

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016



Doenças Evitáveis por Vacinação



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Iceland
Liechtenstein
Norway grants

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016

Doenças Evitáveis por Vacinação

Título: Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

Capa, *design* e paginação: Francisco Tellechea

Coordenação técnica editorial: Elvira Silvestre

ISBN: 978-989-8794-41-3

Lisboa, outubro de 2017

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

Sugestão de citação:

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação. Lisboa: INSA IP; 2017.

O projeto “Inquérito Serológico Nacional 2015-2016” foi desenvolvido sob a responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP tendo sido financiado pela Islândia, Liechtenstein e Noruega, através do mecanismo financeiro *EEA Grants*, no âmbito do Programa Iniciativas em Saúde Pública, que tem como operador de programa a Administração Central do Sistema de Saúde, IP.

AGRADECIMENTOS

A execução do projeto “Inquérito Serológico Nacional 2015-2016” deveu-se ao financiamento concedido pelo Programa “Iniciativas em Saúde Pública” (PT06), financiado pelo mecanismo financeiro *EEA Grants* 2009-2014. No entanto, a sua concretização só foi possível pela participação de instituições e pessoas, às quais expresso os meus sinceros agradecimentos:

Aos 4866 participantes deste estudo, que com a sua concordância tornaram possível a sua realização.

Aos Laboratórios de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves e SYNLAB, parceiros neste projeto e que, com os seus associados, permitiram a criação de uma rede laboratorial a nível nacional. O agradecimento é extensivo a todos os Técnicos que, ao nível local, efetuaram os procedimentos técnicos e administrativos, de acordo com o plano de amostragem.

Ao Hospital de São João (Professor Almeida Santos), Hospital Pediátrico de Coimbra (Dr. Jorge Saraiva), Hospital D. Estefânia (Dra. Maria João Brito), Hospital Espírito Santo (Dr. Hélder Gonçalves), Hospital José Joaquim Fernandes (Dra. Aniceta Cavaco) e Centro Hospitalar do Algarve – Unidade de Faro (Dra. Maria João Virtuoso) e a todos os profissionais envolvidos neste projeto, pois só desta forma foi possível superar as dificuldades de amostragem nos grupos etários mais jovens.

À Dra. Ana Leça que, através da sua rede de contactos, nos permitiu estabelecer algumas das colaborações acima referidas.

À Direção Regional da Saúde (Dra. Patrícia Vargas) e à Unidade de Saúde Pública da Unidade de Saúde de Ilha de S. Miguel (Dra. Sofia Bernardes), bem como a todos os profissionais que, nesta e nas outras ilhas do arquipélago, cooperaram neste trabalho.

Ao Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM do Arquipélago da Madeira (Enf.^a Ana Clara Silva) e a todos os profissionais que participaram neste estudo.

Ao Sr. Francisco Tellechea, pelo enorme talento e amabilidade com que concebeu o logotipo do projeto, o material de divulgação do estudo e a capa desta publicação.

Aos colegas do Departamento de Epidemiologia, Dra. Ana Paula Rodrigues, Doutora Mariana Neto, Dra. Ana Cristina Garcia, Dra. Susana Silva, Dra. Irina Kislaya e Dr. Ricardo Mexia e à minha colega e amiga Sílvia Lopo do Departamento de Doenças Infecciosas pelos preciosos contributos na revisão deste documento.

À equipa coordenadora do “2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002”, pela excecional qualidade com que foi planeado e executado.

Por fim, um profundo agradecimento à Doutora Maria Teresa Paixão, pelos ensinamentos, ajuda e forma como no INSA conduziu o “2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002”, que nos serviu de inspiração e modelo para a realização do presente estudo.

Paula Palminha

Coordenadora do Inquérito Serológico Nacional 2015-2016

ENTIDADES E COORDENAÇÃO DO PROJETO

“INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL 2015-2016”

ENTIDADE PROMOTORA

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge,
IP (INSA)

ENTIDADES PARCEIRAS

Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises
Clínicas

SYNLAB

COORDENAÇÃO

COORDENAÇÃO GERAL

Paula Palminha

GESTÃO

Sofia Moura

EQUIPA CIENTÍFICA

Baltazar Nunes

Elizabeth Pádua

Helena Cortes Martins

Maria José Borrego

Paula Bajanca-Lavado

Rita Matos

ENTIDADES DE SAÚDE E EQUIPAS PARTICIPANTES NO TRABALHO LABORATORIAL E DE CAMPO

DEPARTAMENTO DE DOENÇAS INFECIOSAS – INSA

Responsável: Jorge Machado

Alice Rodrigues

Brigida Oliveira Pereira

Carla Manita

Carla Rio

Carla Roque

Carlos Ribeiro

Catarina Almeida

Celeste Ruivo

Elsa Vinagre

Gabriela Vasconcelos

Isabel Costa

Ivone Água-Doce

João Santos

Laura Almeida

Maria Fátima Andrade

Maria Paula E. Santo

Rita Almeida

Sofia Soeiro

Susana Ferreira

Teresa Lourenço

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA – INSA

Responsável: Carlos Dias

Liliana Antunes

Rita Roquette

Sónia Pinto

EQUIPAS DE COORDENAÇÃO DO TRABALHO DE CAMPO

NAS ENTIDADES PARCEIRAS DE RECRUTAMENTO:

Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas

Diretor: Carlos Cardoso

Rita Maia, Fernanda Bourafteh, Nadine Amorim, Tânia Granacho, Joana Calado, Teresa Assis, Maria João Mestre, Ana Beça, Tânia Carmo, Marta Rodrigues, Maria João Sá, Vanessa Martins, Naylibel Alvarez, Maria Lemos, Conceição Sousa, Patrícia Alves, Sandra Guimarães, Catarina Piedade, Samuel Amaro e João Pereira

SYNLAB

Diretora: Laura Brum

Ana Paula Farto, Susana Agostinho, Vasco Atalaia, Rita Botton, Gabriel Barroca, Marília Faísca, Margarida Franco, Goretti Ferreira, Isabel Galvão, Manuela Paulino, Cátia Piedade, Vidal Pinheiro, Luís Santos e Paula Sousa

NAS ENTIDADES PARTICIPANTES NO REFORÇO DO RECRUTAMENTO:

Direção Regional da Saúde, Região Autónoma dos Açores

Diretora: Tânia Sofia Eufrásio Cortez

Patrícia Vargas

Unidade de Saúde Pública da Unidade de Saúde de Ilha de São Miguel

Coordenadora: Sofia Bernardes

Flávio Vieira e Cátia Gomes

Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM

Diretor: Herberto Jesus

Ana Clara Silva, Márcia Batista, Susana Santos, Cristiana Ferreira, Sara Magalhães, Teresa Dias, Mónica Melim e Natacha Almeida

UNIDADES DE SAÚDE PARTICIPANTES NO RECRUTAMENTO DE INDIVÍDUOS DISTRIBUÍDAS POR REGIÃO GEOGRÁFICA NUTS II

- Norte** Dra. Helena Rodrigues, Análises Clínicas
Hospital Pediátrico Integrado, Hospital de São João, Centro Hospitalar de São João, EPE
Laboratórios Consolidados do Porto, SA
Laboratório de Análises Clínicas Doutor José Manso
Laboratório de Análises Clínicas Doutor Manuel Pimenta
Laboratório de Análises Clínicas Lamartine
Laboratório de Patologia Clínica do Pioledo
Laboratório Douro Análises Clínicas
Laboratório Santos Monteiro
Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE
- Centro** Avelab, Laboratórios Médicos de Análises Clínicas
Clinova – Centro de Diagnóstico Laboratorial de Torres Novas
Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas
Grupo Euromedic – Alves & Duarte
Grupo Euromedic – Hemobiolab
Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
Labeto – Centro de Análises Bioquímicas
Laboratório de Análises Clínicas Branco Lisboa
Laboratório de Análises Clínicas Dr. João Cura Soares
Laboratório de Análises Clínicas da Covilhã
Laboratório de Análises Clínicas José Manuel Chau
Laboratórios Soares & Figueiredo
Seialab – Laboratório de Análises Clínicas de Seia
- Lisboa** Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas
General Lab Portugal – Laboratório de Análises Clínicas
Germilab – Patologistas Clínicos Associados
Hospital Beatriz Ângelo
Hospital da Luz Lisboa
Hospital da Luz Setúbal
Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE
Hospital de Cascais, Dr. José de Almeida
Hospital Lusíadas Lisboa
- Alentejo** Clidis, Clínica de Diagnósticos de Sines
Clinova – Centro de Diagnóstico Laboratorial de Torres Novas
Dr. Flaviano Gusmão – Laboratório de Análises Clínicas
Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas
Grupo Euromedic – Alves & Duarte
Grupo Euromedic – Hemobiolab
Grupo Euromedic – Hormofuncional

Alentejo	<p>Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE Hospital José Joaquim Fernandes, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, EPE Laboratório Victor A. do Monte Lopes e M. Teresa B. B. Monte Lopes LACLIBE, Laboratório de Análises Clínicas de Beja Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, EPE</p>
Algarve	<p>Centro Hospitalar do Algarve, EPE – Unidade de Faro Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas Algarve Gnóstica – Laboratório de Análises Clínicas, SA</p>
RA Madeira	<p>Achada FisioClinic Análises Clínicas Bom Jesus, Lda. Dr. Castro Fernandes – Laboratório de Análises Clínicas Laboratório de Análises Clínicas Teixeira & Góis</p>
RA Açores	<p>Centro de Saúde de Vila Franca do Campo, Ilha de São Miguel Hospital da Horta, EPE, Ilha do Faial Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE, Ilha de São Miguel Laboratório de Análises Clínicas Dr. Aires Raposo & Dra. Teresinha Raposo, Ilha de São Miguel Laboratório Análises Clínicas Machado, Ilha de São Miguel Laboratório de Análises Clínicas Brum e Freitas, Ilha Terceira Laboratório de Análises Clínicas Adelino Andrade de Sousa, Ilha Terceira Unidade de Saúde de Ilha de Santa Maria Unidade de Saúde de Ilha de São Jorge</p>

ÍNDICE

Agradecimentos	v
Entidades e coordenação do projeto “Inquérito Serológico Nacional 2015-2016”	vii
Entidades de saúde e equipas participantes no trabalho laboratorial e de campo	vii
Índice de tabelas	xiii
Índice de figuras	xvii
Siglas, símbolos e acrónimos	xix
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1. Delineamento do estudo	13
3.2. População-alvo e base de amostragem	13
3.3. Plano de amostragem	14
3.4. Cálculo dos ponderadores (pesos de ajustamento)	16
3.5. Trabalho de campo e metodologia de colheita	16
3.6. Amostra estudada	17
3.7. Distribuição dos produtos biológicos por microrganismo	18
3.8. Metodologia laboratorial geral para o estudo dos agentes microbianos	18
3.9. Aspetos éticos	19
3.10. Codificação, Processamento e Análise dos dados	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1. Caracterização sociodemográfica dos participantes	23
4.2. <i>Bordetella pertussis</i>	25
4.3. <i>Clostridium tetani</i>	31
4.4. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	41
4.5. <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	51
4.6. Vírus da hepatite A	61
4.7. Vírus da hepatite B	69
4.8. Vírus da parotidite epidémica	83
4.9. Vírus da poliomielite	95
4.10. Vírus da rubéola	109
4.11. Vírus do sarampo	119
5. CONCLUSÕES	133
ANEXOS	141
I. Documentação para recrutamento dos participantes	143
II. Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo	149
III. Tabela adicional com resultados de <i>Bordetella pertussis</i>	159

ÍNDICE DE TABELAS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Tabela 3.1.1. Microrganismos estudados no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016.....	13
--	----

Plano de amostragem

Tabela 3.3.1. Distribuição da amostra efetivamente planejada por NUTS II, NUTS III e grupo etário.....	15
--	----

Amostra estudada

Tabela 3.6.1. Comparação entre a amostra efetivamente planejada e amostra recrutada, por NUTS II, grupo etário e sexo.....	17
Tabela 3.6.2. Comparação entre a amostra planejada e estudada para cada um dos microrganismos.....	18

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização sociodemográfica dos participantes

Tabela 4.1.1. Distribuição dos indivíduos da amostra recrutada para estudo de doenças evitáveis por vacinação de acordo com as características sociodemográficas.....	23
---	----

Bordetella pertussis

Tabela 4.2.1. Distribuição da amostra por sexo.....	27
Tabela 4.2.2. Distribuição da amostra por grupo etário.....	27
Tabela 4.2.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência.....	27
Tabela 4.2.4. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica.....	28
Tabela 4.2.5 (a). Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica e por grupo etário.....	28
Tabela 4.2.5 (b). Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica, por grupo etário e sexo.....	29

Clostridium tetani

Tabela 4.3.1. Distribuição da amostra por sexo.....	32
Tabela 4.3.2. Distribuição da amostra por grupo etário.....	33
Tabela 4.3.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência.....	33
Tabela 4.3.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos IgG para a toxina do tétano.....	33
Tabela 4.3.5. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano.....	34
Tabela 4.3.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário e sexo.....	34
Tabela 4.3.7. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário.....	35
Tabela 4.3.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário, sexo e NUTS II.....	37

Corynebacterium diphtheriae

Tabela 4.4.1. Distribuição da amostra por sexo.....	42
Tabela 4.4.2. Distribuição da amostra por grupo etário.....	43
Tabela 4.4.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência.....	43
Tabela 4.4.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos IgG para a toxina da difteria.....	43

Tabela 4.4.5.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria	44
Tabela 4.4.6.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria e por grupo etário	44
Tabela 4.4.7.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e sexo	45
Tabela 4.4.8.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário, sexo e NUTS II	47
Tabela 4.4.9.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por coortes de nascimento	48
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		
Tabela 4.5.1.	Distribuição da amostra por sexo	52
Tabela 4.5.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	53
Tabela 4.5.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	53
Tabela 4.5.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	54
Tabela 4.5.5.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	54
Tabela 4.5.6.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $>1,0$ $\mu\text{g/mL}$) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário e sexo	54
Tabela 4.5.7.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e por grupo etário	55
Tabela 4.5.8.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e por sexo	55
Tabela 4.5.9.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $>1,0$ $\mu\text{g/mL}$) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por NUTS II	56
Tabela 4.5.10.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $>1,0$ $\mu\text{g/mL}$) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário, sexo e NUTS II	57
Vírus da hepatite A		
Tabela 4.6.1.	Distribuição da amostra por sexo	63
Tabela 4.6.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	63
Tabela 4.6.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	63
Tabela 4.6.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anti-VHA IgG	64
Tabela 4.6.5.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário e sexo	64
Tabela 4.6.6.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário, sexo e NUTS II	66
Vírus da hepatite B		
Tabela 4.7.1.	Distribuição da amostra por sexo	72
Tabela 4.7.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	72
Tabela 4.7.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	72
Tabela 4.7.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anti-HBs	73
Tabela 4.7.5.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário e sexo	73
Tabela 4.7.6.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário, sexo e NUTS II	75

Tabela 4.7.7.	Distribuição dos indivíduos por concentração de anti-HBs e por grupo etário	76
Tabela 4.7.8.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por coortes de nascimento e sexo	77
Tabela 4.7.9.	Padrão de reatividade nos principais marcadores serológicos para VHB na população estudada por sexo, grupo etário e NUTS II	78
Vírus da parotidite epidémica		
Tabela 4.8.1.	Distribuição da amostra por sexo	85
Tabela 4.8.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	85
Tabela 4.8.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	86
Tabela 4.8.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica	86
Tabela 4.8.5.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário	87
Tabela 4.8.6.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo	88
Tabela 4.8.7.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário, sexo e NUTS II	89
Tabela 4.8.8.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento	90
Vírus da poliomielite		
Tabela 4.9.1.	Distribuição da amostra por sexo, segundo o tipo de vírus da poliomielite	97
Tabela 4.9.2.	Distribuição da amostra por grupo etário, segundo o tipo de vírus da poliomielite	97
Tabela 4.9.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência, segundo o tipo de vírus da poliomielite	98
Tabela 4.9.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1	98
Tabela 4.9.5.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo	99
Tabela 4.9.6.	Distribuição dos indivíduos por título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 e por grupo etário	100
Tabela 4.9.7.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário, sexo e NUTS II	101
Tabela 4.9.8.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento	101
Tabela 4.9.9.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3	102
Tabela 4.9.10.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo	103
Tabela 4.9.11.	Distribuição dos indivíduos por título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3 e por grupo etário	104
Tabela 4.9.12.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário, sexo e NUTS II	104
Tabela 4.9.13.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento	105
Tabela 4.9.14.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, tipo 3 e tipo 1 e 3, por grupo etário	106

Vírus da rubéola

Tabela 4.10.1.	Distribuição da amostra por sexo	110
Tabela 4.10.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	111
Tabela 4.10.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	111
Tabela 4.10.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da rubéola	112
Tabela 4.10.5.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo	112
Tabela 4.10.6.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus da rubéola e por grupo etário	113
Tabela 4.10.7.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário, sexo e NUTS II	114
Tabela 4.10.8.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo	115

Vírus do sarampo

Tabela 4.11.1.	Distribuição da amostra por sexo	121
Tabela 4.11.2.	Distribuição da amostra por grupo etário	122
Tabela 4.11.3.	Distribuição da amostra por NUTS II de residência	122
Tabela 4.11.4.	Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus do sarampo	122
Tabela 4.11.5.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e grupo etário	123
Tabela 4.11.6.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo	124
Tabela 4.11.7.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário, sexo e NUTS II	125
Tabela 4.11.8.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento	126

ANEXO II

Tabela 1.	Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Bordetella pertussis</i> , por grupo etário e NUTS II	149
Tabela 2.	Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Clostridium tetani</i> , por grupo etário e NUTS II	150
Tabela 3.	Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , por grupo etário e NUTS II	151
Tabela 4.	Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário e NUTS II	152
Tabela 5.	Distribuição da amostra planeada e estudada para VHA, por grupo etário e NUTS II	152
Tabela 6.	Distribuição da amostra planeada e estudada para VHB, por grupo etário e NUTS II	153
Tabela 7.	Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da parotidite epidêmica, por grupo etário e NUTS II	154
Tabela 8.	Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da poliomielite, por grupo etário e NUTS II	155
Tabela 9.	Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da rubéola, por grupo etário e NUTS II	156
Tabela 10.	Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus do sarampo, por grupo etário e NUTS II	157

ANEXO III

Tabela 1.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica, por grupo etário, sexo e NUTS II	159
-----------	--	-----

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO

Figura 1.1. Vacinas incluídas no Programa Nacional de Vacinação entre 1965 e 2016	4
Figura 1.2. Casos notificados de poliomielite em Portugal entre 1950 e 2015	5

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bordetella pertussis

Figura 4.2.1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica e por grupo etário	29
---	----

Clostridium tetani

Figura 4.3.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário e sexo	35
Figura 4.3.2. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário	36

Corynebacterium diphtheriae

Figura 4.4.1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria e por grupo etário	45
Figura 4.4.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e sexo	46
Figura 4.4.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por coortes de nascimento	48

Haemophilus influenzae tipo b

Figura 4.5.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $> 1,0$ μ g/mL) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário e sexo	55
---	----

Vírus da hepatite A

Figura 4.6.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário e sexo	65
---	----

Vírus da hepatite B

Figura 4.7.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário e sexo	74
Figura 4.7.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por coortes de nascimento e sexo	77

Vírus da parotidite epidémica

Figura 4.8.1. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário	87
Figura 4.8.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo	88
Figura 4.8.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento	91

Vírus da poliomielite

Figura 4.9.1.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo	99
Figura 4.9.2.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento	102
Figura 4.9.3.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo	103
Figura 4.9.4.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento	105
Figura 4.9.5.	Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, tipo 3 e tipo 1 e 3, por grupo etário	106

Vírus da rubéola

Figura 4.10.1.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo	113
Figura 4.10.2.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo	116

Vírus do sarampo

Figura 4.11.1.	Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e por grupo etário	123
Figura 4.11.2.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo	124
Figura 4.11.3.	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento	126

SIGLAS, SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

AC	– Antes de Cristo
ADN	– Ácido desoxirribonucleico
AgHBc	– Antígeno do core do vírus da hepatite B
AgHBs	– Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HBc	– Anticorpo contra o antígeno do core do vírus da hepatite B
Anti-HBs	– Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-VHA	– Anticorpo contra o vírus da hepatite A
ARN	– Ácido ribonucleico
BCG	– Bacillus Calmette-Guérin
CMIA	– Método de quimioluminescência utilizando micropartículas
DDO	– Doenças de Declaração Obrigatória
DGS	– Direção-Geral da Saúde
DO	– Densidade ótica
DT	– Vacina combinada contra difteria e tétano
DTP	– Vacina combinada contra difteria, tétano e tosse convulsa
<i>EEA Grants</i>	– <i>European Economic Area Grants</i>
ECDC	– <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ELFA	– <i>Enzyme Linked Fluorescent Assay</i>
ELISA	– <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPE	– Entidade Pública Empresarial
EPI	– <i>Expanded Programme of Immunization</i>
EUA	– Estados Unidos da América
Hib	– <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HiNC	– <i>Haemophilus influenzae</i> estirpes não capsuladas
IC	– Intervalo de confiança
IgA	– Imunoglobulinas A
IgG	– Imunoglobulinas G
IP	– Instituto Público
IP-RAM	– Instituto Público – Região Autónoma da Madeira
INE	– Instituto Nacional de Estatística
INSA	– Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
ISN	– Inquérito Serológico Nacional

ISN 2001-2002	– 2º Inquérito Serológico Nacional 2001-2002
ISN 2015-2016	– Inquérito Serológico Nacional 2015-2016
µg/mL	– Micrograma por mililitro
mL	– Mililitro
mUI/mL	– Mil Unidades Internacionais por mililitro
nm	– Nanómetro
NUTS	– Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PNV	– Programa Nacional de Vacinação
PT06	– Referência do Programa Iniciativas em Saúde Pública
RA	– Região Autónoma
SINAVE	– Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
TCID	– <i>Tissue culture infectious dose</i>
Td	– Vacina combinada contra tétano e difteria (dose reduzida)
UI/mL	– Unidades Internacionais por mililitro
VAP	– Vacina viva atenuada contra a poliomielite
VASPR	– Vacina tríplice contra sarampo, parotidite e rubéola
VHA	– Vírus da hepatite A
VHB	– Vírus da hepatite B
VIP	– Vacina inativada contra a poliomielite

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO

Paula Palminha

O impacto da vacinação na saúde da população mundial é inegável. Com exceção da água potável, nenhuma outra intervenção, nem mesmo a utilização de antibióticos, teve um efeito tão importante na redução da mortalidade e no crescimento populacional em todo o mundo.¹

A vacinação é, por conseguinte, de entre os meios disponíveis, o que tem maior sucesso e melhor relação custo-benefício na prevenção primária de doenças infecciosas, permitindo reduzir a mortalidade e a incidência das doenças às quais se refere.^{2,3}

A tentativa de “vacinar” remonta ao século VII onde alguns monges budistas indianos bebiam veneno de cobra numa tentativa de se tornarem imunes ao seu efeito. No entanto, a vacinação, como prática deliberada de proteger os seres humanos contra a doença, só tem início em 1798 com a utilização, de forma sistemática, da vacina contra a varíola desenvolvida por *Edward Jenner*. Todavia, é no século XX que a vacinação apresenta um enorme desenvolvimento.¹

O século XX iniciou-se com a disponibilidade de cinco vacinas, duas vivas (contra a varíola e contra a raiva) e três inativadas (contra a febre tifoide, cólera e peste). Durante a primeira metade deste século surgiram três novas vacinas (contra a tosse convulsa, gripe e tifo). Contudo, a idade de ouro no desenvolvimento de vacinas começou em 1948, com a utilização da técnica de propagação viral em cultura de tecidos, levando ao aparecimento de 15 novas vacinas até ao final do século.¹

Foi igualmente na segunda metade do século XX que se iniciou a vacinação de rotina, de base populacional, com a criação e implementação de Programas Nacionais de Vacinação nos diferentes países. Ao aplicarem o programa mundial específico liderado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴, estes Programas levaram à erradicação da varíola em 1980. O programa da OMS referido iniciou-se em 1967 sendo a sua estratégia base composta por um programa de vacinação do maior número possível de indivíduos de uma população, vigilância clínica e epidemiológica e de contenção laboratorial.⁵

Em maio de 1974, a 27^a Assembleia Mundial da Saúde decidiu aproveitar o sucesso do programa de erradicação da varíola e estabelecer o Programa Ampliado de Vacinação (*Expanded Programme of Immunization – EPI*) para assegurar que todas as crianças, em todos os países, eram vacinadas com as vacinas contra a tuberculose, difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite e sarampo.⁶

Atualmente, os programas de vacinação estão implementados na maior parte dos países, estimando-se que atinjam mais de 80 por cento das crianças com menos de um ano de idade.⁶ A administração em massa de vacinas tem como consequência não só a proteção individual como também, para a maioria das vacinas e a partir de determinadas taxas de cobertura vacinal, a “imunidade de grupo” através da interrupção da circulação dos agentes patogénicos contra os quais as mesmas se dirigem.⁷ Assim sendo, a aplicação de programas

nacionais de vacinação tem permitido controlar diversas doenças (difteria, tétano, febre amarela, tosse convulsa, infeções por *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite, sarampo, parotidite epidémica, rubéola, febre tifóide, raiva, rotavírus e hepatite B), e contribuiu para a eliminação da poliomielite em vários continentes e a eliminação do sarampo endémico, rubéola e síndrome de rubéola congénita no continente americano em 2010.¹

Em Portugal, a vacinação contra a varíola iniciou-se em 1894. Contudo com exceção desta, a administração universal de vacinas só se verificou com a implementação do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em outubro de 1965.⁸ Este Programa propôs a administração de um conjunto de vacinas à totalidade da população, de modo gratuito, segundo orientações técnicas específicas e um calendário de idades para vacinação recomendado, tendo por objetivo assegurar o controlo de doenças infecciosas cuja morbidade e mortalidade fossem elevadas.^{9,10}

O PNV iniciou-se com uma campanha de vacinação contra a poliomielite que abrangeu todas as crianças até aos nove anos de idade.¹¹ Segundo as orientações técnicas, para além desta vacina foram acrescentadas em 1966 mais quatro vacinas, contra a tosse convulsa, a difteria, o tétano e a varíola. Progressivamente foi incluída no PNV a vacina contra a tuberculose (BCG).^{9,10}

Em 1974, foi introduzida no PNV a vacina contra o sarampo e em 1984 a vacina contra a rubéola, tendo sido substituídas em 1987, pela vacina tríplice que combina as vacinas contra o sarampo, a rubéola e a parotidite epidémica (VASPR).^{9,10,12} Presentemente o PNV contempla a administração gratuita de vacinas contra 13 doenças evitáveis por vacinação (Figura 1.1).¹³

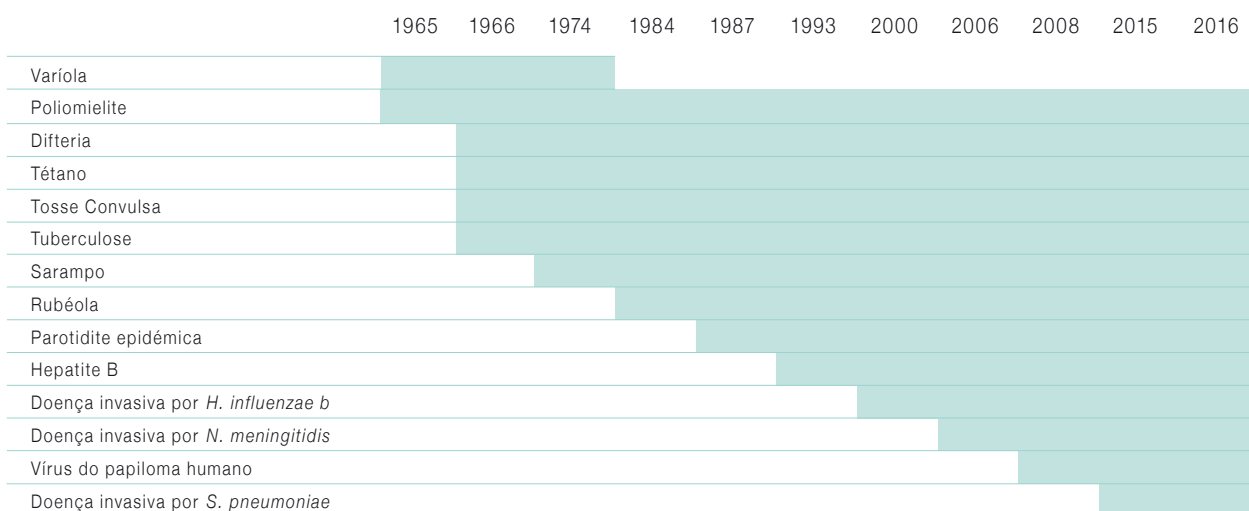


Figura 1.1. Vacinas incluídas no Programa Nacional de Vacinação entre 1965 e 2016

(adaptado de: Direção-Geral da Saúde. Séries Informação e análise, ano I, nº 1. Lisboa: DGS; 2017.¹⁴)

Desde que se iniciou, o PNV obteve resultados relevantes levando praticamente ao desaparecimento da poliomielite num ano (Figura 1.2) e a uma redução significativa da morbilidade e mortalidade de muitas das doenças contra as quais se dirige.^{11,15}

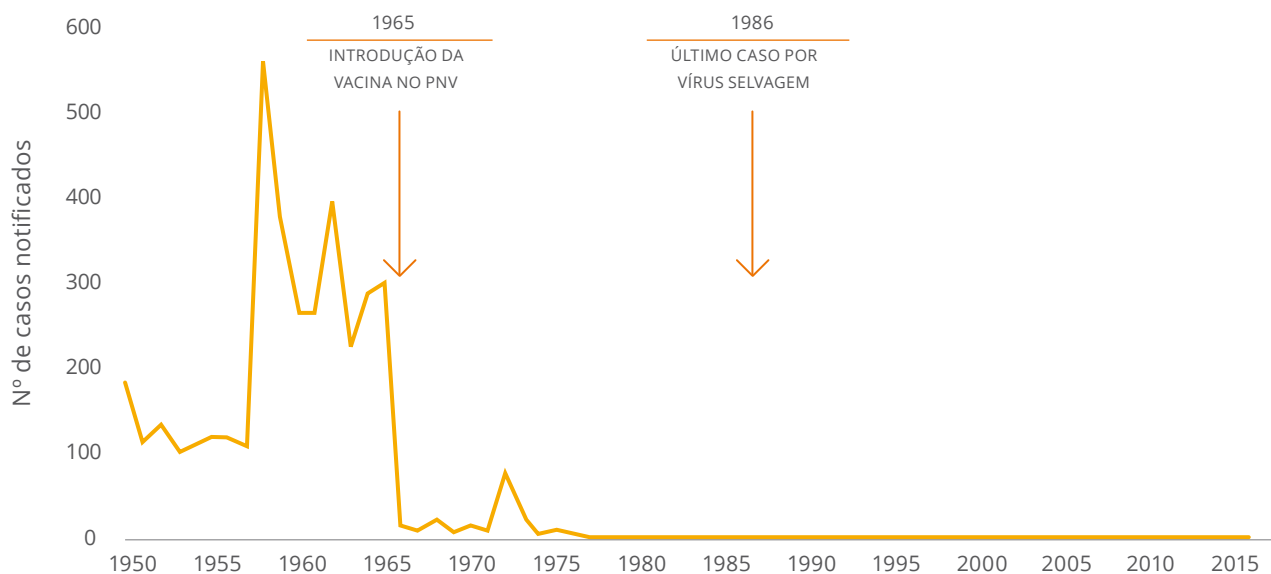


Figura 1.2. Casos notificados de poliomielite em Portugal entre 1950 e 2015

(fonte: Direção-Geral da Saúde. Séries Informação e análise, ano I, nº 1. Lisboa: DGS; 2017.¹⁴)

O enorme êxito do PNV no combate às doenças a que se destina levou a que tivesse rapidamente ganho a confiança da população e dos profissionais de saúde o que tem contribuído para o seu enorme sucesso ao longo dos 50 anos de história.^{9,10}

O PNV é coordenado pela Direção-Geral da Saúde competindo a esta instituição definir as vacinas que o integram, o seu calendário de administração, planear a sua aplicação e proceder à sua avaliação, a nível nacional, em colaboração com várias instituições.¹⁶

A avaliação de um programa de vacinação é geralmente realizada por diversos mecanismos e estudos complexos, tais como a determinação da eficácia de cada vacina, a cobertura vacinal e a monitorização da incidência das doenças abrangidas pelo programa. Periodicamente esta avaliação deve ser complementada com inquéritos serológicos que nos permitem determinar a imunidade, a título individual, na população em estudo e determinar o número de indivíduos suscetíveis a determinado agente infeccioso e, por conseguinte, vulneráveis a contrair determinada infeção cuja propagação na comunidade dependerá das características do agente infeccioso e da percentagem de indivíduos suscetíveis presentes nessa população num determinado período de tempo.^{7,17}

A determinação de perfis serológicos da população deve ser periódica, de forma a evidenciar que as alterações observadas refletem o impacto da vacinação nas doenças contra as quais se destina. Para além disso, permite determinar novos grupos vulneráveis, bem como estimar o risco de infeção em diferentes grupos etários podendo contribuir para o estabelecimento ou alteração das prioridades na administração de vacinas.

Tendo em conta que o último Inquérito Serológico Nacional (ISN) realizado em Portugal ocorreu em 2001-2002, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP candidatou-se em 2014 ao Programa Iniciativas em Saúde Pública (PT06), financiado pelo mecanismo financeiro *EEA Grants 2009-2014* para realizar um inquérito serológico nacional com o objetivo de identificar o perfil imunitário da população em relação às doenças abrangidas pelo PNV, bem como para outras com impacto em saúde pública. Para além disso foi também nosso intuito determinar as variações ocorridas entre a realização dos dois inquéritos serológicos realizados, ambos de âmbito nacional, tendo em conta as alterações introduzidas no PNV, contribuindo para uma melhor decisão em Saúde Pública.

A candidatura foi aprovada em 2015, encontrando-se este projeto identificado com a referência 46DT2.

Referências:

1. Plotkin SL, Plotkin SA. 1 - A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1-13.
2. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99-117.
3. Arvin AM, Greenberg HB. New viral vaccines. *Virology*. 2006 Jan 5;344(1):240-9.
4. Salisbury DM, Martin RM, Van Damme P, Lopalco PL. 68 - Immunization in Europe. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1334-52.
5. World Health Organization. Statue commemorates smallpox eradication. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2010/sm-allpox_20100517/en/ (acedido em 20/01/2017).
6. World Health Organization. National programmes and Systems. Disponível em: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/en/ (acedido em 20/01/2017).
7. Fine PEM, Mulholland K. 71 - Community immunity. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1395-412.
8. Ministério da Saúde e Assistência. Gabinete do Ministro. Decreto-Lei nº 46628. Diário do Governo nº 251, I Série. Lisboa; 1965 Novembro 5. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/511909> (acedido em 20/01/2017).
9. Cabral C, Pita JR. 3 - Cinquenta anos do programa nacional de vacinação em Portugal (1965-2015). In: *Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade*. Catálogo. Coimbra: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia; 2015.
10. Gomes MC. História da Vacinação. Disponível em: <http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/historia/index.html#5> (acedido em 20/01/2017).
11. Freitas, G. O programa nacional de vacinação. *Portugal Saúde em Números*. 2013 Jan;1: 50-4.

12. Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. Normas de Vacinação do Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários; 1991.
13. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2007. Lisboa: DGS; 2006.
14. Direção-Geral da Saúde. Séries Informação e análise, ano I, nº 1. Lisboa: DGS; 2017.
15. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015, Vol. I. Lisboa: DGS; 2016.
16. Freitas G. Programa nacional de vacinação e reforma dos cuidados de saúde. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2007 Jul;23(4):409-15.
17. Freitas MG, Paixão MT, Branco MJ. Introdução. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 27-37.

2. OBJETIVOS

O Projeto “*Inquérito Serológico Nacional 2015-2016*” (ISN 2015-2016) tem como finalidade melhorar o conhecimento da seroprevalência das doenças evitáveis por vacinação, de modo a contribuir para melhoria das intervenções de saúde pública em alinhamento com as prioridades do Plano Nacional de Saúde.

Objetivo geral

- ▶ Conhecer a imunidade a título individual para as doenças evitáveis por vacinação, para estimar a prevalência de anticorpos para as doenças evitáveis por vacinação na população residente em Portugal com idade superior ou igual a 2 anos.

Objetivos específicos

- ▶ Estimar a percentagem de indivíduos seropositivos para os microrganismos cujas vacinas estão incluídas no PNV segundo o grupo etário, sexo e NUTS II.
- ▶ Estimar a percentagem de indivíduos “imunes” para os microrganismos cujas vacinas estão incluídas no PNV, por coortes de nascimento, tendo em conta a data de administração universal das suas respetivas vacinas.

MATERIAL E MÉTODOS

3. Material e Métodos

Coordenação: Paula Palminha e Baltazar Nunes

Colaboração: Sónia Pinto, Rita Roquette, Liliana Antunes, Helena Cortes Martins e Rita Matos

3.1. Delineamento do estudo

Âmbito

Tratou-se de um estudo transversal de seroprevalência no qual, através de um inquérito serológico, utilizando uma amostra não probabilística da população portuguesa, estratificada por grupo etário e NUTS II de 2002, se estimou a prevalência de anticorpos específicos relativos às doenças evitáveis por vacinação, cujas vacinas se encontram incluídas no Programa Nacional de Vacinação ou se encontram disponíveis no país há vários anos. Assim, foi determinada a prevalência de anticorpos séricos para os microrganismos descritos na **Tabela 3.1.1**.

Tabela 3.1.1. Microrganismos estudados no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016

Bactérias	Vírus
<i>Bordetella pertussis</i>	Vírus da hepatite A
<i>Clostridium tetani</i>	Vírus da hepatite B
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Vírus da parotidite epidémica
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Vírus da poliomielite tipo 1 e tipo 3
	Vírus da rubéola
	Vírus do sarampo

Duração

O estudo decorreu de 2015 a 2017, sendo que o trabalho de campo, ou seja, o recrutamento dos indivíduos e a colheita dos produtos biológicos, foi efetuado de outubro de 2015 a novembro de 2016.

3.2. População-alvo e base de amostragem

A população-alvo foi constituída por todos os indivíduos residentes em Portugal há pelo menos 12 meses com idade igual ou superior a dois anos, que não possuíssem nenhuma das condições expressas nos critérios de exclusão (**Anexo I**).

A base de amostragem foi formada por indivíduos com dois ou mais anos de idade que, de outubro de 2015 a novembro de 2016, se deslocaram a um dos 60 laboratórios de análises clínicas ou postos de colheita, distribuídos pelas sete regiões NUTS II, a fim de realizarem exames analíticos para os quais fosse necessário efetuar colheita

de sangue. As unidades laboratoriais envolvidas neste estudo pertencem a prestadores convencionados na área da patologia clínica (SYNLAB, Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves, laboratórios associados) e ao Serviço Nacional de Saúde (Hospitais e outras Unidades de Saúde).

A população-alvo de estudo, residente nas sete regiões NUTS II, foi estratificada pelos seguintes grupos etários: 2-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-29 anos, 30-44 anos, 45-54 anos e 55 e mais anos. No entanto, para alguns dos microrganismos estudados, a população-alvo diferiu, sendo que para os vírus da poliomielite tipo 1 e tipo 3 foram estudados apenas os indivíduos pertencentes aos grupos etários 2-4 anos, 5-9 anos e 10-14 anos e para o *Haemophilus influenzae* tipo b os grupos etários 2-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos e 15-19 anos, correspondendo respetivamente aos indivíduos abrangidos pela introdução da vacina inativada para a poliomielite no PNV de 2006¹ e aos vacinados contra o *Haemophilus influenzae* tipo b.²

Tendo em conta as limitações operacionais de se obter uma amostra aleatória estratificada de base populacional, optou-se assim por considerar como base de amostragem, a população, que recorreu a estes prestadores atrás referidos, a fim de ser submetida a colheita de sangue para fins diagnósticos. Outro fator que promoveu esta opção foi a comparabilidade do ISN 2015-2016 com o realizado anteriormente em 2001-2002, que utilizou a mesma base de amostragem e o mesmo método de amostragem não probabilística.

3.3. Plano de amostragem

O plano de amostragem da população-alvo foi delineado segundo um esquema estratificado, por quotas, no qual os estratos foram os grupos etários. Esta estratificação justifica-se porque a quantidade de anticorpos num indivíduo é fortemente influenciada pela sua idade.

A dimensão da amostra foi calculada para a prevalência esperada de indivíduos seropositivos para cada microrganismo, estratificada por grupo etário. Admitiu-se como dimensão da amostra para cada grupo etário, o maior valor da amostra necessária para cada agente e sexo, para esse mesmo grupo etário. Foi considerada uma precisão absoluta de 5% para um intervalo de confiança de 95%, assumindo 1,5 para o efeito do desenho (*design effect - DEFF*).³ Para valores da prevalência esperada inferiores a 5% e superiores a 95%, foi considerada uma precisão absoluta de 2,5%. A dimensão da amostra para cada grupo etário i (n_i) foi calculada pela aproximação assintótica da distribuição Binomial à Normal.⁴

A amostra para cada grupo etário foi alocada de forma homogénea pelas 7 regiões NUTS II, de forma a obter para cada NUTS II estimativas com o mesmo grau de precisão, e de forma proporcional por região NUTS III em cada NUTS II.

A amostra efetivamente planeada, com a respetiva distribuição por grupo etário, região NUTS II e NUTS III, é apresentada na Tabela 3.3.1.

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

Para o planeamento da dimensão de amostra por microrganismo, foram consultadas e consideradas várias fontes de informação, designadamente, o 2º Inquérito Serológico Nacional 2001-2002 (ISN 2001-2002) e a cobertura vacinal do PNV. Estas fontes forneceram indicadores para as prevalências esperadas de seropositivos por grupos etários, as quais foram usadas para calcular a dimensão de amostra por microrganismo e por grupo etário.

Como foi anteriormente referido, procurou-se que a amostra fosse representativa de todas as regiões NUTS II do país. Contudo, os resultados da distribuição de seroprevalências apresentados por NUTS II devem ser interpretados com precaução, nomeadamente, tendo em consideração os intervalos de confiança (IC) apresentados e a natureza não aleatória da amostragem.

Tabela 3.3.1. Distribuição da amostra efetivamente planeada por NUTS II, NUTS III e grupo etário

NUTS II	NUTS III	2-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-44	45-54	55 +	Total NUTS III	Total NUTS II
Norte	Minho-Lima	5	5	5	5	6	6	6	7	45	685
	Cávado	10	10	10	10	11	10	9	8	78	
	Ave	12	12	12	13	13	12	12	11	97	
	Grande Porto	31	29	28	27	28	30	29	29	231	
	Tâmega	14	14	14	15	14	13	13	10	107	
	Entre Douro e Vouga	6	6	6	7	7	7	7	6	52	
	Douro	4	4	5	5	5	5	5	6	39	
	Alto Trás-os-Montes	4	4	4	4	4	4	5	7	36	
Centro	Baixo Vouga	15	15	15	15	15	15	15	13	118	700
	Baixo Mondego	12	11	11	11	12	12	12	12	93	
	Pinhal Litoral	11	11	10	10	10	10	10	9	81	
	Pinhal Interior Norte	4	5	5	5	5	5	5	5	39	
	Dão-Lafões	10	10	10	11	11	10	10	10	82	
	Pinhal Interior Sul	1	2	2	2	2	2	2	2	15	
	Serra da Estrela	2	2	2	2	2	2	2	2	16	
	Beira Interior Norte	3	3	4	4	4	4	4	5	31	
	Beira Interior Sul	3	3	3	3	3	3	3	3	24	
	Cova da Beira	3	3	3	3	3	3	4	4	26	
	Oeste	15	15	14	14	14	14	13	12	111	
	Médio Tejo	8	8	8	8	8	8	8	8	64	
Lisboa	Grande Lisboa	60	58	58	59	61	60	60	58	474	661
	Península de Setúbal	23	24	24	24	23	24	23	22	187	
Alentejo	Alentejo Litoral	11	10	10	10	11	11	11	11	85	673
	Alto Alentejo	12	12	13	13	13	13	13	13	102	
	Alentejo Central	18	18	18	19	19	19	19	18	148	
	Baixo Alentejo	14	14	14	14	15	14	14	14	113	
	Lezíria do Tejo	29	30	30	28	27	29	27	25	225	
Algarve	Algarve	82	81	81	82	83	83	82	79	653	653
RA Madeira	Madeira	81	80	80	81	81	82	81	78	644	661
	Porto Santo	2	2	2	2	3	2	2	2	17	
RA Açores	Santa Maria	2	2	2	3	2	2	2	2	17	691
	São Miguel	52	50	50	50	49	48	45	39	383	
	Terceira	17	18	17	18	19	18	20	21	148	
	Graciosa	2	2	2	2	2	2	2	2	16	
	São Jorge	3	3	3	3	3	3	3	4	25	
	Pico	4	4	4	4	5	5	5	7	38	
	Faial	5	5	5	5	5	6	6	6	43	
	Flores	1	1	2	1	2	2	2	2	13	
	Corvo	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Total		592	587	587	593	601	599	592	573	4724	

3.4. Cálculo dos ponderadores (pesos de ajustamento)

Admitindo que a estrutura demográfica da amostra possa ter alguns desvios da estrutura da população portuguesa, as estimativas das seroprevalências foram ponderadas para a distribuição por sexo, grupo etário e região NUTS II da população Portuguesa em 2015 (INE). Para corrigir a estrutura da amostra, a cada indivíduo pertencente ao grupo etário i , sexo k e região NUTS II l , foi atribuído um peso (w_{ikl}) dado por:

$$w_{ikl} = \frac{N_{ikl}}{n_{ikl}} \times \frac{n}{N}$$

Em que N é a dimensão total da população, n a dimensão total da amostra, n_{ikl} a dimensão da amostra no grupo etário i sexo k e região NUTS II l e N_{ikl} a dimensão da população no grupo etário i , sexo k e região NUTS II l .

3.5. Trabalho de campo e metodologia de colheita

Foram convidados para parceiros neste estudo, a rede de laboratórios SYNLAB e o Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves. Cada um destes laboratórios indicou os pontos de colheita que utilizaria para alcançar o número de indivíduos, que tinha como objetivo recrutar em cada NUTS II, sexo e grupo etário. Aos técnicos dos laboratórios foi dada formação específica para este estudo, tendo sido distribuídos manuais, fornecido todo o apoio logístico necessário e estabelecido o circuito para o envio dos produtos biológicos.

O trabalho de campo, que decorreu entre outubro de 2015 e novembro de 2016, foi precedido por um conjunto de atividades preparatórias tais como conceção e realização do material informativo (folhetos e posters) e de apoio (questionário demográfico e etiquetas para os produtos biológicos).

Em julho de 2015 foi realizado o estudo piloto, ensaiando-se a metodologia proposta para a fase de trabalho de campo, tendo-se confirmado, na globalidade, a adequação da logística implementada: os produtos biológicos colhidos eram centrifugados e congelados em cada local de colheita e posteriormente expedidos para os laboratórios parceiros em Lisboa, de onde depois seriam transportados para o INSA nas condições de transporte previamente estabelecidas.

Nos diferentes pontos de colheita, foram recrutados para o estudo indivíduos com idade igual ou superior a 2 anos que pertencessem à população-alvo. Em cada ponto de colheita, o recrutamento dos participantes foi feito segundo uma listagem, previamente fornecida, na qual constava o número de indivíduos que seria necessário recrutar por grupo etário e sexo. Nas situações em que se verificou ser insuficiente o número de menores de idade recrutados, recorreu-se ao Serviço de Pediatria dos Hospitais Centrais de cada NUTS II.

Todos os indivíduos recrutados confirmaram a sua vontade em participar no estudo através de consentimento informado escrito, dado pelo próprio ou pelo seu representante legalmente admitido. A participação incluiu a colheita de sangue num volume adicional ao que lhe ia ser colhido para os exames analíticos que ia realizar.

