

# TAXA DE COBERTURA VACINAL COM IMUNIZAÇÃO PARA O VÍRUS DA HEPATITE B

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

## RESUMO

A hepatite B é uma importante causa de morbidade e mortalidade no Homem apresentando-se como um importante problema de saúde pública.

Os objectivos deste trabalho são determinar a taxa de cobertura vacinal para o vírus da hepatite B, com imunização, o risco desta população se infectar antes da vacina e determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B.

O estudo efectuou-se numa amostra de soros de 311 adolescentes de ambos os sexos, de várias escolas do concelho de Braga com uma distribuição etária de quatorze anos  $\pm$  seis meses que correspondia a uma amostra aleatória de um total de 536 soros de uma população representativa dos adolescentes deste grupo etário.

Foi efectuado um protocolo que incluía: se tinha sido vacinado contra o vírus da hepatite B, e com quantas doses, se tinha tido clínica de hepatite aguda, e se tinha tido relações sexuais e, se sim, se se tinha protegido e ainda se tinha história de toxicod dependência com drogas endovenosas.

Foi efectuada a determinação do antigénio de superfície, do anticorpo contra o antigénio de superfície e do anticorpo do *core* do vírus da hepatite B pelo método de Quimioluminescência.

Encontramos uma taxa de cobertura vacinal com imunização de 85,8 %, [IC a 95% 81,9-89,7%].

Verificou-se ainda uma prevalência de infecção natural pelo vírus da hepatite B de 0,6% [IC a 95% 0-1,5%].

A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B é baixa na população estudada. A taxa de cobertura vacinal com imunização nesta população de adolescentes é satisfatória, mas não atinge os 100%, por isso o risco de transmissão do vírus ainda existe neste grupo etário.

*Palavras-Chave: Epidemiologia, Adolescentes, Hepatite B, Prevalência, Vacinação*

## SUMMARY

### HEPATITIS B VIRUS VACCINATION RATE WITH IMMUNIZATION

The hepatitis B virus is an important cause of morbidity and mortality in humans, thus making it a serious public health issue.

The purpose of this study was to determine the hepatitis B virus vaccination rate with immunization, the risk of this population group becoming infected before vaccination and the prevalence of hepatitis B virus infection.

The study involved randomly analyzing the serum of 311 adolescents of both sexes aged 14 from a total population of 536 adolescents attending schools in Braga, Portugal.

A questionnaire was administered to the adolescents and asked them if they had received the Hepatitis B vaccine, how many doses they received, if they had a history of acute hepatitis, drug abuse, whether or not they had had sexual intercourse and if so, if they had used protection.

The determination of the hepatitis B surface antigen (HbsAg), the antibody to HbsAg and the antibody to hepatitis B core antigen was carried out using the chemoluminescence method.

The vaccination rate with immunization was 85.8 %, [95% CI 81.9-89.7%].

The prevalence of hepatitis B virus infection was 0.6%, [95% CI 0-1.5%].

Conclusions: The prevalence of hepatitis B virus infection was low in this adolescent population of Braga.

The vaccination rate with immunization is satisfactory, but does not reach 100%, which means that the risk of transmission is still present in this age group.

*Key-Words: Epidemiology, Adolescents, Hepatitis B, Prevalence, Vaccination*

## INTRODUÇÃO

Neste início do século XXI, o Vírus da Hepatite B (VHB) continua a ser um dos mais frequentes vírus que atingem a Humanidade. O estudo da epidemiologia deste vírus é importante não só pelo elevado número de indivíduos atingidos em todo o Mundo (cerca de dois biliões), mas também pelas complicações letais das suas formas aguda (hepatite fulminante) e crónica (insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e cirrose hepática)<sup>1</sup>, originando verdadeiros surtos endémicos, em particular nas regiões do globo mais pobres, sem possibilidades sócio-económicas de organizarem campanhas de vacinação. Os portadores crónicos do VHB, para além da probabilidade considerável de evoluírem para as complicações atrás referidas, representam o grande reservatório do vírus na Natureza. A possibilidade de após infecção se tornar portador crónico é tanto maior quanto menor for a idade por isso a vacinação tem de ser efectuada o mais cedo possível<sup>2</sup>. Ninguém deve ultrapassar a idade pediátrica sem vacinação para o VHB.

