ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Seroprevalência da hepatite A em infectados por vírus da imunodeficiência humana

Hepatitis A seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus

/ E. Valadas[1,2] / S. Sousa[1,3] / F. Antunes[1,2]

[1] Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa
[2] Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Santa Maria.
[3] Laboratório de Patologia Clínica, Hospital de Curry Cabral.

Correspondência:
Emília Valadas
Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa,
Telefone: 351 218803076
Fax: 351 218803012
e-mail: sofiapaivamartins@yahoo.com

/ Resumo

Introdução: A infecção por vírus da hepatite A (HA), quando associada à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), em indivíduos com hepatite crónica por vírus da hepatite B (VHB) ou por vírus da hepatite C (VHC), está associada a risco elevado de evoluir para hepatite fulminante.

Objectivo: Determinar a seroprevalência da HA em infectados por VIH seguidos na Consulta de Imunodepressão (CIm) do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria (HSM), Lisboa.

Métodos: Durante o mês de Março de 2007 foram recolhidos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de doentes infectados por VIH sem vacinação prévia contra a heptite A.

Resultados: A seroprevalência foi de 77,0% (75,4% no sexo masculino e 81,2% no sexo feminino) e mais elevada nos mais idosos (93,5% em indivíduos com idade >50 anos). A seroprevalência para HA era mais elevada nos indivíduos africanos, em comparação com os nascidos em Portugal (91,3% e 75,2%, respectivamente), e encontraram-se diferenças entre aqueles com diferentes comportamentos de risco para a infecção por VIH (79,4% em toxicodependentes, 80,8% em heterossexuais e 67,7% em homossexuais).

Discussão: Apesar da seroprevalência elevada para VHA, verifica-se uma diminuição progressiva desta, ao longo dos últimos anos. Estes resultados mostram a importância da serologia para HA nos infectados por VIH, atendendo a que: 1) o curso clínico da HA pode ser menos benigno, no caso de outras infecções associadas; 2) a vacina anti-HA é muito eficaz e não está contra-indicada nos indivíduos com infecção por VIH.

Palavras-chave: seroprevalência, hepatite A, VIH

/ Abstract

Introduction: Hepatitis A has been in the lime-light in the last years, mainly due to the availability of an efficacious vaccine. On the other hand, hepatitis A infections (HAV) in individuals with concomitant hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) infection are more prone to develop a fulminant hepatitis.

Objective: To determine the seroprevalence of HAV infection in patients co-infected with HIV that were followed up at the HIV Clinic, Infectious Diseases Department, Santa Maria Hospital, Lisbon.

Methods: Epidemiological, clinical and laboratory data were collected from HIV infected patients that had not been vaccinated against HAV.

Results: The seroprevalence was 77.0% (75.4% in males and 81.2% in females) and it was more elevated in the elderly (93.5% in individuals with >50 years). Seroprevalence for HAV was higher in African individuals than in those that were born in Portugal (91.3% e 75.2%, respectively). Differences in seroprevalence were found between those with different risk factors for acquiring HIV infection (79.4% IVDU, 80.8% in heterosexuals and 67.7% in MSM).

Discussion: Despite rather elevated seroprevalence for HAV, a decrease has been observed over the last years. The results show the importance of performing HAV serology in patients with HIV infection: 1) The clinical course of hepatitis A can be less benign, and 2) the HAV vaccine is highly efficacious and is not contraindicated in individuals infected with HIV.



Key- words: *seroprevalence, hepatitis A, HIV*

/ Introdução

A hepatite A é uma doença viral aguda classificada como benigna. A transmissão ocorre via fecal-oral, quer directamente pessoa-a-pessoa, quer através da água ou alimentos. Os estudos sobre a prevalência da hepatite A em Portugal dizem respeito aos anos 80 e 90. No início dos anos 80, registava-se padrão de alta endemicidade no País (1), mas, no final dos anos 90, parecia haver uma tendência para a diminuição da prevalência da infecção por VHA (2, 3). Nos últimos anos, assistiu-se à franca diminuição do número de casos de hepatite A, em Portugal (4,5). Em 1987, foram notificados cerca de 2000 casos, mas apenas algumas centenas em 1998 (fig. 1). No entanto, em 2004 e 2005 um maior número de casos foi notificado à Direcção Geral da Saúde (DGS) (5). Este aumento não reflecte a realidade nacional, mas sim, principalmente, a ocorrência de infecção por VHA em dois distritos, Lisboa e Setúbal. Estes são, também, dos mais populosos do País e, em simultâneo, onde se concentra uma população de fracos recursos económicos, em que o risco de infecção por VHA é maior.