Para a totalidade das determinações serológicas referentes aos microrganismos em estudo foi necessária a colheita de 7 a 10 mL de sangue nos adultos e jovens com idades iguais ou superiores a 15 anos, 5 mL nas crianças entre os 10 e os 14 anos e 2 mL nas crianças entre os 2 e 9 anos de idade. Os sangues foram colhidos para tubos sem anticoagulante que foram identificados através de etiquetas codificadas com número e código de barras. Cada etiqueta continha um número de código composto por seis dígitos, dos quais o primeiro identificava a NUTS I (Portugal) o segundo a NUTS II, o terceiro a NUTS III e os últimos três algarismos o participante no estudo. O código de barras resumia esta informação possibilitando a leitura automática.

Simultaneamente às colheitas de sangue procedeu-se à recolha de informação sociodemográfica que incluiu: data de nascimento, sexo, naturalidade, nacionalidade, nível de instrução, composição do agregado familiar e características da habitação.

3.6. Amostra estudada

A amostra mínima necessária (neste documento designada por amostra efetivamente planeada) era constituída por 4724 indivíduos divididos, aproximadamente, em igual número pelas sete NUTS II. A amostra recrutada (n=4866) ultrapassou o valor efetivamente planeado, no entanto, recrutou-se um menor número de indivíduos em todas as NUTS II, com exceção de Lisboa, nos grupos etários dos 2-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos e 20-29 anos. Na Tabela 3.6.1 é apresentada a distribuição dos indivíduos das amostras efetivamente planeada e recrutada por

Tabela 3.6.1. Comparação entre a amostra efetivamente planeada e amostra recrutada, por NUTS II, grupo etário e sexo

		Efetivamente planeada (Ep)	Recrutada (R)	(R-Ep)
NUTS II	Norte	685	875	190
	Centro	700	763	63
	Lisboa	661	914	253
	Alentejo	673	530	-143
	Algarve	653	674	21
	RA Madeira	661	324	-337
	RA Açores	691	786	95
Grupo etário (anos)	2-4	592	244	-348
	5-9	587	495	-92
	10-14	587	558	-29
	15-19	593	550	-43
	20-29	601	673	72
	30-44	599	867	268
	45-54	592	713	121
	55 +	573	766	193
Sexo	Masculino	2303	2204	-99
	Feminino	2421	2662	241
Total		4724	4866	142

NUTS II, grupo etário e sexo. Na distribuição por microrganismo (Tabela 3.6.2), verifica-se que a amostra estudada foi sempre inferior à planeada para cada microrganismo. Este resultado deve-se ao facto de a análise ter sido efectuada por grupo etário e o número de indivíduos em excesso nos grupos etários acima dos 20 anos não compensarem o número de indivíduos em falta nos grupos etários abaixo dos 19 anos.

Tabela 3.6.2. Comparação entre a amostra planeada e estudada para cada um dos microrganismos

Microrganismos	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
<i>Bordetella pertussis</i>	3465	3019	-446
<i>Clostridium tetani</i>	3409	3103	-306
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3696	3319	-377
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	2219	1528	-691
Vírus da hepatite A	2996	2692	-304
Vírus da hepatite B	3563	2959	-604
Vírus da parotidite epidémica	2870	2428	-442
Vírus da poliomielite tipo 1	1036	855	-181
Vírus da poliomielite tipo 3	1218	919	-299
Vírus da rubéola	2947	2497	-450
Vírus do sarampo	3080	2893	-187

3.7. Distribuição dos produtos biológicos por microrganismo

Após a receção dos produtos biológicos (soros) a distribuição das alíquotas de soro pelos microrganismos em estudo foi feita de acordo com o dimensionamento da amostra estabelecido para cada microrganismo e grupo etário. Assim, como a dimensão de amostra foi estabelecida para o microrganismo que exigiu a maior dimensão de amostra, existiram, naturalmente, outros microrganismos para os quais a dimensão de amostra mínima necessária era menor que o número de indivíduos obtidos num determinado grupo etário. Por outro lado, atendendo ao número elevado de microrganismos em estudo, seria previsível que o sangue colhido de cada indivíduo recrutado fosse insuficiente para avaliar a sua imunidade para todos os agentes em estudo. Desta forma a distribuição dos indivíduos e suas alíquotas de soro para cada microrganismo, grupo etário e NUTS II foi efectuada por aleatorização das listas de soros, operacionalizada pelo método de Bernoulli.⁵

3.8. Metodologia laboratorial geral para o estudo dos agentes microbianos

A receção e preparação dos produtos biológicos decorreram no Departamento de Doenças Infecciosas do INSA. Foi realizada a divisão do soro em alíquotas, duas delas para a determinação de anticorpos e a outra para o banco de soros, sendo respetivamente mantidas a -20°C e -80°C.

As metodologias laboratoriais utilizadas seguiram o estado da arte e as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Acresce que em alguns parâmetros foram utilizadas técnicas acreditadas no âmbito da norma ISO 15189. Para cada tipo de microrganismo, foi definido um valor que permitiu estabelecer grupos de indivíduos imunes ou suscetíveis, de acordo com o título ou concentração de anticorpos detetados. Aspetos metodológicos mais específicos são descritos nos capítulos referentes a cada um dos microrganismos

3.9. Aspetos éticos

O protocolo científico do ISN 2015-2016 teve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do INSA e da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

A participação no ISN 2015-2016 implicou um esclarecimento prévio, oral e escrito dos participantes e a aceitação formalizou-se através do preenchimento e assinatura de uma declaração de consentimento informado. Foi acordado previamente com o participante, que seria efetuada a transmissão de resultados analíticos ao médico indicado pelo próprio, caso os resultados laboratoriais obtidos fossem relevantes para o seu estado de saúde. Por se tratar de um estudo anónimo e confidencial, apenas se procedeu à identificação do participante nos casos acima descritos e sob as condições referidas.

3.10. Codificação, Processamento e Análise dos dados

Os dados dos participantes registados nos instrumentos de notação em papel (questionários) e os resultados laboratoriais foram objeto das seguintes operações:

- Registo em suporte digital numa base de dados em REDCap⁶ (original e duplicada). Tanto os dados demográficos como os laboratoriais foram sujeitos a dupla digitação a qual foi realizada por dois operadores independentes.
- Processo de validação de congruência de dados
A validação e congruência dos dados foi efetuada observando a distribuição de frequências das variáveis na perspetiva de identificar valores não admissíveis ou pelo cruzamento de variáveis com o objetivo de identificar observações incongruentes.
- Análise estatística
Foi feita a análise descritiva dos dados, centrada essencialmente em frequências absolutas e relativas para cada nível das variáveis assim como os respetivos intervalos de confiança a 95%. A análise estatística foi realizada utilizando os softwares estatísticos R e Stata^{7,8}, recorrendo ao comando *svy* (*survey*) de forma a ter em consideração os ponderadores amostrais.

Na construção das tabelas foram usados os símbolos *n* e *N* com significados distintos, *n* significa a frequência absoluta observada de cada característica em estudo, *N* é usado nas tabelas de “percentagens de positivos” para cada microrganismo, significando o total de indivíduos em que se baseia a proporção apresentada na coluna a seguir (denominador).

Referências:

1. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2007. Lisboa: DGS; 2005.
2. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2000. Lisboa: DGS; 1999.
3. Kish L. Survey Sampling. New York; John Wiley & Sons; 1965.
4. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementary Survey Sampling. 4th ed. Belmont: Duxbury Press; 1990.
5. Lehtonen R, Pahkinen E. Practical Methods for Design and Analysis of Complex Surveys. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
6. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81.
7. R-Core-Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
8. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP; 2009.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. Resultados e Discussão

4.1. Caracterização sociodemográfica dos participantes

A amostra global recrutada para o estudo das doenças evitáveis por vacinação foi constituída por 4866 indivíduos com idade igual ou superior a 2 anos distribuídos de acordo com sua residência pelas sete regiões geográficas NUTS II, respetivamente as regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, Região Autónoma da Madeira e Região Autónoma dos Açores. Nesta distribuição verificou-se que o número de participantes variou entre um máximo de 914 indivíduos recrutados em Lisboa e um mínimo de 324 indivíduos recrutados na RA Madeira (Tabela 4.1.1).

Tabela 4.1.1. Distribuição dos indivíduos da amostra recrutada para estudo de doenças evitáveis por vacinação de acordo com as características sociodemográficas

		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores	Total	
Sexo	Masculino	403	338	444	237	274	121	387	n	%
	Feminino	472	425	470	293	400	203	399	2204	45,3
Grupo etário (anos)	2-4	46	32	89	22	29	0	26	244	5,0
	5-9	101	96	111	53	69	1	64	495	10,2
	10-14	114	129	107	49	83	7	69	558	11,5
	15-19	128	111	103	51	69	10	78	550	11,3
	20-29	112	83	124	75	94	57	128	673	13,8
	30-44	130	116	139	99	124	91	167	866	17,8
	45-54	117	97	118	80	103	72	126	713	14,7
55 +	127	99	123	101	103	86	128	767	15,8	
Nacionalidade	Portugal	854	750	887	527	641	319	775	4753	97,7
	Outra	9	10	22	2	21	5	3	72	1,5
	Não responde	12	3	5	1	12	0	8	41	0,8
Naturalidade	Portugal	778	678	833	482	547	283	747	4348	89,4
	Outra	33	46	61	13	65	28	12	258	5,3
	Não responde	64	39	20	35	62	13	27	260	5,3
Situação laboral	Trabalho estável	259	260	320	224	270	189	322	1844	37,9
	Trabalho temporário	44	21	20	36	32	9	61	223	4,6
	Desempregado	44	43	44	30	49	29	68	307	6,3
	Reformado	57	50	72	45	59	65	68	416	8,5
	Nunca teve trabalho remunerado	13	6	3	1	2	4	21	50	1,0
	Estudante	46	31	83	37	34	14	33	278	5,7
	Não responde	71	1	2	2	3	0	1	80	1,6
Não aplicável	341	351	370	155	225	14	212	1668	34,3	
Nível de escolaridade	Não frequentou a escola	1	2	1	1	3	1	1	10	0,2
	1º ciclo/Primária	73	53	30	60	54	38	92	400	8,2
	2º ciclo/6º ano/Ciclo preparatório	48	38	24	24	40	28	105	307	6,3
	3º ciclo/9º ano/5º ano do liceu	72	61	58	54	90	37	111	483	9,9
	Secundário/12º ano/Curso complementar do liceu	156	138	160	124	149	93	145	965	19,8
	Ensino superior	174	121	278	116	116	114	121	1040	21,4
	Não responde	11	3	1	2	0	0	0	17	0,3
Não aplicável	340	347	362	149	222	13	211	1644	33,8	
Total		875	763	914	530	674	324	786	4866	

A distribuição do número total de indivíduos que participaram no estudo foi analisada de acordo com as características demográficas tendo-se observado que a proporção de indivíduos do sexo feminino (54,7%) foi ligeiramente superior à do sexo masculino (45,3%). A proporção de indivíduos entre os 30 e os 44 anos (17,8%) foi maior comparativamente aos restantes grupos etários, sendo a menor proporção observada nas crianças entre os 2 e os 4 anos (5,0%). Observou-se que a maioria dos indivíduos tinha nacionalidade e naturalidade portuguesas, respetivamente 97,7% e 89,4%; 5,3% dos participantes nasceram fora do território português e 1,5% não possuíam nacionalidade portuguesa (Tabela 4.1.1).

Na análise das características socioeconómicas observou-se que a maioria dos participantes auferia rendimentos por trabalho estável (37,9%), trabalho temporário (4,6%) ou reforma (8,5%), apenas uma proporção de 6,3% dos indivíduos se encontrava numa situação de desemprego. No que diz respeito ao nível de escolaridade da população analisada, verificou-se que 21,4% dos participantes referiu ter o ensino superior, seguindo-se 19,8% com o ensino secundário, 9,9% com o 3º ciclo do ensino básico, 6,3% com o 2º ciclo e 8,2% com o 1º ciclo. Apenas 0,2% dos indivíduos mencionam nunca ter frequentado a escola. Estas variáveis foram consideradas “não aplicáveis” para as crianças e jovens menores de idade correspondendo a 34,3% dos participantes para a situação laboral e a 33,8% para o nível de escolaridade (Tabela 4.1.1).

4.2. *Bordetella pertussis*

Coordenação: Paula Palminha

Colaboradores: Isabel Costa e Brigida Oliveira Pereira

Introdução

Bordetella pertussis é o agente etiológico da tosse convulsa. É um cocobacilo gram negativo, aeróbio estrito, sem mobilidade e de crescimento lento.^{1,2}

Bordetella pertussis transmite-se por via aérea, por inalação de gotículas provenientes de secreções respiratórias de indivíduos infetados.² A bactéria tem um tropismo acentuado para as células epiteliais ciliadas da mucosa do aparelho respiratório superior produzindo várias toxinas que, ao entrarem na corrente sanguínea, produzem efeitos sistémicos. Assim, após um período de incubação de 7-10 dias, podendo variar de 5 a 21 dias, o doente desenvolve sintomas a nível do aparelho respiratório alto como coriza, tosse não produtiva e febre baixa (fase catarral). A tosse agrava-se com intensas crises paroxísticas que frequentemente terminam com guincho inspiratório (fase paroxística), com duração de 2 a 6 semanas. Estas crises são frequentemente acompanhadas por cianose, convulsões e vômitos intensos.^{1,2} As complicações mais frequentes incluem pneumonia, otite média, encefalopatia aguda e hemorragias subconjuntivais. A doença é mais grave em lactentes e crianças pequenas.¹

De entre as várias toxinas produzidas por esta bactéria, destaca-se a toxina pertússica, a qual é responsável pela maioria dos efeitos sistémicos da doença, que é composta por 5 subunidades proteicas e induz a produção de anticorpos.²

A primeira descrição conhecida de um surto de tosse convulsa é da autoria de *Guillaume De Baillou*, que descreveu a epidemia que ocorreu em Paris em 1578.¹ Em 1908 a bactéria foi cultivada por *Jules Bordet* e *Octave Gengou* em 1906.¹

A primeira vacina contra a tosse convulsa, utilizando bactérias não viáveis, foi testada pela primeira vez por *Madsen* em 1933 e demonstrou ser relativamente bem sucedida no controlo da doença grave.³ No entanto, foi o trabalho de *Kendrick* e *Eldering* em 1947 que permitiu a padronização e a segurança de uma vacina de células bacterianas, não viáveis, completas.³

Em 1981, devido à ocorrência de reações adversas associadas à vacina celular completa foi desenvolvida no Japão uma vacina acelular. Desde 1990 foram licenciadas várias vacinas acelulares.⁴ A vacina acelular substituiu a vacina celular nos programas de vacinação de vários países (Estados Unidos da América, Canadá, Austrália e alguns países europeus incluindo Portugal).⁵

Em vários países, o uso generalizado da vacina contra a tosse convulsa, originou uma diminuição acentuada do número de casos de tosse convulsa, bem como do número de mortes associadas a esta doença.¹ Contudo, em populações vacinadas tem-se verificado um aumento da doença em crianças mais velhas e adultos, bem como em bebés com esquema vacinal incompleto, uma vez que nem a vacinação nem a infeção natural conferem imunidade duradoura à infeção ou doença subsequente.^{1,2}

Em Portugal, a vacina contra a tosse convulsa (vacina celular completa) foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1966. No entanto, já era utilizada anteriormente embora com uma cobertura vacinal pouco satisfatória.^{6,7}

Atualmente, a vacinação contra a tosse convulsa é feita em conjunto com a do tétano e difteria (DTP), utilizando a vacina acelular segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade; 2ª dose aos 4 meses; 3ª dose aos 6 meses; 4ª dose aos 18 meses, 5ª dose aos 5 anos e às mulheres grávidas, entre as 20 e as 36 semanas.⁸

À semelhança do que se verificou noutros países, em Portugal, a administração universal da vacina contra a tosse convulsa levou a uma diminuição acentuada do número de casos notificados de 998 em 1966 a 54 casos em 1985. Contudo, nos últimos anos o número de casos de tosse convulsa notificados tem vindo a aumentar com 239 casos comunicados em 2015 apesar da alta cobertura vacinal.^{9,10}

Quer a infeção natural pela *Bordetella pertussis*, quer a vacinação, induz no indivíduo uma resposta imunológica com produção de anticorpos contra a toxina pertússica. Estes estão associados à imunidade clínica à tosse convulsa e muitos investigadores pensam que são eles os mediadores mais importantes na prevenção impedindo o desenvolvimento de sintomas após a infeção.²

Até à data não existem métodos fiáveis para determinar a imunidade contra a tosse convulsa.² As técnicas serológicas desenvolvidas têm-se revelado úteis para o diagnóstico laboratorial, mas não está claro qual delas pode ou deve ser utilizada para avaliar a proteção contra a tosse convulsa no indivíduo.² Muitos estudos têm-se centrado na medição da imunidade celular. Contudo, apesar de esta parecer ser de longa duração, não foi encontrada nenhuma correlação fiável com a proteção contra reinfeção.⁹ Assim sendo, optou-se no presente estudo pela determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para a toxina pertússica em todos os grupos etários, de forma a identificar aqueles em que esta é mais elevada.

Metodologia laboratorial

A determinação da concentração de imunoglobulinas G antitoxina pertússica foi efetuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando reagentes comerciais (*SERION ELISA classic Bordetella pertussis Toxin IgG*) de acordo com as instruções do fabricante.

Os resultados são expressos em UI/mL segundo critérios definidos internacionalmente.¹¹ Assim, soros que apresentem concentrações de IgG inferiores a 40 UI/mL devem ser interpretados como casos em que não

existe evidência de contacto recente com *Bordetella pertussis*, enquanto soros com concentrações superiores a 100 UI/mL indicam contacto recente com a bactéria (infecção natural ou vacinação).

Os soros com resultados entre os 40 e as 100 UI/mL devem ser considerados inconclusivos requerendo testes adicionais nomeadamente a determinação de anticorpos IgA.

Amostragem

A amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G antitoxina pertússica foi de 3465 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários, residentes nas sete unidades territoriais (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido. A amostra final foi analisada em relação à distribuição por sexo, grupo etário e NUTS II de residência, segundo critérios pré-definidos (Tabelas 4.2.1, 4.2.2 e 4.2.3). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

No total, foram estudados menos 446 indivíduos do que estava planeado, sendo que o desvio em relação à amostra planeada se observou maioritariamente nos grupos etários entre os 2 e os 19 anos e na Região Autónoma da Madeira (Tabelas 4.2.2 e 4.2.3).

A distribuição detalhada da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Tabela 4.2.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1728	1496	-232
Feminino	1737	1523	-214
Total	3465	3019	-446

Tabela 4.2.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	350	204	-146
5 - 9	525	412	-113
10 - 14	406	344	-62
15 - 19	539	431	-108
20 - 29	392	384	-8
30 - 44	294	294	0
45 - 54	448	441	-7
55 +	511	509	-2
Total	3465	3019	-446

Tabela 4.2.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	495	490	-5
Centro	495	477	-18
Lisboa	495	495	0
Alentejo	495	409	-86
Algarve	495	454	-41
RA Madeira	495	240	-255
RA Açores	495	454	-41
Total	3465	3019	-446

Resultados

De acordo com critérios de classificação atrás apresentados, verificou-se que 1,3% (n=31) dos indivíduos estudados teve contacto recente com *Bordetella pertussis* e que em 93,4% (n=2843) não foi evidenciado esse contacto. Em 145 indivíduos (5,3%) foi observado um resultado inconclusivo, não sendo possível concluir quanto à ocorrência de contacto recente com a bactéria (Tabela 4.2.4).

Em relação ao grupo de indivíduos com concentração de anticorpos superior a 100 UI/mL por grupo etário, verificou-se que o maior número de indivíduos com evidência de contacto recente com a bactéria ocorreu nas crianças entre os 2 e os 9 anos e nos adultos a partir dos 20 anos (Tabela 4.2.5 (a) e Figura 4.2.1).

Tabela 4.2.4. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica

Resultado	n	%	IC95%
<40 UI/mL	2843	93,4	[91,8; 94,7]
40 - 100 UI/mL	145	5,3	[4,1; 6,7]
>100 UI/mL	31	1,3	[0,8; 2,3]
Total	3019		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.2.5 (a). Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica e por grupo etário

Grupo etário (anos)	Total								
	<40 UI/mL			40 - 100 UI/mL			>100 UI/mL		
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%
2 - 4	182	89,3	[83,5; 93,2]	18	8,4	[5,0; 13,7]	4	2,3	[0,8; 6,5]
5 - 9	383	92,1	[87,5; 95,1]	22	6,4	[3,7; 10,8]	7	1,5	[0,6; 3,9]
10 - 14	331	96,8	[93,7; 98,4]	10	2,1	[0,9; 4,7]	3	1,1	[0,3; 4,0]
15 - 19	414	95,1	[91,8; 97,2]	17	4,9	[2,8; 8,2]	0	0,0	[0,0; 0,9]
20 - 29	361	92,2	[87,9; 95,1]	18	6,2	[3,7; 10,2]	5	1,6	[0,5; 4,6]
30 - 44	282	95,3	[90,8; 97,7]	8	3,2	[1,4; 7,4]	4	1,4	[0,4; 5,0]
45 - 54	419	94,1	[90,4; 96,4]	19	5,1	[2,9; 8,6]	3	0,9	[0,2; 2,9]
55 +	471	91,9	[88,3; 94,5]	33	6,5	[4,2; 9,8]	5	1,6	[0,6; 4,1]
Total	2843	93,4	[91,8; 94,7]	145	5,3	[4,1; 6,7]	31	1,3	[0,8; 2,3]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

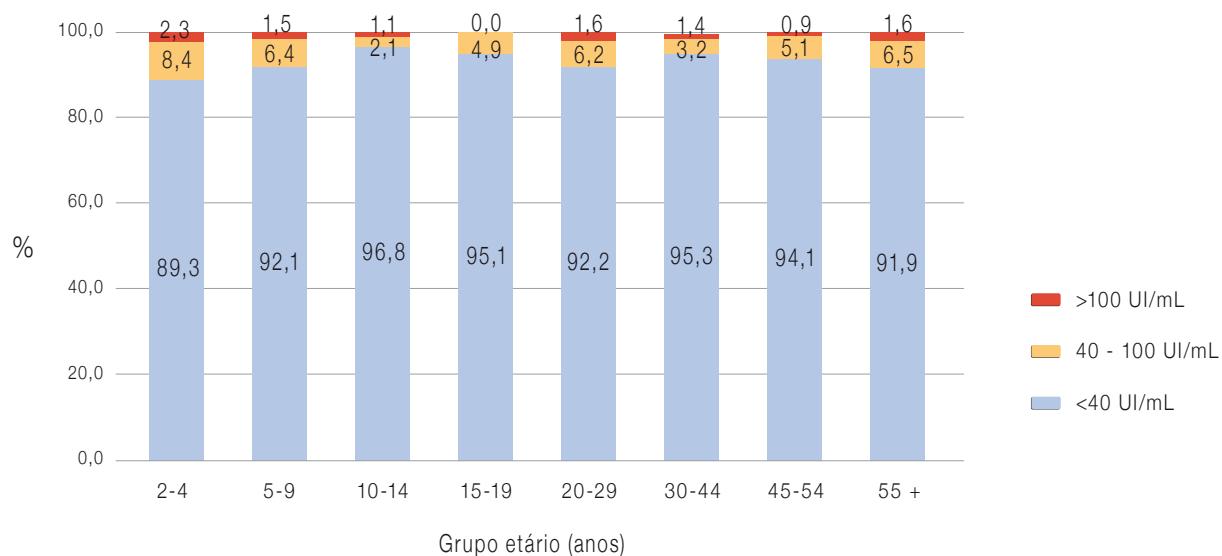


Figura 4.2.1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica e por grupo etário

Em relação à distribuição por sexo do número de indivíduos com concentração de anticorpos superior a 100 UI/mL, verificou-se que o contacto recente com a bactéria ocorreu predominantemente no sexo masculino (Tabela 4.2.5 (b)).

Tabela 4.2.5 (b). Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo																	
	Masculino						Feminino											
	<40 UI/mL		40 - 100 UI/mL		>100 UI/mL		<40 UI/mL		40 - 100 UI/mL		>100 UI/mL							
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%			
2 - 4	97	90,4	[82,2; 95,1]	8	7,9	[3,8; 15,7]	2	1,7	[0,3; 8,0]	85	88,2	[78,7; 93,7]	10	8,9	[4,3; 17,4]	2	3,0	[0,8; 11,2]
5 - 9	190	91,5	[85,4; 95,2]	13	6,6	[3,4; 12,1]	4	2,0	[0,6; 6,6]	193	92,8	[84,5; 96,8]	9	6,2	[2,4; 14,7]	3	1,0	[0,2; 4,9]
10 - 14	165	95,9	[90,2; 98,4]	6	2,1	[0,7; 6,7]	2	1,9	[0,5; 7,7]	166	97,8	[93,6; 99,3]	4	2,1	[0,6; 6,4]	1	0,2	[0,0; 1,1]
15 - 19	194	93,5	[87,7; 96,7]	11	6,5	[3,3; 12,3]	0	0,0	[0,0; 1,8]	220	96,9	[92,1; 98,8]	6	3,1	[1,2; 7,9]	0	0,0	[0,0; 1,6]
20 - 29	172	87,9	[80,1; 92,9]	13	9,8	[5,4; 17,0]	3	2,4	[0,6; 8,5]	189	96,6	[92,1; 98,5]	5	2,6	[1,0; 6,8]	2	0,8	[0,1; 4,7]
30 - 44	142	95,6	[88,1; 98,4]	3	1,8	[0,4; 7,7]	2	2,6	[0,6; 10,4]	140	95,1	[87,8; 98,1]	5	4,6	[1,7; 12,1]	2	0,3	[0,1; 1,4]
45 - 54	205	93,1	[87,1; 96,5]	9	5,1	[2,3; 10,9]	3	1,8	[0,5; 6,0]	214	95,0	[89,5; 97,7]	10	5,0	[2,3; 10,5]	0	0,0	[0,0; 1,6]
55 +	227	89,3	[83,0; 93,4]	22	8,2	[4,8; 13,7]	3	2,5	[0,8; 7,6]	244	94,0	[89,0; 96,8]	11	5,2	[2,6; 10,0]	2	0,8	[0,1; 4,9]
Total	1392	91,9	[89,4; 93,8]	85	6,0	[4,4; 8,0]	19	2,2	[1,2; 4,0]	1451	94,8	[92,6; 96,4]	60	4,6	[3,2; 6,8]	12	0,6	[0,2; 1,6]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

No entanto, a interpretação destes resultados deve ser feita com prudência, tendo em atenção os intervalos de confiança apresentados e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Discussão

Os resultados mostram que a proporção de indivíduos com concentrações de anticorpos antitoxina pertússica superior a 100 UI/mL foi baixa em todos os grupos etários. Contudo, as crianças entre os 2 e os 9 anos e os adultos (com idade entre os 20 e os 29 anos e igual ou superior a 55 anos) apresentam proporções mais elevadas. No primeiro grupo, a concentração elevada de IgG antitoxina pertússica pode ser atribuída à vacinação contra a tosse convulsa, em que a quarta dose é administrada aos 18 meses e a quinta aos 5-6 anos. Todavia, nos adultos, a elevada concentração de IgG antitoxina pertússica só pode ser devida a uma infeção recente, a qual, neste grupo, está descrita como assintomática ou ligeiramente sintomática.¹² Nos países com elevadas coberturas vacinais, em que se tem verificado o reaparecimento da tosse convulsa, a infeção em adultos tem sido considerada relevante pela possibilidade de transmissão aos grupos etários mais jovens.¹² O facto de que, nem a doença, nem a vacinação conferirem imunidade duradoura deu origem a alterações dos programas de vacinação de vários países, incluindo Portugal, de forma a reduzir o risco de tosse convulsa nos grupos etários mais jovens (recém-nascidos e crianças com esquema vacinal incompleto).^{13,14}

Referências:

1. Edwards KM, Decker MD. 23 - Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 447-92.
2. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series: Module 4: Pertussis - Update 2009. Geneva: WHO; 2010.
3. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis.* 1996 Nov;174 Suppl 3:S259-63.
4. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Aug 26;111(34):12283-7.
5. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2006. Lisboa: DGS; 2005.
6. Cabral C, Pita JR. 3 - Cinquenta anos do programa nacional de vacinação em Portugal (1965-2015). In: Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Catálogo. Coimbra: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia; 2015.
7. Gomes MC. História da Vacinação. Disponível em: <http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/historia/index.html#5> (acedido em 20/01/2017).
8. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2017.
9. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014, Vol. I. Lisboa: DGS; 2015.
10. Direção-Geral da Saúde. Avaliação PNV 2015, Boletim de Vacinação nº 10. Lisboa: DGS; 2016.
11. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 May;24(5 Suppl):S25-34.
12. Pebody RG, Gay NJ, Giammanco A, Baron S, Schellekens J, Tischer A, et al. The seroepidemiology of Bordetella pertussis infection in Western Europe. *Epidemiol Infect.* 2005 Feb;133(1):159-71.
13. Barkoff AM, Grondahl-Yli-Hannuksela K, He Q. Sero-prevalence studies of pertussis: what have we learned from different immunized populations. *Pathog Dis.* 2015 Oct;73(7).

4.3. *Clostridium tetani*

Coordenação: Sofia Soeiro

Colaboradores: Carla Rio, Maria Paula E. Santo, Isabel Costa e Gabriela Vasconcelos

Introdução

Clostridium tetani (*C. tetani*), o agente etiológico responsável pelo tétano, é um bacilo gram positivo, esporulado, sem cápsula e anaeróbio estrito. Encontra-se no solo, onde pode persistir durante meses a anos. Com menos frequência, pode estar presente no trato intestinal humano e de outros animais.¹

O período de incubação do tétano varia de 3 a 21 dias após a inoculação dos esporos. As manifestações clínicas caracterizam-se por espasmos musculares, câibras e convulsões.²

C. tetani produz duas exotoxinas, a tetanolisina e a tetanoespasmina. Esta última, é uma neurotoxina, referida muitas vezes como sendo a toxina do tétano.¹ A tetanoespasmina é um polipéptido constituído por uma cadeia leve e uma pesada. Quando inativada com formaldeído dá origem ao toxoide, que é usado como vacina monovalente ou combinada (DTP – difteria, tétano e pertussis, DT – difteria e tétano, Td – tétano e difteria em dose reduzida e outras). O toxoide induz a formação de anticorpos específicos (antitoxinas) que têm um papel importante na proteção contra a doença.

As antitoxinas pertencem à classe das IgG e passam através da placenta para o feto, conferindo-lhe proteção neonatal.³

A imunidade contra a toxina tetânica é apenas induzida por vacinação pelo que, a presença de anticorpos contra o tétano é aceite como um indicador de cobertura vacinal, uma vez que, os sobreviventes de um caso clínico não ficam protegidos contra posteriores infeções, devendo por isso ser vacinados.³

Em Portugal, a vacina contra o tétano tornou-se obrigatória em determinadas circunstâncias em 1962, sendo introduzida pela primeira vez no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1966. O esquema vacinal contra o tétano tem sido feito segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade, 2ª dose aos 4 meses, 3ª dose aos 6 meses, 4ª dose aos 18 meses, 5ª dose aos 5-6 anos, 6ª dose aos 10-13 anos e reforços de 10 em 10 anos.⁴⁻⁶

Em janeiro de 2017, entrou em vigor um novo Programa Nacional de Vacinação - PNV 2017, com um novo esquema vacinal, em função da idade e do estado vacinal anterior. Os reforços da vacina contra o tétano e difteria em adolescentes e adultos, ao longo da vida, foram alterados: a primeira dose aos 10 anos de idade, continuação com reforços aos 25, 45, 65 anos de idade, e posteriormente, de 10 em 10 anos.⁷

Apesar do decréscimo desta doença de declaração obrigatória, ainda continuam a registar-se casos em Portugal. No período compreendido entre 2011 e 2015, foram declarados 7 casos à Direção-Geral da Saúde, ocorridos na Região Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Região Autónoma dos Açores. Os casos declarados são todos referentes a indivíduos com idade superior a 65 anos. Durante este período não foi notificado nenhum caso de tétano neonatal.⁸⁻¹⁰ Estes resultados indicam que a vacinação tem sido bem sucedida uma vez que, como referido, a infeção não confere imunidade.

Metodologia laboratorial

Existem vários métodos para detetar anticorpos IgG anti-toxoide tetânico em soro humano, sendo a ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) o mais comum.²

Neste estudo utilizou-se a ELISA quantitativa, Tetanus IgG ELISA, *Sekisui Virotech* GmbH. A concentração de anticorpos é expressa em UI/mL, tendo por base o padrão da OMS.

De acordo com as recomendações do fabricante, consideram-se imunes os indivíduos que apresentam uma concentração de anticorpos igual ou superior a 0,11 UI/mL.

As amostras com resultado inconclusivo (concentração de anticorpos entre 0,01 e 0,10 UI/mL) foram repetidas para confirmação.

Amostragem

Para realizar este estudo foi planeada uma amostra com 3409 indivíduos residentes em Portugal, tendo sido efetivamente estudados 3103 indivíduos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 1545 pertenciam ao sexo masculino (Tabela 4.3.1).

Tabela 4.3.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1700	1545	-155
Feminino	1709	1558	-151
Total	3409	3103	-306

A amostra foi distribuída por grupo etário e NUTS II segundo critérios previamente definidos. No grupo etário dos 2-4 anos foi estudada apenas 55% (244/441) da amostra planeada. No grupo etário dos 5-9 anos a amostra estudada foi aumentada de forma a obter uma maior representatividade neste grupo etário (Tabela 4.3.2). Na Região Autónoma da Madeira apenas foi estudada 49% (239/487) da amostra planeada (Tabela 4.3.3).

Tabela 4.3.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	441	244	-197
5 - 9	441	495	54
10 - 14	441	367	-74
15 - 19	441	372	-69
20 - 29	441	424	-17
30 - 44	441	439	-2
45 - 54	273	273	0
55 +	490	489	-1
Total	3409	3103	-306

Tabela 4.3.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	487	508	21
Centro	487	487	0
Lisboa	487	561	74
Alentejo	487	406	-81
Algarve	487	455	-32
RA Madeira	487	239	-248
RA Açores	487	447	-40
Total	3409	3103	-306

A distribuição da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 3103 indivíduos estudados, 3051 (98,4%) apresentaram imunidade (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) contra o tétano e 52 (1,6%) possuíam anticorpos para a toxina do tétano, embora com valores de concentração insuficientes para garantir imunidade (Tabelas 4.3.4 e 4.3.5).

Tabela 4.3.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos IgG para a toxina do tétano

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	0	0,0	[0,0; 0,1]
Inconclusivo	52	1,6	[1,0; 2,6]
Positivo	3051	98,4	[97,4; 99,0]
Total	3103		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.3.5. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano

Resultado	Concentração de anticorpos (UI/mL)	n	%	IC95%
Negativo	<0,01	0	0,0	[0,0; 0,1]
Inconclusivo	0,01 - 0,10	52	1,6	[1,0; 2,6]
Positivo	0,11 - 0,50	392	9,6	[8,0; 11,4]
	0,51 - 1,00	424	10,5	[9,0; 12,3]
	1,01 - 5,00	2120	73,0	[70,4; 75,5]
	>5,00	115	5,3	[4,1; 6,9]
Total		3103		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A percentagem de indivíduos com nível de anticorpos protetor (IgG $\geq 0,11$ UI/mL) foi elevada em ambos os sexos, sendo ligeiramente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino (Tabela 4.3.6).

Os grupos etários dos 20-29 em ambos os sexos, 15-19 do sexo masculino e 45-54 do sexo feminino apresentam 100% de imunidade para a toxina do tétano.

Nos grupos etários 2-4, 5-9 e 55+, a percentagem de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a toxina do tétano variou entre os 93% e os 97%, como pode ser observado na Tabela 4.3.6 e na Figura 4.3.1. Nos restantes grupos etários, a proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor situou-se entre 99% e 100%.

Tabela 4.3.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário e sexo

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NUTS I	2 - 4	128	94,7	[87,8; 97,8]	116	91,2	[83,0; 95,7]	244	93,0	[88,2; 96,0]
	5 - 9	251	97,7	[94,2; 99,1]	244	97,2	[93,0; 98,9]	495	97,4	[95,1; 98,7]
	10 - 14	185	99,9	[99,4; 100,0]	182	99,4	[95,6; 99,9]	367	99,6	[98,0; 99,9]
	15 - 19	181	100,0	[98,0; 100,0]	191	99,8	[98,2; 100,0]	372	99,9	[99,1; 100,0]
	20 - 29	203	100,0	[98,2; 100,0]	221	100,0	[98,3; 100,0]	424	100,0	[99,1; 100,0]
	30 - 44	217	99,9	[99,4; 100,0]	222	99,9	[99,4; 100,0]	439	99,9	[99,7; 100,0]
	45 - 54	136	99,6	[98,3; 99,9]	137	100,0	[97,3; 100,0]	273	99,8	[99,2; 100,0]
	55 +	244	98,8	[95,6; 99,7]	245	94,4	[89,2; 97,2]	489	96,4	[93,3; 98,0]
	Total	1545	99,3	[98,5; 99,7]	1558	97,5	[95,7; 98,6]	3103	98,4	[97,4; 99,0]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

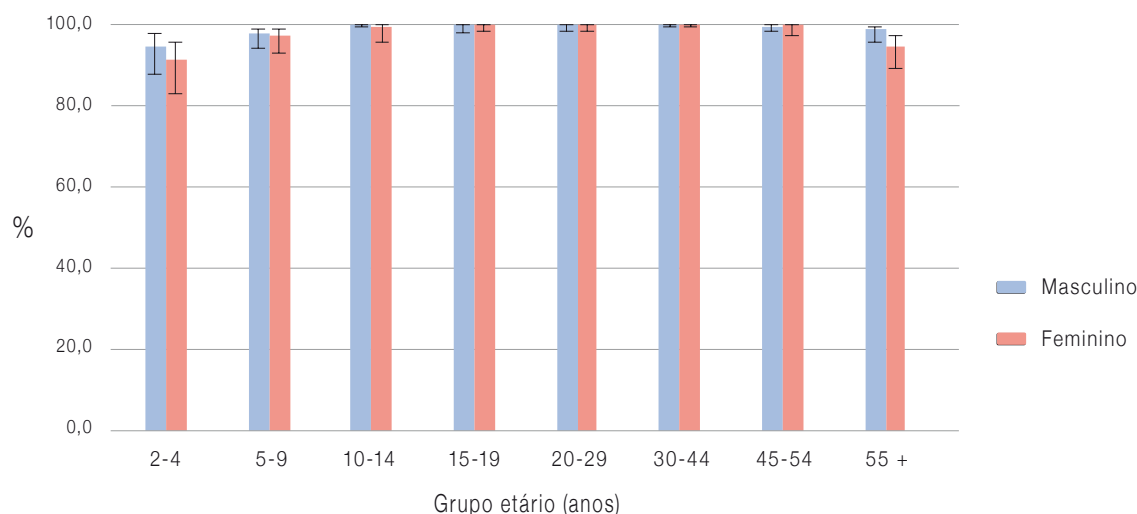


Figura 4.3.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário e sexo

Analisando a concentração de anticorpos por grupo etário (Tabela 4.3.7), verificou-se que apenas 1,6% dos indivíduos possuíam concentrações de anticorpos inferiores a 0,11 UI/mL, nomeadamente nos grupos etários 2-4, 5-9 e 55+. Nos grupos etários dos 20 aos 54 anos, verificou-se uma percentagem elevada de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG para a toxina do tétano entre 1,01 e 5,00 UI/mL (Tabela 4.3.7 e Figura 4.3.2).

Tabela 4.3.7. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário

Grupo etário (anos)	<0,01	0,01 - 0,10	0,11 - 0,50	0,51 - 1,00	1,01 - 5,00	>5,00
	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %
2 - 4	0,0	7,0	42,2	29,5	20,9	0,4
5 - 9	0,0	2,6	27,6	18,0	50,7	1,2
10 - 14	0,0	0,4	10,4	14,2	72,5	2,6
15 - 19	0,0	0,1	7,9	19,5	71,5	1,1
20 - 29	0,0	0,0	1,6	9,3	84,7	4,4
30 - 44	0,0	0,1	2,7	6,5	82,0	8,7
45 - 54	0,0	0,2	2,4	5,2	88,4	3,8
55 +	0,0	3,6	14,8	11,4	64,2	6,1
Total	0,0	1,6	9,6	10,5	73,0	5,3

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

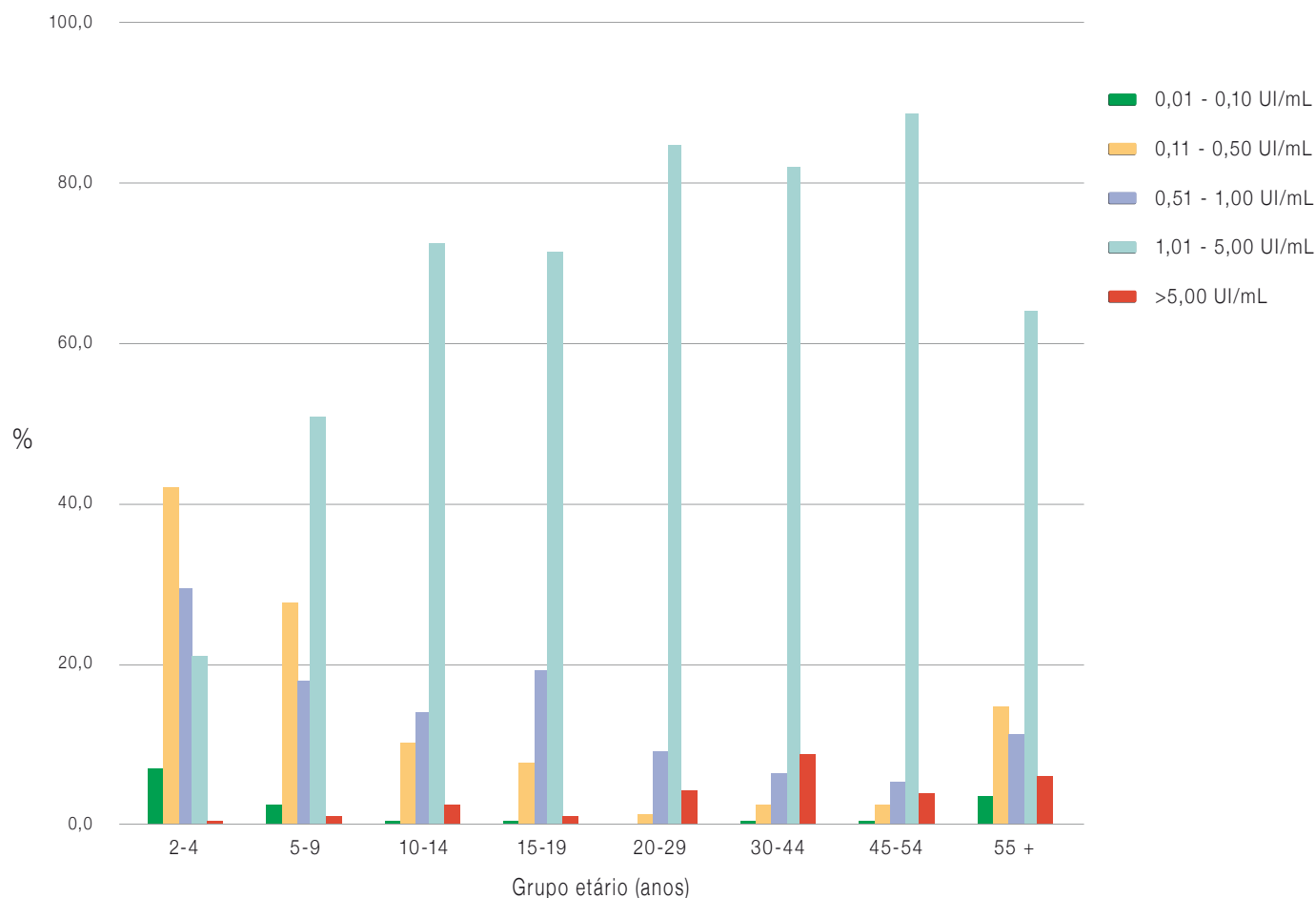


Figura 4.3.2. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário

No total estudado, a percentagem de indivíduos que mostraram ter nível de anticorpos protetor contra a toxina do tétano foi de 98,4%, sendo a Região de Lisboa a que apresentou menor valor (97,1%), como pode ser observado no Tabela 4.3.8, devendo ter-se em atenção os respetivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Tabela 4.3.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,11$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			Total		
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NORTE	2 - 4	23	91,3	[71,1; 97,8]	23	87,0	[66,4; 95,7]	46	89,2	[76,5; 95,4]
	5 - 9	57	96,5	[87,0; 99,1]	44	93,2	[80,9; 97,8]	101	94,9	[88,2; 97,9]
	10 - 14	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	15 - 19	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	20 - 29	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	30 - 44	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	45 - 54	20	100,0	[83,2; 100,0]	19	100,0	[82,4; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	35	100,0	[90,0; 100,0]	35	97,1	[82,3; 99,6]	70	98,4	[89,5; 99,8]
	Total	260	99,6	[98,9; 99,9]	248	98,4	[94,5; 99,6]	508	99,0	[97,1; 99,6]
CENTRO	2 - 4	19	100,0	[82,4; 100,0]	13	92,3	[60,9; 98,9]	32	96,2	[77,7; 99,5]
	5 - 9	45	97,8	[85,8; 99,7]	51	100,0	[93,0; 100,0]	96	98,9	[92,4; 99,8]
	10 - 14	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	98,5	[90,0; 99,8]
	15 - 19	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	20 - 29	29	100,0	[88,1; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	61	100,0	[94,1; 100,0]
	30 - 44	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	45 - 54	19	100,0	[82,4; 100,0]	20	100,0	[83,2; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	35	100,0	[90,0; 100,0]	35	97,1	[82,3; 99,6]	70	98,4	[89,5; 99,8]
	Total	240	99,9	[99,3; 100,0]	247	98,6	[93,3; 99,7]	487	99,2	[96,5; 99,8]
LISBOA	2 - 4	46	93,5	[81,6; 97,9]	43	93,0	[80,5; 97,7]	89	93,3	[85,8; 96,9]
	5 - 9	54	98,1	[88,0; 99,7]	57	100,0	[93,7; 100,0]	111	99,1	[93,6; 99,9]
	10 - 14	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	15 - 19	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	20 - 29	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	30 - 44	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	45 - 54	19	100,0	[82,4; 100,0]	20	100,0	[83,2; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	35	97,1	[82,3; 99,6]	35	88,6	[73,2; 95,6]	70	92,3	[82,7; 96,7]
	Total	280	98,8	[94,9; 99,7]	281	95,6	[89,4; 98,3]	561	97,1	[93,7; 98,7]
ALENTEJO	2 - 4	12	100,0	[73,5; 100,0]	10	90,0	[53,2; 98,6]	22	95,2	[72,6; 99,3]
	5 - 9	26	100,0	[86,8; 100,0]	27	92,6	[84,7; 98,1]	53	96,4	[86,6; 99,1]
	10 - 14	24	100,0	[85,8; 100,0]	25	100,0	[86,3; 100,0]	49	100,0	[92,7; 100,0]
	15 - 19	25	100,0	[86,3; 100,0]	26	96,2	[77,2; 99,5]	51	98,1	[87,8; 99,7]
	20 - 29	27	100,0	[87,2; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	59	100,0	[93,9; 100,0]
	30 - 44	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	45 - 54	19	100,0	[82,4; 100,0]	20	100,0	[83,2; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	35	97,1	[82,3; 99,6]	35	97,1	[82,3; 99,6]	70	97,1	[89,2; 99,3]
	Total	199	99,0	[93,1; 99,9]	207	98,1	[93,4; 99,5]	406	98,5	[95,8; 99,5]
ALGARVE	2 - 4	20	95,0	[71,8; 99,3]	9	100,0	[66,4; 100,0]	29	97,4	[83,7; 99,6]
	5 - 9	32	100,0	[89,1; 100,0]	33	100,0	[89,4; 100,0]	69	100,0	[94,8; 100,0]
	10 - 14	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	15 - 19	28	100,0	[87,7; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	59	100,0	[93,9; 100,0]
	20 - 29	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	30 - 44	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	45 - 54	20	90,0	[67,6; 97,5]	19	100,0	[82,4; 100,0]	39	95,2	[82,7; 98,8]
	55 +	35	100,0	[90,0; 100,0]	35	91,4	[76,5; 97,2]	70	95,3	[86,5; 98,5]
	Total	229	98,4	[94,6; 99,6]	222	96,9	[90,9; 99,0]	455	97,6	[94,5; 99,0]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	100,0	[2,5; 100,0]	1	100,0	[2,5; 100,0]
	10 - 14	4	100,0	[39,8; 100,0]	3	100,0	[29,2; 100,0]	7	100,0	[59,0; 100,0]
	15 - 19	4	100,0	[39,8; 100,0]	6	100,0	[54,1; 100,0]	10	100,0	[69,2; 100,0]
	20 - 29	21	100,0	[83,9; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	52	100,0	[93,2; 100,0]
	30 - 44	30	100,0	[88,4; 100,0]	31	96,8	[80,3; 99,5]	61	98,3	[89,2; 99,8]
	45 - 54	19	100,0	[82,4; 100,0]	20	100,0	[83,2; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	34	94,1	[79,3; 98,5]	35	91,4	[76,5; 98,7]	69	92,5	[83,0; 96,9]
	Total	112	98,5	[94,0; 99,6]	127	96,5	[90,0; 98,7]	239	97,4	[94,2; 98,8]
RA AÇORES	2 - 4	8	100,0	[63,1; 100,0]	18	100,0	[81,5; 100,0]	26	100,0	[86,8; 100,0]
	5 - 9	37	97,3	[83,1; 99,6]	27	96,3	[77,9; 99,5]	64	96,8	[88,0; 99,2]
	10 - 14	32	96,9	[80,9; 99,6]	27	100,0	[87,2; 100,0]	59	98,4	[89,5; 99,8]
	15 - 19	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	20 - 29	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	30 - 44	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,4	[89,4; 99,8]
	45 - 54	20	100,0	[83,2; 100,0]	19	100,0	[82,4; 100,0]	39	100,0	[91,0; 100,0]
	55 +	35	97,1	[82,3; 99,6]	35	94,3	[79,8; 98,6]	70	95,6	[87,1; 98,6]
	Total	225	98,2	[94,4; 99,4]	222	98,2	[94,0; 99,5]	447	98,2	[95,9; 99,2]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Discussão

Dos 3103 indivíduos estudados, 98,4% mostraram ter nível de anticorpos protetor contra a toxina do tétano.

