

Recomendações Sobre a Vacinação Contra o Vírus da Hepatite A

Recommendations on Vaccination Against Hepatitis A Virus

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Acta Pediatr Port 2018;49:293-6
DOI: 10.21069/APP.2018.14715

Resumo

Este trabalho sobre a vacinação contra o vírus da hepatite A é o último de uma série de cinco, que compõem as recomendações da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, atualizadas em 2018, para vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação. Os restantes quatro trabalhos, publicados também na Acta Pediátrica Portuguesa, abordam as vacinas contra *Neisseria meningitidis*, contra o vírus do papiloma humano no género masculino, contra rotavirus e contra a varicela.

Palavras-chave: Criança; Hepatite A/prevenção e controlo; Portugal; Vacinação; Vacinas Contra Hepatite A;

Abstract

This paper on vaccination against hepatitis A virus is the last of a series of five on the recommendations of the Vaccine Committee of the Portuguese Society of Paediatric Infectious Diseases and the Portuguese Society of Paediatrics, updated in 2018, for vaccines not included in the Portuguese national vaccination programme. The other four papers, also published in Acta Pediátrica Portuguesa, discuss the recommendations for vaccination against *Neisseria meningitidis*, human papillomavirus in males, rotavirus and varicella.

Keywords: Child; Hepatitis A/prevention & control; Hepatitis A Vaccines; Hepatitis A Virus; Portugal; Vaccination

Introdução

A hepatite A é uma infeção aguda do fígado causada pelo vírus da hepatite A (VHA), um vírus de ácido ribonucleico (RNA) pertencente ao género *Hepatovirus* da família *Picornaviridae*.¹ Na criança, a doença é geralmente benigna e muitas vezes assintomática, sendo a prevalência de falência hepática aguda inferior a um em 1000 casos.^{2,3} No entanto, no adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode ter importante morbidade e até mortalidade significativas.⁴ A transmissão do

VHA faz-se quase exclusivamente por via fecal-oral, pelo que a melhoria do saneamento e higiene pode diminuir drasticamente a endemicidade para o VHA.^{4,5} A prevalência de seropositividade para o VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias do país.

O tipo de endemicidade condiciona a epidemiologia da infeção. Nos países de alta endemicidade (África, sudoeste da Ásia) a infeção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protetores, sendo os surtos raros.^{4,5} Nos países com boas condições sanitárias, a endemicidade é baixa ou muito baixa e os casos são habitualmente esporádicos, com maior probabilidade de ocorrência de surtos e aumento dos casos sintomáticos.^{4,6} A doença pode ocorrer em adolescentes e adultos, sobretudo de grupos de risco, incluindo viajantes para zonas de elevada endemicidade, homens que têm sexo com homens (HSH), utilizadores de drogas intravenosas e comunidades fechadas.⁵ Os indivíduos com doença hepática crónica, embora não tenham maior risco de adquirir esta infeção, poderão ter doença mais grave.

Na Europa Ocidental, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) o nível de endemicidade é baixo, ou muito baixo, com uma taxa elevada de adultos suscetíveis.⁶

Correspondência

Luís Varandas
lvarandas@gmail.com
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal
Recebido: 08/02/2018 | Aceite: 09/02/2018

Epidemiologia em Portugal

Os primeiros estudos serológicos de prevalência da infeção VHA em Portugal foram efetuados no início dos anos 80.⁷ Nesses estudos, estimou-se que 84,5% da população geral e 93,4% dos indivíduos abaixo dos 20 anos tinham anticorpos, o que colocava Portugal como um país de alta endemicidade. Nos anos 90, em Lisboa (1992),⁸ Coimbra (1995),⁹ Braga (1996),¹⁰ Porto (1996)¹¹ e região Norte do país (1996),¹² a seroprevalência determinada mostrava já um padrão de endemicidade intermédia. Os dados nacionais mais representativos são os do segundo inquérito serológico nacional, efetuado em 2001-2002 e referente à população de Portugal continental, que mostram uma taxa de imunidade de 57,7% na população geral e de 22,6% nos indivíduos com menos de 20 anos.¹³ Em Braga, em 2003 e 2004, num estudo que envolveu crianças e adolescentes, verificou-se pela primeira vez no país seroprevalência de baixa endemicidade.¹⁴ Mais recentemente (2012-2014), em Coimbra, confirmou-se a baixa prevalência, num estudo realizado em adultos na consulta do viajante, onde 49% dos utentes com menos de 50 anos eram suscetíveis à infeção VHA.¹⁵ Os dados mais recentes do inquérito serológico nacional 2015-2016 (Palminha P, comunicação pessoal) mostram uma taxa de imunidade de 58,1% na população geral e de 16,7% nos indivíduos com menos de 30 anos, seroprevalência que evidencia já um padrão de endemicidade muito baixa.⁶