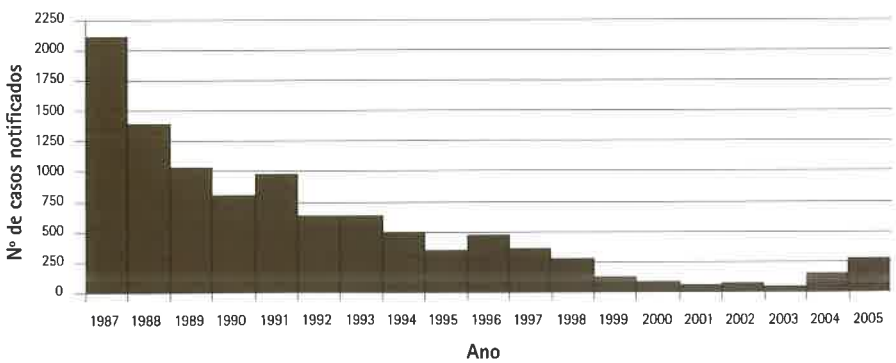


Figura 1: Número de casos de hepatite A notificados à Direcção Geral da Saúde no período de 1987 a 2005.

Apesar da conhecida benignidade da infecção por VHA, quando se trata de indivíduos com infecção por VIH, em especial indivíduos também com hepatite crónica por VHB ou por VHC, há que se ter em conta o maior risco de evolução para hepatite fulminante. Por esta razão, aconselha-se que os infectados por VIH sejam vacinados contra a hepatite A, a menos que haja evidência de infecção prévia (6-8). No entanto, consideram-se em especial risco, os viajantes para zonas com elevada prevalência de hepatite A e os homossexuais, pelo maior risco de transmissão fecal-oral.

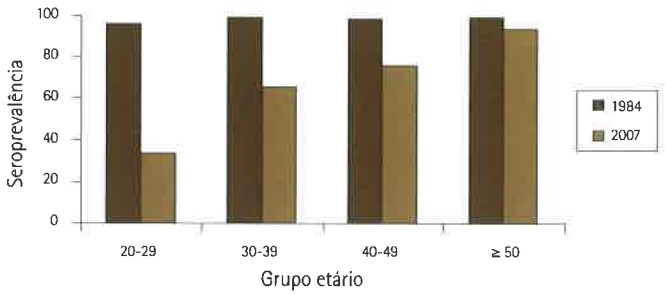


Figura 2: Seroprevalência da hepatite A em quatro grupos etários.
As colunas representadas por cores diferentes, dizem respeito a estudos realizados em Portugal com intervalo de 23 anos (1984 e o actual, de 2007).

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DA SEROPREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR VHA POR GRUPO ETÁRIO, EM INFECTADOS POR VIH.

Grupo etário	Taxa de seroprevalência (%)
20-29	33,3
30-39	65,8
40-49	76,7
≥ 50	93,5

/ Material e métodos

Tipo de estudo

Estudo transversal.

População estudada

Infectados por VIH, não imunizados contra a hepatite A e seguidos na Consulta de Imunodepressão (CIm) do Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM), com serologia para VHA.

/ Métodos

Durante o mês de Março de 2007, analisaram-se os processos clínicos, tendo sido recolhida informação epidemiológica (idade, sexo, origem geográfica, via de transmissão de VIH) e laboratorial (contagem de linfócitos TCD4+, co-infecção por VHB ou VHC, IgG para VHA). A serologia para infecção por VHA foi realizada no Serviço de Imunohemoterapia do HSM (Dra. Marília Pedro), usando a técnica de ELISA e tendo sido pedida pelo médico assistente, de acordo com a avaliação habitual.