A proporção encontrada revelou-se superior às observadas nos Inquéritos Serológicos Nacionais anteriores, 77,7% em 1979-1980, 86,9% em 2001-2002, considerando o limite de proteção de 0,11 UI/mL aceite atualmente.¹¹ A comparação dos resultados dos diferentes estudos revela ainda um aumento temporal na proporção de indivíduos imunes para o tétano, evidenciando o impacto crescente da vacinação ao abrigo do PNV.

Contudo, no presente estudo verificou-se que nos grupos etários dos 2-4 anos e dos 5-9 anos, a percentagem de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a toxina do tétano foi de 93,0% e 97,4%, respetivamente. Constatou-se que nos grupos etários mencionados, 7,0% e 2,6% das crianças, respetivamente, possuem anticorpos para a toxina do tétano abaixo do valor de concentração considerado protetor. Estes resultados sugerem que as crianças foram vacinadas, uma vez que foram detetados anticorpos, no entanto a vacinação não induziu o desenvolvimento de anticorpos em nível que confira proteção.

Quando comparados com os resultados obtidos no ISN 2001-2002, 100,0% no grupo etário dos 2-4 anos e 98,5% no grupo etário dos 5-9 anos¹¹, constatou-se um decréscimo na percentagem de crianças com nível de anticorpos protetor. A interpretação desta variação deverá ter em conta as alterações que foram introduzidas ao PNV no período que mediou os dois inquéritos serológicos.

Os estudos para avaliar a prevalência de anticorpos contra a toxina tetânica em crianças são raros e a variação, entre países, na cobertura e calendário dos esquemas vacinais, dificulta as análises comparativas. Um estudo realizado recentemente na Polónia, em 324 crianças saudáveis e vacinadas contra o tétano, mostrou que 90,7% das crianças com idades compreendidas entre os 18 meses e os 4 anos, apresentavam anticorpos contra a toxina tetânica em nível protetor.¹² Noutro estudo, realizado na Áustria, observou-se que em 326 de 338 crianças (96,4%) entre os 4 e os 8 anos, foram detetados anticorpos contra a toxina tetânica em concentração compatível com proteção.¹³ Estas proporções são inferiores às encontradas no presente estudo, no entanto, a comparabilidade é limitada pelas diferenças no desenho dos grupos etários.

Nos restantes grupos etários com idades até aos 54 anos, observou-se que a proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor situou-se entre 99% e 100%. A partir dos 55 anos, a proporção de indivíduos protegidos mostrou-se inferior, verificando-se que 96,4% dos indivíduos apresentavam imunidade. Estes resultados estão de acordo com a incidência da doença estimada através da notificação no âmbito do sistema de doenças de declaração obrigatória (DDO), em que os casos declarados nos últimos anos se verificaram apenas em indivíduos com mais de 65 anos (7 casos notificados entre 2011 e 2015).^{8,9} Por outro lado, a vacina foi incluída no PNV em 1966, pelo que, as pessoas com idade inferior a 50 anos já terão beneficiado da vacinação na infância.

No ISN 2001-2002, verificou-se que a partir dos 40 anos a proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetores contra a toxina do tétano era ligeiramente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino. Esta diferença

foi essencialmente justificada pela maior oportunidade de vacinação que se verificava no sexo masculino, não só durante o cumprimento do serviço militar, como também pela maior probabilidade de situações de trauma físico no sexo masculino. Atualmente, esta diferença é ainda observada no grupo etário dos 55+ e que corresponde aos grupos etários acima dos 40 anos no estudo anterior.¹¹ Os resultados obtidos, por sexo, estão também de acordo com o número de casos de tétano notificados já que, desde 2009, registaram-se mais casos em mulheres do que em homens.⁸⁻¹⁰

O recrutamento para o ISN 2015-2016 incluiu pela primeira vez os residentes das Regiões Autónomas. A percentagem de indivíduos imunes para o tétano em Portugal Continental e nas Regiões Autónomas mostrou-se semelhante.

A nível global, os resultados obtidos no presente estudo evidenciaram uma elevada prevalência de indivíduos protegidos para o tétano na população residente no país, superior à encontrada nos Inquéritos Serológicos anteriores. No entanto, importa conhecer as razões subjacentes aos resultados observados para as crianças entre os 2 e 9 anos que, embora vacinadas, não apresentaram anticorpos em nível protetor.

Referências:

- Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. 33 - Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 746-72.
- World Health Organization. WHO position paper on Tetanus vaccines - February 2017. Weekly Epidemiological Record. No 6, 2017 Feb 10; 92:53-76.
- World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series: Module 3: Tetanus – Update 2006. Geneva: WHO; 2007.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2000.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas nº 10. Lisboa: DGS; 2006.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2012. Lisboa: DGS; 2011.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2017. Lisboa: DGS; 2016.
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014. Lisboa: DGS; 2015.
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015. Lisboa: DGS; 2016.
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2009-2012. Lisboa: DGS; 2014.
- Matos R, Rocha MA. *Clostridium tetani*. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 59-68.
- Gowin E, Wysocki J, Kaluzna E, Swiatek-Koscielna B, Wysocka-Leszczynska J, Michalak M, et al. Does vaccination ensure protection? Assessing diphtheria and tetanus antibody levels in a population of healthy children: A cross-sectional study. Medicine. 2016;95:49.
- Paulke-Korinek M, Fischmeister G, Grac A, Rendi-Wagner P, Kundi M, Mohsenzadeh-Rabbani A, et al. Persistence of antibodies in 4-8 year old Austrian children after vaccination with hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib and MMR vaccines. Vaccine. 2011;29:5130-6.

4.4. *Corynebacterium diphtheriae*

Coordenação: Sofia Soeiro

Colaboradores: Carla Rio, Maria Paula E. Santo, Isabel Costa, Gabriela Vasconcelos e Paula Bajanca-Lavado

Introdução

A difteria é uma doença bacteriana na qual as principais manifestações clínicas resultam da ação de uma proteína extracelular (exotoxina) produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*.¹ Esta bactéria é um bacilo gram positivo, pleomórfico, não esporulado, aeróbio facultativo e sem mobilidade. Este microrganismo, não possui poder de invasão, ficando a sua presença circunscrita às camadas superficiais da mucosa respiratória e da pele.

O período de incubação da difteria varia entre 1 a 5 dias.² O homem é o único hospedeiro natural do *C. diphtheriae*. Este é transmitido principalmente através de aerossóis ou por contacto direto, sendo bastante frequente a colonização da orofaringe e da pele de portadores assintomáticos.³

As complicações mais graves desta doença podem causar a morte e incluem obstrução da via aérea (pela formação de membrana na garganta), falência cardíaca e renal, paralisia dos músculos da deglutição e pneumonia. Estas estão associadas principalmente à exotoxina produzida, uma proteína composta por dois fragmentos e codificada pelo gene *tox*, o qual é introduzido na bactéria por um bacteriófago lisogénico.³

A toxina diftérica é um polipéptido que pode ser inativada com formaldeído ou pelo calor, dando origem ao toxoide que é usado como vacina monovalente ou administrada em conjunto com as vacinas do tétano e da tosse convulsa (DTP – difteria, tétano e pertussis, DT – difteria e tétano, Td – tétano e difteria em dose reduzida e outras). A toxina induz a formação de anticorpos específicos (antitoxinas) que têm um papel importante na proteção contra a doença. As antitoxinas pertencem à classe das imunoglobulinas G (IgG) e passam através da placenta para o feto, conferindo imunidade passiva ao recém-nascido durante os primeiros meses de vida.¹

Em Portugal, a vacina diftérica surgiu pela primeira vez na década de quarenta, tornou-se obrigatória em determinadas circunstâncias em 1962, sendo introduzida pela primeira vez no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1966.

O esquema vacinal contra a difteria tem sido feito segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade, 2ª dose aos 4 meses, 3ª dose aos 6 meses, 4ª dose aos 18 meses, 5ª dose aos 5-6 anos, uma dose reduzida de reforço aos 10-13 anos e, desde 2001, reforços (dose reduzida) de 10 em 10 anos.⁴⁻⁶

Em janeiro de 2017, entrou em vigor um novo Programa Nacional de Vacinação – PNV 2017, com um novo esquema vacinal, em função da idade e do estado vacinal anterior. Os reforços da vacina contra o tétano e difteria em adolescentes e adultos, ao longo da vida, foram alterados: a primeira dose aos 10 anos de idade, continuação com reforços aos 25, 45, 65 anos de idade, e posteriormente, de 10 em 10 anos.⁷

Esta doença é de declaração obrigatória, não havendo casos declarados desde 1993 (1 caso em 1989 e 3 em 1992), o que nos demonstra a eficácia da vacinação.⁸

Na Europa, segundo dados do ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), foram reportados em 2014, 38 casos de difteria, sendo 35 confirmados laboratorialmente para *C. diphtheria* (n=22) e *C. ulcerans* (n=13).⁹

A manutenção de uma cobertura vacinal elevada associada a uma boa capacidade de diagnóstico e à implementação de uma rede de vigilância epidemiológica são fatores determinantes para evitar a ocorrência de casos de difteria em Portugal.

Metodologia laboratorial

Existem vários métodos para detetar anticorpos IgG anti-toxoide diftérico em soro humano, sendo a ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) o mais utilizado.¹

Neste estudo utilizou-se a ELISA quantitativa, Diphtheria IgG ELISA, *Sekisui Virotech* GmbH. A concentração de anticorpos é expressa em UI/mL, tendo por base o padrão da OMS.

De acordo com as recomendações do fabricante, consideram-se imunes os indivíduos que apresentam uma concentração de anticorpos igual ou superior a 0,10 UI/mL.

Amostragem

Para realizar este estudo foi planeada uma amostra com 3696 indivíduos residentes em Portugal, tendo sido estudados 3319 indivíduos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 1602 (48,3%) eram do sexo masculino (Tabela 4.4.1).

Tabela 4.4.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1849	1602	-247
Feminino	1847	1717	-130
Total	3696	3319	-377

A amostra foi distribuída por grupo etário e NUTS II segundo critérios previamente definidos (Tabelas 4.4.2 e 4.4.3). No grupo etário dos 2-4 anos foi estudada apenas 72% (171/238) da amostra planeada e 79% (443/560) do grupo etário dos 15-19. No Alentejo foi estudada 88% (463/528) da amostra planeada e na Região Autónoma da Madeira apenas 55% (289/528).

Tabela 4.4.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	238	171	-67
5 - 9	343	295	-48
10 - 14	287	253	-34
15 - 19	560	443	-117
20 - 29	560	506	-54
30 - 44	581	565	-16
45 - 54	574	539	-35
55 +	553	547	-6
Total	3696	3319	-377

Tabela 4.4.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	528	528	0
Centro	528	509	-19
Lisboa	528	528	0
Alentejo	528	463	-65
Algarve	528	489	-39
RA Madeira	528	289	-239
RA Açores	528	513	-15
Total	3696	3319	-377

A distribuição da amostra por grupo etário e por NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 3319 indivíduos estudados, 82,3% mostraram ter imunidade (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a difteria (Tabela 4.4.4).

Tabela 4.4.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos IgG para a toxina da difteria

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	495	17,7	[15,7; 19,9]
Positivo	2824	82,3	[80,1; 84,3]
Total	3319		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Verificou-se que a maioria de indivíduos imunizados possui um título de anticorpos baixo, entre 0,10 e 0,99 UI/mL (Tabela 4.4.5).

Nos grupos etários 5-9 anos e 55+ anos observou-se uma maior percentagem de indivíduos com concentração de anticorpos $\geq 2,0$ UI/mL, 29,9% e 17,5%, respetivamente (Tabela 4.4.6 e Figura 4.4.1). No grupo etário 15-19 anos a percentagem de indivíduos com concentrações $\geq 2,0$ UI/mL foi 3,2%, menor do que nos grupos precedentes. Nos grupos etários seguintes a percentagem de indivíduos com concentração $\geq 2,0$ UI/mL foi reduzida, não sendo superior a 12,2%, exceto nos indivíduos com mais de 55 anos.

Tabela 4.4.5. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria

Resultado	Concentração de anticorpos (UI/mL)	n	%	IC95%
Negativo	<0,10	495	17,7	[15,7; 19,9]
Positivo	0,10 - 0,99	1978	54,7	[52,1; 57,2]
	1,00 - 1,49	272	8,2	[6,9; 9,7]
	1,50 - 1,99	219	7,1	[5,9; 8,6]
	$\geq 2,00$	355	12,3	[10,6; 14,2]
Total		3319		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.4.6. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<0,10	0,10 - 0,99	1,00 - 1,49	1,50 - 1,99	$\geq 2,00$
		UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %	UI/mL %
2 - 4	171	3,0	71,1	11,6	5,9	8,3
5 - 9	295	2,9	37,6	14,1	15,6	29,9
10 - 14	253	2,4	58,1	11,5	11,9	16,2
15 - 19	443	10,5	79,1	4,4	2,7	3,2
20 - 29	506	6,8	66,5	8,4	6,2	12,2
30 - 44	565	17,9	67,3	5,3	4,7	4,8
45 - 54	539	20,1	58,2	8,0	5,5	8,2
55 +	547	26,6	38,2	9,1	8,5	17,5
Total	3319					

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

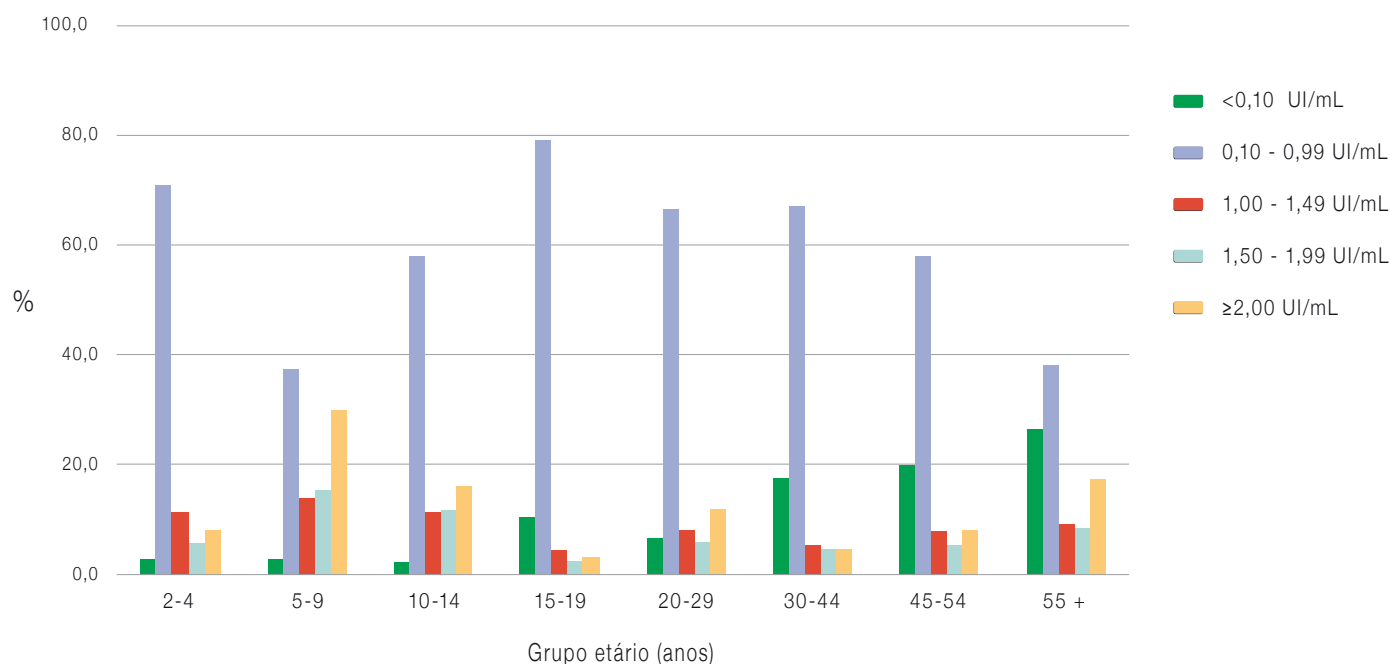


Figura 4.4.1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário

A percentagem dos indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a toxina da difteria foi mais elevada nos grupos etários 2-4, 5-9 e 10-14 anos (superior a 97%) e mais baixa no grupo etário 55+ anos (73,4%) (Tabela 4.4.7 e Figura 4.4.2). Verificou-se que a percentagem de indivíduos com um nível de anticorpos protetor contra a toxina da difteria foi superior nos homens em todos os grupos etários exceto nos grupos etários 5-9 e 20-29 anos. A maior diferença entre sexos observou-se no grupo etário dos 30-44 anos, no qual a percentagem de mulheres imunes foi de 74,2%. Esta diferença tem significado estatístico neste grupo etário e no do 55 e mais anos.

Tabela 4.4.7. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e sexo

	Grupo etário (anos)	Sexo					Total			
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%					
NUTS I	2 - 4	88	98,9	[96,3; 99,7]	83	94,9	[85,7; 98,3]	171	97,0	[92,5; 98,8]
	5 - 9	149	95,6	[89,3; 98,3]	146	98,6	[95,4; 99,6]	295	97,1	[93,9; 98,6]
	10 - 14	125	98,0	[89,4; 99,7]	128	97,0	[91,1; 99,1]	253	97,6	[93,6; 99,1]
	15 - 19	211	91,1	[85,4; 94,7]	232	87,7	[81,5; 92,0]	443	89,5	[85,5; 92,4]
	20 - 29	230	92,5	[87,3; 95,7]	276	93,9	[89,2; 96,6]	506	93,2	[89,9; 95,5]
	30 - 44	273	90,6	[85,4; 94,1]	292	74,2	[66,9; 80,3]	565	82,1	[77,5; 85,9]
	45 - 54	252	83,2	[76,6; 88,2]	287	76,9	[69,8; 82,8]	539	79,9	[75,2; 84,0]
	55 +	274	81,6	[75,2; 86,6]	273	67,1	[59,5; 73,9]	547	73,4	[68,3; 78,0]
	Total	1602	87,8	[85,3; 89,9]	1717	77,4	[73,9; 80,5]	3319	82,3	[80,1; 84,3]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

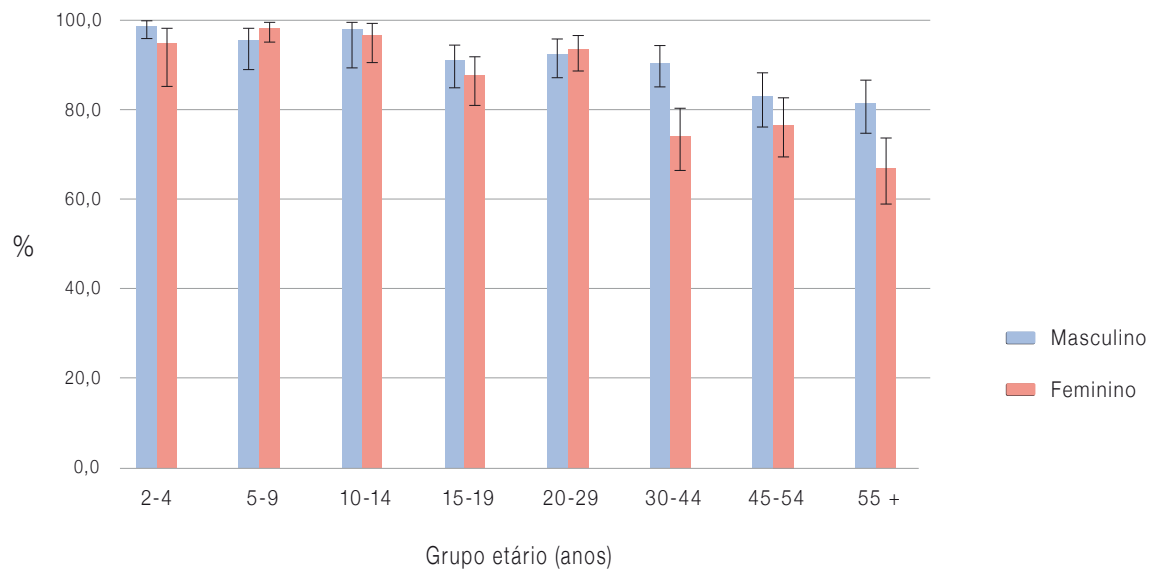


Figura 4.4.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e sexo

A proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a toxina da difteria foi ligeiramente diferente nas várias regiões do País (**Tabela 4.4.8**). As regiões que apresentaram maior percentagem de indivíduos imunes foram o Norte (87,8%), Região Autónoma da Madeira (82,2%) e Alentejo (82,0%), sendo o Algarve a que apresentou a menor percentagem de indivíduos imunes (75,0%). Na análise destes dados, deve ter-se em atenção os respetivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

As diferentes proporções de indivíduos com níveis de anticorpos protetores podem ser também observadas na **Tabela 4.4.9** e na **Figura 4.4.3**, que agrupa os indivíduos em coortes segundo o ano do seu nascimento, de acordo com a história da vacinação em Portugal. Verificou-se que entre a primeira coorte (nascidos antes de 1957) e a última (nascidos ≥ 1976) a percentagem de indivíduos imunes tem vindo a aumentar gradualmente, de 74,8% para 90,7%.

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

Tabela 4.4.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	17	100,0	[80,5; 100,0]	17	94,1	[67,9; 99,2]	34	97,1	[82,3; 99,6]
	5 - 9	25	96,0	[76,4; 99,4]	24	100,0	[85,8; 100,0]	49	98,0	[86,9; 99,7]
	10 - 14	20	95,0	[71,8; 99,3]	21	100,0	[83,9; 100,0]	41	97,4	[84,0; 99,6]
	15 - 19	40	90,0	[76,2; 96,2]	40	87,5	[73,3; 94,7]	80	88,8	[79,8; 94,1]
	20 - 29	40	95,0	[82,1; 98,7]	40	95,0	[82,1; 98,7]	80	95,0	[87,4; 98,1]
	30 - 44	42	90,5	[77,2; 96,4]	41	75,6	[60,3; 86,3]	83	82,7	[72,9; 89,5]
	45 - 54	41	85,4	[71,0; 93,3]	41	75,6	[60,3; 86,3]	82	80,2	[70,1; 87,5]
	55 +	40	90,0	[76,2; 96,2]	39	87,2	[72,7; 94,6]	79	88,4	[79,1; 93,9]
	Total	265	90,8	[85,9; 94,1]	263	85,0	[79,0; 89,6]	528	87,8	[84,0; 90,8]
CENTRO	2 - 4	17	100,0	[80,5; 100,0]	13	84,6	[54,9; 96,1]	30	92,5	[74,5; 98,1]
	5 - 9	24	95,8	[75,6; 99,4]	25	96,0	[76,4; 99,4]	49	95,9	[85,1; 99,0]
	10 - 14	21	100,0	[83,9; 100,0]	20	95,0	[71,8; 99,3]	41	97,6	[84,7; 99,7]
	15 - 19	40	92,5	[79,2; 97,6]	40	85,0	[70,4; 93,1]	80	88,8	[79,9; 94,1]
	20 - 29	29	89,7	[72,4; 96,6]	40	92,5	[79,2; 97,6]	69	91,1	[81,3; 96,0]
	30 - 44	41	92,7	[79,6; 97,6]	42	69,0	[53,7; 81,1]	83	80,5	[70,5; 87,7]
	45 - 54	37	83,8	[68,3; 92,5]	41	75,6	[60,3; 86,3]	78	79,5	[69,2; 87,1]
	55 +	40	85,0	[70,4; 93,1]	39	59,0	[43,2; 73,1]	79	70,4	[59,2; 79,6]
	Total	249	89,0	[83,2; 93,0]	260	71,6	[63,7; 78,4]	509	79,9	[74,8; 84,1]
LISBOA	2 - 4	17	100,0	[80,5; 100,0]	17	100,0	[80,5; 100,0]	34	100,0	[89,7; 100,0]
	5 - 9	25	96,0	[76,4; 99,4]	24	100,0	[85,8; 100,0]	49	98,0	[86,8; 99,7]
	10 - 14	20	100,0	[83,2; 100,0]	21	95,2	[72,8; 99,3]	41	97,7	[85,3; 99,7]
	15 - 19	40	95,0	[82,1; 98,7]	40	90,0	[76,2; 96,2]	80	92,5	[84,3; 96,6]
	20 - 29	40	92,5	[79,2; 97,6]	40	95,0	[82,1; 98,7]	80	93,8	[85,9; 97,4]
	30 - 44	42	92,9	[80,1; 97,7]	41	73,2	[57,7; 84,5]	83	82,6	[72,7; 89,4]
	45 - 54	41	80,5	[65,6; 89,9]	41	82,9	[68,3; 91,6]	82	81,8	[71,9; 88,7]
	55 +	40	75,0	[59,4; 86,0]	39	48,7	[33,6; 64,0]	79	60,0	[48,7; 70,4]
	Total	265	86,5	[80,5; 90,9]	263	71,8	[63,9; 78,5]	528	78,7	[73,6; 83,0]
ALENTEJO	2 - 4	12	91,7	[58,7; 98,8]	10	100,0	[69,2; 100,0]	22	95,7	[74,9; 99,4]
	5 - 9	25	92,0	[73,0; 98,0]	24	91,7	[72,1; 97,9]	49	91,8	[80,2; 96,9]
	10 - 14	20	100,0	[83,2; 100,0]	21	90,5	[68,9; 97,6]	41	95,4	[83,2; 98,8]
	15 - 19	25	88,0	[68,7; 96,1]	26	92,3	[73,9; 98,1]	51	90,1	[78,3; 95,8]
	20 - 29	27	96,3	[77,9; 99,5]	40	92,5	[79,2; 97,6]	67	94,4	[85,8; 98,0]
	30 - 44	36	83,3	[67,5; 92,3]	42	88,1	[74,4; 95,0]	78	85,7	[76,0; 91,9]
	45 - 54	35	88,6	[73,2; 95,6]	41	75,6	[60,3; 86,3]	76	82,0	[71,9; 89,1]
	55 +	40	72,5	[56,8; 84,1]	39	71,8	[55,9; 83,6]	79	72,1	[61,2; 80,9]
	Total	220	83,3	[76,3; 88,6]	243	80,7	[73,2; 86,5]	463	82,0	[77,0; 86,1]
ALGARVE	2 - 4	17	88,2	[63,2; 97,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	26	94,0	[78,6; 98,5]
	5 - 9	25	96,0	[76,4; 99,4]	24	100,0	[85,6; 100,0]	49	98,0	[87,0; 99,7]
	10 - 14	20	95,0	[71,8; 99,3]	21	100,0	[83,9; 100,0]	41	97,4	[83,9; 99,6]
	15 - 19	28	82,1	[63,6; 92,4]	40	87,5	[73,3; 94,7]	68	84,8	[73,7; 91,7]
	20 - 29	33	90,9	[75,3; 97,0]	40	90,0	[76,2; 96,2]	73	90,5	[81,2; 95,4]
	30 - 44	41	85,4	[71,0; 93,3]	42	83,3	[68,9; 91,8]	83	84,3	[74,8; 90,7]
	45 - 54	29	62,1	[43,6; 77,6]	41	63,4	[47,9; 76,6]	70	62,8	[50,8; 73,3]
	55 +	40	62,5	[46,8; 76,0]	39	56,4	[40,7; 70,9]	79	59,2	[48,0; 69,5]
	Total	233	76,3	[69,2; 82,2]	256	73,8	[66,3; 80,2]	489	75,0	[69,9; 79,5]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	100,0	[2,5; 100,0]	1	100,0	[2,5; 100,0]
	10 - 14	4	100,0	[38,9; 100,0]	3	100,0	[29,2; 100,0]	7	100,0	[59,0; 100,0]
	15 - 19	4	75,0	[23,8; 96,7]	6	83,3	[36,8; 97,7]	10	79,0	[43,4; 94,9]
	20 - 29	21	90,5	[68,9; 97,6]	36	91,7	[77,1; 97,3]	57	91,1	[79,6; 96,4]
	30 - 44	30	83,3	[65,7; 92,9]	42	69,0	[53,7; 81,1]	72	76,0	[64,9; 84,5]
	45 - 54	28	85,7	[67,5; 94,5]	41	87,8	[73,8; 94,8]	69	86,8	[76,5; 93,0]
	55 +	34	70,6	[53,4; 83,4]	39	79,5	[64,0; 89,4]	73	76,0	[64,8; 84,4]
	Total	121	82,1	[73,8; 88,1]	168	82,3	[75,1; 87,7]	289	82,2	[77,0; 86,4]
RA AÇORES	2 - 4	8	100,0	[63,1; 100,0]	17	94,1	[67,9; 99,2]	25	97,1	[82,0; 99,6]
	5 - 9	25	92,0	[73,0; 98,0]	24	95,8	[75,6; 99,4]	49	93,9	[82,7; 98,0]
	10 - 14	20	100,0	[83,2; 100,0]	21	100,0	[83,9; 100,0]	41	100,0	[91,4; 100,0]
	15 - 19	34	97,1	[81,8; 99,6]	40	85,0	[70,4; 93,1]	74	91,2	[82,6; 95,8]
	20 - 29	40	80,0	[64,8; 89,7]	40	90,0	[76,2; 96,2]	80	84,9	[75,2; 91,2]
	30 - 44	41	87,8	[73,8; 94,8]	42	61,9	[46,6; 75,2]	83	74,8	[64,4; 83,0]
	45 - 54	41	90,2	[76,7; 96,3]	41	58,5	[43,1; 72,4]	82	74,2	[63,6; 82,5]
	55 +	40	75,0	[59,4; 86,0]	39	69,2	[53,3; 81,6]	79	71,8	[60,8; 80,7]
	Total	249	86,1	[80,6; 90,2]	264	73,9	[67,3; 79,5]	513	79,8	[75,6; 83,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.4.9. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por coortes de nascimento

Coortes de nascimento	N	% Positivos	IC95%
≤ 1956	405	74,8	[68,8; 80,0]
1957-1975	881	77,1	[73,0; 80,7]
≥ 1976	2033	90,7	[88,6; 92,4]
Total	3319	82,3	[80,1; 84,3]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

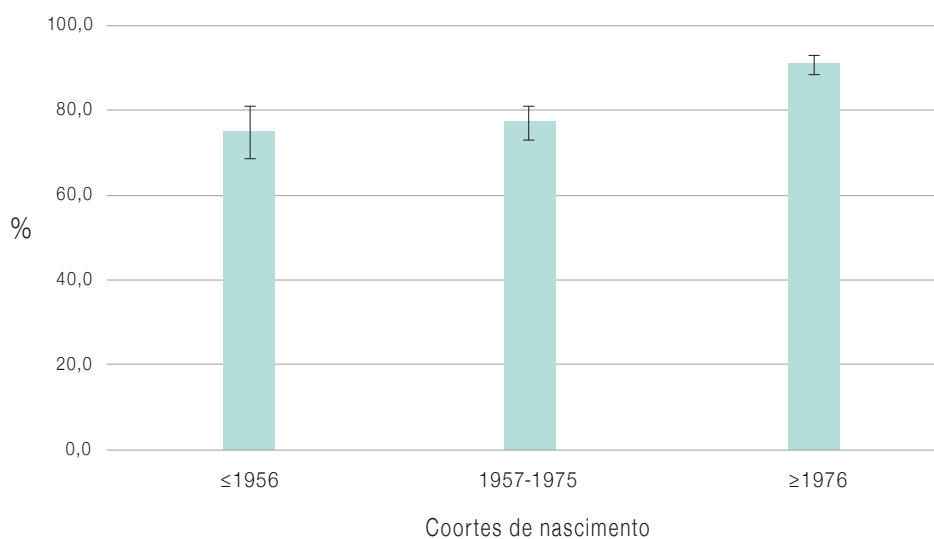


Figura 4.4.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,10$ UI/mL) para a toxina da difteria, por coortes de nascimento

Discussão

Dos 3319 indivíduos estudados, 82,3% mostraram ter imunidade para a difteria. Apesar dos títulos de anticorpos antitoxina diftérica serem suficientes para conferir proteção, verificou-se que a grande maioria de indivíduos imunes possui um título de anticorpos baixo.

As diferenças na dimensão das amostras estudadas e planeadas foram mais evidentes nas regiões Autónoma da Madeira e no Alentejo. Na primeira, verificou-se essencialmente nos grupos etários 2-4, 5-9, 10-14 e 15-19, enquanto no Alentejo o grupo etário 20-29 foi o mais atingido.

Nos grupos etários mais jovens (até aos 14 anos) observou-se que a percentagem de indivíduos com níveis protetores de anticorpos contra a toxina da difteria é elevada ($\geq 97\%$). A partir desse grupo etário, a percentagem de

indivíduos imunes diminuí, atingindo 73,4% no grupo etário 55+ anos. Verificou-se também, que a partir dos 30 anos a percentagem de indivíduos do sexo masculino imunes foi superior comparativamente ao feminino, tendo esta diferença significado estatístico nos grupos etários dos 30 aos 44 anos e no do 55 e mais anos.

Com base no estudo efetuado, observou-se que a percentagem de indivíduos imunes em Portugal Continental e nas Regiões Autónomas é muito semelhante, sendo da ordem dos 80%.

Desde 1993 que não há casos declarados de difteria em Portugal, o que está de acordo com os níveis elevados de imunidade em todos os grupos etários. Sendo assim, verifica-se que a vacinação está a ser efetiva, uma vez que a cobertura vacinal é elevada.

Quando se observa a **Tabela 4.4.6** e a **Figura 4.4.1**, verifica-se que é precisamente nos grupos etários 5-9 e 55+ que os valores da concentração de anticorpos foram mais elevados ($\geq 2,0$ UI/mL). No primeiro caso, poderá justificar-se com o reforço da vacina feito aos 5-9 anos enquanto que no segundo poderá estar relacionado com a substituição em 2000 no PNV da vacina contra o tétano (T) pela vacina combinada contra o tétano e difteria em dose reduzida (Td).

Este facto, torna-se mais perceptível com a análise da **Figura 4.4.3**, que agrupa os indivíduos segundo o ano do seu nascimento. Os indivíduos agrupados na coorte dos que nasceram durante ou depois de 1976, foram vacinados na infância e já não estiveram expostos a surtos de difteria em Portugal, sendo os anticorpos detetados essencialmente devidos à vacinação. Na coorte de nascimento entre 1957 e 1975, a maioria dos indivíduos terão sido vacinados, mas ainda existiam alguns surtos de difteria, pelo que se poderá verificar uma situação mista de indivíduos com anticorpos induzidos pela vacina e indivíduos com anticorpos induzidos pelo contacto com o microrganismo.

Na primeira coorte, a mais velha, também se pode verificar uma situação mista, uma vez que poderão existir indivíduos com anticorpos originados principalmente pela infeção natural e/ou à introdução da vacina combinada Td em 2000, resultando em relação ao 2º ISN no aumento da percentagem de indivíduos imunes (passou de 62,7% para 74,8%).¹⁰

A introdução no PNV, em 2000, do reforço na vacinação de 10 em 10 anos com uma dose reduzida, permitiu aumentar as percentagens de indivíduos imunes nos grupos etários mais velhos, o que está de acordo com a eficácia descrita da vacina contra a difteria.

Desde 1979-1980, data do 1º ISN, que o perfil serológico da população evoluiu para melhor, analisando os dados de então e utilizando o limite de proteção aceite atualmente de 0,10 UI/mL. Nessa altura a suscetibilidade da população (avaliada por parâmetros serológicos) aproximava-se de 82%. Em 2001-2002, data do 2º ISN a suscetibilidade da população era de 35% e atualmente situa-se em 18%.¹⁰

Nas crianças e adolescentes até aos 14 anos a imunidade passou de cerca de 25% no 1º ISN, para 88%, no 2º ISN e atualmente para valores na ordem dos 97%. Nos adultos com mais de 20 anos, passou-se uma situação semelhante, no 1º ISN a imunidade era de 10%, no 2º ISN de 60% e atualmente atingindo valores de cerca de 82%.¹⁰ No nosso país, esta evolução demonstra a eficácia da vacinação contra este microrganismo, refletindo-se no decréscimo da incidência da doença.^{8,11} Estes estudos de seroprevalência, são de extrema importância para avaliar e conhecer a situação no nosso país, confirmando-se o benefício da introdução no PNV em 2000, da nova vacina Td, para o controlo da difteria.

Atualmente, com a elevada migração, é importante evitar casos esporádicos da doença ou surtos, mantendo a elevada cobertura vacinal, associada a uma rápida capacidade de diagnóstico e a uma boa rede de vigilância epidemiológica.

Referências:

1. World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series: Module 2: Diphtheria - Update 2009. Geneva: WHO; 2009.
2. Tiwari TSP, Wharton M. 12 - Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 153-66.
3. Exposto F. Bacilos Gram Positivos não Esporulados. In: Canas Ferreira WF, Sousa JC. Microbiologia, Volume 2. 2000. p. 63-5.
4. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2000.
5. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas nº 10. Lisboa: DGS; 2006.
6. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2012. Lisboa: DGS; 2011.
7. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2017. Lisboa: DGS; 2016.
8. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014. Lisboa : DGS; 2015.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016-Diphtheria. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Diphtheria/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx> (acedido em 02/2017).
10. Matos R, Rocha MA. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 69-80.
11. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 1996-2000. Lisboa: DGS; 2001.

4.5. *Haemophilus influenzae* tipo b

Coordenação: Rita Matos e Paula Bajanca-Lavado

Colaboradores: Laura Almeida, João Santos, Carla Manita e Helena Cortes Martins

Introdução

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*), um microrganismo Gram negativo, polimórfico, imóvel, não esporulado e anaeróbio facultativo, é um agente patogénico, estritamente humano.

Este agente é responsável por infeções invasivas como meningite, septicemia epiglote, celulite, pneumonia, estando estes casos frequentemente associados a crianças com idade inferior a cinco anos. As infeções das mucosas ou do trato respiratório, como sinusite, conjuntivite, otite média, bronquite são consideradas infeções não invasivas.¹⁻³

H. influenzae pode apresentar uma cápsula polissacarídea, classificada em seis tipos antigénica e quimicamente distintos, designados por a, b, c, d, e, f.⁴ Durante a resposta imunitária são produzidos anticorpos para as estruturas mais antigénicas da bactéria: o polissacárido capsular, as proteínas externas de membrana e o lipopolissacárido. Os anticorpos contra o polissacárido capsular conferem proteção e uma grande parte dos adultos apresenta títulos de anticorpos em nível protetor por contacto com o agente.⁵

A presença de cápsula, em especial o serotipo b (Hib), tem sido associada a uma maior virulência, sendo responsável por mais de 90% da doença invasiva por *H. influenzae* antes da introdução da vacina conjugada para o Hib.^{1,2} A implementação desta vacina demonstrou elevada eficácia tanto na redução da infeção como da colonização.⁶⁻⁸

Em Portugal, a vacina está disponível desde 1994 tendo sido incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 2000, com um esquema vacinal de três doses aos dois, quatro e seis meses de idade e uma quarta dose entre os 15 e os 18 meses.^{9,10}

A infeção invasiva por *H. influenzae* é de declaração obrigatória em Portugal desde 1999. O número de casos declarados oscilou entre 24 casos em 1999 e 46 em 2012, não sendo possível observar qualquer tendência no aumento ou diminuição de casos, devido aos diferentes critérios de notificação que têm sido utilizados ao longo dos anos.¹¹

Um relatório do *European Centre for Disease Prevention and Control* de 2014¹² relativo a um total de 29 países e 2799 casos reporta que 82% dos casos de infeção invasiva por *H. influenzae* está associada a estirpes não capsuladas (HiNC). Apenas 6% dos casos foram causados por Hib, 57% dos quais foram infeções em adultos com mais de 25 anos.

Estudos realizados em Portugal demonstram que no período prévio à implementação da vacina no PNV, 61% das estirpes isoladas de infeção invasiva eram Hib e 39% HiNC¹³; no período pós-vacinal a infeção por Hib diminuiu para 13%, e a infeção por HiNC aumentou para 77%. Observou-se ainda que 10% das estirpes eram de serotipo não b (a, d, f).¹⁴

Em crianças, num total de 38 estirpes invasivas isoladas entre 2010 e 2014 identificaram-se 66% HiNC, 24% Hib, e 10% serotipo não b (a, f).¹⁵ Este estudo alerta para o facto de Hib se manter em circulação na população pediátrica, justificando a manutenção do esquema vacinal com início aos dois meses de idade.

No geral, e à semelhança do que sucedeu noutros países, as estirpes HiNC são hoje as principais responsáveis pela doença invasiva por *H. influenzae*.^{1,2,16,17}

Metodologia laboratorial

A avaliação do estado imunitário da população relativamente à infeção por *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) foi efetuada através do estudo do anticorpo IgG anti-Hib. Estas determinações foram efetuadas através de imunoensaio enzimático (ELISA) utilizando o reagente *Immunozyg Hib IgG, Progen*.

As amostras com concentrações de anti-Hib IgG superiores a 1,0 µg/mL foram consideradas positivas indicando imunidade natural ou adquirida pós-vacinação. As amostras com concentração de anticorpos entre 0,2 e 1,0 µg/mL foram consideradas com imunidade insuficiente para conferir proteção (adquirida por contacto prévio ou por vacinação insuficiente). As amostras com concentração de anticorpos inferior a 0,2 µg/mL foram consideradas negativas.

Amostragem

A amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para Hib foi de 2219 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários, com idade inferior a 20 anos e residentes nas sete unidades territoriais de tipo II (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e NUTS II de residência segundo critérios pré-definidos (Tabelas 4.5.1, 4.5.2 e 4.5.3). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Tabela 4.5.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1108	769	-339
Feminino	1111	759	-352
Total	2219	1528	-691

Tabela 4.5.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	574	237	-337
5 - 9	567	430	-137
10 - 14	567	447	-120
15 - 19	511	414	-97
Total	2219	1528	-691

Tabela 4.5.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	317	281	-36
Centro	317	267	-50
Lisboa	317	317	0
Alentejo	317	175	-142
Algarve	317	243	-74
RA Madeira	317	18	-299
RA Açores	317	227	-90
Total	2219	1528	-691

A amostra estudada representou 69% (1528/2219) da amostra planeada, sendo de salientar que a percentagem de indivíduos estudados no grupo etário dos 2 aos 4 anos correspondeu apenas a 41% (237/574) do planeado. No grupo etário dos 15-19 anos conseguiu-se uma taxa de completude superior a 80% (414/511) (**Tabela 4.5.2**).

Relativamente à amostra planeada por NUTS II, verificou-se que nas regiões do Norte, Centro e Lisboa a amostra estudada correspondeu a mais de 80% da amostra planeada. Já para as restantes regiões o mesmo não se verificou, tendo sido estudada entre 55 e 77% da amostra planeada nas regiões do Alentejo, Algarve e Região Autónoma dos Açores. Apenas se conseguiu estudar 6% (18/317) da amostra na Região Autónoma da Madeira (**Tabela 4.5.3**).

A distribuição da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 1528 indivíduos estudados, 81,4% apresentavam níveis de anticorpos protetores para Hib (anticorpos IgG $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$). Entre os que não apresentavam níveis de anticorpos protetores, 97,4% tinham concentrações séricas de anticorpos compatíveis com contacto prévio com o agente ou imunização insuficiente (**Tabelas 4.5.4 e 4.5.5**).

Tabela 4.5.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para *Haemophilus influenzae* tipo b

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	274	18,6	[16,3; 21,1]
Positivo	1254	81,4	[78,9; 83,7]
Total	1528		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.5.5. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para *Haemophilus influenzae* tipo b

Resultado	Concentração de anticorpos (UI/mL)	n	%	IC95%
Negativo	<0,2	7	0,6	[0,3; 1,4]
	0,2 - 1,0	267	18,0	[15,8; 20,5]
Positivo	>1,0	1254	81,4	[78,9; 83,7]
	Total	1528		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Verificou-se que a percentagem de indivíduos com concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL foi superior a 75% em todos os grupos etários, não se tendo observado diferença significativa entre os resultados obtidos para o sexo feminino e masculino. No grupo etário dos 2-4 anos do sexo feminino a percentagem de indivíduos com nível de anticorpos protetor foi superior a 90% (Tabela 4.5.6 e Figura 4.5.1).

Tabela 4.5.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total			
	Masculino			Feminino						
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	
NUTS I	2 - 4	123	84,8	[75,7; 90,9]	114	92,3	[83,8; 96,5]	237	88,5	[82,6; 92,5]
	5 - 9	216	86,8	[80,6; 91,2]	214	85,1	[77,2; 90,6]	430	86,0	[81,2; 89,7]
	10 - 14	229	73,1	[65,5; 79,5]	218	78,9	[71,6; 84,7]	447	75,9	[70,8; 80,4]
	15 - 19	201	81,8	[74,7; 87,3]	213	76,8	[69,1; 83,1]	414	79,4	[74,3; 83,7]
Total	769	81,0	[77,4; 84,1]	759	81,8	[78,1; 85,0]	1528	81,4	[78,9; 83,7]	

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

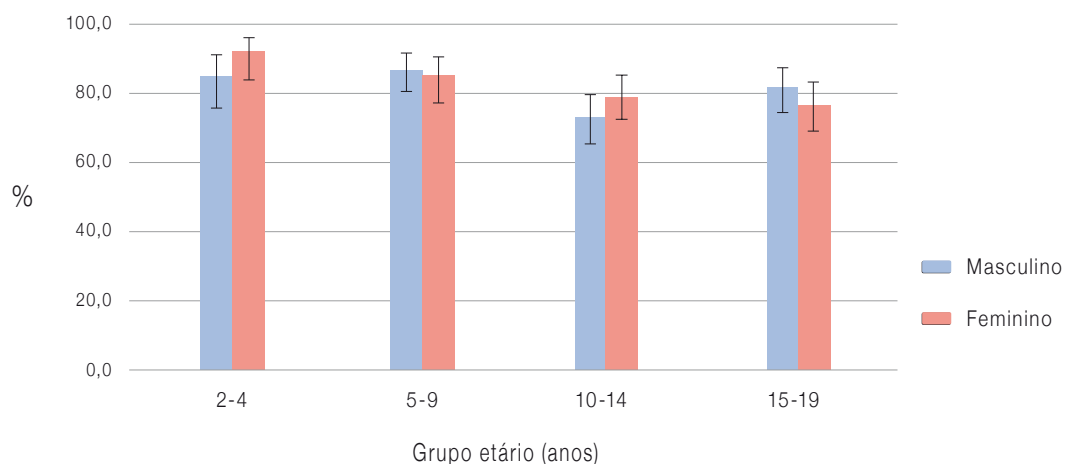


Figura 4.5.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário e sexo

Analisando a percentagem de indivíduos com título de anticorpos inferior a 0,2 µg/mL observou-se que a estimativa pontual foi mais elevada no grupo etário dos 2-4 anos (1,3%), não se verificando diferenças entre sexos (Tabelas 4.5.7 e 4.5.8).