Nos últimos 10 anos, entre 2007 e 2016, foram notificados em Portugal 224 casos de hepatite A, 48 dos quais abaixo dos 15 anos de idade.¹⁶ Desde fevereiro de 2016 foi reconhecido um surto na Europa com três *clusters* identificados, envolvendo mais de 15 040 casos em 24 países da União Europeia (UE), incluindo Portugal.¹⁷ A maioria dos casos ocorreu entre HSH, sendo o contacto sexual o principal modo de transmissão. Em Portugal, de 1 de janeiro a 17 de dezembro de 2017, foram confirmados 542 casos de hepatite A, 74,2% em adultos jovens, a maioria do sexo masculino e residentes na região de Lisboa e Vale do Tejo (68%); a estirpe prevalente foi a VRD_521_2016. Apenas 41 dos casos notificados tinham idade inferior a 18 anos.¹⁸

Vacina contra VHA

A vacina contra o vírus da hepatite A existe desde 1992.¹⁹ É uma vacina de vírus inativado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere proteção duradoura e não interfere com as outras vacinas. Dado o VHA ter reservatório quase exclusivamente humano,

a erradicação da doença será possível com a vacinação universal associada à melhoria das condições sanitárias dos países mais desfavorecidos.

Em Portugal, embora sujeitas a flutuações de mercado, existem duas vacinas disponíveis: Havrix® 720 Junior (GSK),²⁰ para crianças e adolescentes dos 12 meses até aos 15 anos de idade, sendo aceitável a sua administração até os 18 anos de idade, e Vaqta® (MSD),²¹ comercializada em 2015, para indivíduos entre os 12 meses aos 17 anos na dose 25 U/0,5 mL. Devem ser administradas duas doses, por via intramuscular, preferencialmente, com seis a 12 meses de intervalo. No caso de se verificar atraso na administração da segunda dose não é necessário recomeçar o esquema vacinal. A experiência da Nicarágua e Argentina parecem demonstrar a eficácia de uma dose única da vacina, contudo são necessários mais estudos para perceber a persistência da proteção.²² A administração de uma só dose de vacina demonstrou ser suficiente para controlo de surtos.^{23,24}

Os efeitos adversos destas vacinas são sobretudo no local da injeção. A vacinação não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade uma vez que os anticorpos maternos, caso existam, poderão interferir com a resposta imunológica à vacina.²⁵ No entanto, em lactentes de 6 meses, mesmo na presença de anticorpos maternos, obtiveram-se títulos de anticorpos protetores após a primeira dose de vacina.²⁵ Os dados do estudo de Coimbra (2012-2014) mostraram uma seroprevalência de 38,6%, em adultos dos 20 aos 39 anos, o que sugere que muitas grávidas não passam anticorpos aos seus filhos. Na pediatria não se justifica efetuar serologia prévia para decisão de vacinação e não há risco acrescido de vacinação em indivíduo com infeção natural prévia. Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica.²⁶

A vacina da hepatite A pode ainda ser usada na profilaxia pós-exposição, com resultados sobreponíveis aos da imunoglobulina.²⁶ Poderá ser efetuada em indivíduos suscetíveis até 14 dias após exposição, com as vantagens de não ser um derivado do sangue e ser mais barata.

Existe ainda a possibilidade de administração da vacina combinada anti VHA e anti VHB (Twinrix®, GSK), mas neste caso a imunização completa requer três doses (0, 1 e 6 meses). Com a vacinação universal dos recém-nascidos e adolescentes contra o VHB, o interesse desta vacina em Portugal tende a desaparecer.

A monitorização do grau de endemicidade da população portuguesa e os genótipos de VHA circulantes em Portugal deve ser reforçada, assim como a importância da notificação de todos os casos de hepatite A e suas complicações.

Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda a vacinação de crianças e adolescentes:

1. Candidatos a transplante hepático conforme norma 016/2016 da Direção Geral da Saúde (programa nacional de vacinação);²⁷
2. Hemofílicos, conforme normas 023/2015 e 016/2016 da Direção Geral da Saúde (programa nacional de vacinação);^{27,28}
3. Que viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
4. Com patologia hepática crónica;
5. Com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH);
6. Com contacto próximo com doente com hepatite A (profilaxia pós-exposição);
7. Com comportamentos sexuais de risco para transmissão do vírus da hepatite A, em particular no contexto de surtos.

A Comissão de Vacinas não estabelece preferência entre as duas vacinas.

Constituição da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, coordenada por Luís Varandas:

Catarina Gouveia

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Diana Moreira

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Fernanda Rodrigues

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Faculdade Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Filipa Prata

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Luís Varandas

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de Interesse

Catarina Gouveia

Participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer. Apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

Diana Moreira

Participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK. Apoios para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

Fernanda Rodrigues

Participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Apoios a projetos de investigação pela Pfizer.

Filipa Prata

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD. Apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

Luís Varandas

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD. Apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria João Simões do Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Referências

1. Averhoff F, Bell B. Hepatitis A virus. In: Mandell E, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.p.2095-112.
2. Devictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J, et al. Emergency liver transplantation for

fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156-62.

3. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.

4. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010;28:6653-7.

5. World Health Organization. The global prevalence of hepa-

- titis A virus infection and susceptibility: A systematic review. Geneva: WHO; 2009.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC; 2016.
 7. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Portugal. *Infection* 1986;14:71-3.
 8. Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, de Moura MC. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in Lisbon, Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:795-7.
 9. Leitão S, Santos R, Santos J, Ferreira R, Gonçalves F, Coutinho P, et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996;7:119-21.
 10. 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.
 11. Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *J Viral Hepat* 1999;6:249-53.
 12. Lecour H, Santos L, Granjeira L, Candeias J, Ramos J, Torrinha J, et al. Prevalência de marcadores da hepatite A e da hepatite E na população da região Norte de Portugal. *Arq Med* 1999;244-8.
 13. Direção Geral da Saúde. Avaliação do programa nacional de vacinação. 2.º inquérito serológico nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004.
 14. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Epidemiologia da hepatite A: Primeiros resultados de baixa endemicidade em Portugal. *Acta Med Port* 2004;17:219-24.
 15. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, Trindade L, Rabadão E, Marques N, et al. Prevalence of hepatitis A virus antibody in portuguese travelers: A new paradigm. *Acta Med Port* 2017;30:534-40.
 16. Direção-Geral da Saúde, 2016. Doenças de Declaração Obrigatória, 2013-2016 - Volume I, acedido a 20 de Abril de 2018. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-nivel-de-informacao.aspx>
 17. Centers for Diseases Control and Prevention, 2017. Epidemiological update: hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men>
 18. Direção-Geral da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatite A de 19 de dezembro 2017; disponível em: <https://www.dgs.pt/saude-publica1/hepatite-a.aspx>
 19. Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994;343:322-4.
 20. Havrix 720 Junior. Folheto informativo: Informação para o utilizador [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4139&tipo_doc=fi
 21. Vaqta. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9004&tipo_doc=rcm
 22. Vizzotti C, Gonzalez J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco MC, et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:84-8.
 23. Parrón I, Planas C, Godoy P, et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:13423-27.
 24. Kohl I, Nemecek V, Summerová M, Chlábek R, Nad'ová K, Mináriková O. Long-term protective effect of post-exposure Havrix administration during viral hepatitis Type A outbreaks. *Eur J Epidemiol.* 2006;21:893-9.
 25. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, Labonte K, Darling K, Culver D, et al. Hepatitis A vaccination of infants: Effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:354-9
 26. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, et al. Hepatitis A booster vaccination: Is there a need? *Lancet* 2003;362:1065-71.
 27. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma nº. 016/2016 (16/12/2016). Lisboa: DGS; 2016.
 28. Direção Geral da Saúde. Componentes do plano terapêutico para a hemofilia A e hemofilia B na Pediatria em ambulatório. Norma nº. 023/2015 (18/12/2015). Lisboa: DGS; 2015.