A incidência de infecção depende da área endémica, assim, em zonas de alta endemicidade (como é o caso de África e sudoeste Asiático), 70 a 95% da população está infectada. Regiões de endemicidade intermédia (como a Europa de Leste e Norte de África) apresentam uma incidência de 20 a 55%. Zonas de baixa endemicidade (como a Europa Ocidental e EUA) apresentam valores de 4 a 6%<sup>3</sup>. Portugal situa-se numa zona de incidência intermédia baixa<sup>2</sup>.

Em áreas de baixa endemicidade as vias de trans-

missão mais importantes são a parentérica e a sexual<sup>4</sup>.

Na década de oitenta, foram aprovadas vacinas de reconhecida eficácia na prevenção desta infecção. Em Portugal a administração da vacina começou por fazer parte do Plano Nacional de Vacinação (PNV) a partir de 1994 para os adolescentes com idades compreendidas entre os dez e treze anos e grupos de risco. No entanto, em 2000, após a aprovação do PNV<sup>5</sup> a vacina além de ser ministrada aos grupos referidos anteriormente foi alargada com carácter universal a todos os recém-nascidos (RN) aos zero, dois e seis meses.

Das vacinas conhecidas contra o VHB, a primeira foi obtida por purificação do antigénio de superfície do VHB (AgHBs) a partir de soros de portadores crónicos (derivada do plasma). Anos mais tarde e por desenvolvimento de técnicas de recombinação genética, conseguiu-se produzir o referido antigénio utilizando um fungo como vector de expressão antigénica – o *Saccharomyces cerevisiae*. Contrariamente à primeira, esta segunda técnica possibilitava a obtenção de quantidades praticamente ilimitadas de AgHBs com encargos económicos menos avultados. Só então foi possível viabilizar projectos de vacinação em massa de populações em risco em diferentes áreas geográficas<sup>6</sup>.

Os mais de dez anos de utilização das vacinas de recombinação de DNA, permitem-nos hoje reconhecer-lhes elevadas taxas de eficácia e segurança, estando ainda por definir claramente a duração da protecção por elas conferida, mas que se pressupõe seja longa<sup>7</sup>. Para além da esperança na erradicação futura da doença, estas vacinas são inovadoras na medida em

que possibilitam também a prevenção de uma neoplasia – o carcinoma hepatocelular<sup>8</sup>.

O objectivo deste estudo foi determinar nesta população a taxa de cobertura vacinal com imunização para VHB, a prevalência da infecção pelo VHB e o risco de infecção por via sexual ou parentérica antes da vacinação contra o VHB.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se uma amostra de 311 soros colhidos em 1999 obtidos de forma aleatória de um total de 536 soros de adolescentes, de uma população representativa de adolescentes, saudáveis, de quatorze anos  $\pm$  seis meses das escolas do concelho de Braga e sem terem tido diagnóstico de hepatite aguda.

A colaboração no estudo foi voluntária, tendo sido realizado um inquérito epidemiológico relativamente ao sexo, idade, raça, classe sócio-económica, antecedentes patológicos pessoais com história de icterícia ou de hepatite, vacinação contra o VHB, e quantas doses, e se tinham tido relações sexuais e, se sim, se protegidas ou toxicod dependência com drogas endovenosas, através de inquérito anónimo e entrevista. Foi colhido sangue após consentimento escrito dos respectivos encarregados de educação e autorização dos adolescentes.

Os 536 soros eram representativos da população de adolescentes das Escolas de Braga porque os adolescentes que não escolheram a colheita preencheram um inquérito que nos permitiu verificar que a população adolescente aderente à colheita não era diferente da população não aderente em termos dos dados constantes no inquérito. A população de adolescentes que efectuou a colheita mas não foi analisada neste estudo também foi comparada com a população de adolescentes estudada correspondendo aos 311 soros.

A cada indivíduo foi efectuada a colheita de 5 ml de sangue, cujo soro de cada amostra foi armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Para a determinação da Taxa de Cobertura Vacinal (TCV) com imunização e da prevalência da infecção pelo VHB foi pesquisado o AgHBs e o anticorpo HBs (anti-HBs) e HBc (anti-HBc), pelo método de Quimioluminescência, utilizando os reagentes Immulite 2000 anti-HBc, Immulite 2000 AgHBs EIA e Immulite 2000 anti-HBs EIA, de acordo com as instruções do fabricante (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

A classe social foi distribuída em cinco classes, de

acordo com a classificação de Ocupações do *Office of Population Censures and Surveys*<sup>9</sup>.