Tabela 4.5.7. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para *Haemophilus influenzae* tipo b e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<0,2 µg/mL	0,2 - 1,0 µg/mL	>1,0 µg/mL
		%	%	%
2 - 4	237	1,3	10,3	88,5
5 - 9	430	0,4	13,6	86,0
10 - 14	447	0,4	23,7	75,9
15 - 19	414	0,6	20,0	79,4
Total	1528	0,6	18,0	81,4

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.5.8. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para *Haemophilus influenzae* tipo b e por sexo

Sexo	N	<0,2 µg/mL	0,2 - 1,0 µg/mL	>1,0 µg/mL
		%	%	%
Masculino	769	0,7	18,3	81,0
Feminino	759	0,5	17,7	81,8
Total	1528	0,6	18,0	81,4

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A percentagem de indivíduos com nível protetor de anticorpos foi mais elevada na região do Alentejo (88,2%), estando as restantes regiões próximas do valor nacional (81,4%), à exceção da Região Autónoma da Madeira, na qual a percentagem de indivíduos imunizados é de 59,0% (Tabela 4.5.9). No entanto, a análise comparativa entre regiões deve ser feita com prudência, tomando particular atenção aos intervalos de confiança apresentados, à distribuição da amostra estudada por grupo etário e às diferenças na estrutura etária da população em cada NUTS II (Tabela 4.5.10).

Tabela 4.5.9. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por NUTS II

NUTS II	N	% Positivos	IC95%
Norte	281	82,8	[77,8; 86,8]
Centro	267	82,0	[76,8; 86,2]
Lisboa	317	79,4	[74,4; 83,6]
Alentejo	175	88,2	[82,5; 92,2]
Algarve	243	82,9	[77,6; 87,1]
RA Madeira	18	59,0	[32,1; 81,4]
RA Açores	227	78,8	[72,9; 83,7]
Total	1528	81,4	[78,9; 83,7]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A análise detalhada da distribuição de resultados positivos por grupo etário, sexo e NUTS II revelou que as percentagens mais elevadas de indivíduos com resultados positivos (mais de 90% dos indivíduos com concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL) se encontravam no grupo etário dos 2-4 anos, nas regiões de Lisboa, Alentejo, Algarve e Região Autónoma dos Açores. No Alentejo, no grupo etário dos 15-19 anos e na região de Lisboa, no grupo etário dos 5-9 anos, as percentagens de indivíduos protegidos foram igualmente elevadas, com 89,9% e 91,4%, respetivamente (Tabela 4.5.10).

Tabela 4.5.10. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG >1,0 µg/mL) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário, sexo e NUTS II

Grupo etário (anos)	Sexo						Total			
	Masculino			Feminino						
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	
NORTE	2 - 4	23	73,9	[52,7; 87,8]	23	95,7	[74,7; 99,4]	46	84,5	[70,9; 92,4]
	5 - 9	40	85,0	[70,4; 93,1]	41	87,8	[73,8; 94,8]	81	86,4	[77,0; 92,3]
	10 - 14	40	82,5	[67,6; 91,4]	41	73,2	[57,7; 84,5]	81	77,9	[67,6; 85,6]
	15 - 19	36	86,1	[70,7; 94,1]	37	81,1	[65,3; 90,7]	73	83,7	[73,4; 90,5]
	Total	139	83,2	[76,0; 88,5]	142	82,4	[75,0; 87,9]	281	82,8	[77,8; 86,8]
CENTRO	2 - 4	19	89,5	[66,2; 97,4]	13	76,9	[47,8; 92,4]	32	83,3	[65,5; 92,9]
	5 - 9	41	85,4	[71,0; 93,3]	40	80,0	[64,8; 89,7]	81	82,7	[72,9; 89,5]
	10 - 14	40	72,5	[56,8; 84,1]	41	95,1	[82,5; 98,8]	81	83,4	[73,6; 90,1]
	15 - 19	37	83,8	[68,3; 92,5]	36	75,0	[58,5; 86,5]	73	79,5	[68,7; 87,2]
	Total	137	81,7	[74,2; 87,3]	130	82,3	[74,5; 88,1]	267	82,0	[76,8; 86,2]
LISBOA	2 - 4	41	87,8	[73,8; 94,8]	41	95,1	[82,5; 98,8]	82	91,4	[83,0; 95,8]
	5 - 9	40	92,5	[79,2; 97,6]	41	90,2	[76,7; 96,3]	81	91,4	[83,0; 95,9]
	10 - 14	40	62,5	[46,8; 76,0]	41	73,2	[57,7; 84,5]	81	67,7	[56,7; 77,0]
	15 - 19	37	75,7	[59,5; 86,8]	36	66,7	[50,0; 80,0]	73	71,2	[59,8; 80,4]
	Total	158	78,9	[71,5; 84,7]	159	79,9	[72,6; 85,7]	317	79,4	[74,4; 83,6]
ALENTEJO	2 - 4	12	100,0	[73,5; 100,0]	10	100,0	[69,2; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	5 - 9	26	80,8	[61,3; 91,8]	27	88,9	[70,6; 96,4]	53	84,8	[72,4; 92,2]
	10 - 14	24	83,3	[63,1; 93,6]	25	84,0	[64,3; 93,9]	49	83,7	[70,6; 91,6]
	15 - 19	25	84,0	[64,3; 93,9]	26	96,2	[77,2; 99,5]	51	89,9	[78,0; 95,7]
	Total	87	85,2	[76,1; 91,3]	88	91,3	[83,4; 95,6]	175	88,2	[82,5; 92,2]
ALGARVE	2 - 4	20	90,0	[67,6; 97,5]	9	100,0	[66,4; 100,0]	29	94,9	[81,4; 98,7]
	5 - 9	32	75,0	[57,4; 87,0]	37	91,9	[77,7; 97,4]	69	83,3	[72,4; 90,5]
	10 - 14	41	80,5	[65,6; 89,9]	40	77,5	[62,1; 87,9]	81	79,0	[68,8; 86,6]
	15 - 19	28	82,1	[63,6; 92,4]	36	77,8	[61,4; 88,5]	64	80,0	[68,4; 88,1]
	Total	121	80,8	[72,7; 87,0]	122	85,0	[77,8; 90,2]	243	82,9	[77,6; 87,1]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	0,0	[0,0; 60,2]	1	0,0	[0,0; 60,2]
	10 - 14	4	25,0	[3,3; 76,3]	3	100,0	[29,2; 100,0]	7	61,6	[26,3; 87,8]
	15 - 19	4	75,0	[23,7; 96,7]	6	83,3	[36,8; 97,7]	10	79,0	[43,4; 94,9]
	Total	8	50,7	[20,4; 80,5]	10	65,3	[23,6; 92,0]	18	59,0	[32,1; 81,4]
RA AÇORES	2 - 4	8	100,0	[63,1; 100,0]	18	94,4	[69,3; 99,2]	26	97,3	[82,8; 99,6]
	5 - 9	37	86,5	[71,4; 94,3]	27	88,9	[70,6; 96,4]	64	87,7	[77,1; 93,8]
	10 - 14	40	80,0	[64,8; 89,7]	27	59,3	[40,3; 75,8]	67	69,8	[57,4; 79,9]
	15 - 19	34	67,6	[50,5; 81,1]	36	75,0	[58,5; 86,5]	70	71,2	[59,5; 80,6]
	Total	119	80,6	[72,4; 86,8]	108	76,9	[67,8; 84,0]	227	78,8	[72,9; 83,7]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Discussão

Para este estudo foi escolhida a população portuguesa presumivelmente vacinada. Os grupos etários entre os dois e os 14 anos foram abrangidos pelo esquema de vacinação em vigor no PNV, pressupondo-se para estes grupos uma cobertura vacinal próxima dos 98%. Dentro do grupo etário dos 15-19 anos, os jovens dos 17-19 anos foram vacinados por aconselhamento pediátrico, sabendo-se que neste grupo a cobertura vacinal, apesar de elevada, foi inferior à dos outros grupos etários estudados.

Os resultados obtidos para a percentagem de indivíduos com concentração de anticorpos IgG $>1,0 \mu\text{g/mL}$, superior a 75% em todos os grupos etários e superior a 85% nos grupos etários dos 2-4 anos e dos 5-9 anos, foram semelhantes aos obtidos em estudos publicados por *Tejedor* para uma população espanhola e por *Khatamani* numa população polaca.^{18,19} Dos indivíduos que tinham títulos de anticorpos inferiores a $1,0 \mu\text{g/mL}$ (não suficiente para garantir proteção) apenas uma pequena percentagem apresentava valores inferiores a $0,2 \mu\text{g/mL}$ (0,6% da população total), estando este valor na mesma ordem de grandeza do obtido por *Tejedor*¹⁸, em que mais de 97% dos indivíduos estudados apresentavam títulos de anticorpos $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$. Este resultado é espectral tendo em conta que estamos na presença de uma população vacinada. A comparação destes resultados com os obtidos no ISN 2001-2002, não permitiu tirar conclusões, uma vez que a metodologia utilizada foi diferente.²⁰

No que diz respeito às regiões de residência, é no Alentejo que se encontra a percentagem mais elevada de indivíduos com títulos de anticorpos protetores (88,2%). Nas restantes regiões de Portugal Continental e na Região Autónoma dos Açores a proporção de indivíduos protegidos variou entre os 78,8% e os 82,9%. É de realçar a baixa percentagem (59,0%) de indivíduos imunizados na Região Autónoma da Madeira relativamente às restantes regiões de Portugal; no entanto, considerando que nesta região apenas foram estudadas 5,7% das amostras planeadas (18/317) este resultado é de difícil interpretação.

Deste estudo conclui-se que 88,5% das crianças com idade inferior a cinco anos, teoricamente mais vulneráveis à doença invasiva por Hib, têm anticorpos específicos em concentração suficiente para garantir proteção. Tendo em conta os resultados publicados recentemente no nosso país, onde se constata que na população pediátrica este agente infeccioso ainda se mantém em circulação, justifica-se a manutenção do esquema vacinal com início aos dois meses de idade.¹⁵

Salienta-se ainda a importância de manter a vigilância epidemiológica da infeção invasiva a *H. influenzae*, pois a introdução da vacina no PNV veio alterar a epidemiologia desta infeção, sendo agora o *H. influenzae* não capsulado (HiNC), o principal responsável pela doença invasiva.

Referências:

1. Watt J, Wolfson L, O'Brien K, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:903-11.
2. Rubach M, Bender J, Mottice S, Hanson K, Weng H, Korgenski K, et al. Increasing incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults, Utah, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1645-50.
3. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol*. 2009;9:594-605.
4. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. *J Exp Med*. 1931; 53:471-92.
5. Insel R, Anderson P. *Haemophilus influenzae* type b: Assays for the capsular polysaccharide and for the antipolysaccharide antibody. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. *Manual of clinical laboratory immunology*, 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology; 1986. p. 379-84.
6. Peltola H. *Haemophilus influenzae* in the post-vaccination era. *Lancet*. 1993;341:864-5.
7. Booy R, Hodgson S, Carpenter L, Mayon-White R, Slack M, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet*. 1994;344:362-6.
8. Madore D. Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Infect Agents Dis*. 1996;5:8-20.
9. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2000.
10. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2017.
11. Direção-Geral da Saúde. Estatísticas Doenças de Declaração Obrigatória 2009/2012. Lisboa: DGS; 2013.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive *Haemophilus influenzae* disease. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/haemophilusinfluenzae/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx> (acedido em 20/2/2017).
13. Bajanca P, Caniça M and the Multicenter Study Group. Emergence of noncapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1989-2001). *J Clin Microbiol*. 2004;42:807-10.
14. Bajanca-Lavado M, Simões A, Betencourt C, Sá-Leão R and the Portuguese Group for the Study of *Haemophilus influenzae* Infection. Characteristics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against H. influenzae serotype b (2002-2010). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:603-10.
15. Marques JG, Cunha F, Bettencourt C, Lavado P e Grupo de estudo da doença invasiva a *Haemophilus influenzae* na criança. Doença invasiva por *Haemophilus influenzae* na criança. Estudo multicêntrico Nacional 2010-2014. *Acta Pediatr Port*. 2016;47:21-9.
16. Ladhani S, Slack M, Heath P, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay M. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:455-63.
17. Slack M, Ladhani S, Cripps A. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1281-92.
18. Tejedor J, Merino J, Moro M. Five-year antibody persistence and safety following a booster dose of combined *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1074-7.
19. Khatami A, Snape M, Wysocki J, John TM, Westcar S, Mesaros N, et al. Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: A follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1069-73.
20. Rocha M, Matos R. *Haemophilus influenzae* tipo b. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 81-90.

4.6. Vírus da hepatite A

Coordenação: Helena Cortes Martins e Rita Matos

Colaboradores: Laura Almeida, João Santos, Carla Manita e Teresa Lourenço

Introdução

O vírus da hepatite A (VHA) pertence à família *Picornaviridae*, género *Hepatovirus* e possui um genoma de ARN de cadeia simples, linear e de polaridade positiva. A partícula vírica é pequena (27 a 32 nm de diâmetro), tem forma icosaédrica e não possui invólucro.^{1,2} Contudo, apresenta grande resistência a fatores ambientais, podendo permanecer viável por vários anos, particularmente quando associada a matéria orgânica e exibe um elevado grau de resistência a meios ácidos (até pH=3), bem como a temperaturas entre -20°C e 60°C, o que explica a frequente transmissão através de alimentos e água contaminados.^{2,3}

O hospedeiro mais frequente do VHA é o Homem, embora tenha sido encontrada evidência de infeção em algumas espécies de primatas não humanos.^{4,5} O vírus resiste ao pH ácido do estômago e, após circulação sistémica, infeta o hepatócito. É exclusivamente nestas células que o vírus se vai replicar, interferindo com a função hepática e despoletando uma resposta imunológica que causa inflamação do fígado. O VHA é libertado através da biliar para o intestino e excretado nas fezes onde atinge concentrações elevadas no início da infeção. Esta fase é também acompanhada de virémia que, no entanto, atinge concentrações inferiores às detetadas nas fezes.⁵ O curso da infeção varia com a idade, estimando-se que 50 a 90% das crianças com menos de 5 anos tenham infeções assintomáticas, enquanto 70 a 95% das infeções em adultos serão sintomáticas.¹ A infeção por VHA é geralmente benigna e, tanto quanto se sabe, confere imunidade para toda a vida. A mortalidade relacionada com a infeção é baixa havendo, no entanto, casos de hepatite A fulminante.⁶

A transmissão do VHA ocorre, maioritariamente, pela via fecal-oral, tanto por ingestão de água ou alimentos contaminados como por contacto direto com uma pessoa infeciosa, incluindo contacto sexual. Está também descrita a transmissão por via parentérica que, contudo, ocorre raramente.⁷

Estima-se que ocorram anualmente 1,4 milhões de casos de infeção por VHA a nível mundial, sendo considerada a causa mais frequente de hepatite esporádica e epidémica.¹ A doença está estreitamente associada com os padrões de higiene, o saneamento básico e as condições socioeconómicas da população, o que está patente nos padrões geográficos de endemicidade descritos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Assim, as zonas de elevada endemicidade correspondem aos países em desenvolvimento, nos quais 90% das crianças com menos de 10 anos já foram infetadas pelo vírus. A endemicidade intermédia observa-se em países com economias em transição e com melhorias ao nível das condições sanitárias, nos quais a taxa de infeção na infância é menor. Os países desenvolvidos, com boas condições higiénico-sanitárias, configuram as áreas de baixa endemicidade nas quais as taxas de infeção são baixas e a hepatite A ocorre maioritariamente em grupos com maior risco, viajantes não vacinados e populações isoladas.⁷

Em Portugal, a hepatite A é uma doença de declaração obrigatória. De acordo com a informação recolhida pelo Sistema de Informação Nacional de Vigilância Epidemiológica e divulgada em 2016, no último relatório disponível, entre 2012 e 2015 foram notificados no país 76 casos de hepatite A, contudo, não é descrita a sua caracterização epidemiológica. Já em 2017, Portugal, à semelhança de outros países europeus, registou um surto de hepatite A, maioritariamente associado a transmissão sexual.⁸⁻¹⁰

A presença de anticorpos de classe IgG específicos para o vírus (anti-VHA IgG) no soro ou plasma é um indicador de exposição ao vírus ou de proteção vacinal, e a sua pesquisa tem sido utilizada para conhecer a endemicidade nas diferentes regiões do globo. Estes estudos revelam que a seroprevalência de anti-VHA IgG tem vindo a diminuir em diferentes regiões, associada à melhoria das condições económicas e sanitárias. A diminuição da incidência da infeção a nível mundial originou uma população crescente de adolescentes e adultos suscetíveis. Este facto facilita o aparecimento de surtos, com o conseqüente risco de maior morbidade e mortalidade uma vez que a gravidade da infeção aumenta com a idade.^{11,12}

As vacinas contra o VHA comercializadas na maior parte dos países são vacinas de vírus inativado por formaldeído e adsorvido em hidróxido de alumínio. Em zonas restritas (China e Índia) são ainda utilizadas vacinas vivas atenuadas. Atualmente estão disponíveis vacinas monovalentes com dosagens específicas para crianças e adultos e vacinas combinadas contra o VHA e o vírus da hepatite B (VHB), que contêm o VHA inativado e proteína do antigénio HBs recombinante. A vacina monovalente é administrada em duas doses com seis meses de intervalo e a bivalente segue o esquema de vacinação para a hepatite B.¹² As vacinas induzem resposta imunitária em 94 a 100% das crianças e adolescentes vacinados.¹³ Embora não conste do Programa Nacional de Vacinação (PNV), a vacina para o VHA é comercializada em Portugal desde 1997, estando disponíveis no mercado duas vacinas monovalentes e uma bivalente.

Metodologia laboratorial

De forma a avaliar o estado imunitário da população para o vírus da hepatite A foi efetuada a determinação do anticorpo IgG específico (anti-VHA IgG). A pesquisa foi efetuada por imunoensaio usando o reagente *ARCHITECT HAVAb-IgGTM (Abbott Diagnostics)* que tem por base o método de quimioluminescência utilizando micropartículas (CMIA). Os testes foram realizados em aparelho automatizado específico (*Architect i1000SR*) segundo as instruções do fabricante e a interpretação de resultados efetuada de acordo com o critério descrito no respetivo procedimento de ensaio.¹⁴

Amostragem

A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e NUTS II de residência, de acordo com critérios descritos no capítulo de Material e Métodos. O plano de amostragem determinou uma amostra de 2996 indivíduos para a avaliação da imunidade para o VHA, contudo, só foram estudados 2692, o que perfaz 89,9% da amostra planeada (**Tabela 4.6.1**). A proporção de indivíduos estudados face aos planeados foi superior no sexo feminino: 91,4% (1372/1501) vs 88,3% (1320/1495).

Como pode ser constatado na **Tabela 4.6.2**, a completude da amostra não foi homogénea nos diferentes grupos etários. O grupo em que foi registado um maior desvio em relação ao planeado foi o dos 2 aos 4 anos, no qual só foi atingida uma completude de 68,5% (187/273). Nos grupos etários acima dos 45 anos foram estudados o número de indivíduos planeado e em todos os restantes grupos etários a completude situou-se acima dos 80,0%.

Tabela 4.6.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1495	1320	-175
Feminino	1501	1372	-129
Total	2996	2692	-304

Tabela 4.6.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	273	187	-86
5 - 9	406	342	-64
10 - 14	231	205	-26
15 - 19	434	368	-66
20 - 29	581	520	-61
30 - 44	434	433	-1
45 - 54	196	196	0
55 +	441	441	0
Total	2996	2692	-304

O valor previsto na amostragem foi atingido na região de Lisboa e na região Norte. Na Região Autónoma da Madeira só foram testados 53,0% (227/428) dos indivíduos planeados e nas restantes regiões o nível de completude situou-se em valores iguais ou superiores a 89,0% (**Tabela 4.6.3**).

Tabela 4.6.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	428	428	0
Centro	428	409	-19
Lisboa	428	428	0
Alentejo	428	381	-47
Algarve	428	406	-22
RA Madeira	428	227	-201
RA Açores	428	413	-15
Total	2996	2692	-304

A distribuição da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

A pesquisa de anticorpos IgG para VHA foi positiva em 994 indivíduos, o que corresponde a uma prevalência, ponderada para a população nacional, de 58,1% de indivíduos imunes (Tabela 4.6.4).

Não se observaram diferenças entre sexos e a análise dos resultados obtidos por grupo etário revela que a mais baixa proporção de casos positivos (8,7%) ocorreu no grupo com idades entre os 2 e 4 anos (Tabela 4.6.5). Nos restantes grupos etários, com idades entre os 5 e os 29 anos, os níveis de imunidade são também reduzidos, situando-se entre 14,4% e 22,9%. No grupo etário que incluiu os indivíduos acima dos 54 anos verificou-se a maior proporção de casos positivos (93,5%) (Figura 4.6.1).

Tabela 4.6.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anti-VHA IgG

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	1698	41,9	[39,1; 44,8]
Positivo	994	58,1	[55,2; 60,9]
Total	2692		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.6.5. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário e sexo

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NUTS I	2 - 4	98	6,1	[2,3; 14,9]	89	11,4	[5,7; 21,7]	187	8,7	[4,9; 14,8]
	5 - 9	171	17,5	[11,3; 26,3]	171	14,7	[9,1; 22,8]	342	16,1	[11,7; 21,8]
	10 - 14	104	16,3	[9,1; 27,4]	101	29,8	[19,5; 42,7]	205	22,9	[16,2; 31,2]
	15 - 19	181	20,6	[14,3; 28,8]	187	22,1	[15,6; 30,4]	368	21,4	[16,7; 27,0]
	20 - 29	233	14,2	[9,7; 20,3]	287	14,6	[10,0; 20,8]	520	14,4	[11,1; 18,6]
	30 - 44	216	48,8	[40,1; 57,5]	217	43,5	[34,9; 52,4]	433	46,0	[39,9; 52,3]
	45 - 54	98	76,8	[64,0; 86,0]	98	70,2	[57,1; 80,7]	196	73,3	[64,4; 80,7]
	55 +	219	95,5	[90,9; 97,8]	222	91,9	[85,8; 95,5]	441	93,5	[89,8; 95,9]
	Total		1320	57,6	[53,6; 61,5]	1372	58,5	[54,3; 62,5]	2692	58,1

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

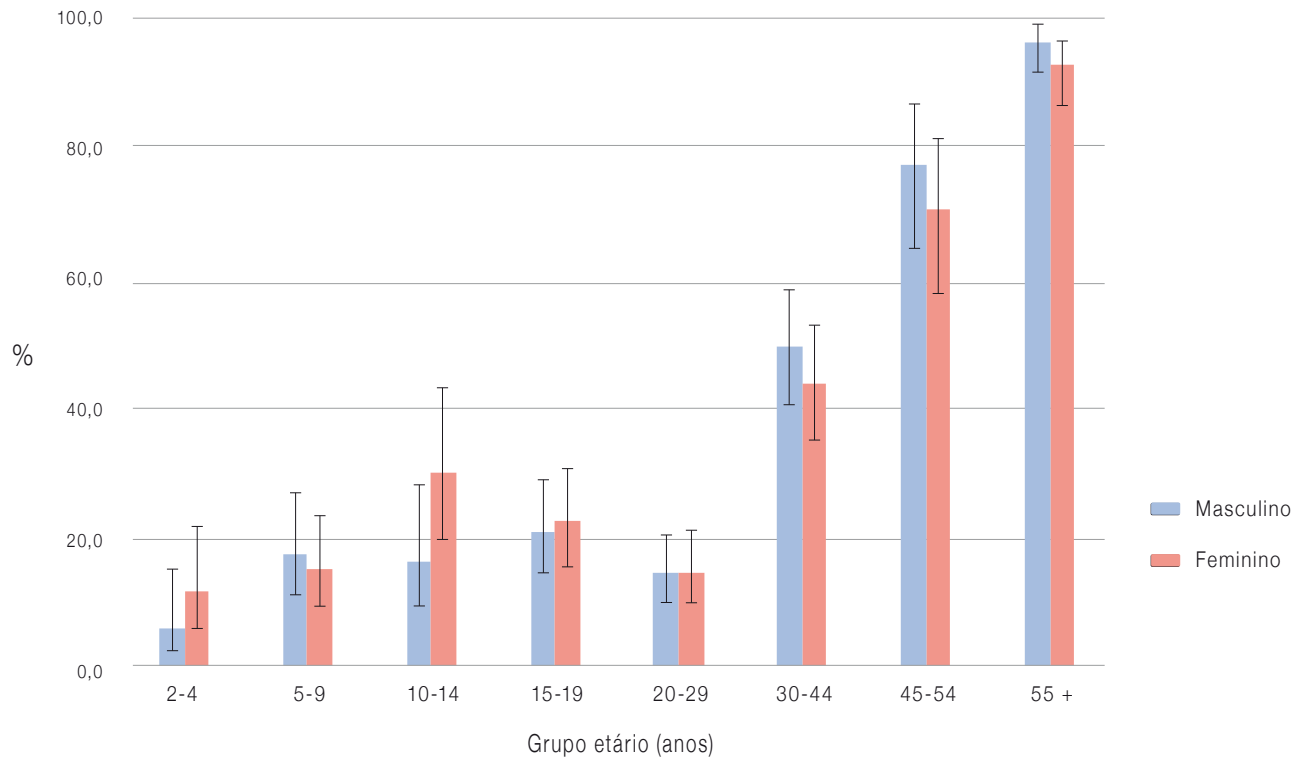


Figura 4.6.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário e sexo

Por região NUTS II, os valores das prevalências ponderadas situaram-se entre 52,6% na Região Autónoma dos Açores e 62,3% na região Norte, como é possível constatar na **Tabela 4.6.6**. Esta tabela evidencia ainda algumas diferenças regionais nas proporções por sexo e por grupo etário, no entanto, deverão ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a completude da amostra estudada.

Tabela 4.6.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-VHA IgG, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	19	0,0	[0,0; 17,6]	20	10,0	[2,5; 32,4]	39	4,9	[1,2; 17,5]
	5 - 9	29	24,1	[12,0; 42,7]	29	13,8	[5,3; 31,5]	58	19,0	[10,9; 31,2]
	10 - 14	17	11,8	[3,0; 36,9]	16	37,5	[17,9; 62,3]	33	24,4	[12,7; 41,7]
	15 - 19	31	16,1	[6,9; 33,4]	31	16,1	[6,9; 33,4]	62	16,1	[8,9; 27,5]
	20 - 29	41	4,9	[1,2; 17,5]	42	11,9	[5,0; 25,6]	83	8,4	[4,0; 16,6]
	30 - 44	31	64,5	[46,5; 79,2]	31	51,6	[34,5; 68,3]	62	57,8	[45,2; 69,4]
	45 - 54	14	78,6	[50,5; 92,9]	14	85,7	[57,3; 96,4]	28	82,3	[63,9; 92,5]
	55 +	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,6	[90,6; 99,8]
	Total	213	59,7	[52,0; 67,1]	215	64,6	[56,9; 71,5]	428	62,3	[56,9; 67,4]
CENTRO	2 - 4	19	0,0	[0,0; 17,6]	13	7,7	[1,1; 39,1]	32	3,8	[0,5; 22,3]
	5 - 9	29	17,2	[7,4; 35,3]	29	13,8	[5,3; 31,5]	58	15,6	[8,3; 27,3]
	10 - 14	17	11,8	[3,0; 36,9]	16	6,2	[0,9; 33,6]	33	9,1	[3,0; 24,7]
	15 - 19	31	0,0	[0,0; 11,2]	31	9,7	[3,2; 26,1]	62	4,7	[1,5; 13,7]
	20 - 29	29	3,4	[0,5; 20,8]	42	7,1	[2,3; 19,9]	71	5,3	[2,0; 13,5]
	30 - 44	31	48,4	[31,7; 65,5]	31	38,7	[23,5; 56,6]	62	43,4	[31,7; 55,9]
	45 - 54	14	92,9	[62,9; 99,0]	14	71,4	[43,9; 88,9]	28	81,7	[62,9; 92,2]
	55 +	32	96,9	[80,9; 99,6]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	96,8	[88,0; 99,2]
	Total	202	59,5	[51,6; 67,0]	207	59,0	[50,6; 66,9]	409	59,3	[53,5; 64,8]
LISBOA	2 - 4	20	15,0	[4,9; 37,6]	19	15,8	[5,2; 39,2]	39	15,4	[7,1; 30,3]
	5 - 9	29	17,2	[7,4; 35,3]	29	20,7	[9,6; 39,1]	58	18,9	[10,8; 31,0]
	10 - 14	17	29,4	[12,8; 54,2]	16	43,7	[22,4; 67,6]	33	36,4	[21,9; 53,7]
	15 - 19	31	41,9	[26,1; 59,6]	31	41,9	[26,1; 59,6]	62	41,9	[30,4; 54,5]
	20 - 29	41	36,6	[23,4; 52,1]	42	23,8	[13,3; 38,9]	83	30,1	[21,2; 40,8]
	30 - 44	31	35,5	[20,8; 53,5]	31	38,7	[23,5; 56,6]	62	37,2	[26,1; 49,8]
	45 - 54	14	64,3	[37,6; 84,3]	14	42,9	[20,6; 68,4]	28	53,0	[34,9; 70,4]
	55 +	32	96,9	[80,9; 99,6]	31	77,4	[59,6; 88,8]	63	85,8	[74,1; 92,7]
	Total	215	57,0	[49,0; 64,5]	213	50,8	[42,2; 59,3]	428	53,7	[47,8; 59,5]
ALENTEJO	2 - 4	12	8,3	[1,2; 41,4]	10	10,0	[1,4; 46,8]	22	9,1	[2,3; 30,2]
	5 - 9	26	3,8	[0,5; 22,8]	27	3,7	[0,5; 22,1]	53	3,8	[0,9; 13,9]
	10 - 14	16	18,8	[6,2; 44,8]	17	17,6	[5,8; 42,7]	33	18,2	[8,4; 35,1]
	15 - 19	25	32,0	[16,9; 52,2]	26	26,9	[13,4; 46,7]	51	29,5	[18,6; 43,4]
	20 - 29	27	11,1	[3,6; 29,3]	42	16,7	[8,2; 31,1]	69	13,8	[7,4; 24,2]
	30 - 44	31	19,4	[9,0; 36,9]	31	29,0	[15,8; 47,1]	62	24,2	[15,1; 36,3]
	45 - 54	14	57,1	[31,6; 79,4]	14	71,4	[43,9; 88,9]	28	64,3	[45,4; 79,6]
	55 +	31	83,9	[66,6; 93,1]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	89,4	[79,2; 94,9]
	Total	182	46,8	[38,1; 55,7]	199	58,6	[50,0; 66,6]	381	52,9	[46,7; 59,0]
ALGARVE	2 - 4	20	10,0	[2,5; 32,4]	9	11,1	[1,5; 50,0]	29	10,5	[3,2; 29,8]
	5 - 9	29	3,4	[0,5; 20,8]	29	13,8	[5,3; 31,5]	58	8,5	[3,6; 19,0]
	10 - 14	16	6,3	[0,9; 33,6]	17	23,5	[9,1; 48,6]	33	14,6	[6,2; 30,8]
	15 - 19	28	28,6	[15,0; 47,6]	31	6,5	[1,6; 22,4]	59	17,7	[9,8; 29,9]
	20 - 29	33	9,1	[3,0; 24,7]	41	12,2	[5,2; 26,2]	74	10,6	[5,4; 20,0]
	30 - 44	31	54,8	[37,4; 71,1]	31	38,7	[23,5; 56,6]	62	46,5	[34,5; 58,9]
	45 - 54	14	78,6	[50,5; 92,9]	14	71,4	[43,9; 88,9]	28	74,8	[55,8; 87,5]
	55 +	31	93,5	[77,6; 98,4]	32	87,5	[71,0; 95,2]	63	90,2	[79,9; 95,6]
	Total	202	57,3	[49,3; 64,9]	204	53,9	[45,5; 62,1]	406	55,5	[49,7; 61,2]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	0,0	[0,0; 97,5]	1	0,0	[0,0; 97,5]
	10 - 14	4	0,0	[0,0; 60,2]	3	33,3	[4,3; 84,7]	7	16,3	[2,3; 61,8]
	15 - 19	4	25,0	[3,3; 76,2]	6	33,3	[8,4; 73,2]	10	29,0	[9,2; 62,2]
	20 - 29	21	14,3	[4,7; 36,2]	36	19,4	[9,6; 35,5]	57	16,8	[9,0; 29,2]
	30 - 44	30	50,0	[32,8; 67,2]	31	61,3	[43,4; 76,5]	61	55,8	[43,2; 67,7]
	45 - 54	14	78,6	[50,5; 92,9]	14	78,6	[50,5; 92,9]	28	78,6	[59,7; 90,1]
	55 +	31	90,3	[73,9; 96,8]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	94,3	[85,5; 97,9]
	Total	104	54,5	[44,4; 64,3]	123	64,7	[53,8; 74,3]	227	60,1	[52,7; 67,2]
RA AÇORES	2 - 4	8	0,0	[0,0; 36,9]	18	5,6	[0,8; 30,7]	26	2,7	[0,4; 17,2]
	5 - 9	29	0,0	[0,0; 11,9]	27	3,7	[0,5; 22,1]	56	1,8	[0,3; 11,9]
	10 - 14	17	0,0	[0,0; 19,5]	16	0,0	[0,0; 20,6]	33	0,0	[0,0; 10,6]
	15 - 19	31	3,2	[0,5; 19,7]	31	16,1	[6,9; 33,4]	62	9,5	[4,3; 19,6]
	20 - 29	41	26,8	[15,5; 42,3]	42	14,3	[6,6; 28,4]	83	20,7	[13,3; 30,8]
	30 - 44	31	48,4	[31,7; 65,5]	31	48,4	[31,7; 65,5]	62	48,4	[36,3; 60,7]
	45 - 54	14	85,7	[57,3; 96,4]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	89,3	[71,6; 96,5]
	55 +	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	95,1	[85,8; 98,4]
	Total	202	51,2	[43,4; 58,9]	211	54,0	[46,2; 61,5]	413	52,6	[47,1; 58,0]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Discussão

Esta avaliação do estado imunitário da população residente em Portugal para o VHA, em que foram estudadas 2692 amostras de indivíduos de ambos os sexos, de diferentes grupos etários e com residência nas sete regiões geográficas do país, revelou que 58,1% da população nacional apresenta imunidade para a infeção por vírus da hepatite A. O resultado obtido foi idêntico ao encontrado no ISN 2001-2002 (57,7%)¹⁵, no entanto, a comparação dos valores dos dois estudos carece de alguma cautela uma vez que o valor atual foi obtido por ponderação.

Nos anos 80, Portugal era um país de elevada endemicidade para VHA, em que a maioria (61,3%) das crianças dos cinco aos nove anos apresentava anticorpos para o vírus.¹⁶ No final dos anos 90, o valor encontrado para o mesmo grupo etário em residentes na região Norte do país foi substancialmente inferior (20,9%)¹⁷ e idêntico ao encontrado no ISN 2001-2002 (20,0%).¹⁵ A análise da distribuição temporal destes resultados, em conjunto com os obtidos no presente estudo para esse grupo etário (16,1%), revelou uma descida da seroprevalência de anti-VHA IgG que espelha a diminuição da incidência da hepatite A no país.⁸ O decréscimo de seroprevalências de anti-VHA IgG tem sido observado noutras regiões desenvolvidas do globo, incluindo na região europeia em que Portugal se insere, a Europa Ocidental.¹⁸ Os valores de imunidade encontrados neste estudo para as idades inferiores a 15 anos são, contudo, superiores aos estimados pela OMS para essa região¹²: 16,1% vs 6,0% para as crianças dos 5 aos 9 anos e 22,9% vs 18,0% para as crianças dos 10 aos 14 anos.

A prevalência de imunidade nas idades abaixo dos 30 anos revelou-se inferior à observada no ISN anterior e despertou particular atenção o valor de 14,4% encontrado para o grupo etário dos 20 aos 29 anos, o segundo mais baixo dos valores apurados. Contudo, existem diferenças nas prevalências regionais calculadas para este grupo etário, observando-se valores que foram de 5,3% na região Centro a 30,1% na região de Lisboa. As diferenças, regionais e por sexo, observadas nas prevalências de anti-VHA IgG nos grupos etários mais baixos, espelham não só diferenças na incidência regional da infeção, como, possivelmente, também na utilização da vacina ou na exposição em países onde a doença ainda é endémica. Embora esta vacina não esteja incluída no PNV, a sua disponibilidade no mercado nacional, há cerca de duas décadas, sem que sejam conhecidas as taxas de cobertura vacinal, dificulta a interpretação dos resultados de prevalência obtidos, particularmente nas idades mais jovens. Esta dificuldade é ainda acrescida pelo facto de não ser possível distinguir serologicamente os anticorpos induzidos pela vacina e os que resultam de infeção natural.

Nos países desenvolvidos, o aumento da proporção de adultos jovens suscetíveis ao VHA levanta algumas preocupações devido à possibilidade de ocorrência de surtos, bem como à maior morbidade da infeção nos adultos. Os resultados do presente estudo comprovam a baixa imunidade da população adulta nacional com idades inferiores a 45 anos, situação evidenciada no recente surto nacional, no qual em 86,6% dos casos as idades situaram-se entre os 18 e os 50 anos.⁹ Assim, tal como preconizado pela OMS para os países de baixa endemicidade, torna-se necessária uma especial atenção aos indivíduos e grupos em maior risco, os viajantes para regiões endémicas, os homens que têm sexo com homens e os utilizadores de drogas injetadas, promovendo a sua vacinação.¹⁹

Tendo em conta as alterações de padrão de endemicidade registadas no país, afigura-se importante que Portugal continue a monitorizar a suscetibilidade à infeção por VHA de modo a que possam ser implementadas, em conformidade, as estratégias de prevenção adequadas.

Referências:

- Murphy TV, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 183-204.
- Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, de Paula VS, Purdy MA, Xia G, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:227-43.
- World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 18: Hepatitis A. Geneva: WHO; 2011.
- Balayan MS. Natural hosts of hepatitis A virus. *Vaccine*. 1992;10 Suppl1:S27-31.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S164-72.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:101-11.
- World Health Organization. Hepatitis A: WHO fact sheet on hepatitis A. Updated July 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/> (acedido em 17/02/2017).
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015. Volume I – Portugal. Lisboa: DGS; 2016. p. 49.
- Direção Geral de Saúde. Boletim Epidemiológico. Hepatite A em Portugal. Situação a 23 de julho de 2017. Disponível em: <https://www.dgs.pt/saude-publica1/hepatite-a.aspx> (acedido em 31/07/2017).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – third update, 28 June 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
- Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect*. 2004 Dec;132(6):1005-22.
- World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis A Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review. Geneva: WHO; 2009.
- Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol*. 2012 Dec;55(4):296-302.
- Abbott GmbH & Co. HAVAb-IgG. 6C29. G5-9209/R01. B6C2Q0. Wiesbaden. 2015.
- Rodrigues L, Barreiro P. Vírus da hepatite A. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 113-22.
- Lecour A, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull WHO*. 1984;62:743-7.
- Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *J Viral Hepat*. 1999;6:249-53.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC; 2016.
- World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines - June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012 Jul 13;87(28/29):261-76.

4.7. Vírus da hepatite B

Coordenação: Helena Cortes Martins e Elizabeth Pádua

Colaboradores: Laura Almeida, Carla Manita, João Santos, Teresa Lourenço e Rita Matos

Introdução

O vírus da hepatite B (VHB) é hepatotrópico, pertence à família *Hepadnaviridae*, género *Orthohepadnavirus* e é um dos vírus mais pequenos com genoma de ADN. Os viriões, partículas infecciosas, circulam no soro e têm uma forma esférica. Estas partículas são compostas por um invólucro lipoproteico, que contém o antigénio de superfície (AgHBs) e por uma nucleocápside formada pelo antigénio viral “core” (AgHBc) que rodeia o genoma de ADN circular, de cadeia dupla parcial, e a enzima polimerase de ADN do VHB.¹

A transmissão de VHB ocorre da mãe para o filho (via vertical), por contacto estreito com sangue (via horizontal - parentérica) ou com outras secreções (via horizontal - sexual).²

A infeção por VHB pode ter um espectro clínico variado que inclui a infeção subclínica, a infeção aguda sintomática, a infeção aguda fulminante ou ainda a infeção crónica. Esta última pode evoluir para doença hepática crónica, cirrose ou carcinoma hepatocelular. A hepatite B mostra-se sintomática em cerca de 30% dos casos que ocorrem em adultos e em 10% dos casos em crianças, podendo evoluir para a cura em 95% dos adultos e em 10 a 20% das crianças quando infetadas no período perinatal. Assim, a via de transmissão e a idade do hospedeiro são fatores importantes, que se correlacionam com a gravidade da doença hepática aguda ou crónica.^{2,3}

O VHB tem uma distribuição mundial existindo, no entanto, grandes diferenças na prevalência de infeção crónica nas diversas regiões geográficas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu graus de endemicidade para a infeção por VHB de acordo com os valores da prevalência de portadores crónicos: alta se $\geq 8\%$; intermédia se entre 2 e 8% e baixa se $< 2\%$.³

Nos países de elevada endemicidade a transmissão de VHB ocorre geralmente durante a infância, por via horizontal criança a criança ou, precocemente, da mãe ao filho no período perinatal e o risco de evolução para a cronicidade é elevado. Nos países de menor endemicidade o contágio dá-se mais tarde e ocorre maioritariamente por via sexual ou parentérica através da partilha de objetos contaminados.⁴

A OMS estima que cerca de 240 milhões de indivíduos sejam portadores crónicos de VHB no mundo e que morrem, anualmente, entre 500000 a 700000 pessoas de doença hepática, aguda ou crónica, associada a VHB.⁵

A hepatite B aguda é uma doença de declaração obrigatória em Portugal, contudo os dados referentes à sua incidência nos últimos anos são escassos. Na década de 80, num estudo realizado por *Lecour*⁶, foi apurada uma prevalência de 1,25% de portadores crónicos de VHB no país. Posteriormente, o ISN 2001-2002⁷ revelou

uma prevalência de 0,36% de portadores crónicos na população portuguesa. Com base nestes valores Portugal enquadra-se nos países de baixa endemicidade.

A vacina contra a infeção por VHB está disponível desde 1982 e tem um elevado poder imunogénico, induzindo proteção em mais de 95% dos indivíduos saudáveis vacinados ou em 92,6% a 100% dos recém-nascidos vacinados. A determinação desta proteção faz-se através da deteção e quantificação serológica do anticorpo específico para o AgHBs, designado por anti-HBs, estando definido que um título ≥ 10 mUI/mL, medido entre um a três meses após o fim do esquema vacinal, confere proteção.³ Sabe-se que os títulos de anti-HBs diminuem rapidamente no primeiro ano após a vacinação e mais lentamente após esse período. É também conhecido que 50% das crianças com resposta comprovada à vacina apresentam concentrações baixas ou indetetáveis de anti-HBs entre cinco e quinze anos após vacinação. Contudo, foi demonstrado que, embora as concentrações do anticorpo diminuam, a memória imunitária induzida pela vacina persiste por um período maior pelo que não é recomendada revacinação nos indivíduos saudáveis.^{3,8} Constituem exceção os indivíduos com disfunção ou deficiência do sistema imunitário, os recetores de transplantes de células estaminais e, eventualmente, os recetores de órgãos sólidos.⁹ A repetição do esquema vacinal ou a administração de um reforço pode ser também considerada em casos de profilaxia pós exposição.⁹

A eliminação da transmissão de VHB no período perinatal e na infância é uma das prioridades da vacinação e foram estabelecidos diversos esquemas que podem incluir vacinação à nascença. A vacina é administrada por injeção intramuscular em três doses e, uma vez que não interfere com, nem sofre interferências da resposta imunitária a outras vacinas, pode ser administrada em esquemas combinados.^{3,10}

Em Portugal, após um período em que eram vacinados para o VHB unicamente os indivíduos de maior risco, a vacina foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1995 para os adolescentes. A partir de 2000 passou a ser administrada a todos os recém-nascidos, com reforço aos dois e aos seis meses de idade. O PNV actual (PNV2017) contempla a administração de vacina monovalente à nascença e para os reforços (aos 2 e 6 meses) é usada uma vacina hexavalente que inclui também as vacinas contra a difteria, tétano, tosse convulsa, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b e poliomielite.⁹ Está ainda recomendada a vacina a alguns adultos em maior risco para a infeção por VHB tal como indicado na Circular Normativa N° 15/DT de 15/10/2001.¹¹

Os estudos para conhecimento da prevalência de infeção crónica e/ou imunidade para VHB são realizados com recurso à avaliação da resposta imunitária específica, através da pesquisa de anti-HBs e de anticorpo para o antigénio do core (anti-HBc), bem como da presença de AgHBs. O padrão de resposta a estes marcadores serológicos permite conhecer o estado serológico dos indivíduos face à infeção ou vacinação. Assim, a presença de AgHBs é sinal de infeção recente ou de infeção crónica, a presença simultânea de anti-HBs e anti-HBc é indício de imunidade por infeção natural, a presença de anti-HBs isolado é sugestiva de imunização vacinal e a presença de anti-HBc isolado é sinal de imunidade por infeção natural com baixo título, de ausência de resposta de anti-HBs ou resulta de reação inespecífica.⁹

Metodologia laboratorial

De forma a avaliar o estado imunitário da população relativamente à infeção por VHB e a determinar a proporção de indivíduos portadores de VHB, foram estudados vários marcadores serológicos da infeção. A avaliação do estado imunitário da população foi efetuada através da quantificação do anti-HBs e, adicionalmente, da pesquisa do anti-HBc. A estimativa da prevalência de infeção crónica e de infeção aguda ou recente por VHB foi determinada através da pesquisa de AgHBs. Estes marcadores serológicos foram estudados utilizando imunoensaios específicos (*ARCHITECT Anti-HBsTM*, *ARCHITECT Anti-HBc IITM* e *ARCHITECT HBsAg Qualitative IITM*, *Abbott Diagnostics*) que têm por base o método de quimioluminescência utilizando micropartículas (CMIA). Os testes foram realizados em aparelho automatizado específico denominado *Architect i1000SR*, segundo as instruções do fabricante e a interpretação de resultados efetuada de acordo com os critérios descritos nos respetivos procedimentos de ensaio.

Na pesquisa e quantificação de anticorpo HBs (anti-HBs) foram consideradas positivas as amostras que apresentaram valores ≥ 10 mUI/mL, por ser este o valor preconizado pela OMS como limiar de imunidade.³

Nas amostras positivas para AgHBs foi adicionalmente realizado um teste confirmatório, que inclui uma reação de neutralização, com o reagente *ARCHITECT HBsAg Qualitative II ConfirmatoryTM*, e efetuada a pesquisa de anti-HBc classe IgM para identificação de eventuais infeções agudas ou recentes, com o reagente *ARCHITECT Anti-HBc IgMTM*. Ambos os testes têm também por base o método CMIA e foram realizados no equipamento automatizado acima indicado.

Amostragem

Com base nos dados obtidos no ISN 2001-2002 foi planeada uma amostra de 3563 indivíduos para o estudo da imunidade para o VHB, contudo, só foi estudada 83% (2959/3563) da amostra planeada. Nas Tabelas 4.7.1, 4.7.2 e 4.7.3 apresenta-se a distribuição de ambas as amostras e a diferença registada, respetivamente, por sexo, grupo etário e NUTS II de residência.

