalhadores do H. S. Maria com menos de 30 anos de idade a prevalência foi de 65% (49/75), diferença esta significativa quando comparada com os alunos, $p < 0,05$.

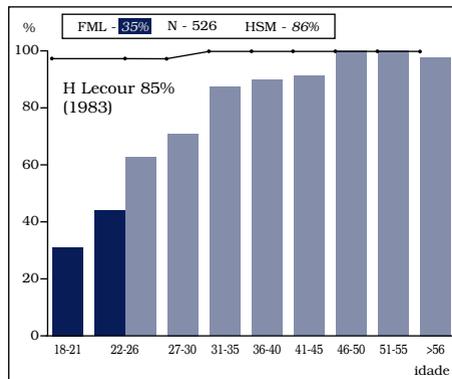


FIGURA 1 - Prevalência do anticorpo anti-VHA em profissionais de saúde do Hospital de Santa Maria e alunos da Faculdade de Medicina de Lisboa (1990-1993), comparada com as percentagens encontradas por Henrique Lecour (1983)

Estes resultados são muito inferiores, para os correspondentes grupos etários, aos de Henrique Lecour em 1983 (Figura 2).

Não encontramos diferenças significativas quanto à prevalência por sexo, não só nos profissionais do H.S.M. (sexo masculino 90%, sexo feminino 85%) como também nos alunos (sexo masculino 39%, sexo feminino 40%).

Em relação aos grupos profissionais, os médicos foram os que apresentaram uma percentagem de anti-VHA mais baixa: médicos 79,1% (57/72), enfermagem 88,5% (108/122), técnicos auxiliares de diagnóstico 82,9% (34/41),

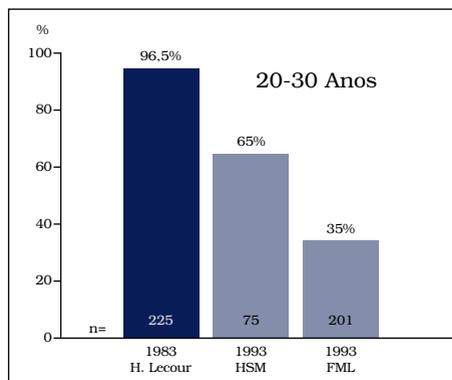


FIGURA 2 - Prevalência do anticorpo anti-VHA no grupo etário dos 20 aos 30 anos, nos três grupos estudados

auxiliares de acção médica 87,8% (58/66), administrativos 91,6% (11/12).

DISCUSSÃO

A epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite A, na população urbana em Portugal, parece estar a modificar-se, aproximando-se das prevalências tradicionalmente mais baixas de países com melhores condições sanitárias^{5,6}.

Com efeito, de acordo com o maior levantamento epidemiológico efectuado em Portugal, há cerca de 15 anos por H. Lecour,²⁰ englobando 1770 indivíduos, distribuídos pelos diversos distritos, pertencíamos a um padrão de alta endemicidade, sendo a prevalência corrigida para a população portuguesa de 84,9%.

Os grupos que estudamos, não incluem todos os grupos etários nem população das áreas rurais estudados por aquele autor, não podendo pois ser extrapolados a nível nacional. Apesar disso, permitem concluir que, pelo menos nalguns grupos populacionais, i.e. áreas urbanas e em adultos jovens, a maioria não tem anticorpos contra o VHA, não se encontrando pois imunizados. Outros autores, num estudo realizado em Coimbra, encontraram também no grupo etário dos 20-24 anos residentes em áreas urbanas, prevalências mais baixas (63,6%)²¹ que as de H. Lecour.

Dos alunos do ciclo básico cerca de 2/3 estão sujeitos a contraírem esta hepatite, visto não se encontrarem imunizados, pois são negativos para o anti-VHA. Isto parece explicar o maior número de casos de hepatite aguda A sintomática que se verifica nos adultos relativamente a alguns anos atrás.

Com efeito, quanto maior é a idade

em que ocorre a infecção, maior é a probabilidade de esta se comportar de modo sintomático¹⁹.

A hepatite A é tradicionalmente considerada uma forma de infecção aparentemente benigna quando comparada com outras hepatites víricas, que poderão evoluir para a cronicidade.

No entanto, continua a ser uma das hepatites agudas com maior número de casos reportados²², apesar destes serem muito inferiores aos casos reais por défice de notificação (Figura 3).