Análise estatística

Usaram-se os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, para detectar diferenças estatisticamente significativas entre a seroprevalência em ambos os sexos, grupos etários e grupos de risco, em que quando p é igual ou inferior a 0,05 existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados.

/ Resultados

Neste estudo foram incluídos 248 infectados por VIH, não vacinados contra a hepatite A, escolhidos aleatoriamente, seguidos na CIm do HSM. A média de idades foi de 45,2 anos, sendo a maioria do sexo masculino (72,2 %; n=179). A grande maioria dos indivíduos (83,1%; n=206) era de origem portuguesa, sendo os restantes de origem africana (9,3%; n=23) ou naturais de outros países (7,7%; n=19). Quanto à via de transmissão de VIH, cerca de metade dos indivíduos (41,9 %; n=104) tinha sido infectada por via heterossexual, 26,2% (n=65) por via homossexual e 25,4% (n=63) por partilha de seringas/agulhas no consumo de drogas injectáveis.

A seroprevalência encontrada foi de 77,0% (191/248) (fig. 2). Ambos os sexos apresentaram taxas idênticas de positividade para VHA (75,4% no sexo masculino e 81,2% no sexo feminino) (p=0,3370). A seropositividade foi crescente, na medida dos grupos etários mais novos para os mais velhos (p<0,001), isto é, 33,3% no grupo etário dos 20 aos 29 anos, 65,8% no grupo etário dos 30 aos 39 anos, 76,7% no grupo etário dos 40 aos 49 anos e, finalmente, de 93,5% no gupo etário superior ou igual a 50 anos (tabela 1, fig. 2). Nos indivíduos de origem em Portugal, a seroprevalência foi de 75,2% e de 91,3% nos de origem em África (p=0,84). As diferenças entre as várias seroprevalências encontradas, nos três grupos de transmissão de VIH, não foram (estatisticamente) significativas (80,8% em heterossexuais, 67,7% em homossexuais e 79,4% em toxicodependentes) (p=0,126).

Caracterização da população com infecção prévia por VHA

A média de idades foi de 47 anos, sendo a maioria originária de Portugal (81,2%) e do sexo masculino (70,0%). Quanto à via de transmissão, 44,0% eram heterossexuais, 26,2% toxicodependentes e 23,0% homossexuais. Cerca de um quarto (23,8%) apresentava co-infecção por VHC, 2,4% co-infecção por VHB e 1,6% estava co-infectada, simultaneamente, por VHC e por VHB. A contagem média dos linfócitos TCD4+ foi semelhante nos indivíduos com e sem seropositivadade para VHA, respectivamente 626,9 células/mm3 e 656,9 células/mm3.

As características epidemiológicas e laboratoriais dos dois grupos, com e sem seropositividade para VHA, foram muito semelhantes (tabela 2).

/ Discussão

Apesar de se tratar de uma amostra relativamente pequena e de se terem incluíndo, apenas, infectados por VIH, esta parece ser representativa da população adulta, na região de Lisboa, uma vez que na CIm se incluem indivíduos de vários grupos etários, de diferentes origens geográficas, de diferentes níveis educacionais e de estratos sociais.

TABELA 2. COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS DOS DOIS GRUPOS DE INDIVÍDUOS INFECTADOS POR VIH, COM E SEM INFECÇÃO POR VHA.