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

O tratamento estatístico consistiu no cálculo das prevalências e o respectivo intervalo de confiança a 95%, distribuição binomial.

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

## RESULTADOS

Dos 311 soros de adolescentes, 116 adolescentes eram do sexo masculino e 197 do sexo feminino (63,3%). Dos 536 soros, 318 eram do sexo feminino (59,3%). Do total da população estudada 61% eram do sexo feminino. Um adolescente era de raça negra, os restantes de raça branca.

A TCV com resposta imunológica foi de 85,8% (267), [IC a 95%, 81,9-89,7%]. Considerou-se resultado positivo quando o valor de anti-HBs foi superior a 10 mUI/ml. Em dois adolescentes encontrou-se o anti-HBc positivo (0,6%), um portador, com AgHBs positivo e outro curado, com anti-HBs positivo. Foi determinado o AntiHBe só no adolescente portador e o AntiHBe era positivo.

Os resultados encontrados nas diferentes classes socio-económicas foram: classe alta – 72,3% (34), [IC a 95%, 59,5-85,1%]; classe média alta – 91,1% (41), [IC a 95%, 82,8-99,4%]; classe média – 88,0% (73), [IC a 95%, 81,1-94,9%]; classe média baixa – 88,3% (53), [IC a 95%, 80,2-88,3%]; classe baixa – 89,6% (60), [IC a 95%, 82,3-96,9%], diferenças sem significado estatístico.

Por zona habitacional foi: zona urbana – 88,2% (180), [IC a 95%, 83,8-92,6%]; zona semi-urbana – 76,0% (38), [IC a 95%, 64,2-87,8%] e zona rural – 89,6% (43), [IC a 95%, 81,0-98,2%]. Existem nove adolescentes dos quais não obtivemos esta informação e as diferenças encontradas não apresentavam significado estatístico.

Foi analisado, segundo o inquérito efectuado, o número de adolescentes que afirma ter tomado a vacina contra o VHB, assim como os que não tomaram ou não sabem se tomaram a vacina (Quadro I).

Também foi questionado se cumpriram o esquema completo de vacinação contra o VHB, tendo-se quan-

Quadro I - Resultados do anticorpo de superfície do vírus da hepatite B em função dos dados de vacinação fornecidos pelo inquérito

Pesquisa de anti-HBs	Fizeram vacinação?			Total
	Não	Não sabe	Sim	
Negativo	1	3	38	42
Positivo	9	26	234	269
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>29</b>	<b>272</b>	<b>311</b>

Anti-HBs positivo >10 mUI/ml

tificado ainda o título de anti-HBs em função das doses administradas (Quadro II).

Quadro II - Cruzamento dos dados do inquérito sobre vacinação contra o vírus da hepatite B com os resultados da titulação do anticorpo de superfície do vírus da hepatite B

Pesquisa de anti-HBs	Efectuaram as três doses?				Total
	Não	Não aplicável*	Não sabe	Sim	
(< 10 mUI/ml)	1	3	2	36	42
(>10 e < 100 mUI/ml)	4	2	3	32	269
(> 100 mUI/ml)	9	24	30	165	
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>233</b>	<b>311</b>

\* Dizem ter começado a vacinação mas não há tempo suficiente para terem completado as três doses

Dos 311 adolescentes, nove disseram ter tido relações sexuais, destes seis não tinham usado qualquer protecção. Todos estavam vacinados excepto uma adolescente do sexo feminino que tinha tido relações sexuais, com preservativo. Nenhum dos adolescentes disse tanto no inquérito anónimo como na entrevista ter usado drogas endovenosas.

## DISCUSSÃO

A descoberta de uma vacina eficaz na prevenção da infecção pelo VHB veio permitir uma redução importante da morbidade e mortalidade atribuíveis a esta infecção<sup>6</sup>. No entanto, a TCV só nos últimos anos começou a atingir valores com interesse para a redução desta endemia.

Num estudo efectuado em 1981, as prevalências do anti-HBs registadas em adolescentes dos dez aos quatorze anos foi de 8,7%, no grupo após os quinze

anos, a prevalência subia para 23,5%, atingindo nos grupos etários mais avançados taxas entre 28,4% e 34,3%<sup>10</sup>. Noutro estudo realizado em 1996, encontrou-se uma prevalência de AgHBs em adolescentes dos dez aos quatorze anos de idade de 0,3%, apoiando o facto da infecção ser entre nós predominantemente contraída após a adolescência<sup>11</sup>.