A amostra estudada só coincidiu com a planeada nos grupos etários que englobam idades superiores a 44 anos e na região de Lisboa. Contudo, foi superior a 80% da planeada para ambos os sexos, para as idades superiores a 9 anos e em cinco das regiões NUTS II. As amostras do Alentejo (79,0%; 401/509) e da Região Autónoma da Madeira apresentaram uma completude muito baixa (46,0%; 232/509).

A distribuição da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Tabela 4.7.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1776	1456	-320
Feminino	1787	1503	-284
Total	3563	2959	-604

Tabela 4.7.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	518	228	-290
5 - 9	567	428	-139
10 - 14	441	367	-74
15 - 19	329	292	-37
20 - 29	574	515	-59
30 - 44	497	492	-5
45 - 54	336	336	0
55 +	301	301	0
Total	3563	2959	-604

Tabela 4.7.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	509	480	-29
Centro	509	455	-54
Lisboa	509	509	0
Alentejo	509	401	-108
Algarve	509	443	-66
RA Madeira	509	232	-277
RA Açores	509	439	-70
Total	3563	2959	-604

Resultados

Foram encontrados valores de concentração de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL em 1402 dos 2959 indivíduos estudados, o que corresponde a uma proporção ponderada para a população nacional de 40,1% de indivíduos com imunidade comprovada a VHB (Tabela 4.7.4).

Tabela 4.7.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anti-HBs

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	1557	59,9	[56,9; 62,9]
Positivo	1402	40,1	[37,1; 43,1]
Total	2959		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Quando se observou a distribuição por sexo dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, verificou-se uma maior proporção de casos no sexo feminino (43,2% vs 36,5%) (Tabela 4.7.5).

A análise da distribuição, nos diferentes grupos etários, dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, mostrou uma proporção mais baixa nos grupos etários de idade superior a 44 anos (Tabela 4.7.5 e Figura 4.7.1). O grupo etário com maior frequência de resultados positivos foi o dos indivíduos com idades entre os 20 e os 29 anos (78,7%), seguido do grupo com idades entre os 2 e os 4 anos (65,9%).

Tabela 4.7.5. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%				
2 - 4	119	63,9	[53,9; 72,9]	109	68,0	[57,4; 77,0]	228	65,9	[58,7; 72,4]
5 - 9	216	36,9	[29,5; 44,9]	212	41,4	[33,7; 49,5]	428	39,1	[33,7; 44,7]
10 - 14	185	36,8	[28,7; 45,8]	182	43,7	[35,2; 52,7]	367	40,2	[34,2; 46,5]
15 - 19	144	59,6	[49,4; 69,1]	148	65,9	[55,9; 74,6]	292	62,7	[55,5; 69,3]
20 - 29	233	79,6	[72,6; 85,1]	282	77,9	[70,8; 83,6]	515	78,7	[73,9; 82,9]
30 - 44	242	49,8	[41,7; 57,9]	250	59,4	[51,1; 67,2]	492	54,8	[48,9; 60,5]
45 - 54	168	16,9	[10,8; 25,5]	168	36,9	[27,6; 47,4]	336	27,4	[21,3; 34,4]
55 +	149	14,2	[8,2; 23,6]	152	22,1	[14,5; 32,2]	301	18,7	[13,4; 25,5]
Total	1456	36,5	[32,7; 40,5]	1503	43,2	[38,8; 47,7]	2959	40,1	[37,1; 43,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

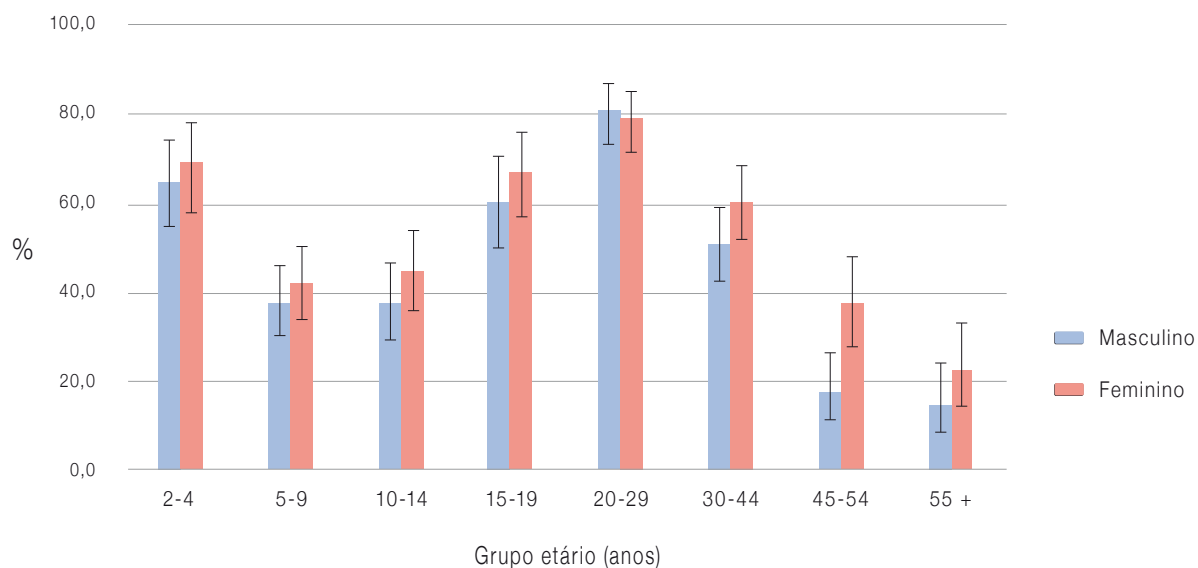


Figura 4.7.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário e sexo

Foi ainda analisada a distribuição dos indivíduos com resultados positivos segundo a região NUTS II de residência, por grupo etário e sexo, os resultados foram sistematizados na **Tabela 4.7.6**.

A região com maior seroprevalência de anti-HBs foi a região Norte (43,3%) e a de menor seroprevalência foi a Região Autónoma da Madeira (28,8%), ressalvando-se neste último caso a baixa completude da amostra.

Observaram-se diferenças regionais na distribuição por sexo. Nas regiões Centro, Alentejo e Região Autónoma dos Açores a prevalência foi superior no sexo masculino, em todas as outras regiões constatou-se o padrão inverso. Nas regiões de Lisboa e Norte as diferenças entre as prevalências apuradas por sexo foram mais marcadas.

Tabela 4.7.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	23	60,9	[40,2; 78,2]	22	68,2	[46,6; 84,0]	45	64,4	[49,6; 76,9]
	5 - 9	40	35,0	[21,9; 50,8]	41	43,9	[29,7; 59,2]	81	39,4	[29,4; 50,4]
	10 - 14	31	45,2	[28,9; 62,6]	32	53,1	[36,1; 69,4]	63	49,1	[37,0; 61,2]
	15 - 19	24	62,5	[42,2; 79,2]	23	69,6	[48,5; 84,8]	47	65,9	[51,4; 78,0]
	20 - 29	41	82,9	[68,3; 91,6]	41	78,0	[62,9; 88,2]	82	80,5	[70,5; 87,7]
	30 - 44	36	44,4	[29,3; 60,7]	35	60,0	[43,3; 74,7]	71	52,5	[41,0; 63,8]
	45 - 54	24	12,5	[4,1; 32,4]	24	50,0	[31,0; 69,0]	48	32,2	[20,5; 46,7]
	55 +	21	19,0	[7,3; 41,2]	22	27,3	[12,8; 48,9]	43	23,7	[13,2; 38,7]
	Total	240	37,4	[30,0; 45,4]	240	48,5	[39,7; 57,5]	480	43,3	[37,4; 49,3]
CENTRO	2 - 4	19	73,7	[50,2; 88,6]	13	61,5	[34,3; 83,0]	32	67,8	[49,6; 81,8]
	5 - 9	41	36,6	[23,4; 52,1]	40	27,5	[15,9; 43,2]	81	32,2	[22,9; 43,0]
	10 - 14	32	25,0	[13,0; 42,6]	31	41,9	[26,1; 59,6]	63	33,2	[22,7; 45,6]
	15 - 19	23	65,2	[44,3; 81,6]	24	62,5	[42,2; 79,2]	47	63,9	[49,4; 76,2]
	20 - 29	29	82,8	[64,7; 92,6]	41	80,5	[65,6; 89,9]	70	81,6	[70,7; 89,1]
	30 - 44	35	57,1	[40,6; 72,3]	36	52,8	[36,7; 68,3]	71	54,9	[43,2; 66,0]
	45 - 54	24	16,7	[6,4; 36,9]	24	25,0	[11,7; 45,7]	48	21,0	[11,7; 34,8]
	55 +	21	19,0	[7,3; 41,2]	22	18,2	[7,0; 39,7]	43	18,6	[9,5; 33,0]
	Total	224	38,9	[30,8; 47,6]	231	36,8	[28,6; 45,8]	455	37,8	[31,9; 44,0]
LISBOA	2 - 4	37	59,5	[43,2; 73,9]	37	75,7	[59,5; 86,8]	74	67,4	[55,9; 77,1]
	5 - 9	40	40,0	[26,1; 55,7]	41	46,3	[31,8; 61,5]	81	43,1	[32,8; 54,0]
	10 - 14	31	35,5	[20,8; 53,5]	32	43,8	[27,9; 61,0]	63	39,5	[28,2; 52,0]
	15 - 19	23	60,9	[40,2; 78,2]	24	79,2	[58,6; 91,1]	47	69,9	[55,4; 81,3]
	20 - 29	41	78,0	[62,9; 88,2]	41	75,6	[60,3; 86,3]	82	76,8	[66,5; 84,7]
	30 - 44	36	50,0	[34,2; 65,8]	35	68,6	[51,7; 81,7]	71	59,7	[48,0; 70,4]
	45 - 54	24	20,8	[8,9; 41,4]	24	37,5	[20,8; 57,8]	48	29,6	[18,4; 44,0]
	55 +	21	4,8	[0,7; 27,2]	22	22,7	[9,8; 44,4]	43	15,0	[6,9; 29,6]
	Total	253	34,3	[27,5; 41,9]	256	46,6	[37,8; 55,6]	509	40,9	[35,1; 46,9]
ALENTEJO	2 - 4	12	75,0	[44,8; 91,7]	10	40,0	[15,8; 70,3]	22	58,1	[37,2; 76,5]
	5 - 9	26	30,8	[16,2; 50,6]	27	48,1	[30,4; 66,4]	53	39,3	[27,2; 52,9]
	10 - 14	24	45,8	[27,5; 65,4]	25	28,0	[14,0; 48,2]	49	37,1	[24,8; 51,4]
	15 - 19	23	65,2	[44,3; 81,6]	24	54,2	[34,6; 72,5]	47	59,8	[45,4; 72,8]
	20 - 29	27	70,4	[51,0; 84,4]	41	80,5	[65,6; 89,9]	68	75,3	[63,2; 84,4]
	30 - 44	35	57,1	[40,6; 72,3]	36	58,3	[41,9; 73,1]	71	57,7	[46,0; 68,6]
	45 - 54	24	20,8	[8,9; 41,4]	24	25,0	[11,7; 45,7]	48	22,9	[13,2; 36,9]
	55 +	21	14,3	[4,7; 36,2]	22	18,2	[7,0; 39,7]	43	16,5	[8,0; 30,7]
	Total	192	36,9	[29,0; 45,6]	209	36,7	[28,3; 45,9]	401	36,8	[30,9; 43,1]
ALGARVE	2 - 4	20	70,0	[47,3; 85,9]	9	77,8	[42,1; 94,4]	29	73,8	[54,1; 87,1]
	5 - 9	32	40,6	[25,2; 58,1]	36	55,6	[39,3; 70,7]	68	48,0	[36,4; 59,8]
	10 - 14	31	22,6	[11,2; 40,4]	32	37,5	[22,7; 55,1]	63	29,8	[19,9; 42,1]
	15 - 19	23	43,5	[25,2; 63,7]	24	41,7	[24,1; 61,7]	47	42,6	[29,4; 57,0]
	20 - 29	33	72,7	[55,3; 85,2]	41	78,0	[62,9; 88,2]	74	75,4	[64,2; 83,9]
	30 - 44	35	51,4	[35,3; 67,3]	36	41,7	[26,9; 58,1]	71	46,4	[35,2; 58,0]
	45 - 54	24	12,5	[4,1; 32,4]	24	20,8	[8,9; 41,4]	48	16,8	[8,7; 30,2]
	55 +	22	13,6	[4,5; 34,8]	21	14,3	[4,7; 36,2]	43	14,0	[6,4; 27,9]
	Total	220	33,8	[26,6; 41,7]	223	33,9	[26,4; 42,3]	443	33,8	[28,5; 39,6]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	0,0	[0,0; 97,5]	1	0,0	[0,0; 97,5]
	10 - 14	4	25,0	[3,3; 76,2]	3	0,0	[0,0; 70,8]	7	12,8	[1,7; 55,0]
	15 - 19	4	0,0	[0,0; 60,2]	6	0,0	[0,0; 45,9]	10	0,0	[0,0; 30,8]
	20 - 29	21	61,9	[40,2; 79,7]	36	63,9	[47,3; 77,7]	57	62,9	[49,1; 74,8]
	30 - 44	30	46,7	[29,9; 64,2]	36	52,8	[36,7; 68,3]	66	49,8	[37,9; 61,7]
	45 - 54	24	20,8	[8,9; 41,4]	24	20,8	[8,9; 41,4]	48	20,8	[11,6; 34,6]
	55 +	22	4,5	[0,6; 26,2]	21	19,0	[7,3; 41,2]	43	13,3	[5,6; 28,3]
	Total	105	28,3	[20,5; 37,6]	127	29,2	[21,4; 38,5]	232	28,8	[23,1; 35,3]
RA AÇORES	2 - 4	8	50,0	[20,0; 80,0]	18	66,7	[42,9; 84,2]	26	58,1	[36,9; 76,7]
	5 - 9	37	32,4	[19,4; 48,9]	26	50,0	[31,7; 68,3]	63	41,1	[29,5; 53,8]
	10 - 14	32	46,9	[30,6; 63,9]	27	29,6	[15,6; 49,0]	59	38,4	[27,0; 51,3]
	15 - 19	24	41,7	[24,1; 61,7]	23	52,2	[32,5; 71,2]	47	46,8	[33,1; 60,9]
	20 - 29	41	75,6	[60,3; 86,3]	41	85,4	[71,0; 93,3]	82	80,4	[70,3; 87,6]
	30 - 44	35	42,9	[27,7; 59,4]	36	41,7	[26,9; 58,1]	71	42,3	[31,4; 54,0]
	45 - 54	24	37,5	[20,8; 57,8]	24	12,5	[4,1; 32,4]	48	24,8	[14,7; 38,8]
	55 +	21	9,5	[2,4; 31,1]	22	9,1	[2,3; 30,0]	43	9,3	[3,5; 22,3]
	Total	222	39,1	[32,0; 46,6]	217	35,7	[28,9; 43,2]	439	37,4	[32,4; 42,6]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Foi estudada a distribuição dos casos positivos segundo três níveis de concentração de anti-HBs e grupo etário (Tabela 4.7.7). Os resultados mostram que 20,4% do total de indivíduos apresentaram concentrações entre 10 e 100 mUI/mL e em 19,7% as concentrações eram superiores a este valor. O grupo etário com a maior proporção de casos com concentração superior a 100 mUI/mL foi o grupo com idades entre 20 e 29 anos. Inversamente, o grupo etário com menor proporção de casos com concentrações acima desse valor foi o que incluía crianças dos 10 aos 14 anos.

Tabela 4.7.7. Distribuição dos indivíduos por concentração de anti-HBs e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<10 mUI/mL	10 - 100 mUI/mL	>100 mUI/mL
		%	%	%
2 - 4	228	34,1	38,2	27,7
5 - 9	428	60,9	31,6	7,5
10 - 14	367	59,8	35,8	4,4
15 - 19	292	37,3	29,2	33,4
20 - 29	515	21,3	36,6	42,1
30 - 44	492	45,2	22,6	32,2
45 - 54	336	72,6	12,8	14,6
55 +	301	81,3	10,5	8,2
Total	2959	59,9	20,4	19,7

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

As várias coortes, que agrupam os participantes por anos de nascimento e de acordo com a história da vacinação no país, mostram valores de anti-HBs diferentes. A proporção mais baixa de seropositivos (27,1%) é observada na coorte com os indivíduos mais velhos, nascidos até 1980, coorte que corresponde ao grupo menos vacinado. A coorte de vacinados com maior proporção de resultados positivos para anti-HBs é a coorte de nascidos entre 1981 e 1991 (79,0%) e que beneficiou, a partir de 1995, da vacinação gratuita para os adolescentes. Seguem-se, por ordem decrescente de proporção de anti-HBs a coorte dos nascidos entre 1992 e 1999 (72,7%), também vacinados na adolescência, e a coorte dos nascidos em 2000 e anos posteriores (44,4%) na qual o esquema vacinal para VHB foi iniciado à nascença (Tabela 4.7.8 e Figura 4.7.2).

Tabela 4.7.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por coortes de nascimento e sexo

Coortes de nascimento	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino					
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
≤ 1980	492	21,9	[17,3; 27,4]	483	31,5	[25,8; 37,8]	975	27,1	[23,2; 31,3]
1981 - 1991	210	79,0	[70,1; 85,7]	254	79,1	[71,0; 85,4]	464	79,0	[73,3; 83,8]
1992 - 1999	197	72,9	[64,8; 79,7]	230	72,5	[64,6; 79,1]	427	72,7	[67,2; 77,6]
≥ 2000	557	41,0	[36,1; 46,1]	536	47,9	[42,9; 53,1]	1093	44,4	[40,8; 48,0]
Total	1456	36,5	[32,7; 40,5]	1503	43,2	[38,8; 47,7]	2959	40,1	[37,1; 43,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

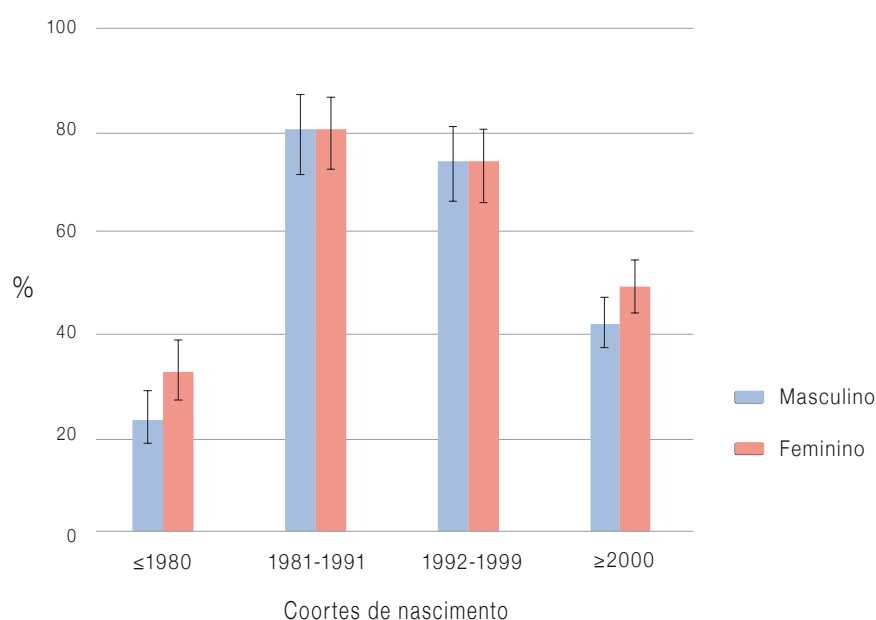


Figura 4.7.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs (≥ 10 mUI/mL), por coortes de nascimento e sexo

Perfis serológicos dos marcadores de VHB na população estudada

O estudo adicional de outros marcadores serológicos para VHB, anti-HBc e AgHBs, permitiu avaliar o perfil serológico nos indivíduos estudados, nomeadamente no que se refere à imunidade adquirida por vacinação ou por infeção natural, bem como a identificação de infeções recentes ou crónicas. Verifica-se que 59,4% da população não mostra evidência serológica de imunidade à infeção por VHB, 37,1% dos indivíduos adquiriram imunidade por vacinação e 3,2% por exposição prévia ao vírus. Em 0,3% foi detetado o marcador anti-HBc isolado, provavelmente por contacto anterior com o vírus que não conferiu imunidade ou por os títulos residuais de anti-HBs se situarem abaixo do valor decisional, podendo ainda consistir em resultados falsos positivos. Por fim, em 0,4% dos indivíduos foi confirmada a presença de AgHBs, no entanto, em nenhum foi detetada a presença de anti-HBc IgM, o que indicia tratarem-se de infeções crónicas (Tabela 4.7.9).

Tabela 4.7.9. Padrão de reatividade nos principais marcadores serológicos para VHB na população estudada por sexo, grupo etário e NUTS II

	PERFIL SEROLÓGICO					
	Infeção crónica	Susceptível*	Imunidade por infeção	Imunidade por vacinação	Outro	
	AgHBs Pos	anti-HBc Neg e anti-HBs Neg	anti-HBc Pos e anti-HBs Pos	anti-HBc Neg e anti-HBs Pos	anti-HBc Pos (isolado)	
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo						
Masculino	1456	5 (0,7)	796 (62,6)	22 (3,2)	629 (33,6)	4 (0,6)
Feminino	1503	1 (0,2)	747 (56,6)	17 (3,1)	734 (40,2)	4 (0,1)
Grupo etário (anos)						
2 - 4	228	0 (0,0)	77 (34,1)	0 (0,0)	151 (65,9)	0 (0,0)
5 - 9	428	0 (0,0)	256 (60,9)	1 (0,4)	171 (38,7)	0 (0,0)
10 - 14	367	0 (0,0)	228 (59,7)	0 (0,0)	138 (40,2)	1 (0,1)
15 - 19	292	0 (0,0)	126 (37,2)	0 (0,0)	164 (62,7)	2 (0,1)
20 - 29	515	2 (0,6)	115 (20,2)	4 (0,9)	392 (78,3)	2 (0,6)
30 - 44	492	0 (0,0)	237 (45,2)	7 (0,3)	248 (54,5)	0 (0,0)
45 - 54	336	1 (0,6)	254 (72,4)	10 (3,5)	70 (24,0)	1 (0,1)
55 +	301	3 (0,8)	250 (80,4)	17 (7,2)	29 (11,7)	2 (0,7)
NUTS II						
Norte	480	1 (0,7)	227 (55,7)	9 (5,2)	242 (38,4)	1 (0,7)
Centro	455	0 (0,0)	241 (62,1)	4 (2,2)	209 (35,6)	1 (0,1)
Lisboa	509	3 (0,6)	237 (58,8)	5 (1,9)	263 (39,2)	1 (0,1)
Alentejo	401	0 (0,0)	210 (63,2)	2 (1,8)	189 (35,0)	0 (0,0)
Algarve	443	0 (0,0)	244 (65,7)	6 (2,6)	190 (31,2)	3 (0,5)
RA Madeira	232	1 (0,5)	145 (70,5)	7 (3,7)	78 (25,3)	1 (0,5)
RA Açores	439	1 (0,5)	239 (62,3)	6 (2,1)	192 (35,4)	1 (0,1)
Total	2959	6 (0,4)	1543 (59,4)	39 (3,2)	1363 (37,1)	8 (0,3)

* Sem evidência serológica de imunidade.

Legenda: Pos – Positivo; Neg – Negativo.

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A distribuição dos perfis serológicos por sexo, grupo etário e regiões de residência revelou algumas assimetrias. Destaca-se um predomínio de casos de portador crónico em indivíduos do sexo masculino. Nas idades mais avançadas verifica-se uma proporção mais elevada de casos com perfil compatível com imunidade natural após infeção, contrastando com a menor proporção de casos com perfil de imunidade vacinal neste grupo.

Discussão

O presente estudo integra o segundo inquérito serológico que avalia a imunidade da população nacional e a prevalência da infeção crónica por vírus da hepatite B, com a curiosidade de ter sido iniciado vinte anos após a introdução da vacina para VHB no PNV.

Os resultados obtidos na avaliação serológica de imunidade para o VHB demonstraram que 40,1% (IC95%: 37,1 a 43,1) dos participantes apresentavam uma concentração de anti-HBs superior ou igual a 10 mUI/mL, valor estabelecido como garantia de imunidade. Este valor foi inferior ao observado no anterior ISN (47,6%)⁷, no entanto, o valor agora determinado deriva de uma proporção ponderada para a população portuguesa, o que limita a comparabilidade dos resultados.

Observou-se uma seroprevalência de anti-HBs superior no sexo feminino, quer para o total da amostra estudada quer nos diversos grupos etários, à exceção do grupo dos 20 aos 29 anos. Embora se espere que parte da população estudada não esteja vacinada, encontram-se descritos na literatura vários fatores que influenciam negativamente a resposta à vacina para VHB, entre os quais se destacam, ser do sexo masculino, ter idade superior a 40 anos, fumar e ser obeso.^{3,15} Não sendo conhecidas as características das pessoas que em Portugal foram vacinadas fora do PNV, não será possível apurar se existe uma diferença de género nessa vacinação voluntária ou recomendada. De notar a diferença de prevalência de anti-HBs por sexo no grupo etário dos 45 aos 54 anos, no qual se observou uma prevalência de 36,9% (IC95%: 27,6 a 47,4) nas mulheres e de 16,9% (IC95%: 10,8 a 25,5) nos homens. No ISN 2001-2002 foi constatada diferença semelhante para os indivíduos do grupo etário dos 30 aos 44 anos que, decorridos 13 anos, se incluem no grupo etário dos 45 aos 54 anos. Porém, não foram encontradas explicações para esses resultados.⁷

A análise da prevalência de anti-HBs por grupo etário mostrou um valor de 65,9% no grupo etário com idades mais baixas (2-4 anos), observando-se nos dois grupos etários seguintes valores consideravelmente inferiores. Estes três grupos etários integram as crianças que beneficiaram de vacinação à nascença e não é de esperar que os baixos títulos decorram de ausência de vacinação, tendo em conta a elevada cobertura vacinal apurada na última avaliação realizada.¹⁶ Assim, as baixas seroprevalências nestes grupos etários resultarão do decréscimo na concentração de anticorpos induzidos pela vacina e estão de acordo com o descrito internacionalmente.³ Por outro lado, verificou-se que os indivíduos entre os 15 e os 29 anos apresentam uma prevalência de anti-HBs elevada, que no grupo dos 20 aos 29 atinge 78,7% (IC95%: 73,9 a 82,9). Estes dois grupos etários correspondem aos participantes abrangidos pela vacinação na adolescência, iniciada em 1995, pelo que as prevalências apuradas indicam que a vacinação numa idade de maior maturidade do sistema imunitário induz uma melhor e mais duradoura resposta.³ A reforçar esta hipótese está o facto de ter sido no grupo etário dos 20 aos 29 anos que se encontrou a maior proporção de amostras com títulos de anti-HBs superiores a 100 mUI/mL (42,1%).

A análise da prevalência de anti-HBs, por coortes de nascimento, reitera o anteriormente descrito, pois mostrou valores acima dos 70,0% para as coortes dos nascidos em 1981-1991 e 1992-1999, enquanto para a coorte dos nascidos em 2000 ou ano subsequentes se observou uma prevalência de 44,4%.

A caracterização dos perfis serológicos para VHB da população estudada permitiu o apurar que a distribuição por sexo, grupo etário e regiões de residência revelou algumas assimetrias. Apurou-se uma prevalência nacional de 0,4% de possíveis infeções crónicas, valor igual ao obtido no anterior ISN (0,4%)⁷ e ao descrito em estudo internacional que estimou a prevalência de infeções crónicas em Portugal a partir dos valores registados em dadores de sangue.¹⁷ Contudo, este valor é consideravelmente inferior ao relatado num estudo recente realizado numa amostra com representatividade nacional de indivíduos com idades iguais ou superiores a 18 anos, onde foi encontrada uma prevalência de 1,45% (IC95%: 0,9 a 2,0)¹⁸, e ao referido num estudo internacional onde foi estimada para Portugal uma prevalência de infeções crónicas de 1,02% (IC95%: 0,78 a 1,31).¹⁹ A razão destas discrepâncias poderá residir na amostragem, que no presente estudo inclui crianças a partir dos dois anos, no método do estudo (estudo serológico vs estimativa com base em dados previamente publicados), bem como no facto de o conhecimento de doença hepática ter sido um dos fatores de exclusão no recrutamento do ISN.

A prevalência de infeções crónicas mostrou-se mais elevada no sexo masculino (0,7% vs 0,2%), distribuição semelhante à encontrada no estudo de Carvalhana *et al.* que, no entanto, descreve prevalências mais elevadas em ambos os sexos (2,5% nos homens e 0,5% nas mulheres).¹⁸ A análise dos perfis serológicos por grupo etário revelou que nos grupos abaixo dos 20 anos não foram encontradas infeções crónicas, o que testemunha a eficácia da vacinação. No entanto, nestes grupos etários foram detetados um caso com evidência de imunidade por infeção natural e três casos com presença isolada de anti-HBc o que poderá indiciar exposição ao VHB. A interpretação destes achados carece de informação adicional, não sendo possível excluir a possibilidade de se tratar de crianças que não foram vacinadas. Contudo, o relatório mais recente referente às doenças de declaração obrigatórias em Portugal revela que, em 2015, foram notificados 13 casos de hepatite B em indivíduos com idades entre os 5 e os 24, idades teoricamente abrangidas pela vacinação ao abrigo do PNV.²⁰

Pela análise dos perfis serológicos detetados foi possível ainda constatar que 3,5% dos portugueses terão tido contacto com o VHB uma vez que apresentam anti-HBc, em simultâneo com anti-HBs (3,2%) ou isoladamente (0,3%). A imunidade natural após infeção por VHB foi mais frequente nos grupos etários mais velhos, refletindo incidências mais elevadas da hepatite B no passado e a ausência de vacina. É na região Norte que a prevalência de infeções crónicas por VHB, de perfis serológicos compatíveis com imunidade por infeção natural ou da presença de anti-HBc isolado se mostram mais elevadas, respetivamente, 0,7%, 5,2% e 0,7%, achados provavelmente resultantes de uma maior incidência no passado comparativamente com outras regiões. Carvalhana *et al.* descreve idêntica distribuição etária e geográfica das prevalências de infeção crónica e de marcadores de exposição ao VHB.

A vacina da hepatite B foi introduzida com sucesso no PNV e as taxas de cobertura são elevadas. Embora seja reconhecido que a memória imunitária perdura após o eventual desaparecimento dos anticorpos induzidos pela vacina, é importante continuar a monitorizar o nível de imunidade na população de modo a conhecermos a resposta vacinal ao nível nacional. Ainda, o conhecimento da prevalência de infeções crónicas possibilita a monitorização do nível de endemicidade do país, incluindo a sua distribuição regional, bem como a planificação das respostas necessárias à correta identificação e referenciação dos casos não diagnosticados.

Referências:

1. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49 (5 Suppl):S13-21.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009 Feb 14;373(9663):582-92.
3. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 22: Hepatitis B. Geneva: WHO; 2011.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):97-107.
5. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: frame work for global action 2012. Geneva: WHO; 2012.
6. Lecour A, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull WHO*. 1984;62:743-7.
7. Rodrigues L, Manita Ferreira C. Vírus da hepatite B. In: Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004. p. 123-46.
8. Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol*. 2012 Dec;55(4):296-302.
9. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2017. Lisboa: DGS; 2016.
10. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012 Mar 9;30(12):2212-9.
11. Direção-Geral da Saúde. Vacina contra a hepatite B: atualização da vacinação gratuita de grupos de risco. Circular Normativa Nº 15/DT de 15/10/2001. Lisboa: DGS; 2001.
12. Abbott GmbH & Co. Anti-HBs. Ref. 7C18. G5-6352/R01. B7CY80. Sligo. 2015.
13. Abbott GmbH & Co. Anti-HBc II. Ref. 8L44. G4-7715/R08. B8L440. Wiesbaden. 2015.
14. Abbott GmbH & Co. HBsAg Qualitative II. Ref. 2G22. G3-4444/R05. B2G220. Sligo. 2013.
15. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Scientific Reports*. 2016 Jun 21;6:27251.
16. Direção-Geral da Saúde. PNV - Avaliação 2015. Boletim vacinação nº10. Lisboa: DGS; 2016.
17. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*. 2014 Feb;142(2):270-86.
18. Carvalhana SC, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. Hepatitis B and C prevalence in Portugal: disparity between the general population and high-risk groups. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;28(6):640-4.
19. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55.
20. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012- 2015. Volume I. Lisboa: DGS; 2016. p. 50.

4.8. Vírus da parotidite epidémica

Coordenação: Paula Palminha

Colaboradores: Elsa Vinagre, Laura Almeida e Sofia Moura

Introdução

A parotidite epidémica (papeira) é uma doença contagiosa causada por um vírus de ARN (vírus da parotidite epidémica) pertencente à família *Paramyxoviridae*, género *Rubulavirus*.¹ Este vírus tem apenas um serotipo, mas possui uma variação genotípica considerável, tendo sido identificados, na estirpe selvagem, 12 genótipos diferentes.^{2,3}

O vírus da parotidite epidémica transmite-se por via aérea, através de aerossóis e propaga-se de pessoa a pessoa por contacto com secreções respiratórias.¹

A parotidite epidémica é uma doença caracterizada por febre e edema, não supurativo, de uma ou mais glândulas salivares, geralmente das parótidas, sendo assintomáticas em cerca de 20 a 30% das infeções causadas por este vírus. As complicações mais graves e frequentes desta doença incluem meningite, encefalite, surdez e orquite.¹

Os sintomas clínicos da parotidite epidémica foram relatados pela primeira vez por Hipócrates, no século V AC, que descreveu surtos em jovens do sexo masculino, caracterizados por edema em um ou em ambos os ouvidos, ocasionalmente acompanhados por edema de um ou de ambos os testículos.⁴

Geralmente considerada como uma doença benigna da infância, a parotidite ganhou relevância pela elevada morbidade que provocava em indivíduos das forças armadas, com o consequente impacto negativo em situações de guerra.⁴

Em 1945 o vírus da parotidite epidémica foi isolado em cultura de tecidos, o que permitiu, em 1946, o desenvolvimento de uma vacina inativada.³ No entanto, esta vacina era pouco eficaz e não produzia imunidade duradora, pelo que se continuaram a desenvolver esforços no sentido de melhorar a eficácia da vacina. No final da década de 1950, surgiram então as primeiras vacinas vivas atenuadas licenciadas na antiga União Soviética (estirpe *Leningrad 3*) e nos anos 60 nos Estados Unidos da América (estirpe *Jeryl Lynn*).⁴

A introdução das vacinas contra a parotidite epidémica nos Programas Nacionais de Vacinação tem permitido um bom controlo desta doença, dependendo da estirpe vacinal administrada, mas sempre com menor eficácia, comparativamente ao sarampo e à rubéola, na redução do número de casos de doença.³ A ocorrência de problemas relacionados com o cumprimento dos critérios de segurança na administração de algumas estirpes vacinais mais eficazes tem limitado a sua utilização e influenciado a escolha de estirpes para a vacina.^{4,5}

À semelhança da maioria dos países desenvolvidos, a vacina contra a parotidite epidémica (estirpe *Rubini*), foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação Português (PNV) em 1987, combinada com as vacinas contra o sarampo e a rubéola (VASPR), sendo administrada numa única dose aos 15 meses de vida. Em 1990, introduziu-se mais uma dose de VASPR para crianças entre os 11-13 anos, mantendo-se a primeira dose aos 15 meses.⁶ Em 2000 a segunda dose da vacina foi antecipada para os 5-6 anos⁷ e em 2012 a idade de administração da primeira dose foi antecipada para os 12 meses.⁸ No entanto, desde a introdução da vacina e apesar da sua elevada cobertura vacinal, o número de casos notificados de parotidite foi sempre elevado, tendo variado entre um mínimo de 140 casos declarados em 2008 e um máximo de 19415 casos declarados em 1997, resultante do surto que ocorreu nesse ano, em crianças vacinadas que desenvolveram a doença.⁹⁻¹¹ Este surto levou a uma alteração na composição da VASPR, tendo a estirpe *Rubini* sido substituída pela estirpe *Jeryl Lynn*, a qual tem sido administrada desde então.¹²

A eficácia da estirpe *Jeryl Lynn* em estudos populacionais é menor do que a conseguida em ensaios clínicos, sendo de aproximadamente 78% (IC95%: 75 a 82). A concentração de anticorpos produzida por vacinação é geralmente menor do que a que ocorre após a infeção natural, diminuindo ao longo do tempo e podendo mesmo decrescer abaixo do limite de positividade laboratorial.⁴

Nos últimos anos, foram descritos a nível mundial vários surtos de parotidite epidémica, incluindo em Portugal¹², afetando principalmente adolescentes e jovens adultos vacinados.¹²⁻¹⁶

No ISN 2001-2002, os resultados revelaram que 81,3% da população estudada era seropositiva para o vírus da parotidite epidémica.¹⁷ Apesar dos níveis elevados de cobertura vacinal, é da maior importância que periodicamente seja efetuada a avaliação da prevalência de anticorpos, nos vários grupos etários de forma a garantir que o esquema vacinal em vigor é o que mais se adequa à população residente em Portugal.

Metodologia laboratorial

A determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus da parotidite epidémica foi efetuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando reagentes comerciais (*Enzygnost*[®] *Anti-Parotitis/IgG*) de acordo com as instruções do fabricante.

Os resultados foram analisados qualitativamente segundo o critério definido pelo fabricante em que soros com valores de densidade ótica (DO) igual ou superior a 0,200 são considerados positivos, devendo ser interpretados como inconclusivos os soros que apresentam valores de DO entre 0,100 e 0,199 e como negativos os que tenham valores de DO inferiores a 0,100.

Os soros inconclusivos foram novamente testados e avaliados de acordo com o último resultado obtido. Uma vez que não se encontra definida a concentração de anticorpos IgG considerada protetora contra a infeção

pelo vírus da parotidite epidémica, pareceu-nos adequado aplicar, aos resultados obtidos, os critérios definidos pelo fabricante, pois não podemos assumir se os indivíduos com resultado inconclusivo são, ou não, suscetíveis à infeção.

Amostragem

A dimensão da amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para o vírus da parotidite epidémica foi de 2870 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários residentes nas sete unidades territoriais (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido. A amostra estudada foi analisada em relação à distribuição por sexo, grupo etário e NUTS II de residência, segundo critérios pré-definidos (Tabelas 4.8.1, 4.8.2 e 4.8.3). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Tabela 4.8.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1432	1213	-219
Feminino	1438	1215	-223
Total	2870	2428	-442

Tabela 4.8.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	476	223	-253
5 - 9	427	356	-71
10 - 14	364	316	-48
15 - 19	441	372	-69
20 - 29	315	314	-1
30 - 44	413	413	0
45 - 54	196	196	0
55 +	238	238	0
Total	2870	2428	-442

No total, foram estudados menos 442 indivíduos do que estava planeado, sendo que o desvio em relação à amostra planeada se observou maioritariamente nos grupos etários entre os 2 e os 19 anos e na Região Autónoma da Madeira (Tabelas 4.8.2 e 4.8.3).

Tabela 4.8.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	410	388	-22
Centro	410	374	-36
Lisboa	410	410	0
Alentejo	410	341	-69
Algarve	410	367	-43
RA Madeira	410	183	-227
RA Açores	410	365	-45
Total	2870	2428	-442

A distribuição detalhada da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 2428 indivíduos estudados, 2074 (90,3%) apresentavam anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica e em 235 (6,8%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos. Na população estudada, 119 indivíduos (2,9%) apresentaram valores de densidade ótica (DO) entre 0,100 e 0,199, ou seja, com resultado inconclusivo (Tabela 4.8.4).

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário, verificou-se que a percentagem de indivíduos seropositivos foi igual ou superior a 90% nas crianças entre os 5 e os 9 anos e nos adultos com idade igual ou superior a 45 anos, sendo inferior a 80% nas crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos e nos jovens entre os 15 e os 19 anos. Nos restantes grupos etários, a distribuição dos casos seropositivos variou entre os 82,7% (10-14 anos) e os 86,0% (20-29 anos) (Tabela 4.8.5 e Figura 4.8.1).

Tabela 4.8.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	235	6,8	[5,6; 8,3]
Positivo	2074	90,3	[88,6; 91,8]
Inconclusivo	119	2,9	[2,2; 3,8]
Total	2428		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.8.5. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Negativo	Positivo	Inconclusivo
		%	%	%
2 - 4	223	16,7	75,9	7,4
5 - 9	356	3,1	93,4	3,5
10 - 14	316	9,1	82,7	8,2
15 - 19	372	12,6	78,6	8,8
20 - 29	314	8,0	86,0	6,0
30 - 44	413	11,8	85,9	2,4
45 - 54	196	6,9	90,6	2,4
55 +	238	1,8	97,9	0,3
Total	2428	6,8	90,3	2,9

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

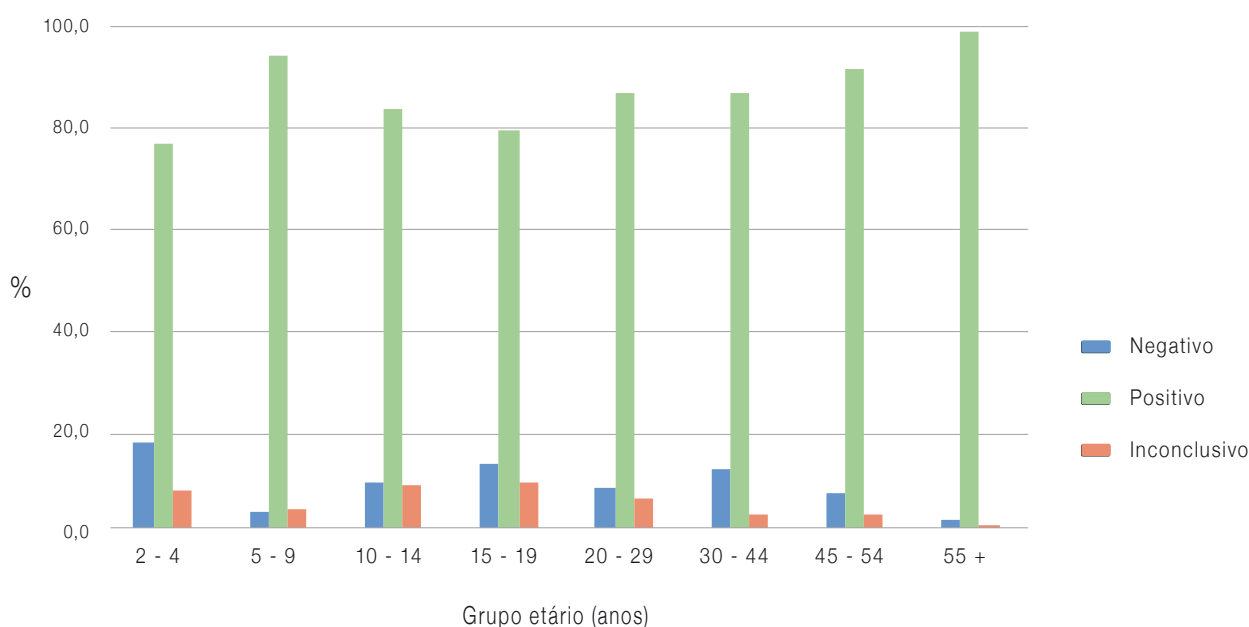


Figura 4.8.1. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário

A proporção de indivíduos com resultado positivo para os anticorpos IgG anti-vírus da parotidite epidémica foi idêntica em ambos os sexos, apresentando o sexo masculino uma percentagem de seropositivos de 89,9% e o sexo feminino de 90,7%. Relativamente à distribuição dos indivíduos seropositivos por sexo e grupo etário, observou-se que a proporção de indivíduos seropositivos é menor no sexo masculino nas crianças entre os 2 e os 9 anos. Contudo, esta diferença apenas tem significado estatístico comprovado no grupo dos 5 aos 9 anos.

A partir do grupo etário 10-14 anos a proporção de indivíduos seropositivos no sexo feminino e no sexo masculino atinge valores relativamente próximos, com pequenas variações até ao grupo etário 55 e + anos (Tabela 4.8.6 e Figura 4.8.2).