Isto não parece corresponder totalmente à verdade. A hepatite A pode ser causa de morbilidade significativa e até de mortalidade. Em relação à morbilidade, são bem conhecidos os casos epidémicos que ocorrem um pouco por toda a parte, envolvendo por vezes alguns milhares de casos²³.

A infecção nem sempre é benigna, estando descritos casos de aplasia medular²⁴, síndrome de Guillain-Barré, artrite, vasculite²⁵, e até desencadeamento de hepatites auto-imunes²⁶.

São bem conhecidos os casos com situações de colestase prolongada²⁷,

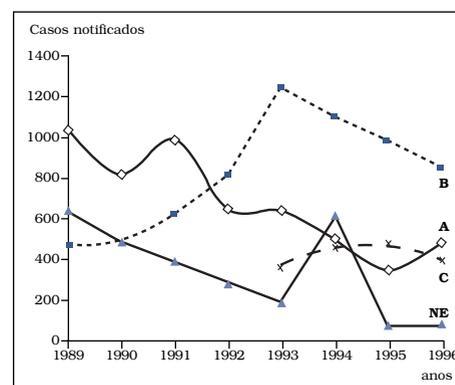


FIGURA 3 - Casos notificados de hepatite aguda vírica em Portugal (1989-1996). Fonte: Direcção Geral da Saúde. A - Hepatite A; B - Hepatite B; C - Hepatite C; Outras/NE - Outras/Hepatite de causa não especificada

exacerbações²⁸ e evolução clínica comum padrão bifásico.²⁹

Outro factor epidemiológico para o qual tem sido ultimamente chamada a atenção, é o número crescente de casos de hepatite A, cuja via de transmissão não é a clássica fecal-oral³⁰; com efeito, além da via sexual nos homossexuais³¹, a via parentérica parece estar também implicada em alguns casos em toxicodependentes intravenosos³², após transfusões em Unidades Pediátricas³³ e em hemofílicos.

A mortalidade por hepatite A felizmente é rara, sendo habitualmente decorrente da evolução para insuficiência hepática fulminante³⁴. Parece aumentar, no entanto, à medida que a infecção ocorre em idades mais tardias, sendo superior a 1% em idades próximas dos 40 anos.

Como verificamos nos nossos dados, cerca de 2/3 dos alunos de Medicina não se encontram protegidos, quando iniciam os seus estudos. Obviamente que estes pertencem a um grupo de determinadas características sócio-económicas, pelo que serão necessários mais estudos que englobem outros grupos populacionais para se aquilatar do actual significado epidemiológico da hepatite A em Portugal, numa perspectiva de eventual início de vacinação, pelo menos nalguns grupos de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berthelot P. Hépatite virale A: une épidémiologie mouvante qui va faire changer nos concepts. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:669-70.
- Tilzey A, Banatvala J. Hepatitis A: changing prevalence and possible vaccines. *Br Med Med J* 1994;302:1552-3.
- Trallero E, Cilia G, Urbieta M, Dorronsoro M, Otero F, Marimon J. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in Northern Spain. *Scand J of Inf Dis* 1994; 26:133-6.
- Chiaramonte M, Moschen M, Stroffolini T, et al. Changing epidemiology of hepatitis A virus infection: a comparative seroepidemiological study (1979 vs. 1989) in north-east Italy. *It J of Gastroenterol* 1991;23:344-6.
- Frösner G, Willers H, Müller R, Schenele D, Deinhardt T, Hpöhen W. Decrease in incidence of hepatitis A in Germany. *Infection* 1978;6:259-60.
- Dubois F, Thevenas C, Caces É, Vol S, Doctorearena A, Ecault J, et al. A Goudeau, J Tichet. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:674-9.
- Shapiro C, Margolis H. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18(S2)11-4.
- Tsarev S, Emerson E, Balayan M, Ticehurst J, Purcell R. Simian hepatitis A virus (HAV) strain AGM-27: comparison of genome structure and growth in cell culture with other HAV strains. *J Gen Virol* 1991;72:1677-83.
- Hilleman M. Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse of history. *J Hepatol* 1993;18(S2)5-10.
- Hepatitis A: a vaccine at last. *Lancet* 1992;339:1198-9.
- Provost P, Hilleman M. An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;159:201-3.
- Bancroft W. Hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 1992; 327:488-90.
- Lemon S. Inactivated hepatitis A virus vaccines. *Hepatology* 1992;15:1195-7
- Innis B, Snitbhan R, Kunasol P, Iao-rakpongse T, Poopatanakool W, Suknantapong T, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271:1328-34.
- Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*

1992;327:453-7.