Segundo um estudo efectuado no continente em 1997 a taxa de cobertura vacinal foi insuficiente pois atingiu 71,3% dos adolescentes, com grandes variações regionais, sendo a região Norte a que apresentou cobertura mais elevada (80%)<sup>11</sup>.

Neste trabalho encontrou-se uma TCV com resposta imunológica (>10 mUI/ml) de 85,8%, que se pode considerar satisfatória relativamente aos resultados encontrados no estudo anterior<sup>(12)</sup>.

Nesta população, dois adolescentes apresentavam o anti-HBc positivo, o que traduz uma prevalência de infecção natural pelo vírus nesta população escolar de 0,6%, [IC a 95% 0-1,5%]. Um adolescente é portador do vírus, apresentando o AgHBs positivo e anti-HBs negativo, e o outro está curado, pois apresentou o AgHBs negativo e anti-HBs positivo. No primeiro foi detectado também o anti-Hbe positivo e, segundo o inquérito efectuado, tinha tomado as três doses da vacina, tendo sido entretanto convocado para a Consulta e não tinha nascido em Portugal. O outro indivíduo, não tinha tomado a vacina mas teve contacto com o VHB, apesar de não ter referido sintomatologia clínica da infecção. Se excluíssemos o adolescente que não tinha nascido em Portugal obteríamos uma prevalência igual à encontrada no estudo anterior 0,3%<sup>11</sup>, traduzindo uma baixa endemicidade.

Não se justifica a nível de relação custo/benefício, dados os resultados, o rastreio prévio à vacinação dos marcadores do VHB.

A prevalência de vacinados nas diferentes classes sociais, assim como nas zonas urbanas, semi-urbana e rural, são muito semelhantes, pelo que poderemos talvez salientar que independentemente da classe sócio-económica ou zona habitacional a importância da vacinação ultrapassa estas barreiras.

Verificou-se que dos 272 adolescentes que afirmaram ter sido vacinados, 38 apresentaram o anti-HBs negativo. Pelo contrário nove adolescentes apresentaram resultado positivo tendo no entanto referido que não tomaram a vacina (Quadro I). Podemos concluir que inquéritos acerca de vacinação não são fidedignos e que nos devemos basear em registos para obter a taxa de cobertura vacinal. Uma vez que este estudo

nesta população de adolescentes foi efectuado em estudo com outro objectivo, o Boletim de Vacinas não se encontrava presente no momento do inquérito o que dificultou a colheita desta informação.

Dos que afirmaram ter cumprido o esquema completo de vacinação obtiveram-se 36 resultados de anti-HBs negativo, 32 apresentaram um título entre 10 e 100 mUI/ml e a maioria (165) tinham o título superior a 100 mUI/ml (Quadro II). Tendo em conta o facto de poderem existir indivíduos nos quais não se obteve resposta imunológica à vacina e na possibilidade de ser o caso destes resultados, a TCV seria 98% e não 85,8% que corresponde à TCV com resposta imunológica considerada protectora, mas tal como expusemos só pudemos, com certeza, obter a TCV com imunização.

Cerca de 2 a 10% dos adultos sem défices imunitários clinicamente aparentes, são incapazes de uma resposta imunológica considerada protectora, ou seja, após vacinação, o título do anti-HBs é <10 mUI/ml; outros ainda respondem com títulos baixos (<100 mUI/ml), assistindo-se nestes casos a uma descida rápida dessa titulação para valores considerados ineficazes na prevenção da infecção<sup>6</sup>. Infelizmente não pudemos acreditar no inquérito para determinarmos, com certeza, os não respondedores, se o inquérito fosse válido para esta informação teríamos 12% de adolescentes não respondedores, parece-nos exagerado.

Sabe-se que os não respondedores permanecem susceptíveis à infecção pelo VHB e que os casos descritos de infecção em vacinados, aconteceram em não/hiporespondedores, sendo excepcionais quando o anti-HBs permaneceu superior a 100 mUI/ml<sup>6</sup>. Por outro lado os não respondedores parecerem ter menor possibilidade de se tornarem portadores após contacto com o vírus e além disso, existem não respondedores que por muito que sejam revacinados nunca atingem valores superiores a 10 mUI/ml. Por essa razão, existe ainda a dúvida se, após dez anos de vacinação ou nos indivíduos com valores inferiores a 10 mUI/ml independentemente dos anos após a vacina é necessário ou não o seu reforço.