Tabela 4.8.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino					
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NUTS I	2 - 4	116	69,5	[59,5; 77,9]	107	82,7	[73,4; 89,2]	223	75,9	[69,2; 81,5]
	5 - 9	177	88,7	[81,6; 93,3]	179	98,3	[94,1; 99,5]	356	93,4	[89,5; 96,0]
	10 - 14	158	82,9	[74,4; 89,0]	158	82,5	[73,4; 88,9]	316	82,7	[76,8; 87,3]
	15 - 19	184	76,2	[67,6; 83,1]	188	81,2	[73,1; 87,2]	372	78,6	[72,9; 83,4]
	20 - 29	153	86,2	[76,9; 92,1]	161	85,8	[77,1; 91,5]	314	86,0	[80,0; 90,4]
	30 - 44	208	90,2	[83,8; 94,3]	205	81,8	[74,0; 87,7]	413	85,9	[81,0; 89,7]
	45 - 54	98	87,9	[77,9; 93,7]	98	93,1	[82,3; 97,5]	196	90,6	[84,1; 94,6]
	55 +	119	97,6	[92,0; 99,3]	119	98,1	[95,5; 99,2]	238	97,9	[95,6; 99,0]
	Total	1213	89,9	[87,3; 91,9]	1215	90,7	[88,2; 92,7]	2428	90,3	[88,6; 91,8]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

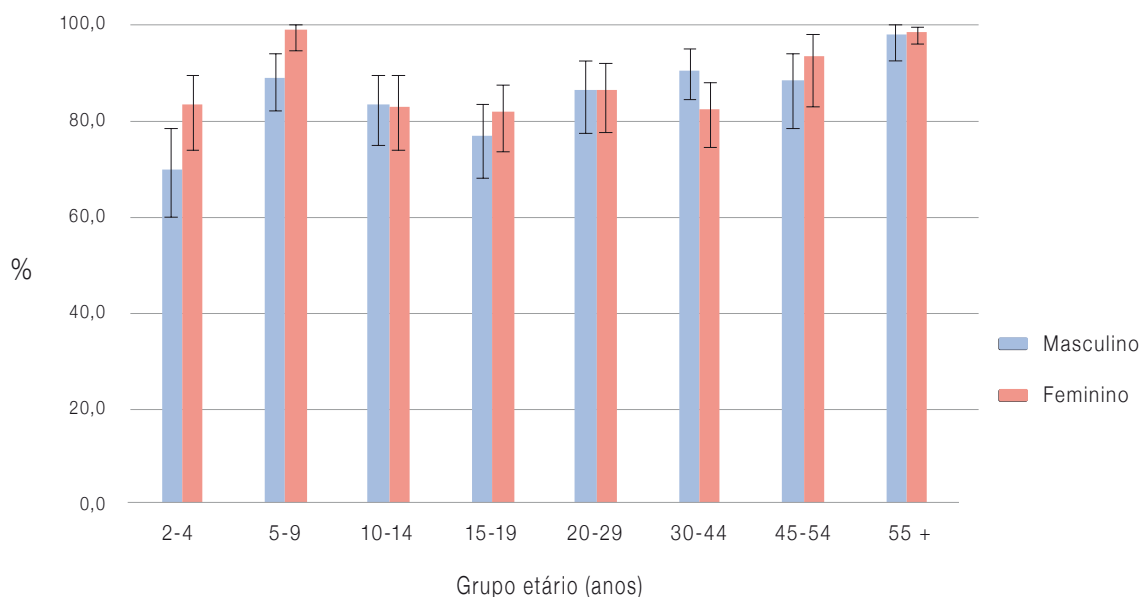


Figura 4.8.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

Tabela 4.8.7. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino					
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NORTE	2 - 4	23	73,9	[52,7; 87,8]	23	91,3	[71,1; 97,8]	46	82,4	[68,5; 90,9]
	5 - 9	30	96,7	[79,8; 99,5]	31	96,8	[80,3; 99,5]	61	96,7	[87,8; 99,2]
	10 - 14	26	80,8	[61,3; 91,8]	26	80,8	[61,3; 91,8]	52	80,8	[67,8; 89,3]
	15 - 19	32	68,8	[51,0; 82,3]	31	77,4	[59,6; 88,8]	63	73,0	[60,7; 82,5]
	20 - 29	22	81,8	[60,3; 93,0]	23	87,0	[66,4; 95,7]	45	84,4	[70,7; 92,4]
	30 - 44	29	96,6	[79,2; 99,5]	30	90,0	[73,2; 96,7]	59	93,1	[83,1; 97,4]
	45 - 54	14	100,0	[76,8; 100,0]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	96,2	[77,6; 99,5]
	55 +	17	100,0	[80,5; 100,0]	17	100,0	[80,5; 100,0]	34	100,0	[89,7; 100,0]
	Total	193	93,2	[89,2; 95,7]	195	92,8	[87,8; 95,9]	388	93,0	[90,0; 95,1]
CENTRO	2 - 4	19	73,7	[50,2; 88,6]	13	76,9	[47,8; 92,4]	32	75,3	[57,5; 87,3]
	5 - 9	30	83,3	[65,7; 92,9]	31	100,0	[88,8; 100,0]	61	91,5	[81,1; 96,4]
	10 - 14	26	88,5	[69,7; 96,2]	26	96,2	[77,2; 99,5]	52	92,2	[80,9; 97,0]
	15 - 19	32	78,1	[60,7; 89,2]	31	87,1	[70,2; 95,1]	63	82,5	[71,1; 90,1]
	20 - 29	22	86,4	[65,2; 95,5]	23	91,3	[71,1; 97,8]	45	88,8	[75,8; 95,3]
	30 - 44	30	90,0	[73,2; 96,7]	29	79,3	[60,9; 90,4]	59	84,5	[72,8; 91,7]
	45 - 54	14	64,3	[37,6; 84,3]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	79,1	[60,6; 90,4]
	55 +	17	94,1	[67,9; 99,2]	17	100,0	[80,5; 100,0]	34	97,4	[83,7; 99,6]
	Total	190	85,7	[77,7; 91,1]	184	92,6	[87,1; 95,9]	374	89,3	[84,8; 92,6]
LISBOA	2 - 4	34	61,8	[44,7; 76,3]	34	79,4	[62,7; 89,9]	68	70,4	[58,5; 80,0]
	5 - 9	30	83,3	[65,7; 92,9]	31	100,0	[88,8; 100,0]	61	91,5	[81,1; 96,4]
	10 - 14	26	84,6	[65,4; 94,1]	26	73,1	[53,3; 86,6]	52	79,0	[65,9; 88,0]
	15 - 19	32	84,4	[67,5; 93,3]	31	83,9	[66,6; 93,1]	63	84,1	[72,9; 91,2]
	20 - 29	22	90,9	[70,0; 97,7]	23	82,6	[61,8; 93,3]	45	86,7	[73,4; 93,9]
	30 - 44	30	83,3	[65,7; 92,9]	29	75,9	[57,3; 88,0]	59	79,4	[67,2; 87,9]
	45 - 54	14	92,9	[62,9; 99,0]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	92,9	[75,5; 98,2]
	55 +	17	100,0	[80,5; 100,0]	17	100,0	[80,5; 100,0]	34	100,0	[89,7; 100,0]
	Total	205	90,1	[84,7; 93,7]	205	89,3	[83,3; 93,3]	410	89,6	[85,8; 92,5]
ALENTEJO	2 - 4	12	75,0	[44,8; 91,7]	10	80,0	[45,9; 95,0]	22	77,4	[55,8; 90,3]
	5 - 9	26	88,5	[69,7; 96,2]	27	100,0	[87,2; 100,0]	53	94,1	[83,3; 98,1]
	10 - 14	24	83,3	[63,1; 93,6]	25	88,0	[68,7; 96,1]	49	85,6	[72,7; 93,0]
	15 - 19	25	88,0	[68,7; 96,1]	26	92,3	[73,9; 98,1]	51	90,1	[78,3; 95,8]
	20 - 29	22	77,3	[55,6; 90,2]	23	73,9	[52,7; 87,8]	45	75,6	[61,1; 86,0]
	30 - 44	30	100,0	[88,4; 100,0]	29	75,9	[57,3; 88,0]	59	87,9	[76,8; 94,1]
	45 - 54	14	78,6	[50,5; 92,9]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	85,8	[67,6; 94,6]
	55 +	17	94,1	[67,9; 99,2]	17	82,4	[57,3; 94,2]	34	87,6	[71,2; 95,3]
	Total	170	89,6	[82,2; 94,2]	171	83,2	[72,8; 90,1]	341	86,3	[80,1; 90,8]
ALGARVE	2 - 4	20	65,0	[42,5; 82,3]	9	77,8	[42,1; 94,4]	29	71,2	[51,6; 85,2]
	5 - 9	30	90,0	[73,2; 96,7]	31	90,3	[73,9; 96,8]	61	90,2	[79,8; 95,5]
	10 - 14	26	61,5	[42,1; 77,9]	26	88,5	[69,7; 96,2]	52	74,6	[61,1; 84,6]
	15 - 19	28	82,1	[63,6; 92,4]	31	77,4	[59,6; 88,8]	59	79,8	[67,7; 88,2]
	20 - 29	22	95,5	[73,8; 99,4]	23	78,3	[57,2; 90,7]	45	86,9	[73,7; 94,0]
	30 - 44	30	76,7	[58,5; 88,5]	29	75,9	[57,3; 88,0]	59	76,2	[63,8; 85,4]
	45 - 54	14	92,9	[62,9; 99,0]	14	100,0	[86,8; 100,0]	28	96,6	[79,3; 99,5]
	55 +	17	94,1	[67,9; 99,2]	17	100,0	[80,5; 100,0]	34	97,3	[83,3; 99,6]
	Total	187	86,5	[79,5; 91,4]	180	89,7	[84,0; 93,5]	367	88,2	[83,9; 91,4]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	100,0	[2,5; 100,0]	1	100,0	[2,5; 100,0]
	10 - 14	4	100,0	[39,8; 100,0]	3	66,7	[15,3; 95,7]	7	83,7	[38,2; 97,7]
	15 - 19	4	50,0	[12,3; 87,7]	6	50,0	[16,8; 83,2]	10	50,0	[21,8; 78,2]
	20 - 29	21	95,2	[72,8; 99,3]	23	95,7	[74,8; 99,4]	44	95,4	[83,5; 98,9]
	30 - 44	29	86,2	[68,5; 94,7]	30	83,3	[65,7; 92,9]	59	84,7	[73,2; 91,9]
	45 - 54	14	85,7	[57,3; 96,4]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	89,6	[72,1; 96,6]
	55 +	17	94,1	[67,9; 99,2]	17	82,4	[57,3; 94,2]	34	87,0	[69,9; 95,1]
	Total	89	87,8	[78,2; 93,5]	94	83,9	[73,5; 90,7]	183	85,6	[78,9; 90,5]
RA AÇORES	2 - 4	8	75,0	[37,7; 93,7]	18	77,8	[53,5; 91,4]	26	76,4	[54,3; 89,8]
	5 - 9	31	90,3	[73,9; 96,8]	27	92,6	[74,7; 98,1]	58	91,4	[81,0; 96,4]
	10 - 14	26	65,4	[45,7; 80,9]	26	92,3	[73,9; 98,1]	52	78,6	[65,4; 87,7]
	15 - 19	31	77,4	[59,6; 88,8]	32	71,9	[54,2; 84,7]	63	74,7	[62,6; 83,9]
	20 - 29	22	95,5	[73,8; 99,4]	23	87,0	[66,4; 95,7]	45	91,3	[79,0; 96,7]
	30 - 44	30	83,3	[65,7; 92,9]	29	79,3	[60,9; 90,4]	59	81,3	[69,3; 89,3]
	45 - 54	14	85,7	[57,3; 96,4]	14	92,9	[62,9; 99,0]	28	89,3	[71,6; 96,5]
	55 +	17	94,1	[67,9; 99,2]	17	94,1	[67,9; 99,2]	34	94,1	[79,2; 98,5]
	Total	179	86,6	[80,0; 91,3]	186	87,4	[80,5; 92,1]	365	87,0	[82,4; 90,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Da distribuição do número de indivíduos seropositivos por NUTS II de residência verificou-se que todas as regiões analisadas apresentaram uma proporção de indivíduos seropositivos igual ou superior a 85%. As percentagens mais elevadas observaram-se nas regiões Norte (93,0%), Lisboa (89,6%) e Centro (89,3%) e a mais baixa situou-se na Região Autónoma da Madeira (85,6%). No entanto, a análise comparativa entre regiões deve ser feita com prudência, tomando particular atenção aos intervalos de confiança apresentados, à distribuição da amostra estudada por grupo etário e às diferenças na estrutura etária da população em cada NUTS II (Tabela 4.8.7).

Os resultados obtidos foram também analisados por coortes de nascimento, tendo em conta a história da doença e vacinação contra a parotidite epidémica iniciada em 1987. Constituíram-se 4 coortes por ano de nascimento, em que a primeira coorte integra os indivíduos nascidos antes de 1977 (≤ 1976), antecedendo a introdução da vacina no PNV e que desenvolveram imunidade natural após a doença. À segunda pertencem os que nasceram entre 1977-1985, correspondendo a indivíduos com imunidade natural e outros com uma única dose de vacina. A coorte dos nascidos entre 1986-1996 engloba indivíduos vacinados já com duas doses de VASPR mas ainda com a vacina preparada com diferentes estirpes (*Rubini*, *Urabe Am9* e *Jeryl Lynn*); é de salientar que o período definido por esta coorte abrange o surto de parotidite epidémica que ocorreu entre 1996 e 1997, com 19415 casos notificados.⁹ Por último, a quarta coorte corresponde aos nascidos depois de 1996 (≥ 1997), sendo constituída por crianças vacinadas com VASPR, contendo a estirpe *Jeryl Lynn* e que, consoante a idade, terão uma ou duas doses de vacina administrada. Da análise dos resultados verificou-se que a coorte dos nascidos antes de 1977 (≤ 1976) é a que apresenta maior proporção de indivíduos seropositivos, com 94,1%. Nas coortes dos nascidos entre 1977-1985 e entre 1986-1996, a proporção de indivíduos seropositivos é idêntica, com 86,0% e 85,6%, respetivamente. A menor proporção de indivíduos com anticorpos verificou-se na coorte dos nascidos depois de 1996 (Tabela 4.8.8 e Figura 4.8.3).

Tabela 4.8.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento

Coortes de nascimento	N	%	IC95%
≤ 1976	618	94,1	[91,7; 95,8]
1977 - 1985	226	86,0	[78,9; 91,0]
1986 - 1996	377	85,6	[80,1; 89,8]
≥ 1997	1207	83,5	[80,7; 85,9]
Total	2428	90,3	[88,6; 91,8]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

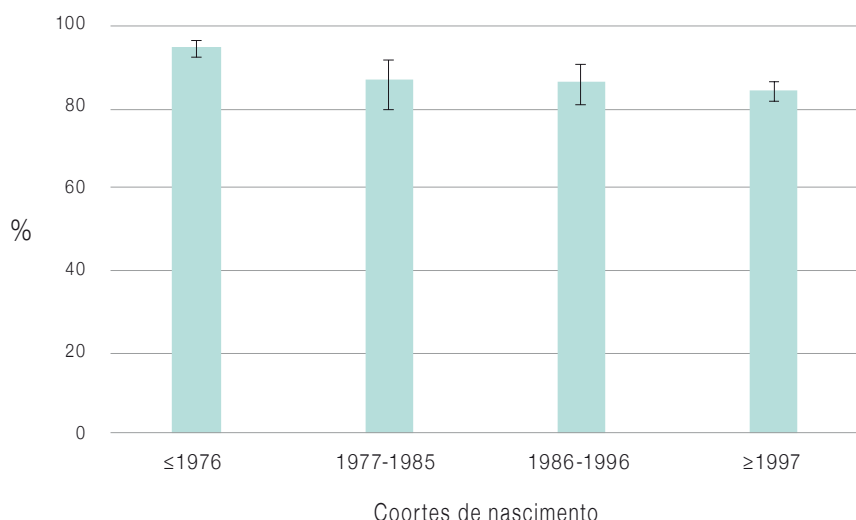


Figura 4.8.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que 90,3% (IC95%: 88,6 a 91,8) da população estudada é seropositiva para o vírus da parotidite epidémica, sendo superior a 85% em todas as NUTS II de residência, o que é consistente, nos grupos etários mais jovens aos valores continuamente elevados da cobertura vacinal da VASPR e à eficácia da estirpe *Jeryl Lynn*.

Da análise dos resultados verificou-se que a proporção de indivíduos seropositivos é idêntica em ambos os sexos. Relativamente à distribuição dos indivíduos seropositivos por sexo, nos diferentes grupos etários, verificaram-se algumas diferenças, sendo a proporção de indivíduos seropositivos menor no sexo masculino em dois grupos vacinados com VASPR (crianças entre os 2 e os 9 anos e jovens entre os 15 e os 19 anos) e nos adultos com idades compreendidas entre os 45 e os 54 anos de idade, que não foram vacinados, tendo contraído a doença.

A menor proporção de indivíduos seropositivos ocorreu nas crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, que terão sido vacinadas apenas com uma dose de VASPR e nos jovens entre os 15 e os 19 anos, que deverão estar vacinados com 2 doses de VASPR. A baixa seroprevalência observada no grupo de jovens entre os 15 e os 19 anos pode ser explicada por um declínio dos anticorpos ao longo do tempo, conforme se encontra descrito por vários autores.^{4,18} É importante referir que o último surto de parotidite em Portugal ocorreu em indivíduos vacinados pertencentes a este grupo etário.¹²

A coorte correspondente aos indivíduos que nasceram anteriormente à introdução da vacina contra a parotidite epidémica no PNV é a que apresenta a seroprevalência mais elevada, o que pode dever-se ao facto da concentração de anticorpos produzida após a infeção natural ser superior à que ocorre após a vacinação.

A coorte dos nascidos depois de 1996, correspondendo a um grupo homogéneo de indivíduos vacinados com uma ou duas doses de *Jeryl Lynn* (VASPR), é a que possui menor seroprevalência (83,5%), sendo de referir que esta coorte engloba crianças só com uma dose de VASPR (2-4 anos) e jovens dos 15 aos 19 anos, em que a proporção de indivíduos seropositivos é de 78,6%.

A proporção de indivíduos com anticorpos para o vírus da parotidite epidémica foi idêntica nas coortes de nascidos entre 1977-1985 (86%) e entre 1986-1996 (85,6%). No entanto, é curioso referir que à primeira coorte pertence um conjunto heterógeno de indivíduos formado por um grupo que desenvolveu imunidade natural e por um grupo de vacinados com uma dose de vacina e à segunda coorte pertence um conjunto homogéneo de indivíduos que correspondem aos vacinados com duas doses de VASPR composta por diferentes estirpes; foi precisamente nesta segunda coorte que alguns deles desenvolveram a doença durante o surto de parotidite epidémica que ocorreu entre 1996 e 1997. Os valores de seroprevalência de ambas as coortes foram mais elevados do que os observados na coorte vacinada com VASPR e podem igualmente ser atribuídos ao facto dos anticorpos terem sido desenvolvidos por contacto direto com o agente viral.

No presente estudo, os resultados da prevalência de anticorpos para o vírus da parotidite epidémica obtidos a nível nacional, mostram percentagens superiores aos obtidos no ISN 2001-2002¹⁷, sendo respetivamente de 90,3% e 81,4%. Contudo, verificou-se um aumento do número de indivíduos suscetíveis entre os 15 e os 19 anos, o que pode constituir uma preocupação acrescida, uma vez que neste grupo etário, devido à proximidade de contactos, o risco de infeção pelo vírus da parotidite epidémica pode ser superior e consequentemente as complicações a ela associadas, comparativamente aos restantes grupos etários.

Apesar da eficácia da estirpe *Jeryl Lynn* em estudos populacionais apontar para valores de 78% (IC95%: 75 a 82), é sem dúvida das estirpes vacinais disponíveis, aquela que apresenta maior segurança e melhores resultados.⁴

Referências:

1. Carbone KM, Rubin S. Mumps virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1527-50.
2. Jin L, Beard S, Brown DW. Genetic heterogeneity of mumps virus in the United Kingdom: identification of two new genotypes. *J Infect Dis*. 1999 Sep;180(3):829-33.
3. Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Teclé T, Afzal M, et al. Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch Virol*. 2005 Sep;150(9):1903-9.
4. Rubin SA, Plotkin SA. 22 - Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 419-46.
5. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol*. 2000 Mar 1;151(5):524-30.
6. Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. *Normas de Vacinação do Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários; 1991.
7. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: DGS; 2000.
8. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: DGS; 2012.
9. Direção-Geral da Saúde. *Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014, Vol. I*. Lisboa: DGS; 2015.
10. Goncalves G, De Araujo A, Monteiro Cardoso ML. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy - Oporto Portugal 1996. *Euro Surveill*. 1998 Dec;3(12):119-21.
11. Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Silva JL, et al. Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage - preliminary report. *Euro Surveill*. 1996Apr;1(4):25-8.
12. Cordeiro E, Ferreira M, Rodrigues F, Palminha P, Vinagre E, Pimentel JP. Mumps Outbreak among Highly Vaccinated Teenagers and Children in the Central Region of Portugal, 2012-2013. *Acta Med Port*. 2015 Jul-Aug;28(4):435-41.
13. Schmid D, Pichler AM, Wallenko H, Holzmann H, Allerberger F. Mumps outbreak affecting adolescents and young adults in Austria, 2006. *Euro Surveill*. 2006 Jun 15;11(6):E060615.1.
14. Whelan J, van Binnendijk R, Greenland K, Fanoy E, Khargi M, Yap K, et al. Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. *Euro Surveill*. 2010 Apr 29;15(17).
15. Rota JS, Turner JC, Yost-Daljev MK, Freeman M, Toney DM, Meisel E, et al. Investigation of a mumps outbreak among university students with two measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations, Virginia, September-December 2006. *J Med Virol*. 2009 Oct;81(10):1819-25.
16. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47(11):1458-67.
17. Rebelo de Andrade H, Gíria M. Vírus da parotidite epidémica. In: Direção-Geral da Saúde, editor. *Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002*. Lisboa: DGS; 2004. p. 147-58.
18. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008 Apr 1;197(7):950-6.

4.9. Vírus da poliomielite

Coordenação: Paula Palminha

Colaboradores: Carlos Ribeiro e Carla Roque

Introdução

A poliomielite é uma doença infecciosa grave causada por um vírus de ARN do qual se conhecem 3 serotipos (tipo 1, 2 e 3) antigenicamente distintos e que pertence à família *Picornaviridae*, género *Enterovirus*.¹

O vírus da poliomielite transmite-se por via fecal-oral, de pessoa a pessoa por contacto oral com secreções ou material fecal de um indivíduo infetado.² O vírus replica-se eficazmente no trato intestinal e é excretado nas fezes, durante um período de 3 a 6 semanas.^{1,2} O vírus pode também ser transmitido pela água, permanecendo infeccioso nas águas residuais durante várias semanas.²

A maioria das infeções pelos vírus da poliomielite é assintomática. Após um período de incubação de 7 a 10 dias, 24% dos indivíduos infetados desenvolvem sintomas clínicos semelhantes a uma síndrome gripal e 4% desenvolvem meningite asséptica.^{1,3} A poliomielite ocorre em cerca de uma em cada 200 pessoas infetadas e caracteriza-se por uma paralisia flácida permanente, caracteristicamente assimétrica, sobretudo nos membros inferiores.¹ A paralisia pode estender-se ao tronco encefálico podendo ser fatal.¹ A poliomielite pode ocorrer em qualquer idade, mas afeta principalmente crianças com menos de três anos.¹

A poliomielite é uma doença conhecida desde a antiguidade. A descrição mais antiga desta doença data de 1350 AC, numa pintura egípcia que retrata um jovem com paralisia flácida assimétrica e atrofia da perna^{2,4}, no entanto, até o século XIX, apenas foram descritos casos esporádicos de poliomielite.⁴ A partir do final de 1800, ocorreram vários surtos de poliomielite na Europa e Estados Unidos e durante a primeira metade do século XX milhares de crianças e adultos desenvolveram paralisia flácida, em consequência da doença, incluindo o presidente dos EUA, *Franklin Roosevelt*.⁴

Esta doença foi durante a primeira metade do século XX um importante problema de saúde pública, estimulando o desenvolvimento de uma vacina.⁴

Um dos marcos mais importante no estudo da poliomielite ocorreu em 1908, quando *Karl Landsteiner* e *William Popper* conseguiram transmitir experimentalmente a doença a primatas não humanos, inoculando-os com extratos fecais de crianças com poliomielite.⁴ Em 1949 o vírus foi isolado em cultura de tecidos e em 1952 *David Bodian* descobriu que o vírus da poliomielite apresentava três serotipos distintos.⁴

A primeira vacina contra a poliomielite foi desenvolvida em 1954, por *Jonas Salk*, a partir de vírus inativados.⁴ Em 1961 foi licenciada a primeira vacina viva atenuada monovalente, desenvolvida por *Albert Sabin*, e em 1963 foi licen-

ciada a vacina trivalente.¹ Esta vacina induz uma resposta imunológica semelhante à infeção natural, é de fácil administração (oral) e de baixo custo, tendo substituído a vacina inativada, praticamente em todo o mundo.¹

As campanhas de vacinação em massa tiveram início em 1962 e 1963 e conduziram a uma diminuição acentuada do número de casos de poliomielite logo nos primeiros anos após a sua administração.^{1,4}

Em 1988, a 41ª Assembleia Mundial de Saúde tomou a resolução de erradicar a poliomielite a nível mundial e com essa finalidade, foi lançada a Iniciativa designada como “Erradicação Global da Poliomielite”.⁵ Desde então, os casos de poliomielite diminuíram em mais de 99%, estando eliminada da maior parte dos cinco continentes, incluindo na região europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 2002.^{5,6} Em 2015 o vírus da poliomielite tipo 2 foi considerado eliminado e não há evidências, a nível mundial, da circulação na comunidade do serotipo 3 desde 2012. No entanto, existem zonas geográficas onde a circulação do serotipo 1 não foi ainda controlada, estando atualmente limitada a três países (Afeganistão, Paquistão e Nigéria).⁹

Em Portugal, a vacina viva atenuada contra a poliomielite (VAP) começou a ser administrada em 1965, em regime de campanha, a todas as crianças até aos 9 anos de idade, tendo sido a primeira vacina incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV).¹⁰ Esta vacina já era administrada em Portugal desde a década de 50 embora com percentagens de cobertura da população muito inferiores às conseguidas pelo PNV, que levaram a uma diminuição acentuada da doença logo após o primeiro ano.¹¹ Em 1987 foi notificado o último caso de poliomielite associado ao vírus selvagem tipo 1 e em junho de 2002, a OMS declara Portugal livre de poliomielite.¹² Em 2006 foi introduzida no PNV a vacina inativada contra a poliomielite (VIP) em substituição da VAP.¹³

No ISN 2001-2002, verificou-se que a seroprevalência para o vírus da poliomielite tipo 1 foi de 91,6% e de 75,1% para o tipo 3.¹⁴ Contudo e apesar da região europeia da OMS não apresentar casos de poliomielite, esta região permanece sujeita ao risco de importação proveniente de regiões endémicas, que poderão dar origem a casos locais, se houver acumulação de indivíduos suscetíveis em alguns grupos etários. Por este motivo, justifica-se que periodicamente seja efetuada a determinação do nível de anticorpos, a título individual, de forma a detetar eventuais bolsas de indivíduos suscetíveis. É de salientar que apenas foi possível efetuar esta avaliação para o serotipo 1 e 3, pois por motivos de contenção laboratorial, a manipulação das diversas estirpes do serotipo 2 só podem ser efetuadas em laboratórios de alta segurança, estando mundialmente limitada a um pequeno número de países e interdita aos restantes (GAPIII).

Metodologia laboratorial

A determinação do título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 e 3 foi efetuada pela técnica de microneutralização, realizado de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde.¹⁵ Neste ensaio foram utilizadas células Hep2 e estirpes vacinais *Sabin* serotipo 1 e 3 com dose infetante conhecida. Cada diluição de soro (1/4 a 1/32) foi incubada com uma solução de vírus (tipo 1 e 3) com 100 TCID₅₀,

de dose infetante e incubada por 3h a 37°C. Posteriormente esta mistura (vírus-soro) foi adicionada a uma suspensão de células Hep2 em microplaca.

Em cada teste foi efetuada quer a titulação da solução de vírus utilizada, para confirmar que a solução de vírus do ensaio correspondia à dose 100 TCID₅₀, quer a titulação de um soro de referência com título de anticorpos neutralizantes conhecido, de forma a controlar a reprodutibilidade do ensaio. De acordo com o recomendado pela OMS, foram considerados positivos os soros que diluídos a 1/8 inibiram completamente o efeito citopático.^{4,15-17} O título de anticorpos foi expresso pelo recíproco da diluição mais elevada apresentada por cada um dos soros testados.

Amostragem

A amostra planeada para determinação de anticorpos neutralizantes para os vírus da poliomielite tipo 1 e 3 foi calculada separadamente para cada um dos dois serotipos, correspondendo a 1036 indivíduos para o serotipo 1 e 1218 para o serotipo 3. A amostra incluiu indivíduos de ambos os sexos com idades compreendidas entre os 2 e os 14 anos, correspondendo às coortes vacinadas apenas com VIP ou vacinadas com VAP e VIP, residentes nas sete unidades territoriais tipo II (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido.

A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e NUTS II de residência segundo critérios pré-definidos (Tabelas 4.9.1, 4.9.2. e 4.9.3.). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Tabela 4.9.1. Distribuição da amostra por sexo, segundo o tipo de vírus da poliomielite

Sexo	Planeada (P)		Estudada (E)		(E-P)	
	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3
Masculino	515	609	429	467	-86	-142
Feminino	521	609	426	452	-95	-157
Total	1036	1218	855	919	-181	-299

Tabela 4.9.2. Distribuição da amostra por grupo etário, segundo o tipo de vírus da poliomielite

Grupo etário (anos)	Planeada (P)		Estudada (E)		(E-P)	
	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3
2 - 4	154	357	126	204	-28	-153
5 - 9	441	357	363	307	-78	-50
10 - 14	441	504	366	408	-75	-96
Total	1036	1218	855	919	-181	-299

Em ambos os sexos foram estudados menos 181 indivíduos para o vírus da poliomielite tipo 1 e menos 299 para o vírus da poliomielite tipo 3, do que o planeado. Da análise da distribuição do número de indivíduos planeados e estudados por grupo etário, verifica-se que foram estudados menos indivíduos em todos os grupos etários.

O título de anticorpos neutralizantes para ambos os serotipos (1 e 3) foi determinado em 799 indivíduos correspondendo aos que coincidentemente foram testados para ambos os vírus.

Devido à dificuldade de recrutamento de crianças houve, relativamente à amostra planeada por NUTS II, um défice de indivíduos em todas as regiões (NUTS II); o maior ocorreu na Região Autónoma da Madeira (Tabela 4.9.3).

A distribuição detalhada da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Tabela 4.9.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência, segundo o tipo de vírus da poliomielite

NUTS II	Planeada (P)		Estudada (E)		(E-P)	
	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3	Polio 1	Polio 3
Norte	148	174	148	167	0	-7
Centro	148	174	146	155	-2	-19
Lisboa	148	174	148	175	0	1
Alentejo	148	174	123	122	-25	-52
Algarve	148	174	146	152	-2	-22
RA Madeira	148	174	8	8	-140	-166
RA Açores	148	174	136	140	-12	-34
Total	1036	1218	855	919	-181	-299

Resultados

Vírus da poliomielite tipo 1

Dos 855 indivíduos estudados, 805 (92,0%) apresentavam anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 e em 50 (8,0%) verificou-se a ausência destes anticorpos, sendo considerado resultado positivo quando o título de anticorpos é ≥ 8 (Tabela 4.9.4).

Tabela 4.9.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	50	8,0	[5,9; 11,0]
Positivo	805	92,0	[89,0; 94,1]
Total	855		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário, verifica-se que a percentagem de indivíduos com anticorpos neutralizantes foi superior a 95% nos grupos etários com idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos, e de 76,1% no grupo etário entre os 2 e os 4 anos (Tabela 4.9.5).

Tabela 4.9.5. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino			Total		
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
2 - 4	63	70,7	[55,0; 82,6]	63	81,9	[66,9; 91,0]	126	76,1	[65,6; 84,2]
5 - 9	181	96,1	[90,0; 98,6]	182	95,6	[90,1; 98,1]	363	95,9	[92,3; 97,8]
10 - 14	185	93,2	[86,5; 96,7]	181	98,9	[94,9; 99,8]	366	96,0	[92,3; 97,9]
Total	429	89,8	[85,0; 93,1]	426	94,2	[90,4; 96,6]	855	92,0	[89,0; 94,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Em relação à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por sexo, verificou-se que 89,8% dos indivíduos do sexo masculino e 94,2% do sexo feminino possuem anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1 (Tabela 4.9.5).

Da análise da distribuição do número de indivíduos com anticorpos neutralizantes por grupo etário e sexo observou-se que a percentagem é idêntica em ambos os sexos no grupo etário entre 5 e os 9 anos e inferior para o sexo masculino nos restantes grupos etários (Tabela 4.9.5 e Figura 4.9.1).

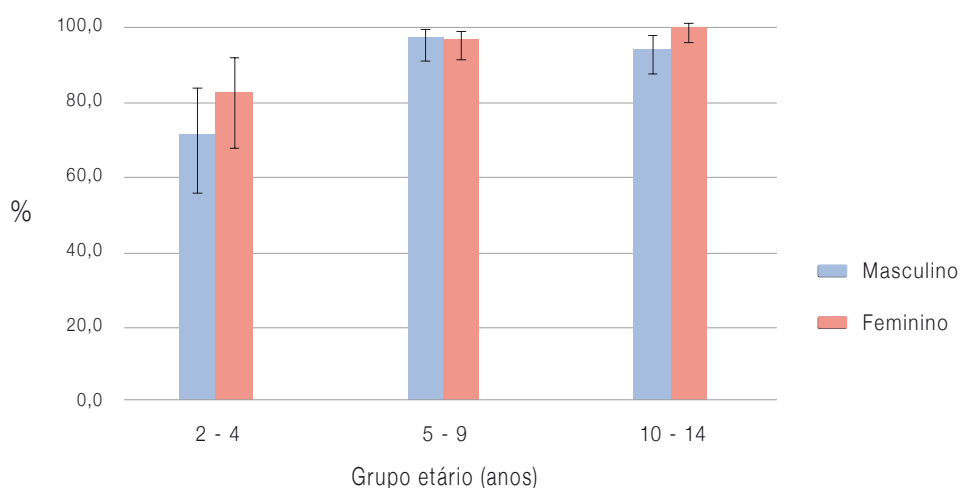


Figura 4.9.1. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo

Da distribuição dos resultados obtidos por título de anticorpos verificou-se que 5,3% dos indivíduos estudados possuem anticorpos neutralizantes com um título igual a 4 ou seja possuem anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 mas com título inferior ao considerado pela Organização Mundial de Saúde como protetor¹⁵. A maior proporção de crianças com um título de anticorpos neutralizantes igual a 4 ocorreu no grupo etário dos 2 aos 4 anos (15,4%), seguido das crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 9 anos (3,0%) e por último as dos 10 aos 14 anos com 2,4% (Tabela 4.9.6).

Tabela 4.9.6. Distribuição dos indivíduos por título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<4	4	≥8
		%	%	%
2 - 4	126	8,5	15,4	76,1
5 - 9	363	1,1	3,0	95,9
10 - 14	366	1,6	2,4	96,0
Total	855	2,8	5,3	92,0

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Da distribuição do número de indivíduos com anticorpos por NUTS de residência, verificou-se que todas as NUTS analisadas apresentavam percentagens iguais ou superiores a 90%. As percentagens mais elevadas de indivíduos com resultado positivo situaram-se no Algarve (96,7%) e na Região Autónoma dos Açores (94,8%) e a mais baixa em Lisboa com 90,5% (Tabela 4.9.7). No entanto a comparação entre NUTS de residência deve ser feita com precaução, tendo em atenção os respetivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Os resultados referentes à Região Autónoma da Madeira não constam da Tabela 4.9.7 uma vez que o número de indivíduos estudados não é representativo da população desta região, tendo sido estudadas apenas 8 crianças.

Os resultados obtidos foram também analisados por coortes de nascimento, tendo em conta a introdução da vacina inativada no País. Constituíram-se 2 coortes por ano de nascimento que correspondem aos indivíduos que nasceram entre 2001-2005 e que foram vacinados com vacina oral e vacina inativada e aos indivíduos que nasceram após 2005 e que engloba os que apenas foram vacinados com a vacina inativada. Da análise dos resultados verificou-se que a coorte dos nascidos entre 2001-2005 apresentou uma seroprevalência de 96,4%, sendo que na coorte dos nascidos depois de 2005 a seroprevalência foi de 89,4% (Tabela 4.9.8 e Figura 4.9.2).

Tabela 4.9.7. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	11	63,6	[33,8; 85,7]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	81,3	[59,5; 92,8]
	5 - 9	31	93,5	[77,5; 98,4]	32	93,8	[78,1; 98,4]	63	93,6	[84,2; 97,6]
	10 - 14	31	87,1	[70,2; 95,1]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	93,4	[83,7; 97,5]
	Total	73	85,0	[74,2; 91,7]	75	97,6	[91,0; 99,4]	148	91,2	[85,0; 95,0]
CENTRO	2 - 4	11	72,7	[41,4; 91,0]	11	81,8	[49,2; 95,4]	22	77,2	[55,4; 90,2]
	5 - 9	31	96,8	[80,3; 99,5]	31	96,8	[80,3; 99,5]	62	96,8	[88,0; 99,2]
	10 - 14	31	96,8	[80,3; 99,5]	31	100,0	[88,8; 100,0]	62	98,3	[89,1; 99,8]
	Total	73	92,1	[82,2; 96,7]	73	95,2	[85,9; 98,5]	146	93,6	[87,6; 96,8]
LISBOA	2 - 4	11	72,7	[41,4; 91,0]	11	63,6	[33,8; 85,7]	22	68,3	[46,7; 84,1]
	5 - 9	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	96,9	[80,8; 99,6]	63	96,8	[88,1; 99,2]
	10 - 14	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	96,9	[80,8; 99,6]	63	96,8	[88,1; 99,2]
	Total	73	91,4	[80,8; 96,4]	75	89,5	[78,4; 95,2]	148	90,5	[83,5; 94,7]
ALENTEJO	2 - 4	11	72,7	[41,4; 91,0]	10	80,0	[45,9; 95,0]	21	76,2	[54,0; 89,8]
	5 - 9	26	100,0	[86,8; 100,0]	27	88,9	[70,6; 96,4]	53	94,5	[84,3; 98,2]
	10 - 14	24	91,7	[72,1; 97,9]	25	100,0	[86,3; 100,0]	49	95,7	[84,4; 98,9]
	Total	61	90,9	[80,0; 96,2]	62	91,7	[81,4; 96,6]	123	91,3	[84,6; 95,3]
ALGARVE	2 - 4	11	90,9	[56,0; 98,7]	9	88,9	[49,9; 98,5]	20	89,9	[67,3; 97,5]
	5 - 9	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	10 - 14	32	96,9	[80,8; 99,6]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	96,8	[88,1; 99,2]
	Total	74	96,9	[88,1; 99,2]	72	96,4	[86,3; 99,2]	146	96,7	[91,2; 98,8]
RA AÇORES	2 - 4	8	75,0	[37,6; 93,7]	11	81,8	[49,2; 95,4]	19	78,3	[54,0; 91,7]
	5 - 9	31	100,0	[88,8; 100,0]	27	100,0	[87,2; 100,0]	58	100,0	[93,8; 100,0]
	10 - 14	32	100,0	[89,1; 100,0]	27	96,3	[77,8; 99,5]	59	98,2	[88,2; 99,7]
	Total	71	94,8	[81,8; 98,7]	65	94,8	[85,0; 98,3]	136	94,8	[88,0; 97,9]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.9.8. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento

Coortes de nascimento	N	%	IC95%
2001 - 2005	334	96,4	[92,6; 98,3]
≥2006	517	89,4	[85,0; 92,5]
Total	851	92,1	[89,2; 94,3]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

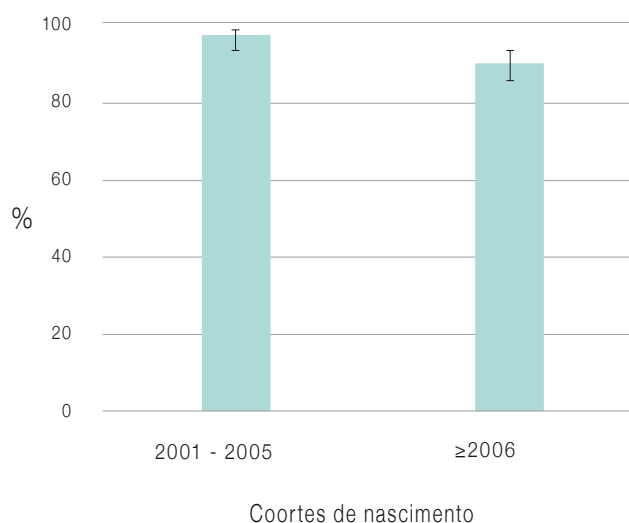


Figura 4.9.2. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento

Vírus da poliomielite tipo 3

Dos 919 indivíduos estudados, 873 (95,3%) apresentavam anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3 e em 46 (4,7%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos, sendo considerado resultado positivo quando o título de anticorpos é ≥ 8 (Tabela 4.9.9).

Tabela 4.9.9. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	46	4,7	[3,3; 6,6]
Positivo	873	95,3	[93,4; 96,7]
Total	919		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Da distribuição do número de indivíduos com anticorpos neutralizantes por grupo etário, verificou-se que a percentagem de indivíduos seropositivos foi superior a 95% nos grupos etários com idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos e de 86,8% no grupo etário entre os 2 e os 4 anos (Tabela 4.9.10).

Tabela 4.9.10. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total			
	Masculino			Feminino			Total			
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	
NUTS I	2 - 4	106	85,7	[76,4; 91,7]	98	88,0	[78,6; 93,6]	204	86,8	[80,6; 91,2]
	5 - 9	152	96,0	[89,0; 98,6]	155	96,9	[90,8; 99,0]	307	96,5	[92,5; 98,4]
	10 - 14	209	98,3	[93,9; 99,6]	199	98,2	[95,2; 99,4]	408	98,3	[96,1; 99,3]
Total	467	94,9	[91,8; 96,8]	452	95,7	[92,9; 97,4]	919	95,3	[93,4; 96,7]	

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Em relação à distribuição do número de indivíduos com anticorpos neutralizantes por sexo, verificou-se que 94,9% dos indivíduos do sexo masculino e 95,7% do sexo feminino possuem anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 3 (Tabela 4.9.10).

Da análise da distribuição do número de indivíduos com anticorpos neutralizantes por grupo etário e sexo observou-se que a percentagem foi idêntica em ambos os sexos (Tabela 4.9.10 e Figura 4.9.3).

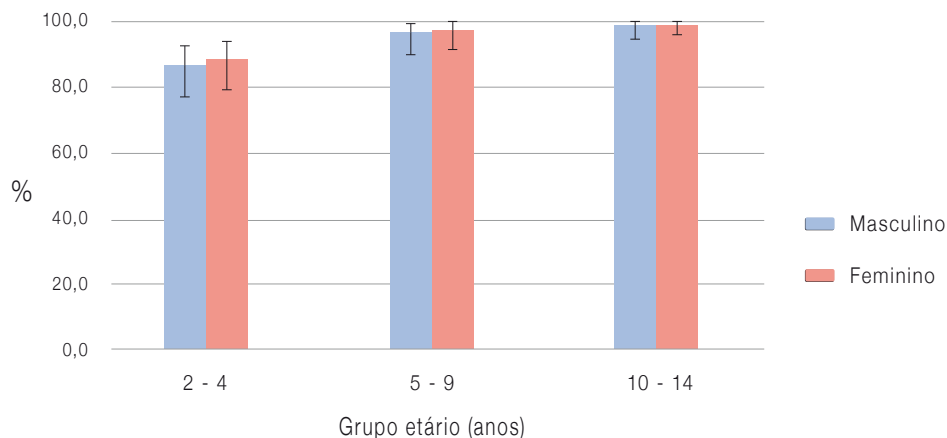


Figura 4.9.3. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo

Da distribuição dos resultados obtidos por título de anticorpos verificou-se que 1,8% dos indivíduos estudados possuem anticorpos neutralizantes com um título igual a 4, apresentando valores de percentagem de 6,8% no grupo etário dos 2 aos 4 anos (Tabela 4.9.11).

Da distribuição do número de indivíduos com anticorpos por NUTS de residência, verificou-se que todas as NUTS analisadas apresentaram percentagens iguais ou superiores a 90%. As percentagens mais elevadas

Tabela 4.9.11. Distribuição dos indivíduos por título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3 e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Título de anticorpos neutralizantes		
		<4	4	≥8
		%	%	%
2 - 4	204	6,4	6,8	86,8
5 - 9	307	2,7	0,8	96,5
10 - 14	408	1,3	0,4	98,3
Total	919	2,9	1,8	95,3

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

de indivíduos com resultado positivo situaram-se no Centro (98,3%) e no Algarve (96,8%) e a mais baixa em Lisboa com 92,9% (Tabela 4.9.12). No entanto, a comparação entre NUTS de residência deve ser feita com precaução, tendo em atenção os respetivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Tabela 4.9.12. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	21	85,7	[63,8; 95,3]	23	82,6	[61,7; 93,3]	44	84,2	[70,3; 92,3]
	5 - 9	26	96,2	[77,1; 99,5]	25	100,0	[86,3; 100,0]	51	98,0	[87,4; 99,7]
	10 - 14	36	97,2	[82,7; 99,6]	36	100,0	[90,3; 100,0]	72	98,6	[90,6; 99,8]
	Total	83	94,6	[87,4; 97,8]	84	96,7	[91,4; 98,8]	167	95,6	[91,6; 97,7]
CENTRO	2 - 4	19	89,5	[66,2; 97,4]	13	100,0	[75,3; 100,0]	32	94,6	[80,7; 98,7]
	5 - 9	25	100,0	[86,3; 100,0]	26	100,0	[86,8; 100,0]	51	100,0	[93,0; 100,0]
	10 - 14	36	97,2	[82,7; 99,6]	36	100,0	[90,3; 100,0]	72	98,6	[90,5; 99,8]
	Total	80	96,8	[90,3; 99,0]	75	100,0	[95,2; 100,0]	155	98,3	[94,9; 99,5]
LISBOA	2 - 4	26	84,6	[65,4; 94,1]	25	84,0	[64,3; 93,9]	51	84,3	[71,6; 92,0]
	5 - 9	26	92,3	[73,9; 98,1]	25	92,0	[73,0; 98,0]	51	92,2	[80,9; 97,0]
	10 - 14	37	100,0	[90,5; 100,0]	36	97,2	[82,7; 99,6]	73	98,7	[91,0; 99,8]
	Total	89	93,5	[85,9; 97,2]	86	92,2	[84,1; 96,4]	175	92,9	[87,9; 95,9]
ALENTEJO	2 - 4	12	83,3	[52,2; 95,8]	10	90,0	[53,2; 98,6]	22	86,6	[65,5; 95,6]
	5 - 9	25	100,0	[86,3; 100,0]	26	92,3	[73,9; 98,1]	51	96,2	[86,1; 99,1]
	10 - 14	24	100,0	[85,8; 100,0]	25	88,0	[68,7; 96,1]	49	94,2	[83,3; 98,1]
	Total	61	96,6	[87,3; 99,1]	61	90,1	[79,5; 95,5]	122	93,4	[87,3; 96,7]
ALGARVE	2 - 4	20	80,0	[57,2; 92,3]	9	100,0	[66,4; 100,0]	29	89,8	[75,1; 96,2]
	5 - 9	25	100,0	[86,3; 100,0]	26	100,0	[86,8; 100,0]	51	100,0	[93,0; 100,0]
	10 - 14	36	97,2	[82,7; 99,6]	36	97,2	[82,7; 99,6]	72	97,2	[89,5; 99,3]
	Total	81	94,8	[88,0; 97,8]	71	98,9	[92,6; 99,8]	152	96,8	[93,0; 98,6]
RA AÇORES	2 - 4	8	87,5	[46,2; 98,3]	18	88,9	[64,7; 97,2]	26	88,2	[66,6; 96,5]
	5 - 9	25	92,0	[73,0; 98,0]	26	96,2	[77,1; 99,5]	51	94,0	[83,1; 98,1]
	10 - 14	36	100,0	[90,3; 100,0]	27	96,3	[77,9; 99,5]	63	98,2	[88,2; 99,7]
	Total	69	94,4	[83,5; 98,2]	71	94,7	[86,6; 98,0]	140	94,6	[88,7; 97,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Os resultados referentes à Região Autónoma da Madeira não constam da Tabela 4.9.12 uma vez que o número de indivíduos estudados não é representativo da população desta região.

Constituíram-se igualmente as 2 coortes por ano de nascimento tendo em conta os indivíduos que foram vacinados com a vacina oral e a vacina inativada (2001-2005) e os indivíduos que apenas foram vacinados com a vacina inativada (≥ 2006). Da análise dos resultados verificou-se que ambas as coortes apresentaram uma seroprevalência superior a 90% (Tabela 4.9.13 e Figura 4.9.4).

Tabela 4.9.13. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento

Coortes de nascimento	N	%	IC95%
2001 - 2005	373	97,7	[94,8; 99,0]
≥ 2006	542	93,6	[90,8; 95,7]
Total	915	95,3	[93,3; 96,6]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

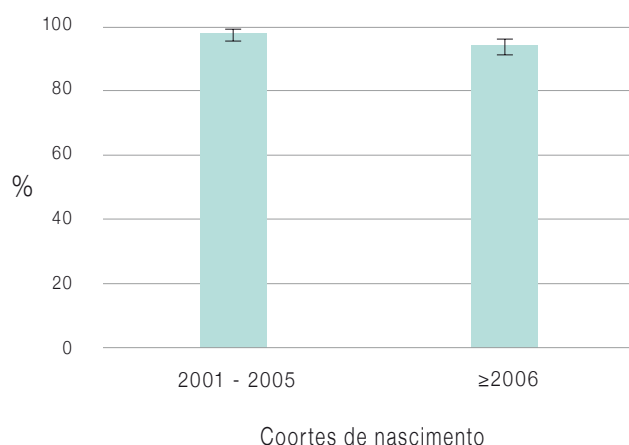


Figura 4.9.4. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento

Vírus da poliomielite tipo 1 e tipo 3

Dos 799 indivíduos estudados para os dois serotipos, 91,9% e 96,71% possuíam anticorpos neutralizantes para o serotipo 1 e 3 respetivamente e 89,5% para ambos os serotipos. Na distribuição por grupo etário, verificou-se que no grupo etário 2-4 anos a percentagem de indivíduos seropositivos, para o serotipo 1, foi inferior a 90%, tendo sido inferior a 80% a proporção de crianças com anticorpos neutralizantes para os dois serotipos (Tabela 4.9.14 e Figura 4.9.5).