	Com infecção por VHA	Sem infecção por VHA	Total
Idade (anos)	47	39	45
Sexo masculino (%)	70,0	77,2	72,2
Nativos de Portugal (%)	81,2	89,2	83,1
Heterossexuais (%)	44,0	35,1	41,9
Homossexuais (%)	23,0	22,8	26,2
História de partilha de agulhas e seringas (%)	26,2	22,8	25,4
Co-infecção por VHB (%)	2,6	1,8	2,4
Co-infecção por VHC (%)	24,6	21,1	23,8
Co-infecção por VHB/VHC (%)	1,6	1,8	1,6
Contagem células T CD4/mm3	626,9	656,9	633,9
Total	191	57	248

Os dados da Direcção Geral da Saúde (DGS) mostram uma redução progressiva dos casos notificados de infecção aguda por VHA, em Portugal, com excepção dos anos de 2004 e 2005 (5). Os resultados deste estudo são concordantes com os dados da DGS, já que a seroprevalência, na amostra estudada, é tanto mais baixa, quanto menos elevado é o grupo etário (93,5% nos indivíduos com mais de 50 anos de idade e 33,3% nos indivíduos no grupo etário dos 20 aos 29 anos). É ainda interessante notar as diferenças encontradas entre os resultados deste trabalho e os de um outro realizado 23 anos antes (1) (fig. 2). Embora se trate de populações diferentes, não só no que diz respeito às suas características e à época da realização dos dois estudos, é clara a diferença observada na seroprevalência total e entre os vários grupos etários estudados. Enquanto que em 1984 a seroprevalência global era de 84,9%, em 2007 esse valor é mais baixo (77,0%). Por outro lado, observa-se, também, diferença na seroprevalência dos grupos etários mais baixos. Assim, enquanto no grupo etário dos 20 aos 29 anos esta era de 96,5% em 1984, actualmente é de, apenas, 33,3%, correspondendo a uma diminuição de cerca de três vezes. A diminuição da taxa de seroprevalência da infecção por HAV tem sido, também, observada noutros países, resultante da melhoria das condições de vida das populações (9). No entanto, se se considerar que a prevalência encontrada neste estudo pode reflectir a prevalência em Portugal ou, pelo menos, na região de Lisboa, esta ainda é bastante superior à de outros países europeus. Por exemplo, na Dinamarca, a taxa de seroprevalência é de apenas 6,1% nos dadores de sangue não vacinados contra a hepatite A (10); nesta população, com muito baixa prevalência, os casos de hepatite A aguda ocorrem, quase sempre, em surtos que, nos últimos anos, se têm concentrado nos homossexuais com comportamentos de risco (11). Estes dados reflectem, também, diferentes estilos de vida entre o Norte e o Sul da Europa e pode, ainda, relacionar-se com as diferentes condições de higiene encontradas.

O facto de se verificarem cada vez menos notificações de hepatite A em Portugal, não significa, necessariamente, que haja menos casos de hepatites por VHA, embora se possa inferir essa conclusão. A notificação das doenças infecciosas nunca foi tradição na maioria dos médicos em Portugal, ao contrário de outros países onde as taxas de notificação são muito mais elevadas. A apoiar esta baixa taxa de notificação há a referir os números bastante díspares de salmoneloses (notificadas) nos países do Sul e do Norte da Europa. Por exemplo, no período de 12 meses, entre Julho de 2001 e Junho de 2002, foram notificados em Portugal 601 casos de salmoneloses, enquanto no mesmo período, na Alemanha foram notificados 80.726 casos. Estes dados correspondem a prevalências de cerca de 6/100.000 em Portugal e de 98/100.000 habitantes na Alemanha (12), dados que não parecem coincidir com a realidade epidemiológica no nosso País. De notar que a infecção por salmonela e a hepatite A partilham as mesmas vias de transmissão. Por outro lado, se se analisar o número de casos de malária notificados à DGS (5), uma doença bem mais dramática e importante, constata-se que, em 1999, foram diagnosticados 77 casos em nove meses no HSM, um dos vários hospitais de Lisboa, tendo sido notificados, a nível nacional, 83 casos durante todo aquele ano (13).