A necessidade de titulação pós vacinal como rotina, para se estabelecer em que tipo de resposta imunológica (bom respondedor, hiporespondedor ou não respondedor) se enquadra determinado indivíduo, não é recomendada e não seria prática ou economicamente viável para a maioria dos sistemas de saúde a nível mundial. A imunização universal das populações e admitindo-se o elevado nível de imunogenicidade

das vacinas de recombinação actuais não permitem também questionar essa actuação<sup>13</sup>.

Dos dados constantes no inquérito não havia diferenças entre a população estudada neste trabalho e a população total de soros e a população total estudada. O dado mais afastado, mas sem significado estatístico, era o sexo, havia ligeira predominância de sexo feminino 63%, nos 311 soros estudados em relação ao total de 536 soros, 59% do sexo feminino, mas como em relação à população representativa de adolescentes das Escolas de Braga 61% eram do sexo feminino julgamos poder considerar esta população ainda representativa.

Na população de adolescentes estudada, que já tinham feito treze anos, idade limite de vacinação contra o VHB do PNV de 1999, ainda há adolescentes que dizem não ter feito vacina e do total de estudados ainda existem adolescentes que não tinham titulação de anticorpo que provasse vacina ou vacina com título protector. E nesta idade, como se prova neste inquérito, encontramos já práticas de risco para infecções sexualmente transmissíveis como seja a infecção pelo VHB. Neste estudo a outra via, drogas endovenosas, parece não ter ainda importância.

Apesar do bom nível de cobertura vacinal existente nesta população e da prevalência baixa da infecção pelo VHB, só o alargamento da imunização universal dos recém-nascidos (RN) introduzida em 2000 no Programa Nacional de Vacinações (PNV), permitirá a médio prazo alcançar a diminuição efectiva da infecção pelo VHB, dado os RN serem o reservatório de vírus mais eficaz, quando infectados, 90% ficam portadores<sup>2</sup>, e a sua vacinação contribuir para um mais rápido declínio da infecção pelo VHB.

## AGRADECIMENTOS

Às Técnicas Carla Gonçalves, Prazeres Cleto e Alexandra Areal. A Adelaide Alves do Serviço de Patologia Clínica, que autorizou as determinações analíticas. Aos adolescentes e respectivas famílias e às Escolas de Braga.

## BIBLIOGRAFIA

1. KANE M: Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13(suppl: 1):547-9
2. MOURA MC: Hepatites víricas. Bases científicas e prática clínica. Permanyer Portugal 1997
3. Franklin Scientific Projects: Enderix B. Meeting the challenge of Hepatitis B. Smithkline Beecham Biologicals 1999

4. BECHERER PR: Hepatites virais. *Postgraduate Medicine*, 1996;6:22-29
5. Diário da República nº102 de 3/5/99, despacho nº 8707/99 2ª Série
6. RAMOS I, OLIVEIRA J, ALVES H, CÔRTE-REAL R, SANTOS-ROSA M, MELIÇO-SILVESTRE A: Caracterização imunológica e epidemiológica dos não-respondedores/hipo-respondedores à vacina da hepatite B. *Acta Med Port* 2000;13:159-165
7. HADLER SC, MARGOLIS HS: Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy and indications for immunization. *Curr Clin Topics Infect Dis* 1992; 12: 282-308.
8. ZUCHERMAN AJ: Prevention of primary liver cancer by immunization. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1906-07.
9. OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS. *Classification of occupation*. 1980; London; Her Majesty's Stationery Office.
10. LECOUR A, TOMÉ-RIBEIRO A, AMARAL I, RODRIGUES MA: Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal, 1984; *Bull WHO* 62: 743-747.
11. LECOUR H, SANTOS L, GRANJEIRA L, CANDEIAS J, RAMOS JP, TORRINHA JF: Prevalência de marcadores da Hepatite B e C na população da região norte de Portugal, 2000; *Arq, Med*.14 (5/6): 183-188.
12. FREITAS G, MARTINS T: Hepatite B- uma década de vacinação em Portugal. *Saúde em números (Direcção- Geral de Saúde)*, 1999; 14(2/3): 25-28.
13. MACEDO G: Revacinação anti vírus da Hepatite B *Arq Med* 2000;14(3/4):164-166.