Tabela 4.9.14. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, tipo 3 e tipo 1 e 3, por grupo etário

	Grupo etário (anos)	Vírus da poliomielite tipo 1			Vírus da poliomielite tipo 3			Vírus da poliomielite tipo 1 e 3		
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
NUTS I	2 - 4	126	76,1	[65,6; 84,2]	126	93,2	[85,4; 97,0]	126	71,8	[61,0; 80,5]
	5 - 9	307	95,7	[91,5; 97,8]	307	96,5	[92,5; 98,4]	307	92,9	[88,0; 95,8]
	10 - 14	366	96,0	[92,3; 97,9]	366	98,7	[96,8; 99,4]	366	95,1	[91,4; 97,2]
	Total	799	91,9	[88,9; 94,1]	799	96,7	[94,7; 98,0]	799	89,5	[86,3; 92,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

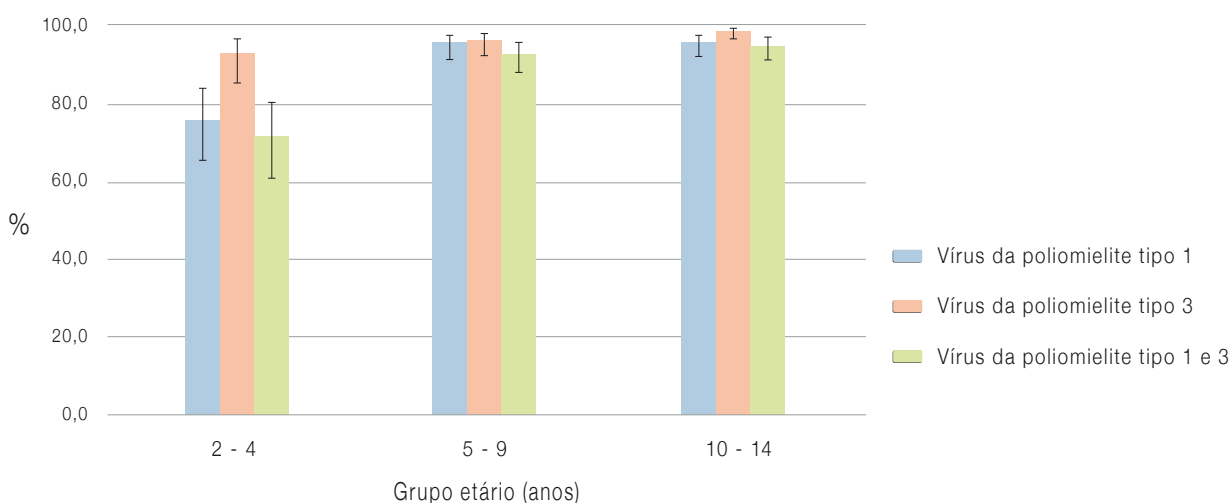


Figura 4.9.5. Distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (título de anticorpos ≥ 8) para o vírus da poliomielite tipo 1, tipo 3 e tipo 1 e 3, por grupo etário

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que 92,0% (IC95%: 89,0 a 94,1) e 95,3% (IC95%: 93,4 a 96,7) da população estudada possui anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 1 e tipo 3 respetivamente, sendo a prevalência de anticorpos neutralizantes superior a 90% em todas as NUTS II.

Da análise dos resultados verifica-se que globalmente não se observam diferenças entre os sexos no que se refere à proporção de indivíduos com anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite tipo 3. Para o vírus da poliomielite tipo 1 a seroprevalência é menor no sexo masculino (89,9%, IC95%: 85,0 a 93,1) do que no feminino (94,2%, IC95%: 90,4 a 96,6).

No que diz respeito à distribuição por grupo etário, verifica-se que, para ambos os serotipos, a menor proporção de indivíduos seropositivos, se verifica nas crianças entre os 2 e os 4 anos, sendo a seroprevalência para o serotipo 1 de 76,1% (IC95%: 65,6 a 84,2) e para o serotipo 3 de 86,8% (IC95%: 80,6 a 91,2).

A partir dos 5 anos de idade a proporção de crianças seropositivas é superior a 95% e a diferença observada relativamente ao grupo etário dos 2-4 anos tem significado estatístico. É de referir que ao grupo etário mais novo pertencem as crianças com primovacinação e ao segundo as que já deverão ter levado a dose de reforço.

Na análise por coortes de nascimento, verifica-se que a seroprevalência é superior a 90% em todas as coortes analisadas, quer para o serotipo 1 quer para o 3 com exceção da coorte dos nascidos depois de 2005 em que para o serotipo 1 a seroprevalência é de 89,4% (IC95%: 85,0 a 92,4).

Os resultados de seroprevalência obtidos a nível nacional, por sexo e região, são mais baixos para o serotipo 1 e superiores para o serotipo 3 do que os observados no ISN 2001-2002.¹⁴ No entanto, é de referir que para o serotipo 1, 15,4% das crianças deste grupo etário, possuem anticorpos neutralizantes, com título de 4, evidenciando vacinação anterior. É de salientar, que entre os dois inquéritos houve alterações no PNV de forma que as diferenças observadas devem ser interpretadas tendo em conta as alterações do programa.

Valores de seroprevalência idênticos aos agora observados sobretudo para o serotipo 3 já foram descritos por outros autores.^{18,19,20}

No grupo populacional estudado para ambos os serotipos, a proporção de indivíduos seropositivos para ambos os serotipos é menor do que a observada para o serotipo 1 ou para o serotipo 3, tal como se encontra descrito por vários autores. Isto deve-se ao facto da resposta imunológica, de cada indivíduo, à vacina ser diferente para os dois serotipos.^{18,19,21-23} A menor proporção de indivíduos seropositivos, observa-se, igualmente, nas crianças entre os 2 e os 4 anos em que 71,8% das crianças estudadas possuem anticorpos neutralizantes para os dois serotipos. Nos restantes grupos etários, os valores de seroprevalência observados são superiores a 90%.

Os resultados obtidos neste estudo revelam que nos grupos etários mais velhos os valores de seroprevalência estimados estão acima dos 95%, contudo nas crianças mais novas (2-4 anos) as menores seroprevalência estimadas merecem reflexão.

Referências:

1. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward RB. 28 - Poliovirus vaccine – live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 598-645.
2. World Health Organization. *Polio laboratory manual*. 4th ed. Geneva: WHO; 2004.
3. Robertson S. Module 6: Poliomyelitis, Global Programme for Vaccines and Immunization, Expanded Programme on Immunization. Geneva: WHO; 1993.
4. Vidor E, Plotkin SA. 27 - Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 573-97.
5. World Health Organization. *Polio, The beginning of the end*. Geneva: WHO; 1997.
6. World Health Organization. *Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018*. Disponível em: <http://www.polioeradication.org/ResourceLibrary/Strategyandwork.aspx> (acedido em 02/2017).
7. Polio Global Eradication Initiative. *Global eradication of wild poliovirus type 2 declared*. Disponível em: <http://polioeradication.org/news-post/global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-declared/> (acedido em 02/2017).
8. Kew OM, Cochi SL, Jafari HS, Wassilak SG, Mast EE, Diop OM, et al. Possible eradication of wild poliovirus type 3--worldwide, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Nov 14;63(45):1031-3.
9. Polio Global Eradication Initiative. *Endemic Countries*. Disponível em: <http://polioeradication.org/where-we-work/polio-endemic-countries/> (acedido em 02/2017).
10. Ministério da Saúde e Assistência. Gabinete do Ministro. Decreto-Lei nº 46628. *Diário do Governo* nº 251, I Série. 1965 Nov 5. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/511909> (acedido em 01/2017).
11. Freitas, G. O programa nacional de vacinação. *Portugal Saúde em Números*. 2013 Jan;1:50-4.
12. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Erradicação da Poliomielite. Plano de Ação Pós-Eliminação*. Lisboa: DGS; 2013.
13. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação 2006. Circular Normativa Nº 08/DT de 21/12/2005*. Lisboa: DGS; 2005.
14. Rebelo de Andrade H, Miranda M. Vírus da poliomielite. In: Direção-Geral da Saúde, editor. *Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002*. Lisboa: DGS; 2004. p. 159-78.
15. World Health Organization. *Manual for the virological investigation of polio*. Geneva: WHO; 1997.
16. Signorini L, Barbi M, Matteelli A, Binda S, Dido P, Caroppo S, et al. Prevalence of anti-poliovirus type 1, 2 and 3 antibodies in unvaccinated Italian travelers. *J Travel Med*. 2004 Jan-Feb;11(1):34-6.
17. Pliaka V, Ruether IGA, Kyriakopoulou Z, Kioussi P, Plakokefalos E, Megalou M, et al. A seroprevalence study of poliovirus antibody against a collection of recombinant and non-recombinant poliovirus vaccine strains in the population of southern Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jan;11(1):68-71.
18. Santoro R, Lombardi F, Novello F, et al. Serum antibodies to poliomyelitis in Italy. *Bull World Health Organ*. 1984;62(4):591-5.
19. Hogg K, Hogg G, Lester R, Uren E. Immunity to poliomyelitis in Victorians. *Aust N Z J Public Health*. 2002 Oct;26(5):432-6.
20. World Health Organization. *The immunological basis for immunization series: module 6: Poliomyelitis*. Geneva: WHO; 1993.
21. Wang H, Cui H, Ding Z, Ba P, Zhu S, Wen N, et al. Seroprevalence of antipolio antibodies among children <15 years of age in border provinces in China. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Jul;20(7):1070-5.
22. Diedrich S, Schreier E. [Status of immunity against poliomyelitis. *Polio serosurvey in 1993*]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995 Feb 24;120(8):239-44. German.
23. Trivello R, Renzulli G, Farisano G, Bonello C, Moschen M, Gasparini V, et al. Persistence of poliovirus-neutralizing antibodies 2-16 years after immunization with live attenuated vaccine. A seroepidemiologic survey in the mainland of Venice. *Epidemiol Infect*. 1988 Dec;101(3):605-9.

4.10. Vírus da rubéola

Coordenação: Paula Palminha

Colaboradores: Laura Almeida e Teresa Lourenço

Introdução

A rubéola é causada por um vírus da família *Togaviridae*, género *Rubivirus*.¹ É uma doença benigna caracterizada por uma erupção macular acompanhada por febre baixa, dores articulares, faringite e adenopatias cervicais.² A infeção pode ser em alguns casos assintomática, contudo torna-se grave quando ocorre durante o primeiro trimestre da gravidez.¹

A ação teratogénica do vírus foi observada pela primeira vez por *Gregg* em 1941 que associou a ocorrência de rubéola durante a gravidez com a presença de cataratas congénitas.² A gravidade da infeção fetal está relacionada com o tempo de gestação em que a infeção materna ocorre, sendo mais grave no período da organogénese (primeiro trimestre de gravidez), devido ao elevado tropismo do vírus para os tecidos fetais.²

O elevado poder teratogénico do vírus foi subestimado até à década de 60² quando se tornou num importante problema de saúde pública devido à pandemia de rubéola, que ocorreu entre 1962 e 1965.³ Esta afetou milhares de mulheres grávidas e em consequência deu origem a um elevado número de nados-mortos e de crianças com anomalias congénitas.³ A gravidade da situação desencadeou a necessidade de desenvolvimento de uma vacina.³ Em 1969, foram licenciadas, em diversos países, três vacinas vivas atenuadas: HPV-77, Cendehill e RA27/3.³

Desde o final da década de 1970 os programas de vacinação contra a rubéola têm sido altamente eficazes na modificação da epidemiologia da rubéola e vários países eliminaram a doença.⁴

Em 2004 a Organização Mundial de Saúde estabeleceu como meta eliminar o sarampo, a rubéola e a rubéola congénita até 2010.⁵ Contudo, em alguns países europeus como a França, Itália, Bulgária e Polónia, as taxas de cobertura vacinal são baixas, tendo sido notificados entre julho de 2015 e junho de 2016, 1708 casos de rubéola.⁶

Em Portugal, a prevenção da rubéola congénita começou em 1984 com a introdução da vacina contra a rubéola (RA27/3) no Programa Nacional de Vacinação (PNV), contemplando a imunização das adolescentes com idades entre os 11-13 anos e mulheres adultas, não imunes. A segunda estratégia para a prevenção da doença teve início em 1987 com a administração universal de uma dose única da vacina contra o sarampo, a parotidite e a rubéola (VASPR) aos 15 meses de vida, seguindo-se a introdução, em 1990, de duas doses de VASPR, a primeira aos 15 meses e a segunda aos 11-13 anos.⁷ Em 2000, a segunda dose da vacina foi antecipada para os 5-6 anos.⁸ Em 2012, a idade de administração da primeira dose foi antecipada para os 12 meses.⁹

A introdução da vacina contra a rubéola no PNV deu origem a uma diminuição dos casos notificados de rubéola e rubéola congénita em Portugal.¹⁰

A vacina contra a rubéola (RA27/3) induz, numa única dose, uma resposta imunitária em cerca de 97% a 98% das mulheres vacinadas.³ Contudo, a concentração de anticorpos produzida pós-vacinação é menor do que a que ocorre após a infeção natural.^{3,12} Diferentes estudos^{13,14} demonstraram que, em aproximadamente, 10% dos indivíduos vacinados, a concentração de anticorpos, ao longo do tempo, decresce abaixo do limite de positividade laboratorial (<10 UI/mL) e um pequeno número não apresenta níveis de anticorpos detetáveis pelos mais diversos métodos.

A seroprevalência para o vírus da rubéola no ISN 2001-2002 foi de 95,5%.¹¹ Em 2016 a Organização Mundial de Saúde considerou a rubéola eliminada em Portugal¹⁵, com base nas altas taxas de cobertura vacinal e na não existência de casos confirmados. Contudo, justifica-se que periodicamente seja efetuada a determinação do nível de anticorpos a título individual, segundo critérios laboratoriais de referência, bem como demográficos e epidemiológicos, de forma a confirmar se o número de indivíduos suscetíveis se mantém abaixo das proporções necessárias para impedir a transmissão do vírus da rubéola.

Metodologia laboratorial

A determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus da rubéola foi efetuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA), utilizando reagentes comerciais (VIDAS® RUB IgG II) de acordo com as instruções do fabricante.

Os resultados são expressos em UI/mL segundo o padrão da Organização Mundial de Saúde. O limite de positividade para este método é de 15 UI/mL, devendo ser interpretados como inconclusivos os resultados que apresentem concentrações entre 10 e 14 UI/mL e como negativos os que possuam valores abaixo de 10 UI/mL.

Os soros com concentrações entre 10 e 14 UI/mL foram retestados e avaliados de acordo com o critério da Organização Mundial de Saúde que considera 10 UI/mL como nível de anticorpos protetor contra a infeção pelo vírus da rubéola.¹⁴

Amostragem

A amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para o vírus da rubéola foi de 2947 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários residentes nas sete unidades territoriais (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido. A amostra estudada foi analisada em relação à distribuição por sexo, grupo etário e NUTS II de residência, segundo critérios pré-definidos (Tabelas 4.10.1, 4.10.2 e 4.10.3). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Tabela 4.10.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1471	1247	-224
Feminino	1476	1250	-226
Total	2947	2497	-450

Tabela 4.10.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	441	218	-223
5 - 9	441	365	-76
10 - 14	441	367	-74
15 - 19	441	372	-69
20 - 29	154	154	0
30 - 44	441	440	-1
45 - 54	441	434	-7
55 +	147	147	0
Total	2947	2497	-450

No total, foram estudados menos 450 indivíduos do que estava planeado, sendo que o desvio em relação à amostra planeada se observou sobretudo nos grupos etários entre os 2 e os 19 anos e na Região Autónoma da Madeira (Tabelas 4.10.2 e 4.10.3).

Tabela 4.10.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	421	404	-17
Centro	421	390	-31
Lisboa	421	421	0
Alentejo	421	344	-77
Algarve	421	380	-41
RA Madeira	421	182	-239
RA Açores	421	376	-45
Total	2947	2497	-450

A distribuição detalhada da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 2497 indivíduos estudados, 2355 (95,3%) apresentavam anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola e em 142 (4,7%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos (Tabela 4.10.4).

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário verificou-se que a percentagem de indivíduos seropositivos foi superior a 92% em todos os grupos etários com exceção do grupo etário dos 15 aos 19 anos com 89,0% (Tabela 4.10.5).

Tabela 4.10.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus da rubéola

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	142	4,7	[3,3; 6,7]
Positivo	2355	95,3	[93,3; 96,7]
Total	2497		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.10.5. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino					
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
2 - 4	113	98,9	[92,7; 99,8]	105	96,9	[89,2; 99,2]	218	97,9	[94,0; 99,3]
5 - 9	182	97,5	[92,6; 99,2]	183	99,4	[95,8; 99,9]	365	98,4	[95,9; 99,4]
10 - 14	187	95,2	[89,5; 97,9]	180	94,8	[89,4; 97,5]	367	95,0	[91,5; 97,1]
15 - 19	182	87,4	[80,0; 92,4]	190	90,7	[83,7; 94,9]	372	89,0	[84,2; 92,5]
20 - 29	77	96,7	[89,5; 99,0]	77	99,7	[98,0; 100,0]	154	98,2	[94,6; 99,4]
30 - 44	220	89,4	[82,5; 93,7]	220	96,2	[90,5; 98,6]	440	92,9	[88,9; 95,6]
45 - 54	212	95,0	[90,1; 97,5]	222	93,7	[88,4; 96,7]	434	94,3	[91,0; 96,5]
55 +	74	99,7	[98,6; 99,9]	73	94,4	[80,9; 98,6]	147	96,7	[88,8; 99,1]
Total	1247	95,2	[93,4; 96,6]	1250	95,4	[91,5; 97,5]	2497	95,3	[93,3; 96,7]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A proporção de indivíduos com resultado positivo (≥ 10 UI/mL) para os anticorpos IgG anti-vírus da Rubéola foi idêntica em ambos os sexos apresentando o sexo masculino uma percentagem de seropositivos de 95,2% e o sexo feminino de 95,4% (Tabela 4.10.5).

Da análise da distribuição dos indivíduos seropositivos por sexo e grupo etário observou-se que a proporção de indivíduos seropositivos foi inferior a 90% no sexo masculino nos jovens entre os 15 e os 19 anos e nos adultos entre os 30 e 44 anos (Tabela 4.10.5 e Figura 4.10.1).

Da distribuição dos resultados obtidos por classes de concentração de anticorpos, verificou-se que 1,9% dos indivíduos estudados possuem uma concentração de anticorpos entre 10 e 14 UI/mL, ou seja, muito próxima do valor limite considerado como protetor. Para além disso, realça-se que no grupo etário dos 15 aos 19 anos,

11,0% dos indivíduos estudados possuem concentrações de anticorpos inferiores a 10 UI/mL e 7,0% concentrações entre 10 e 14 UI/mL (Tabela 4.10.6).

Da distribuição do número de indivíduos seropositivos por NUTS de residência, verificou-se que a percentagem de resultados com concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL foi superior a 90% em todas as NUTS analisadas. As percentagens mais elevadas de indivíduos com resultado positivo observaram-se no Algarve (97,5%) e Alentejo (96,7%) e a mais baixa na Região Autónoma dos Açores, com 90,7%. Contudo esta distribuição não é uniforme dentro de cada NUTS existindo grupos etários com percentagens inferiores a 90% em todas as NUTS II, com exceção do Centro e Algarve (Tabela 4.10.7). No entanto, a interpretação destas comparações entre NUTS II

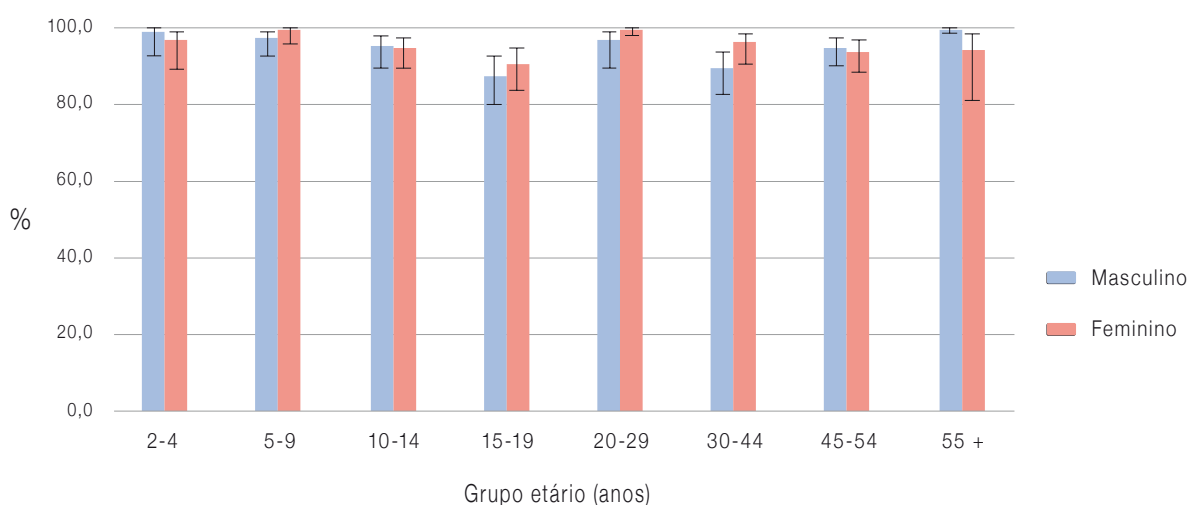


Figura 4.10.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo

Tabela 4.10.6. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus da rubéola e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<10	10 - 14	15 - 100	>100
		UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL
		%	%	%	%
2 - 4	218	2,1	1,9	65,0	31,0
5 - 9	365	1,6	1,7	79,3	17,4
10 - 14	367	5,0	6,5	79,1	9,4
15 - 19	372	11,0	7,0	74,3	7,7
20 - 29	154	1,8	5,2	85,8	7,2
30 - 44	440	7,1	0,6	53,3	39,0
45 - 54	434	5,7	0,5	44,9	48,9
55 +	147	3,3	0,9	47,8	48,0
Total	2497	4,7	1,9	57,7	35,6

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.10.7. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	23	100,0	[85,2; 100,0]	23	95,7	[74,8; 99,4]	46	97,9	[86,4; 99,7]
	5 - 9	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,4	[89,3; 99,8]
	10 - 14	32	93,8	[78,2; 98,4]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	95,2	[86,2; 98,5]
	15 - 19	32	84,4	[67,5; 93,3]	31	90,3	[73,9; 96,8]	63	87,3	[76,5; 93,5]
	20 - 29	11	100,0	[71,5; 100,0]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	30 - 44	32	90,6	[74,6; 96,9]	31	93,5	[77,6; 98,4]	63	92,1	[82,4; 96,7]
	45 - 54	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	95,2	[86,1; 98,4]
	55 +	10	100,0	[69,2; 100,0]	11	90,9	[56,1; 98,7]	21	94,9	[71,4; 99,3]
	Total	202	95,9	[92,0; 98,0]	202	93,7	[83,3; 97,8]	404	94,7	[89,6; 97,4]
CENTRO	2 - 4	19	100,0	[82,4; 100,0]	13	92,3	[60,9; 98,9]	32	96,2	[77,7; 99,5]
	5 - 9	31	93,5	[77,6; 98,4]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	95,2	[86,1; 98,4]
	10 - 14	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	97,0	[88,7; 99,2]
	15 - 19	31	87,1	[70,2; 95,1]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	91,9	[82,0; 96,6]
	20 - 29	11	90,9	[56,1; 98,7]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	95,4	[73,6; 99,4]
	30 - 44	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,4	[89,7; 99,8]
	45 - 54	31	93,5	[77,6; 98,4]	32	90,6	[74,6; 96,9]	63	92,0	[82,2; 96,6]
	55 +	11	100,0	[71,5; 100,0]	10	90,0	[53,2; 98,6]	21	94,4	[69,3; 99,2]
	Total	196	96,3	[92,0; 98,3]	194	93,9	[80,1; 98,3]	390	95,0	[88,5; 97,9]
LISBOA	2 - 4	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,3	[89,2; 99,8]
	5 - 9	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	10 - 14	32	93,8	[78,2; 98,4]	31	93,5	[77,6; 98,4]	63	93,7	[84,3; 97,6]
	15 - 19	31	90,3	[73,9; 96,8]	32	81,3	[64,1; 91,3]	63	85,8	[74,9; 92,5]
	20 - 29	11	100,0	[71,5; 100,0]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	30 - 44	32	81,3	[64,1; 91,3]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	89,4	[79,3; 94,9]
	45 - 54	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,5	[89,9; 99,8]
	55 +	10	100,0	[69,2; 100,0]	11	100,0	[71,5; 100,0]	21	100,0	[83,9; 100,0]
	Total	209	94,2	[89,3; 97,0]	212	98,1	[95,5; 99,2]	421	96,3	[93,8; 97,8]
ALENTEJO	2 - 4	12	100,0	[73,5; 100,0]	10	100,0	[69,2; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	5 - 9	26	100,0	[86,8; 100,0]	27	100,0	[87,2; 100,0]	53	100,0	[93,3; 100,0]
	10 - 14	24	95,8	[75,6; 99,4]	25	88,0	[68,7; 96,1]	49	92,0	[80,5; 97,0]
	15 - 19	25	100,0	[86,3; 100,0]	26	100,0	[86,8; 100,0]	51	100,0	[93,0; 100,0]
	20 - 29	11	100,0	[71,5; 100,0]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	30 - 44	32	90,6	[74,6; 96,9]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	93,7	[84,4; 97,6]
	45 - 54	31	90,3	[73,9; 96,8]	32	87,5	[71,0; 95,2]	63	88,9	[78,5; 94,6]
	55 +	11	100,0	[71,5; 100,0]	10	100,0	[69,2; 100,0]	21	100,0	[83,9; 100,0]
	Total	172	96,4	[92,2; 98,4]	172	97,1	[93,7; 98,7]	344	96,7	[94,4; 98,1]
ALGARVE	2 - 4	20	100,0	[83,2; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	29	100,0	[88,1; 100,0]
	5 - 9	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	98,4	[89,3; 99,8]
	10 - 14	32	90,6	[74,6; 96,9]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	95,2	[86,1; 98,4]
	15 - 19	28	85,7	[67,5; 94,5]	31	96,8	[80,3; 99,5]	59	91,1	[80,4; 96,3]
	20 - 29	11	100,0	[71,5; 100,0]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	100,0	[84,6; 100,0]
	30 - 44	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	96,8	[88,2; 99,2]
	45 - 54	29	89,7	[72,4; 96,6]	31	96,8	[80,3; 99,5]	60	93,4	[83,6; 97,5]
	55 +	11	100,0	[71,5; 100,0]	10	100,0	[69,2; 100,0]	21	100,0	[83,9; 100,0]
	Total	193	96,3	[92,8; 98,1]	187	98,7	[95,4; 99,6]	380	97,5	[95,5; 98,6]
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	100,0	[2,5; 100,0]	1	100,0	[2,5; 100,0]
	10 - 14	4	100,0	[39,8; 100,0]	3	100,0	[29,2; 100,0]	7	100,0	[59,0; 100,0]
	15 - 19	4	75,0	[23,8; 96,7]	6	100,0	[54,1; 100,0]	10	87,1	[45,9; 98,2]
	20 - 29	11	81,8	[49,3; 95,4]	11	100,0	[71,5; 100,0]	22	90,7	[69,4; 97,7]
	30 - 44	30	90,0	[73,2; 96,7]	32	93,8	[78,2; 98,4]	62	91,9	[82,0; 96,6]
	45 - 54	28	89,3	[71,5; 96,5]	31	80,6	[63,1; 91,0]	59	84,6	[73,0; 91,8]
	55 +	11	81,8	[49,3; 95,4]	10	100,0	[69,2; 100,0]	21	92,8	[74,9; 98,2]
	Total	88	86,1	[75,2; 92,6]	94	95,4	[90,7; 97,8]	182	91,2	[85,7; 94,7]
RA AÇORES	2 - 4	8	100,0	[63,1; 100,0]	18	94,4	[69,3; 99,2]	26	97,3	[82,8; 99,6]
	5 - 9	32	100,0	[89,1; 100,0]	27	100,0	[87,2; 100,0]	59	100,0	[93,9; 100,0]
	10 - 14	32	93,8	[78,2; 98,4]	27	92,6	[74,7; 98,1]	59	93,2	[83,2; 97,4]
	15 - 19	31	90,3	[73,9; 96,8]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	92,0	[82,1; 96,6]
	20 - 29	11	72,7	[41,4; 91,0]	11	90,9	[56,1; 98,7]	22	81,6	[60,0; 92,9]
	30 - 44	32	84,4	[67,5; 93,3]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	90,6	[80,6; 95,7]
	45 - 54	31	90,3	[73,9; 96,8]	32	81,3	[64,1; 91,3]	63	85,7	[74,8; 92,4]
	55 +	10	100,0	[69,2; 100,0]	11	90,9	[56,1; 98,7]	21	95,0	[71,7; 99,3]
	Total	187	89,5	[82,2; 94,1]	189	91,8	[83,6; 96,1]	376	90,7	[85,7; 94,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

deve ser feita com prudência, tendo em atenção os intervalos de confiança apresentados, a distribuição da amostra estudada por grupo etário e as diferenças entre as estruturas etárias da população em cada NUTS II.

Da análise da concentração de anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) no sexo feminino por grupo etário e NUTS II, observou-se que a percentagem de mulheres imunes no período de maior fertilidade (entre 14 e os 44 anos) é superior a 90% em todas as regiões, com exceção de Lisboa e Alentejo, em que a proporção de jovens seropositivas é de 81,3% e 88,0% respetivamente.

Os resultados obtidos foram também analisados por coortes de nascimento, tendo em conta a história da vacinação contra a rubéola no País. Constituíram-se 4 coortes por ano de nascimento que correspondem aos indivíduos que nasceram antes de 1970 (<1969), antecedendo a introdução da vacina; a coorte dos nascidos entre 1970 e 1977, que engloba os que se infetaram naturalmente e as raparigas que poderão ter sido vacinadas entre os 11 e os 13 anos de idade; os que nasceram entre 1978-1996, correspondendo àqueles que se infetaram naturalmente e/ou que poderão ter sido vacinados com uma dose de VASPR entre os 10 e os 13 anos ou já com as duas doses; por último a coorte dos que nasceram a partir de 1996 (>1997), que engloba os que foram vacinados com a VASPR (uma ou duas doses). Da análise dos resultados verificou-se que todas as coortes apresentam uma seroprevalência superior a 90% em ambos os sexos (Tabela 4.10.8 e Figura 4.10.2).

Tabela 4.10.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo

Coortes de nascimento	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino					
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
≤1969	261	98,2	[96,4; 99,1]	273	94,3	[85,7; 97,9]	534	96,1	[91,5; 98,2]
1970 - 1977	140	92,8	[84,0; 96,9]	122	96,2	[87,7; 98,9]	262	94,5	[89,2; 97,3]
1978 - 1996	211	91,6	[85,6; 95,2]	228	97,1	[92,5; 98,9]	439	94,4	[91,0; 96,6]
≥1997	635	94,0	[91,0; 96,0]	627	95,8	[93,2; 97,4]	1262	94,9	[93,0; 96,2]
Total	1247	95,2	[93,4; 96,6]	1250	95,4	[91,5; 97,5]	2497	95,3	[93,3; 96,7]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

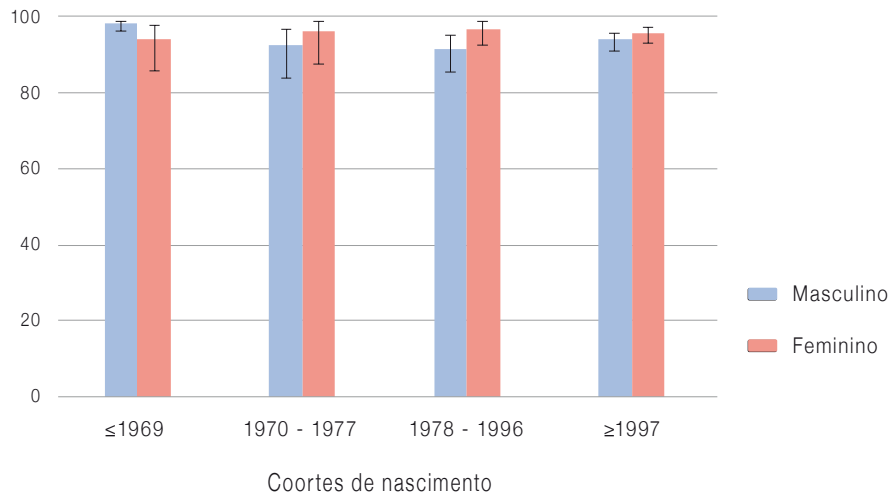


Figura 4.10.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que 95,3% (IC95%: 93,3 a 96,7) da população estudada é seropositiva para o vírus da rubéola, sendo a prevalência de anticorpos superior a 90% em todas as NUTS II. Estes valores são consistentes, nos grupos etários mais novos, aos valores da cobertura vacinal da VASPR e à eficácia da vacina contra a rubéola.

Da análise dos resultados verificou-se que globalmente não se observaram diferenças entre os sexos no que se refere à proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti-vírus da rubéola (≥ 10 UI/mL). Contudo, no que diz respeito à distribuição por sexo e grupo etário, verificou-se que, nos jovens entre os 15 e os 19 anos e nos adultos entre os 30 e 44 anos do sexo masculino, a seroprevalência foi inferior à observada no sexo feminino nos mesmos grupos etários e apresentou valores inferiores a 90%.

A proporção de indivíduos com anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) foi superior a 90% em ambos os sexos em todas as coortes por ano de nascimento. Contudo observaram-se pequenas diferenças entre sexos sendo a coorte do sexo masculino, que engloba os nascidos entre 1978-1996, a que apresentou menor proporção de indivíduos seropositivos. Esta coorte engloba rapazes que se infetaram naturalmente e/ou que poderão ter sido vacinados com uma dose ou já com as duas doses de VASPR entre os 10 e os 13 anos.

Apesar da elevada seroprevalência observada a nível nacional e por NUTS II salienta-se que no grupo etário entre os 15 e os 19 anos 11,0% dos indivíduos estudados são suscetíveis à rubéola e 7,0% possuem baixas concentrações de anticorpos (entre 10 e 14 UI/mL). Este grupo populacional corresponde a indivíduos que deverão estar vacinados, sugerindo que os resultados obtidos poderão dever-se a uma diminuição da resposta imunológica ao longo do tempo, tal como se encontra descrito por vários autores.^{13,14}

Os resultados obtidos neste estudo, a nível nacional, por sexo e região são sobreponíveis com os obtidos no ISN 2001-2002.¹¹ A Organização Mundial de Saúde considerou a rubéola eliminada em Portugal em 2016. Para eliminar a rubéola e prevenir a rubéola congénita é fundamental assegurar uma seroprevalência superior a 90%, a nível nacional. No entanto, é fundamental o conhecimento do estado imunitário, em relação a este vírus, das mulheres que pretendam engravidar¹⁷, para que se possa oferecer a vacinação em contexto de pré-gravidez ou, na impossibilidade, no pós-parto, de forma a manter os níveis de anticorpos da população acima do preconizado pela Organização Mundial de Saúde e garantir o sucesso da eliminação da doença.

Referências:

1. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004 Apr 3;363(9415):1127-37.
2. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):182-92.
3. Reef SE, Plotkin SA. 31 - Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 688-717.
4. World Health Organization. *Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region: Update December 2012*. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143264/pdf/Bookshelf_NBK143264.pdf (acedido em 01/2017).
5. World Health Organization. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection: WHO European Region strategic plan 2005–2010*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/79028/E87772.pdf (acedido em 01/2017).
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Report Volume 2, European monthly measles monitoring (EMMO)*. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rubella-monitoring-july-2016.pdf> (acedido em 01/2017).
7. Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. *Normas de Vacinação do Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários; 1991.
8. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: DGS; 2000.
9. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: DGS; 2012.
10. Direção-Geral da Saúde. *Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014, Vol. I*. Lisboa: DGS; 2015.
11. Palminha P, Pité MR, Lopo S. Vírus da rubéola. In: Direção-Geral da Saúde, editor. *Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002*. Lisboa: DGS; 2004. p. 179-90.
12. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine*. 1994 Jan;12(1):41-5.
13. Lin CC, Yang CY, Shih YL, Huang YY, Yang TH, Liang JY, et al. Persistence and titer changes of rubella virus antibodies in primiparous women who had been vaccinated with strain RA 27/3 in junior high school. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Jan;19(1):1-4.
14. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008 Apr 1;197(7):950-6.
15. Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol*. 1996 Aug;106(2):170-4.
16. Direção-Geral de Saúde. *OMS reconhece Portugal sem Rubéola e Sarampo*. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/oms-reconhece-portugal-sem-rubeola-e-sarampo-.aspx> (acedido em 01/2017).
17. Direção-Geral de Saúde. *Circular Normativa N° 2/DSMIA de 16/01/2006. Prestação de cuidados pré-concepcionais*. Lisboa: DGS; 2006.

4.11. Vírus do sarampo

Coordenação: Paula Palminha

Colaboradores: Elsa Vinagre, Laura Almeida e Sofia Moura

Introdução

O sarampo é uma doença grave, altamente contagiosa, causada por um vírus da família *Paramyxoviridae*.¹ É um vírus antigenicamente estável com um único serotipo mas com variabilidade genética, sendo esta mais acentuada na estirpe selvagem. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece 23 genótipos de vírus do sarampo.²

O vírus do sarampo transmite-se por via aérea, através de gotículas de aerossóis ou por contacto direto com as secreções respiratórias de indivíduos infetados. A infeção é adquirida ao nível do trato respiratório ou da conjuntiva.¹

Após um período de incubação de 10-11 dias, o paciente desenvolve sintomas prodrómicos de febre, mal-estar, coriza, conjuntivite e tosse. As manchas de *Koplik*, patognomónicas para o sarampo, ocorrem na mucosa bucal e a erupção maculopapular generalizada surge cerca de 4 dias após o contágio.¹ As complicações mais frequentes incluem infeções bacterianas secundárias, pneumonia, encefalite, panencefalite esclerosante subaguda e púrpura trombocitopénica. Na gravidez, a infeção pelo vírus do sarampo pode dar origem a aborto espontâneo ou parto prematuro.¹

O sarampo é uma doença conhecida desde a antiguidade e considerada tão temível como a varíola, devido à sua elevada taxa de mortalidade infantil.³ O conhecimento sobre a epidemiologia desta doença teve início em 1846 por *Peter Panum* que confirmou que o sarampo era uma doença contagiosa, com um intervalo de 14 dias entre a exposição e o aparecimento de exantema, que a mortalidade era mais elevada nos grupos etários mais jovens e de mais idade e que a infeção proporcionava imunidade duradoura.³

Em 1954 o vírus foi isolado em cultura de tecidos e em 1963 foi licenciada a primeira vacina viva atenuada contra o sarampo (*Edmonston strain*).⁴ Desde então, desenvolveram-se variadas vacinas, administradas em todo o mundo, sendo na sua maioria derivadas da estirpe *Edmonston*.³

A vacinação em massa de crianças, em diversos países, resultou na diminuição da incidência do sarampo e das suas complicações³ e a redução da morbidade e mortalidade associadas a esta doença foi tão elevadas que em 1989, a Assembleia Mundial da Saúde definiu como meta, controlar o sarampo a nível global, tendo sido mesmo equacionada a sua eliminação.^{5,6}

Contudo, apesar dos enormes progressos conseguidos no controlo do sarampo, a nível mundial, esta doença continua a ser uma das principais causas de morte entre as crianças com menos de 5 anos e este vírus continua a ser o agente etiológico responsável por grande parte das diarreias, doenças respiratórias e cegueira que ocorrem nos países em desenvolvimento.³

Em 2005, a OMS estabeleceu o objetivo de, até 2010, conseguir eliminar o sarampo e a rubéola e prevenir o síndrome de rubéola congénita.⁷ No entanto, em 2010, devido às baixas taxas de cobertura vacinal de alguns países europeus, o sarampo reemergeu com mais de 30000 casos notificados, o que impediu a concretização da meta programada em 2005.⁸ Apesar da progressiva redução do número de casos notificados de sarampo nos últimos seis anos, ainda foram comunicados 1818 casos na região europeia da OMS, entre julho de 2015 e junho de 2016.⁹

Em Portugal, a prevenção do sarampo iniciou-se em 1973 com uma campanha de vacinação que abrangeu todas as crianças entre os 12 meses e os 4 anos de idade. Em 1974 a vacina entra no Programa Nacional de Vacinação (PNV), administrada sob a forma de dose única a crianças entre os 12 e os 24 meses.¹⁰ Em 1987 a vacina contra o sarampo (*Moraten strain*) é integrada numa vacina tríplice, conjuntamente com a vacina contra a rubéola e a parotidite (VASPR) e administrada numa única dose aos 15 meses de vida.¹⁰ Seguindo-se, em 1990, a administração de duas doses de VASPR nas crianças com 15 meses e 11-13 anos respetivamente.¹¹ Em 2000 a segunda dose da vacina foi antecipada para os 5-6 anos¹² e em 2012, a idade de administração da primeira dose foi antecipada para os 12 meses.¹³

À semelhança do descrito para outros países, a introdução da vacina contra o sarampo no PNV refletiu-se na diminuição expressiva dos casos notificados. Contudo, as baixas coberturas vacinais das décadas de 80 e 90 levaram à ocorrência de duas epidemias de sarampo, em 1989 e em 1994, com 11791 e 3230 casos notificados, respetivamente.¹⁴

A vacina contra o sarampo (*Moraten strain*) induz, numa única dose, uma resposta imunitária em cerca de 98% dos indivíduos vacinados³, promovendo imunidade semelhante à infeção natural, apesar da concentração de anticorpos produzida pós-vacinação ser menor do que a que ocorre após a infeção natural.^{3,15} Estudos realizados em diversos países demonstram que a administração universal de uma única dose de vacina contra o sarampo reduz a transmissão do vírus sendo, no entanto, necessário a administração de 2 doses quando se pretende eliminar a circulação endógena do vírus.³ É importante referir que em populações urbanas a imunidade de grupo só se atinge com taxas de cobertura vacinal superiores a 95%.¹⁶

No ISN 2001-2002 verificou-se que a seroprevalência para o vírus do sarampo foi de 95,2%.¹⁰ Em 2016 a OMS, com base nas altas taxas de cobertura vacinal e no baixo ou nulo número de casos de sarampo confirmados considerou o sarampo eliminado em Portugal.¹⁷ No entanto, não se exclui a possibilidade de ocorrência de surtos, como o que aconteceu recentemente na região de Lisboa e Algarve, quer pela introdução de casos importados, quer pela acumulação de indivíduos suscetíveis em alguns grupos etários.¹⁸ Por este motivo, justifica-se a avaliação periódica do nível de anticorpos, a título individual, de forma a confirmar se

o número de indivíduos suscetíveis se mantém abaixo das proporções necessárias para impedir a transmissão do vírus do sarampo.³

Metodologia laboratorial

A determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus do sarampo foi efetuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando reagentes comerciais (*Enzygnost® Anti-Measles/IgG*) de acordo com as instruções do fabricante.

A determinação quantitativa da concentração de anticorpos foi obtida por aplicação da fórmula:

$$\log_{10} \text{concentração de anticorpos} = \alpha \times (\text{absorvância})^\beta$$

sendo α e β parâmetros definidos para cada conjunto de reagentes, permitindo a conversão dos valores de absorvâncias de cada soro em mUI/mL.

O limite de positividade, definido pelo fabricante, para este método é de 325 mUI/mL, devendo ser interpretados como inconclusivos os resultados que apresentem concentrações entre 150 e 324 UI/mL e como negativos os que tenham valores abaixo de 150 mUI/mL.

Os soros com concentrações entre 150 e 324 mUI/mL foram novamente testados e avaliados de acordo com o critério definido pela OMS que considera como positivos, correspondendo à presença de imunidade, os soros com valores iguais ou superiores a 200 mUI/mL e como negativos, correspondendo à ausência de imunidade, os que possuem concentrações inferiores a 200 mUI/ml.¹⁹

Amostragem

A amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para o vírus do sarampo foi de 2709 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários residentes nas sete unidades territoriais (NUTS II) em que Portugal se encontra dividido. Contudo após a primeira análise dos resultados obtidos verificou-se que seria necessário aumentá-la nalguns grupos etários de forma a aumentar a precisão das estimativas. A amostra foi então definida para um total de 3080 indivíduos distribuídos por sexo, grupo etário e NUTS II de residência segundo critérios pré-definidos (Tabela 4.11.1, 4.11.2 e 4.11.3). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Tabela 4.11.1. Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1630	1506	-124
Feminino	1450	1387	-63
Total	3080	2893	-187

No total, foram estudados menos 187 indivíduos do que estava planeado, sendo que o desvio em relação à amostra planeada se observou maioritariamente nos grupos etários entre os 2 e os 14 anos e na Região Autónoma da Madeira (Tabelas 4.11.2 e 4.11.3).

Tabela 4.11.2. Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 - 4	231	167	-64
5 - 9	126	109	-17
10 - 14	441	391	-50
15 - 19	441	446	5
20 - 29	518	466	-52
30 - 44	441	439	-2
45 - 54	441	434	-7
55 +	441	441	0
Total	3080	2893	-187

Tabela 4.11.3. Distribuição da amostra por NUTS II de residência

NUTS II	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Norte	440	468	28
Centro	440	447	7
Lisboa	440	480	40
Alentejo	440	384	-56
Algarve	440	419	-21
RA Madeira	440	250	-190
RA Açores	440	445	5
Total	3080	2893	-187

A distribuição detalhada da amostra por grupo etário e NUTS II é apresentada no Anexo II.

Resultados

Dos 2893 indivíduos estudados, 2660 (94,2%) apresentavam anticorpos IgG (≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo e em 233 (5,8%) verificou-se a ausência ou uma concentração de anticorpos inferior a 200 UI/mL tendo sido considerados seronegativos (Tabela 4.11.4).

Tabela 4.11.4. Distribuição dos indivíduos de acordo com os resultados obtidos na pesquisa de IgG para o vírus do sarampo

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	233	5,8	[4,9; 7,0]
Positivo	2660	94,2	[93,0; 95,1]
Total	2893		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Tabela 4.11.5. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e grupo etário

Grupo etário (anos)	N	<200 mUI/mL	≥200 mUI/mL
		%	%
2 - 4	167	2,5	97,5
5 - 9	109	1,1	98,9
10 - 14	391	9,9	90,1
15 - 19	446	11,8	88,2
20 - 29	466	22,1	77,9
30 - 44	439	9,0	91,0
45 - 54	434	1,4	98,6
55 +	441	0,0	100,0
Total	2893	5,8	94,2

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

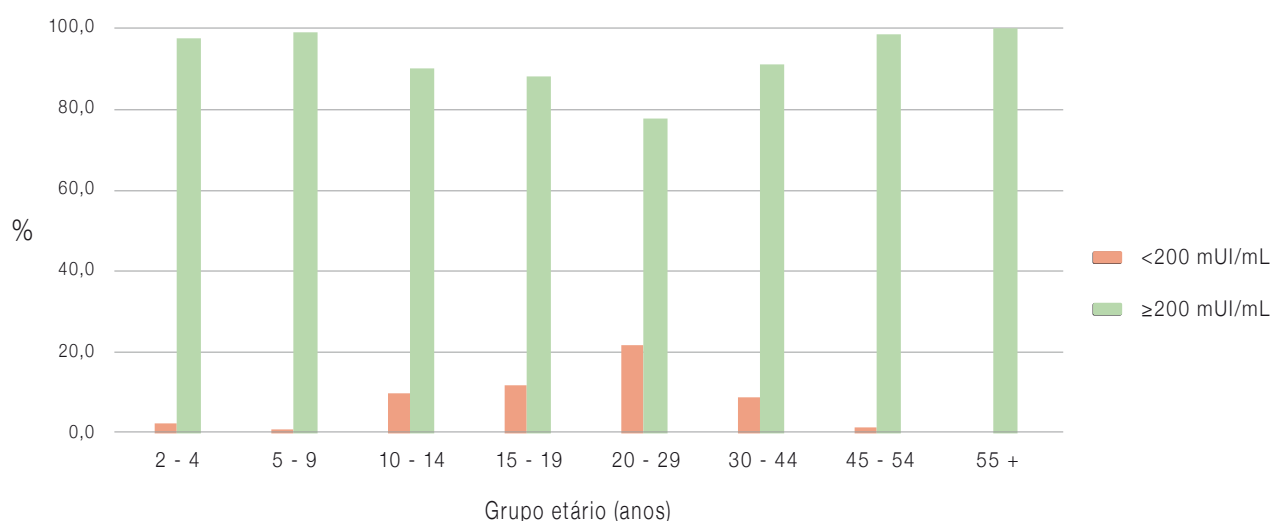


Figura 4.11.1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e por grupo etário

A percentagem de indivíduos seropositivos foi superior a 95% nas crianças entre os 2 e os 9 anos e nos indivíduos com idade superior a 44 anos. Nos restantes grupos etários a distribuição dos casos seropositivos variou entre os 77,9% (20-29 anos) e os 91,0% (30-44 anos) (Tabela 4.11.5 e Figura 4.11.1).