16. Steffen R, Kane M, Shapiro C, Bilio N, Schoelhorn K, van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994;272:885-9.

17. Hawkins R, Malone J, Cloninger L, Rozmajzl P, Lewis D, Butler J, et al. Risk of viral hepatitis among military personnel assigned to US navy ships. *J Infect Dis* 1992;165:716-9.

18. Klein B, Michaels J, Rytel M, Berg K, Davis J. Nosocomial hepatitis A: a multiracial outbreak in Wisconsin. *JAMA* 1984;252:2716-21.

19. Lednar W, Lemon S, Kirkpatrick J, Redfield R, Fields M, Kelley P. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1985;122:226-3.

20. Lecour H. Hepatite vírica: epidemiologia e diagnóstico. Tese de doutoramento, Porto 1983.

21. Leitão S, Santos R, Santos J, Ferreira R, Gonçalves F, Coutinho P, et al. Hepatitis A prevalence in rural urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996;7:119-21.

22. Direcção de Serviços de Educação e Promoção da Saúde. Divisão de Epidemiologia e Bioestatística: Doenças de Declaração Obrigatória, 1995.

23. Halliday M, Kang L, Zhou T, Hu M, Pan Q, Fu T, et al. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J Infect Dis* 1991;167:852-9.

24. Darchis I, Colombel J, Cortot A, Morel L, Devienne A, Bauters F, Paris J. Pure red cell aplasia during the course of virus A hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:1027.

25. Inman R, Hodge M, Johnston M, Wright J, Heathcoat J. Arthritis, Vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis virus A infection. *Ann Intern Med* 1986;105:700-3.

26. Rahaman S, Chira P, Koff R. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994;89:106-8.

27. Gordon S, Reddy K, Schiff L, Schiff E. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann of Intern Med* 1984;

101:635-7.

28. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A: a review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71:14-23.

29. Cobden I, James O. A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1986;2:19-23.

30. Mbithi J, Springthorpe S, Boulet J, Sattar S. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1992;30:757-63.

31. Kani J, Nandwani R, Gilson R, Johnson A, Maguire H, Tedder R. Hepatitis A virus infection among homosexual men. *Br Med J* 1991;302:1399.

32. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 1988;37:297-301.

33. Noble R, Kane M, Reeves S, Roeckel I. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1984;252:2711-5.

34. Gimson A, White Y, Eddleston A, Williams R. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A, non-B. *Gut* 1983;24:1194-8.

Agradecimentos:

Às técnicas Celeste Bravo e Alice Restolho pela preciosa colaboração na execução da técnica do anti-VHA e co-lheita de sangue.

Recebido em 4/6/96

Aceite para publicação em 7/12/99

Endereço para correspondência:

Dr. Rui Tato Marinho

Serviço de Medicina 2, Hospital Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1600 Lisboa

HEPATITIS A: IS THE EPIDEMIOLOGICAL PATTERN CHANGING?**SUMMARY**

Introduction: There is evidence, that is corroborated by several other authors, pointing toward a change in the epidemiological patterns of hepatitis A in various European, American, and even Asian countries. Knowing the current prevalence of anti-hepatitis A virus (anti-HAV) antibodies is thus imperative, all the more so that the anti-hepatitis A vaccine has begun to be marketed in Portugal.

Objective: To assess the current prevalence of anti-HAV antibodies in an urban population of health professionals and medical students from the Santa Maria Hospital in Lisbon. **Population:** 526 subjects were studied, of which 325 were health professionals from diverse age and professional groups from the Santa Maria Hospital, and 201 were students from various pre-graduate years of the Medical School. **Methods:** Total anti-HAV antibodies were determined by an immune-enzymatic assay using a commercial kit. **Results:** The global prevalence of anti-HAV antibodies was 86.4% in health professionals, and 35.3% in students, this difference being statistically significant ($p < 0.05$). In both groups lower prevalence rates were found in the younger individuals, namely the three first pre-graduate years of Medical School (29.0%), and the health professionals younger than 30 years (65.0%). **Conclusions:** These results show a lower prevalence rate of anti-HAV antibodies, specially in the younger age groups, when compared with the data from 1983 obtained by H. Lecour (approximately 85%). The epidemiological pattern of hepatitis A virus infection seems to be changing in some urban population groups, approaching the traditionally low prevalence rates of countries with better health conditions.

Key-words:

Hepatitis A; Vaccine; Epidemiology.