No entanto, e aceitando que a subnotificação pode ser relevante, observa-se uma diminuição dos casos de hepatite A em Portugal, com excepção dos anos de 2004 e 2005 (5). Esta inflexão da curva pode indicar um aumento recente de casos numa população cada vez menos imune a VHA. Este dado é, particularmente, importante nos viajantes, em geral, mas, também, nos infectados por VIH, como já atrás foi referido. Também estes, da mesma forma que a população em geral, apresentam seroprevalência para infecção por VHA, cada vez menos elevada. Assim, além de ser óbvia a recomendação de vacinação para hepatite A a todos os viajantes não imunes, também parece consensual aconselhar a vacinação aos indivíduos com infecção por VIH e co-infecção por VHB e/ou VHC, além daqueles com comportamentos homossexuais de risco. A eficácia da vacina contra a hepatite A parece ser inferior nos

indivíduos imunocomprometidos, como seria de esperar, mas, mesmo assim, varia entre 50-95%, conforme os diferentes estudos (14). A disponibilidade de uma única vacina contra as duas hepatites virais em simultâneo, A e B, que é igualmente eficaz em comparação às duas administradas em separado, parece ser uma excelente opção nos indivíduos não imunes a nenhuma das hepatites, para além de não haver custo acrescido e obstar à necessidade da administração de duas vacinas em separado. O recente aumento dos casos de hepatite A, notificados à DGS, talvez aponte para a necessidade de uma maior taxa de vacinação em grupos seleccionados.

/ Bibliografia

1- Lecour H, Tomé Ribeiro A, Amaral I, Rodigues A. "Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal". *Bull World Health Organ* 1984; 62(5):743-7

2- Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, de Moura MC. "The changing epidemiological pattern in hepatitis A in Lisbon, Portugal". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(8):795-7

3- Lecour H, Santos L, Granjeia L, Candeias J, Ramos JP, Torrinha JF. "Prevalência de marcadores de hepatite A e da hepatite E na população da região Norte de Portugal". *Arqui Med* 1999;13:244-8

4- Antunes H, Macedo M, Estrada A. "Prevalência do vírus da hepatite A: Primeiros resultados de baixa endemicidade em Portugal". *Acta Med Port 2004*; 17:219-24

5- Doenças de declaração obrigatória 2000-2004. Direcção Geral de Saúde, Divisão de Epidemiologia. www.dgs.pt (acedido em 26 de Abril de 2007)

6- New York State Department of Health. Hepatitis A virus. New York (NY): New York State Department of Health; 2004

7- Gardner P, Pickering LK, Orenstein WA, Gershon AA, Nichol KL. "Guidelines for quality standards for immunization". *Clin Infect Dis* 2002; 35:503–11

8- British HIV Association (BHIVA), HIV/HCV "Co-infection Guidelines – HIV and chronic hepatitis co-infection with HIV and hepatitis C virus infection", 2004. http://www.bhiva.org (acedido em 24 Abril 2007)

9- Das K, Jain A, Gupta S *et al.* "The changing epidemiological pattern of hepatitis A in an urban population of India: emergence of a trend similar to the European countries". *Eur J Epidemiol* 2000; 16:507-10

10- Christensen PB, Homburg KM, Sorensen LT, Georgsen J. "Hepatitis A infection and vaccination among Danish blood donors". *Scand J Infect Dis* 2005;37(2):127-30

11- Mazick A, Howitz M, Rex S, *et al.* "Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen, Denmark". *Euro Surveill 2005*; 10(5):111-4.

12- Schnitzler J, Krause G, Claus H, Altmann D, Ammon A. "Evaluation of the new Salmonellosis Surveillance System in Germany, 2001-2002. European programme for intervention epidemiology training" (abstract), http://www.epietorg/seminar/2002/schnitzler.html (acedido em 24 de Abril de 2007)

13- Hanscheid T, Melo-Cristino J, Pinto BG. "Automated detection of malaria pigment in white blood cells for the diagnosis of malaria in Portugal". *Am J Trop Med Hyg 2001*; 64(5, 6): 290–2

14- Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. "Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis." *Vaccine* 2006; 4(3):272-9

Os nossos agradecimentos são devidos à Dra. Judite Catarino, da Direcção Geral da Saúde, que muito amavelmente (e rapidamente) forneceu toda a informação disponível na DGS sobre a notificação obrigatória da hepatite A.