Em relação à distribuição do número de indivíduos seropositivos por sexo verificou-se que 92,2% dos indivíduos do sexo masculino e 95,9% do sexo feminino possuem anticorpos IgG (≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo. Em ambos os sexos a percentagem de indivíduos seropositivos só foi superior a 95% nas crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 9 anos e nos adultos com idade superior a 44 anos (Tabela 4.11.6 e Figura 4.11.2).

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo por sexo e grupo etário, mostrou que a proporção de indivíduos seropositivos por grupo etário foi menor no sexo masculino comparativamente ao feminino, sendo observadas percentagens de indivíduos seropositivos inferiores a 90% entre os 10 e os 44 anos. No sexo feminino

Tabela 4.11.6. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
	Masculino			Feminino			Total		
	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%
2 - 4	86	97,3	[88,9; 99,4]	81	97,7	[91,1; 99,4]	167	97,5	[93,2; 99,1]
5 - 9	54	97,8	[85,7; 99,7]	55	100,0	[93,5; 100,0]	109	98,9	[92,5; 99,8]
10 - 14	195	88,4	[81,6; 93,0]	196	91,9	[85,8; 95,5]	391	90,1	[85,8; 93,2]
15 - 19	246	86,3	[80,2; 90,8]	200	90,2	[83,5; 94,3]	446	88,2	[83,9; 91,5]
20 - 29	270	71,3	[64,0; 77,7]	196	84,5	[76,3; 90,2]	466	77,9	[72,6; 82,4]
30 - 44	218	88,2	[81,2; 92,8]	221	93,6	[87,6; 96,8]	439	91,0	[86,7; 94,0]
45 - 54	216	98,7	[95,8; 99,6]	218	98,6	[94,8; 99,6]	434	98,6	[96,7; 99,4]
55 +	221	100,0	[98,3; 100,0]	220	100,0	[98,3; 100,0]	441	100,0	[99,2; 100,0]
Total	1506	92,2	[90,3; 93,8]	1387	95,9	[94,4; 97,0]	2893	94,2	[93,0; 95,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

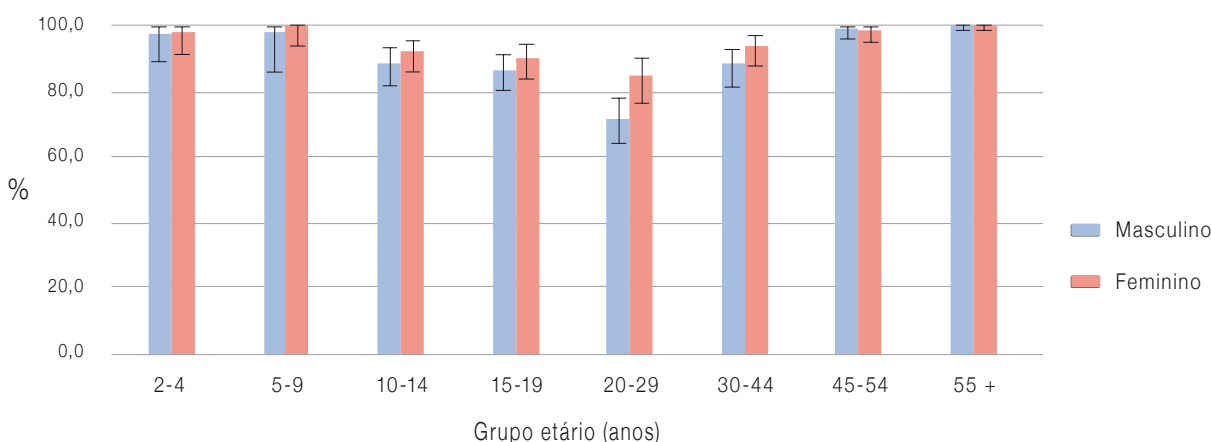


Figura 4.11.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo

a percentagem de mulheres seropositivas foi inferior a 90% entre os 20 e os 29 anos. O grupo etário dos 20 aos 29 anos foi aquele em que se observou a maior diferença entre sexos, com uma proporção de 71,3% de indivíduos seropositivos no sexo masculino e de 84,5 % no feminino, embora sem significado estatístico comprovado (Tabela 4.11.6 e Figura 4.11.2).

Da distribuição do número de indivíduos seropositivos por NUTS de residência, verificou-se que no Centro, Alentejo e Algarve, a proporção de indivíduos imunes ao sarampo foi igual ou superior a 95%. As restantes NUTS II apresentaram percentagens iguais ou superiores a 90%. No entanto, a interpretação destas comparações entre NUTS II deve ser feita com prudência, tendo em atenção os intervalos de confiança apresentados, a distribuição da amostra estudada por grupo etário e as diferenças entre as estruturas etárias da população em cada NUTS II, com especial relevo para a Região Autónoma da Madeira, em que o número de indivíduos estudados não é representativo da população desta região (Tabela 4.11.7).

Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 — Doenças Evitáveis por Vacinação

Tabela 4.11.7. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário, sexo e NUTS II

	Grupo etário (anos)	Sexo						Total		
		Masculino			Feminino			N	% Positivos	IC95%
		N	% Positivos	IC95%	N	% Positivos	IC95%			
NORTE	2 - 4	16	100,0	[79,4; 100,0]	17	100,0	[80,5; 100,0]	33	100,0	[89,4; 100,0]
	5 - 9	9	100,0	[66,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	100,0	[81,4; 100,0]
	10 - 14	33	87,9	[71,8; 95,4]	36	91,7	[77,1; 97,3]	69	89,7	[80,0; 95,0]
	15 - 19	52	75,0	[61,6; 84,9]	33	87,9	[71,8; 95,4]	85	81,3	[71,6; 88,2]
	20 - 29	46	65,2	[50,5; 77,5]	28	78,6	[59,8; 90,0]	74	71,9	[60,5; 81,0]
	30 - 44	32	96,9	[80,9; 99,6]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	96,8	[88,1; 99,2]
	45 - 54	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,7; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	55 +	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,7; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	252	92,9	[89,6; 95,1]	216	95,9	[92,7; 97,8]	468	94,5	[92,4; 96,0]	
CENTRO	2 - 4	17	100,0	[80,5; 100,0]	13	92,3	[60,9; 98,9]	30	96,2	[77,7; 99,5]
	5 - 9	9	88,9	[50,0; 98,5]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	94,3	[68,8; 99,2]
	10 - 14	34	91,2	[75,9; 97,1]	34	88,2	[72,5; 95,5]	68	89,8	[80,0; 95,0]
	15 - 19	52	96,2	[85,9; 99,0]	33	93,9	[78,8; 98,5]	85	95,1	[87,4; 98,2]
	20 - 29	29	75,9	[57,3; 88,0]	28	85,7	[67,5; 94,5]	57	80,7	[68,4; 89,0]
	30 - 44	31	93,5	[77,6; 98,4]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	96,9	[88,4; 99,2]
	45 - 54	31	96,8	[80,3; 99,5]	32	93,8	[78,2; 98,4]	63	95,2	[86,1; 98,4]
	55 +	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	234	94,3	[90,3; 96,7]	213	96,7	[94,0; 98,2]	447	95,5	[93,3; 97,0]	
LISBOA	2 - 4	17	94,1	[67,9; 99,2]	16	100,0	[79,4; 100,0]	33	97,0	[81,4; 99,6]
	5 - 9	9	100,0	[66,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	100,0	[81,5; 100,0]
	10 - 14	34	85,3	[69,2; 93,7]	36	91,7	[77,1; 97,3]	70	88,4	[78,4; 94,1]
	15 - 19	51	92,2	[80,9; 97,0]	34	91,2	[75,9; 97,1]	85	91,7	[83,4; 96,0]
	20 - 29	57	73,7	[60,8; 83,5]	28	92,9	[75,5; 98,2]	85	83,4	[74,2; 89,8]
	30 - 44	31	71,0	[52,9; 84,2]	32	84,4	[67,5; 93,3]	63	78,0	[66,2; 86,5]
	45 - 54	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
	55 +	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	263	89,0	[83,6; 92,7]	217	95,0	[90,6; 97,4]	480	92,2	[89,0; 94,5]	
ALENTEJO	2 - 4	12	100,0	[73,5; 100,0]	10	90,0	[53,2; 98,6]	22	95,2	[72,6; 99,3]
	5 - 9	9	100,0	[66,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	100,0	[81,5; 100,0]
	10 - 14	24	91,7	[72,1; 97,9]	25	96,0	[76,4; 99,4]	49	93,8	[82,4; 98,0]
	15 - 19	25	92,0	[73,0; 98,0]	26	88,5	[69,7; 96,2]	51	90,3	[78,6; 95,9]
	20 - 29	27	74,1	[54,7; 87,1]	28	85,7	[67,5; 94,5]	55	79,7	[67,0; 88,4]
	30 - 44	31	93,5	[77,6; 98,4]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	95,2	[86,2; 98,4]
	45 - 54	32	93,8	[78,2; 98,4]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	96,9	[88,4; 99,2]
	55 +	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	191	94,1	[90,1; 96,6]	193	97,1	[94,3; 98,5]	384	95,7	[93,4; 97,2]	
ALGARVE	2 - 4	16	100,0	[79,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	25	100,0	[86,3; 100,0]
	5 - 9	9	100,0	[66,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	100,0	[81,5; 100,0]
	10 - 14	32	84,4	[67,5; 93,3]	35	97,1	[82,3; 99,6]	67	90,6	[80,6; 95,7]
	15 - 19	28	100,0	[87,7; 100,0]	34	91,2	[75,9; 97,1]	62	95,7	[87,4; 98,6]
	20 - 29	33	81,8	[65,0; 91,6]	28	82,1	[63,6; 92,4]	61	82,0	[70,3; 89,8]
	30 - 44	32	93,8	[78,2; 98,4]	31	93,5	[77,6; 98,4]	63	93,6	[84,2; 97,6]
	45 - 54	29	96,6	[79,2; 99,5]	31	100,0	[88,8; 100,0]	60	98,4	[89,2; 99,8]
	55 +	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	211	95,2	[91,6; 97,4]	208	96,2	[92,6; 98,1]	419	95,8	[93,4; 97,3]	
RA MADEIRA	2 - 4	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-
	5 - 9	0	0,0	-	1	100,0	[2,5; 100,0]	1	100,0	[2,5; 100,0]
	10 - 14	4	100,0	[39,8; 100,0]	3	100,0	[29,2; 100,0]	7	100,0	[59,0; 100,0]
	15 - 19	4	75,0	[23,8; 96,7]	6	83,3	[36,8; 97,7]	10	79,0	[43,4; 94,9]
	20 - 29	21	71,4	[49,2; 86,6]	28	82,1	[63,6; 92,4]	49	76,6	[62,4; 86,6]
	30 - 44	30	96,7	[79,8; 99,5]	31	90,3	[73,9; 96,8]	61	93,4	[83,7; 97,5]
	45 - 54	28	100,0	[87,7; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	59	100,0	[93,9; 100,0]
	55 +	31	100,0	[88,8; 100,0]	32	100,0	[89,1; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	118	92,9	[85,6; 96,6]	132	94,7	[89,7; 97,4]	250	93,9	[90,0; 96,3]	
RA AÇORES	2 - 4	8	75,0	[37,7; 93,7]	16	93,8	[66,4; 99,1]	24	84,1	[59,9; 95,0]
	5 - 9	9	100,0	[66,4; 100,0]	9	100,0	[66,4; 100,0]	18	100,0	[81,5; 100,0]
	10 - 14	34	94,1	[79,3; 98,5]	27	96,3	[77,9; 99,5]	61	95,2	[86,0; 98,4]
	15 - 19	34	88,2	[72,5; 95,5]	34	91,2	[75,9; 97,1]	68	89,7	[79,9; 95,0]
	20 - 29	57	73,7	[60,8; 83,5]	28	78,6	[59,8; 90,0]	85	76,1	[65,4; 84,3]
	30 - 44	31	80,6	[63,1; 91,0]	32	96,9	[80,9; 99,6]	63	88,8	[78,3; 94,6]
	45 - 54	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	96,8	[80,3; 99,5]	63	98,4	[89,3; 99,8]
	55 +	32	100,0	[89,1; 100,0]	31	100,0	[88,8; 100,0]	63	100,0	[94,3; 100,0]
Total	237	89,3	[84,1; 92,9]	208	94,9	[90,9; 97,1]	445	92,1	[89,1; 94,4]	

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Os resultados obtidos foram também analisados por coortes de nascimento, tendo em conta a história da doença e a vacinação contra o sarampo no País. Constituíram-se 4 coortes por ano de nascimento, em que a primeira coorte corresponde aos indivíduos nascidos antes de 1970 (≤ 1969), antecedendo a introdução da vacina no PNV e que desenvolveram imunidade natural após a doença e à segunda coorte correspondem os que nasceram entre 1970-1977, integrando indivíduos não vacinados e outros com uma única dose de vacina, em consequência de algumas campanhas de vacinação e da introdução da vacina no PNV, em 1974. A coorte dos nascidos entre 1978-1996 engloba os indivíduos vacinados com uma dose de VAS no segundo ano de vida e uma VASPR aos 11-13 anos e os que desenvolveram imunidade natural, uma vez que o período definido por esta coorte abrange os dois surtos de sarampo ocorridos em 1989 e 1994. Por último, a quarta coorte corresponde aos nascidos depois de 1996, sendo constituída por crianças que ainda só receberam a primeira dose da VASPR e por crianças já com as duas doses. Da análise dos resultados verifica-se que apenas a coorte dos nascidos antes de 1970 (≤ 1969) tem uma seroprevalência superior a 95%, sendo este valor inferior a 90% na coorte que engloba os indivíduos que nasceram entre 1978 e 1996 e superior a 90% nas restantes (Tabela 4.11.8 e Figura 4.11.3).

Tabela 4.11.8. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento

Coortes de nascimento	N	%	IC95%
≤ 1969	827	99,6	[99,0; 99,8]
1970 - 1977	264	93,9	[88,5; 96,9]
1978 - 1996	757	82,3	[78,4; 85,7]
≥ 1997	1045	94,8	[92,9; 96,1]
Total	2893	94,2	[93,0; 95,1]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

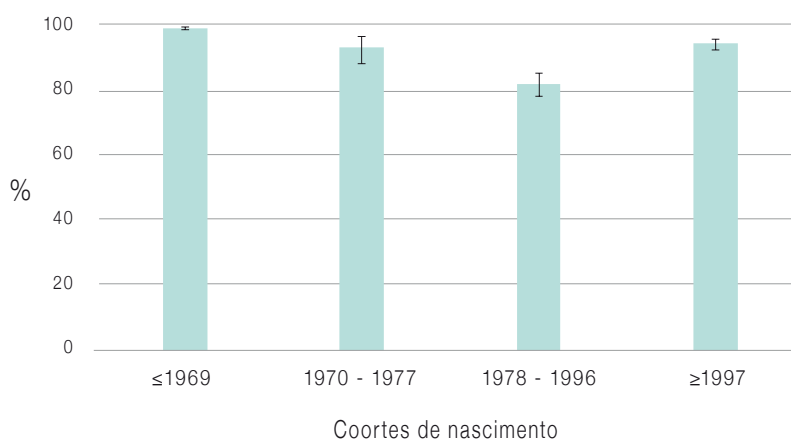


Figura 4.11.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que 94,2% (IC95%: 93,0 a 95,1) da população estudada é seropositiva para o vírus do sarampo. Este valor é inferior a 95%, proporção de indivíduos seropositivos necessária para que ocorra imunidade de grupo. A imunidade de grupo verificou-se globalmente para ambos os sexos nas crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 9 anos e nos adultos com idade superior a 44 anos, correspondendo aos indivíduos vacinados com VASPR e aos que desenvolveram imunidade natural. Contudo, da análise da imunidade nos grupos etários 2-4 anos e 5-9 anos, por região e sexo, verificou-se que esta não é uniforme para todas as NUTS II, sendo inferior a 95% em alguns grupos do sexo feminino ou masculino do Centro e Região Autónoma dos Açores.

Na população estudada a proporção de indivíduos imunes ao sarampo foi inferior a 90,0% entre os 15 e os 29 anos, sendo de 88,2% entre os 15 e os 19 anos e de 77,9% entre os 20 e os 29 anos. A proporção de indivíduos suscetíveis nestes grupos etários pode ser atribuída ao facto de terem sido vacinados com diferentes estirpes vacinais ou por um declínio dos anticorpos ao longo do tempo, que pode ocorrer após vacinação.²⁰ De facto, no trabalho desenvolvido por João Frade²⁰, verificou-se que 9 anos após a administração da VASPR II, mais de 5% dos indivíduos vacinados já não eram seropositivos para o vírus do sarampo, tendo havido um declínio rápido dos anticorpos induzidos pela vacina. Em Portugal as coberturas vacinais quer com uma quer com duas doses de VASPR são altas ($\geq 95\%$)²¹, sobretudo nos últimos 15 anos, o que levou à eliminação do vírus na comunidade e pode explicar a inexistência de surtos de grandes proporções nestes grupos etários. No entanto, é de referir que no mais recente surto de sarampo 38,7% (12/31) dos casos eram profissionais de saúde vacinados contra o sarampo.^{22,23}

Da análise da imunidade por coortes de nascimento, verificou-se que a proporção de indivíduos seropositivos foi aproximada aos 100% (99,6%) na coorte dos nascidos antes de 1970 que diz respeito aos indivíduos que desenvolveram imunidade natural após infeção com o agente viral. A proporção de indivíduos seropositivos foi superior a 90%, mas inferior a 95% na coorte dos nascidos depois de 1996 e na dos nascidos entre 1970 e 1977; é de salientar que a primeira coorte integra indivíduos que poderão ainda só ter sido vacinados com uma dose ou já com as duas doses de VASPR e a segunda coorte engloba quer indivíduos que adquiriram imunidade natural, quer vacinados, embora a este período correspondam baixas taxas de cobertura vacinal com circulação do vírus na comunidade.

Na coorte de nascidos entre 1978-1996 a proporção de indivíduos seropositivos foi de 82,3%. Esta coorte engloba indivíduos vacinados com duas doses de vacina contra o sarampo e indivíduos com imunidade natural; recorde-se que no período definido por esta coorte, ocorreram dois surtos de sarampo, o último dos quais em 1994. É importante fazer referência que neste período a cobertura vacinal foi baixa sobretudo até à década de noventa, o que pode explicar os resultados obtidos. É, igualmente, de salientar que entre 2009 e 2013 grande parte dos casos de sarampo identificados em Portugal, foram casos importados e ocorreram em indivíduos pertencentes a esta coorte e que no último surto de sarampo em 2017, a maior parte dos casos confirmados (65%) eram adultos.^{22,23}

No presente estudo, os resultados da prevalência de anticorpos para o sarampo obtidos a nível nacional, por sexo e região, mostraram percentagens inferiores aos obtidos no ISN 2001-2002¹⁰, esta diferença foi mais marcante no grupo etário entre os 15 e os 44 anos, onde se verificou aumento do número de suscetíveis, não existindo imunidade de grupo. Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com o observado por *Davidkin et al.*, que verificou que, em populações com altas coberturas vacinais sem circulação do vírus na comunidade, a taxa média de declínio dos anticorpos anti-vírus do sarampo, determinada 8 anos após a segunda dose de VASPR é de 7,1%²⁴, por *Smetana et al.* na República Checa²⁵, por *Gonçalves et al.* em Portugal²⁶ e por *Dimech e Mulders* que, numa revisão de vários estudos de seroprevalência, referem que os jovens adultos entre os 15 e 30 anos, bem como a população imigrante, são os dois grupos que apresentam maior risco de infeção pelo vírus do sarampo.²⁷

Referências:

1. Griffin D. Measles virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1551-86.
2. World Health Organization. *Manual for the laboratory diagnosis of measles virus infection*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.
3. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. 20 - Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 352-87.
4. Katz SL, John F. Enders and measles virus vaccine – a reminiscence. In: Griffin DE, Oldstone MBA, editors. *Measles: History and Basic Biology*. Germany: Springer; 2009. p. 3-11.
5. World Health Organization. *Global elimination of measles – Report by the Secretariat*. Disponível em: http://www.measlesinitiative.org/mi-files/Reports/Measles%20Mortality%20Reduction/Eradication/Microsoft%20Word%20-%20Global%20measles%20elimination_EB_Final_060309.pdf (acedido em 01/2017).
6. World Health Organization. *Measles: Mortality Reduction and Regional Elimination, Strategic Plan 2001-2005*. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www573.pdf> (acedido em 01/2017).
7. World Health Organization. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection: WHO European Region strategic plan 2005-2010*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/79028/E87772.pdf (acedido em 01/2017).
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Report Volume 2, European monthly measles monitoring (EMMO) July 2011*. Disponível em: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/2011_July_Measles_Monthly_Monitoring.pdf (acedido em 01/2017).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Report Volume 2, European monthly measles monitoring (EMMO) July 2016*. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rubella-monitoring-july-2016.pdf> (acedido em 01/2017).
10. Rebelo de Andrade H, Gíria M. Vírus do sarampo. In: *Direção-Geral da Saúde, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002*. Lisboa: DGS; 2004. p. 191-204.
11. *Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. Normas de Vacinação do Programa Nacional de Vacinação*. Lisboa: *Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários*; 1991.

12. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2000.
13. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2012.
14. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014, Vol. I. Lisboa: DGS; 2015.
15. LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, Forghani B, Bi D, Beck C, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Mar;161(3):294-301.
16. Fine PEM, Mulholland K. 71 - Community immunity. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6th ed. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1395-412.
17. Direção-Geral de Saúde. OMS reconhece Portugal sem Rubéola e Sarampo. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/oms-reconhece-portugal-sem-rubeola-e-sarampo-.aspx> (acedido em 01/2017).
18. George F, Valente J, Augusto GF, Silva AJ, Pereira N, Fernandes T, et al. Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(23).
19. World Health Organization. *The Immunological Basis for Immunization Series: Module 7: measles - Update 2009.* Geneva: WHO; 2009.
20. Frade J. *Estratégia de Vacinação para Eliminar o Sarampo: um estudo sero-epidemiológico em diferentes populações vacinais [Tese de Doutoramento].* Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa; 2014.
21. Direção-Geral da Saúde. Avaliação PNV 2015, Boletim de Vacinação nº 10. Lisboa: DGS; 2016.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Measles - monitoring European outbreaks, 7 July 2017. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-measles-monitoring-european-outbreaks-7-july-2017> (acedido em 08/2017).
23. Palminha P, Vinagre E, Cordeiro R, Ribeiro C, Roque C. Diagnóstico laboratorial do sarampo em Portugal, 2011-2013. *Observações_ Boletim Epidemiológico, 2ª série, nº 6.* Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2015.
24. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis.* 2008 Apr 1;197(7):950-6.
25. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I, Sosovickova R, Smetanova L, Gal P, et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination - Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. *PLoS One.* 2017 Jan 13;12(1):e0170257.
26. Gonçalves G, Frade J, Nunes C, Mesquita JR, Nascimento MSJ. Persistence of measles antibodies, following changes in the recommended age for the second dose of MMR-vaccine in Portugal. *Vaccine.* 2015 Sep 22;33(39):5057-63.
27. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine.* 2016 Jul 29;34(35):4110-8.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Em Portugal, tal como em outros países, a implementação do PNV em 1965 resultou para a população portuguesa em benefícios inigualáveis. No entanto, a efetividade do PNV será tanto maior, quanto mais adaptado estiver à realidade sero epidemiológica nacional. Os inquéritos serológicos nacionais são, por conseguinte, uma forma adequada de avaliar essa situação com base populacional.

Os resultados do ISN 2015-2016 demonstram que os 50 anos de implementação do PNV em Portugal tiveram como consequência uma elevada proporção de pessoas imunizadas relativamente às doenças abrangidas por este programa. Estes resultados estão em concordância com as elevadas taxas de cobertura vacinal e a ausência de casos das doenças em causa.

Os resultados serológicos obtidos neste estudo permitem-nos expressar as seguintes conclusões:

***Bordetella pertussis* (tosse convulsa)**

Para a tosse convulsa (*Bordetella pertussis*), os dados serológicos não permitiram qualquer conclusão sobre o estado imunitário da população. Contudo, a evidência de circulação desta bactéria em adultos reforça a importância da vacinação contra a tosse convulsa, de alguns grupos populacionais, de forma a prevenir a transmissão da bactéria a outros onde o risco de infeção se traduz em doença grave.

***Clostridium tetani* (tétano)**

A proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra o tétano foi de 98,4%, sendo superior às observadas nos Inquéritos Serológicos Nacionais anteriores, evidenciando o impacto da vacinação ao abrigo do PNV.

Entre os 10 e os 54 anos de idade a proporção de indivíduos protegidos contra o tétano foi de aproximadamente 100%. A partir dos 55 anos, esta proporção decresce para 96,4%, sendo, no entanto superior no sexo masculino (98,8%) à semelhança do que se já se tinha verificado no ISN 2001-2002.

Contudo, constatou-se um decréscimo na proporção de crianças, entre os 2 e os 9 anos de idade, com nível de anticorpos protetor, comparativamente ao observado no ISN 2001-2002. Apesar de todas as crianças entre os 2 e os 9 anos, incluídas neste estudo, possuírem anticorpos contra a toxina do tétano, 7,0% das crianças entre os 2 e os 4 anos e 2,6% das crianças entre os 5 e os 9 anos apresentaram concentração abaixo do valor considerado protetor. Estes resultados sugerem que todas estas crianças foram vacinadas, no entanto, a vacinação não induziu o desenvolvimento de anticorpos em nível que confira proteção.

Apesar de, a nível global, os resultados obtidos evidenciarem uma elevada prevalência de indivíduos protegidos contra o tétano na população residente em Portugal, os valores de seroprevalência estimada nas crianças entre

os 2 e os 9 anos, motivam uma reflexão e eventual condução de estudos adicionais que esclareçam as razões subjacentes à menor resposta vacinal.

***Corynebacterium diphtheriae* (difteria)**

A proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a difteria foi elevada ($\geq 90\%$) e idêntica em ambos os sexos até aos 29 anos de idade. A partir dos 30 anos, esta proporção vai decrescendo atingindo os 73,4% nos indivíduos com idades iguais ou superiores a 55 anos. Neste mesmo grupo (30-55+) a proporção de indivíduos seropositivos foi mais elevada nos homens do que nas mulheres à semelhança do observado no ISN 2001-2002. Contudo, no presente estudo, verificou-se que esta diferença tem significado estatístico comprovado no grupo etário dos 30 aos 44 anos e no do 55 e mais anos.

A proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a difteria é superior à observada no ISN 2001-2002, em todos os grupos etários. Contudo esta diferença é mais evidente após os 15 anos, o que parece refletir a introdução no PNV em 2000, da vacina combinada contra a difteria e tétano (Td), na vacinação de reforço a partir dos 10 anos de idade, confirmando assim o benefício da sua introdução.

***Haemophilus influenzae* tipo b**

A proporção de crianças com nível de anticorpos protetor contra a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é superior a 86,0% até aos 9 anos. A maior percentagem observou-se no grupo etário dos 2 aos 4 anos (88,5%), grupo mais vulnerável à doença, sendo a menor percentagem observada entre os 10 e os 14 anos (75,9%).

Com a implementação da vacina para o Hib, no PNV desde o ano 2000, seria de esperar uma maior percentagem de crianças protegidas pela vacinação. Tendo em conta os resultados publicados recentemente no nosso país, onde se constata que na população pediátrica este agente infeccioso ainda se mantém em circulação, justifica-se a manutenção do esquema vacinal atual e a vigilância epidemiológica da infeção invasiva por *Haemophilus influenzae*.

Vírus da hepatite A

A proporção de indivíduos com imunidade para a hepatite A foi de 58,1%, resultado idêntico ao encontrado no ISN 2001-2002, no entanto, o valor atual foi obtido por ponderação para a população portuguesa.

Os valores da prevalência de anti-VHA IgG encontrados neste estudo, para as idades inferiores a 15 anos, foram baixos. Contudo, mostraram-se superiores aos estimados pela OMS para as mesmas idades e região da Europa Ocidental, considerada como de baixa endemicidade. A vacina contra a hepatite A encontra-se disponível no mercado nacional há cerca de duas décadas mas, por não constar do PNV, a taxa de cobertura vacinal é desconhecida. Este facto dificulta a interpretação dos valores de prevalência obtidos, sobretudo nas idades mais jovens.

Os resultados do presente estudo evidenciaram ainda a baixa imunidade da população adulta nacional com idades inferiores a 45 anos e, particularmente, dos jovens adultos entre os 20 e os 29 anos (14,4%). Assim, mostraram ser necessária uma especial atenção aos indivíduos em maior risco, nomeadamente, viajantes para regiões endémicas, homens que têm sexo com homens e utilizadores de drogas injetadas.

Vírus da hepatite B

A percentagem de imunizados no grupo dos 2 aos 4 anos foi de 65,9%, sendo inferior nos dois grupos etários seguintes. Estes grupos integraram crianças vacinadas, por conseguinte, seria de esperar uma proporção mais elevada de indivíduos com título de anticorpo anti-HBs acima do nível considerado protetor, sobretudo se tivermos em consideração a alta cobertura vacinal do país. Os resultados obtidos podem, no entanto, ser explicados por decréscimo na concentração dos anticorpos induzidos pela vacina.

As proporções mais elevadas de indivíduos com anticorpo anti-HBs em concentração acima do limiar de imunidade ocorreram nos grupos etários dos 15-19 anos (62,7%) e dos 20-29 anos (78,7%), abrangidos pela vacinação na adolescência, refletindo uma resposta imunológica à vacina mais duradoura do que a observada para os vacinados à nascença.

Apesar dos resultados obtidos neste estudo, o número de casos notificados de hepatite B, entre os 2 e os 14 anos, é praticamente nulo, provavelmente devido à persistência da memória imunitária induzida pela vacina, mesmo após o desaparecimento dos anticorpos, assunção que sustenta o esquema vacinal atualmente previsto no PNV.

Vírus da parotidite epidémica

A maior proporção de imunizados ocorreu nas crianças entre os 5 e os 9 anos (93,4%) e nos adultos com idade igual ou superior a 55 anos (97,9%) correspondendo o primeiro grupo às crianças que deverão, potencialmente, ter sido vacinadas com a segunda dose de VASPR aos 5 ou 6 anos e o segundo aos indivíduos que desenvolveram imunidade natural após terem contraído a doença.

As crianças entre os 2 e os 4 anos e os jovens entre os 15 e os 19 anos foram os grupos onde a seroprevalência foi menor sendo inferior a 80%. Foi igualmente observado um decréscimo progressivo no número de indivíduos imunizados entre os 10 e os 19 anos e que pode dever-se a um declínio dos anticorpos induzidos pela vacina ao longo do tempo.

Os valores de seroprevalência encontrados no grupo etário 20-29 anos (86%) parecem refletir a conjugação dos efeitos da vacinação e da resposta imunológica à infeção natural que ocorreu durante a epidemia de parotidite epidémica em 1997. Nas idades mais velhas a seroprevalência encontrada foi sobretudo, resultado da infeção natural uma vez que poucos indivíduos, nestas idades, tiveram oportunidade de ser vacinados.

Por último, refere-se que os valores de seroprevalência observada, nos jovens entre os 15 e os 19 anos, devem ser monitorizados e alvo de estudos adicionais que clarifiquem as causas do observado, de forma a evitar-se a ocorrência de surtos e a circulação do vírus na comunidade.

Vírus da poliomielite

A proporção de indivíduos, entre os 2 e os 14 anos, com anticorpos neutralizantes, para os vírus da poliomielite tipo 1 ou tipo 3, foi, globalmente, superior a 90%. No entanto, nas crianças com primo-vacinação (2-4 anos) a proporção de seropositivos foi inferior a 90% para ambos os serotipos. Nas crianças mais velhas, que potencialmente já terão levado a dose de reforço, a proporção de seropositivos foi superior a 95% para cada um dos serotipos. A diferença observada, na proporção de crianças com anticorpos, entre este grupo e o dos 2-4 anos tem significado estatístico comprovado.

A proporção de indivíduos seropositivos simultaneamente para o serotipo 1 e 3 foi, globalmente, de 89,5%. A menor proporção de indivíduos duplamente seropositivos, observou-se, igualmente, nas crianças entre os 2 e os 4 anos (71,8%), sendo esta proporção superior a 90% nos restantes grupos etários. As diferenças observadas nos valores de seroprevalência entre o grupo etário dos 2 aos 4 anos e os restantes grupos têm também significado estatístico comprovado.

Os resultados obtidos neste estudo revelam que nos grupos etários mais velhos os valores de seroprevalência estimados estão acima dos 95%, contudo nas crianças mais novas (2-4 anos) as menores seroprevalência estimadas merecem reflexão e estudos adicionais, que clarifiquem as causas dos valores de seroprevalência observados.

Vírus da rubéola

A proporção de indivíduos com nível de anticorpos protetor contra a rubéola foi superior a 90% em todos os grupos etários, com exceção dos jovens entre os 15 e os 19 anos. Com exceção deste grupo (15-19 anos) não se registaram diferenças relevantes entre os grupos etários cobertos pelo PNV e os que desenvolveram imunidade natural por contacto com o vírus selvagem. Os resultados deste estudo, com exceção do grupo etário anteriormente referido (15-19 anos), estão de acordo com o esperado, tendo em atenção a cobertura vacinal, a eficácia da vacina contra a rubéola e a fácil circulação natural do vírus na comunidade no período que antecedeu a introdução da VASPR no PNV. Apesar da elevada proporção de indivíduos imunizados contra a rubéola, os valores de seroprevalência observada nos jovens entre os 15 e os 19 anos, devem ser monitorizados e alvo de estudos adicionais que clarifiquem as causas do observado, de forma a garantir imunidade de grupo em todos os grupos etários e o sucesso na eliminação da doença.

Vírus do sarampo

A proporção de indivíduos seropositivos para o vírus sarampo, entre os 10 e os 44 anos, foi menor do que a observada no ISN 2001-2002, não existindo imunidade de grupo nestes grupos etários.

A maior proporção de indivíduos imunizados contra o sarampo ocorreu nas crianças entre os 2 e os 9 anos (>95%) e nos adultos com idade igual ou superior a 45 anos. Ao primeiro grupo pertencem as crianças, potencialmente, vacinadas com uma ou duas doses de VASPR de acordo com o previsto no PNV e ao segundo os indivíduos que desenvolveram imunidade natural após terem contraído a doença.

Nos grupos etários mais velhos cobertos pelo PNV, observou-se um decréscimo progressivo na proporção de indivíduos seropositivos desde os 10 aos 29 anos sendo o grupo etário dos 20 aos 29 anos o que apresenta a menor proporção de indivíduos com anticorpos IgG (77,9%),

Os valores de seroprevalência encontrados no grupo etário 30-44 anos (91%) refletem a conjugação dos efeitos da vacinação e da resposta imunológica natural após a doença.

Atendendo à elevada transmissibilidade do vírus do sarampo os valores de seroprevalência encontrados nos indivíduos com idades compreendidas entre os 10 e os 44 anos, devem ser monitorizados e alvo de estudos adicionais que clarifiquem as causas do que se observou, de forma a assegurar a eliminação do sarampo em Portugal.

ANEXOS

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Declaração de consentimento informado e folha Informativa aos participantes menores de idade
- Declaração de consentimento informado e folha Informativa aos participantes maiores de idade
- Critérios de exclusão do estudo
- Questionário anónimo e confidencial

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

- Tabela 1. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Bordetella pertussis*, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 2. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Clostridium tetani*, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 3. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Corynebacterium diphtheriae*, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 4. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 5. Distribuição da amostra planeada e estudada para VHA, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 6. Distribuição da amostra planeada e estudada para VHB, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 7. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 8. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da poliomielite, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 9. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da rubéola, por grupo etário e NUTS II
- Tabela 10. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus do sarampo, por grupo etário e NUTS II

ANEXO III Tabela adicional com resultados de *Bordetella pertussis*

- Tabela 1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica, por grupo etário, sexo e NUTS II

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Declaração de consentimento informado



Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

Av. Padre Cruz | 1649-016 Lisboa | P o r t u g a l | www.insa.pt info@insa.min-saude.pt
tel.: (+351) 217 519 200 fax: (+351) 217 526 400

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo/Projeto: “Inquérito Serológico Nacional 2015/2016 para agentes incluídos no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e para outros agentes infecciosos de impacto na Saúde Pública”

Eu, abaixo-assinado, (nome completo)

responsável pelo menor (nome completo)

....., compreendi a explicação que me foi fornecida, verbalmente e por escrito (no verso), acerca do estudo que se tenciona realizar, bem como do modo como irei participar. Foi-me dada oportunidade de fazer todas as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos e os benefícios previstos nesta participação. Fui questionado se pretendia ser contactado pelo médico que prescreveu as análises no caso de serem obtidos resultados relevantes para o seu estado de saúde, tendo concordado com o procedimento programado a seguir, do modo e por quem serei informado. **Mais, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a sua participação no estudo, sem que tal cause prejuízo na assistência que lhe é prestada.**

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para refletir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, **decido livremente aceitar que participe neste estudo** tal como me foi apresentado pelo profissional de saúde.

Desejo ser contactado(a) se forem obtidos resultados relevantes para o seu estado de Saúde:

Não Sim

Local: _____ Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo participante: _____

O técnico que procedeu à colheita:

Nome: _____

Assinatura: _____

(a presente declaração será mantida em arquivo confidencial sob responsabilidade do laboratório parceiro no estudo, sendo a sua consulta restrita a pessoas autorizadas integradas na equipa de investigação)

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Folha Informativa aos participantes menores de idade



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Folha de Informação ao Participante (Menores)

INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL 2015-2016

O que é e para que serve.

Portugal tem desde 1965 o Programa Nacional de Vacinação com o qual se pretende proteger a população contra algumas doenças graves causadas por microrganismos (vírus ou bactérias).

De tempos a tempos, é preciso saber se as pessoas vacinadas estão realmente protegidas contra as doenças que as vacinas pretendem evitar. Este conhecimento é essencial para escolher quais as vacinas que devem fazer parte do Programa Nacional de Vacinação bem como a idade em que devem ser administradas e o número de doses mais adequado. **Esta avaliação é especialmente importante no que se refere às crianças.** Para saber se as pessoas estão protegidas contra as doenças para as quais foram vacinadas é preciso fazer uma análise ao sangue, em que se verifica se existem anticorpos, que são uma forma de defesa do nosso organismo que nos protege contra vírus e bactérias. A este processo chama-se avaliar o “estado imunitário da população”.

Assim o **Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, IP** está a realizar um **Inquérito Serológico Nacional** para conhecer o estado imunitário da população. As colheitas de sangue para estes estudos realizar-se-ão durante o ano de 2015. O Laboratório onde está a fazer análises é um dos centros que colabora neste projeto.

O que implica a participação do menor (por quem é responsável)

Como o menor (por quem é responsável) vem fazer análises pedidas pelo seu médico, poderá contribuir de uma maneira fácil para este estudo, não sendo necessário fazer colheitas especiais, autorizando apenas que lhe seja tirado um pouco mais de sangue (é mesmo muito pouco) para estudarmos os anticorpos que as vacinas ou as infeções originaram. A quantidade de sangue colhida a mais não lhe causa qualquer dano. A participação é voluntária e não envolve qualquer pagamento de parte a parte. No entanto, **só** poderá participar neste estudo se, após ler esta informação e se não tiver dúvidas, der o seu **consentimento por escrito**.

Benefícios da participação

Os benefícios incluem a aquisição de conhecimentos sobre a proteção individual de cada participante bem como o estado imunitário da população decorridos 50 anos após a implementação do Plano Nacional de Vacinação.

Garantimos a confidencialidade dos dados de identificação e o anonimato nos resultados obtidos pois quem realiza as análises e avalia os resultados não tem conhecimento da identificação do participante.

Informamos que este estudo teve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, IP e da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Muito gratos pela sua colaboração, agradecemos desde já a sua disponibilidade.

Paula Palminha

paula.palminha@insa.min-saude.pt

(Coordenadora do Inquérito Serológico Nacional 2015-2016)

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Folha Informativa aos participantes maiores de idade



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Folha de Informação ao Participante

INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL 2015-2016

O que é e para que serve

Portugal tem desde 1965 o Programa Nacional de Vacinação (PNV) com o qual se pretende proteger a população contra algumas doenças graves causadas por microrganismos (vírus ou bactérias). De tempos a tempos, é preciso saber se as pessoas vacinadas estão realmente protegidas contra as doenças que as vacinas pretendem evitar. Este conhecimento é essencial para escolher quais as vacinas que devem fazer parte do Programa Nacional de Vacinação, bem como a idade em que devem ser administradas e o número de doses mais adequado. Para saber se as pessoas estão protegidas contra as doenças para as quais foram vacinadas é preciso fazer uma análise ao sangue, para verificar se existem anticorpos, que são uma forma de defesa do nosso organismo que nos protege contra vírus e bactérias. A este processo chama-se avaliar o “estado imunitário da população”.

Paralelamente, existem algumas doenças infecciosas de grande impacto na Saúde Pública, como a infeção VIH/SIDA, a hepatite C, a sífilis e a infeção por Clamídia para as quais é necessário melhorar a prevenção e o diagnóstico precoce. Todas estas doenças podem ter longos períodos em que não causam qualquer sintoma mas todas são transmissíveis e, mais cedo ou mais tarde, terão um grande impacto na vida de quem as contraiu. É por isso importante recolher informação nacional atualizada, nomeadamente, conhecer qual a percentagem de pessoas que são portadoras destas infeções sem o saber. Para isso também é apenas necessário fazer análises ao sangue (infeção VIH/SIDA, hepatite C e sífilis) e à urina (infeção por Clamídia).

Assim o **Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, IP** está a realizar um **Inquérito Serológico Nacional** para conhecer o estado imunitário da população e um estudo paralelo para avaliar a prevalência das infeções acima indicadas. Os estudos são independentes pelo que poderá optar por participar só num deles ou em ambos O Laboratório onde está a fazer análises é um dos centros que colabora neste projeto.

O que implica a sua participação

Como vem fazer análises pedidas pelo seu médico, poderá contribuir de uma maneira fácil para este estudo, não sendo necessário fazer colheitas especiais, autorizando apenas que lhe seja tirado um pouco mais de sangue (é mesmo muito pouco) para estudarmos os anticorpos que as vacinas ou as infeções originaram. A quantidade de sangue colhida a mais não lhe causa qualquer dano. Ao optar por participar nos dois estudos autoriza também que seja utilizada parte da urina que recolheu para as suas análises, o que não irá interferir no seu resultado.

A participação é voluntária e não envolve qualquer pagamento de parte a parte. No entanto, **só** poderá participar neste(s) estudo(s) se, após ler esta informação e se não tiver dúvidas, der o seu **consentimento por escrito** (verso da folha).

Benefícios da participação

Estes benefícios incluem a satisfação pessoal de contribuir para o conhecimento do estado imunitário da população residente no nosso país, decorridos 50 anos da implementação do Plano Nacional de Vacinação e, adicionalmente, para o conhecimento sobre a disseminação na mesma população de outras doenças transmissíveis. Esse conhecimento tem um elevado valor para a Saúde Pública nacional. A participação no estudo sobre as outras infeções permitirá ainda, aos participantes que desejem ser contactados, o conhecimento precoce da infeção, quando presente, com consequentes ganhos para a saúde quer a nível individual quer a nível da comunidade.

Garantimos a confidencialidade dos dados de identificação e o anonimato nos resultados obtidos pois quem realiza as análises e avalia os resultados não tem conhecimento da identificação do participante.

Informamos que este estudo teve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, IP e da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Muito gratos pela sua colaboração, agradecemos desde já a sua disponibilidade.

Paula Palminha

paula.palminha@insa.min-saude.pt

(Coordenadora do Inquérito Serológico Nacional 2015-2016)

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Critérios de exclusão do estudo



Inquérito Serológico Nacional 2015-2016

para agentes incluídos no Plano Nacional de Vacinação e para agentes infecciosos de impacto negativo na Saúde Pública

Critérios de Exclusão

RESIDÊNCIA

- | | Sim | Não |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. É residente em Portugal? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Nos últimos 12 meses residiu continuamente em Portugal? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

DOENÇAS PRE-EXISTENTES

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 3. Foi vacinado nas ultimas 3 semanas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Levou transfusão de sangue nos ultimos 6 meses? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Fez tratamento com corticoides injetáveis ou por via oral no último mês? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Fez outra terapêutica imunossupressora nos últimos 3 meses? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Teve febre associada a uma doença infecciosa nos últimos 15 dias? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Tem alguma doença de sangue? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Tem alguma doença que lhe provoque imunodeficiência? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Tem doença hepática crónica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Tem alguma doença oncológica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Foi submetido a um transplante de órgão(s)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Estes dados nunca constarão de uma base de dados nem serão divulgados.

A PREENCHER PELO INSA

Foram colhidos produtos biológicos para:

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. Doenças evitáveis por vacinação | <input type="checkbox"/> |
| 2. Outras doenças transmissíveis | <input type="checkbox"/> |

ANEXO I Documentação para recrutamento dos participantes

- Questionário anónimo e confidencial



Inquérito Serológico Nacional 2015/2016
para agentes incluídos no Plano Nacional de Vacinação e para agentes infecciosos de impacto negativo na Saúde Pública

(área reservada ao Laboratório que processou a colheita da amostra para a codificação do participante - colagem de etiquetas)

Questionário Anónimo e Confidencial

I. DADOS DEMOGRÁFICOS

1. **Sexo:** Masculino Feminino
2. **Data de nascimento:** / /
dd mm ano
3. **Concelho de residência**
4. **Nacionalidade (País):** Portugal Outro
5. **Naturalidade (País):** Portugal Outro
(passar à questão 8.) (passar às questões 6. e 7.)
6. **País de nascimento:**
7. **Ano de chegada a Portugal:**

II. DADOS SOCIAIS E ECONÓMICOS

8. **Qual o número de pessoas que compõe o seu agregado familiar?** Pessoas
9. **Em que tipo de alojamento vive?**
Casa ou apartamento Quarto ou Pensão Outro
(passar à questão 10.) (passar à questão 11.) (passar à questão 11.)
10. **Indique qual o número de assoalhadas da sua residência .**
(não conte com casas de banho e cozinha)
Uma Duas a quatro Cinco ou mais
11. **Como define a sua situação laboral:**
Tem trabalho estável Tem trabalho temporário Está desempregado Está reformado
Nunca teve trabalho remunerado É estudante

III. DADOS EDUCACIONAIS

12. **Qual o nível de escolaridade mais elevado que frequentou/se encontra a frequentar:**
- Não frequentou escola
 1º Ciclo/ Primária
 2º Ciclo/ 6º ano escolaridade / Ciclo preparatório
 3º Ciclo/ 9º ano escolaridade/ 5º ano do Liceu
 Secundário/ 12º ano/ Curso complementar do Liceu
 Ensino universitário (qualquer grau)

Completou o questionário, obrigado pela sua participação.

A Equipa do Projeto

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 1. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Bordetella pertussis*, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	50	50	50	50	50	50	50
	Estudada (E)	45	32	50	22	29	0	26
	(E-P)	-5	-18	0	-28	-21	-50	-24
5-9	Planeada (P)	75	75	75	75	75	75	75
	Estudada (E)	75	75	75	53	69	1	64
	(E-P)	0	0	0	-22	-6	-74	-11
10-14	Planeada (P)	58	58	58	58	58	58	58
	Estudada (E)	58	58	58	49	58	7	56
	(E-P)	0	0	0	-9	0	-51	-2
15-19	Planeada (P)	77	77	77	77	77	77	77
	Estudada (E)	77	77	77	51	66	10	73
	(E-P)	0	0	0	-26	-11	-67	-4
20-29	Planeada (P)	56	56	56	56	56	56	56
	Estudada (E)	56	56	56	55	56	49	56
	(E-P)	0	0	0	-1	0	-7	0
30-44	Planeada (P)	42	42	42	42	42	42	42
	Estudada (E)	42	42	42	42	42	42	42
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
45-54	Planeada (P)	64	64	64	64	64	64	64
	Estudada (E)	64	64	64	64	61	60	64
	(E-P)	0	0	0	0	-3	-4	0
55 +	Planeada (P)	73	73	73	73	73	73	73
	Estudada (E)	73	73	73	73	73	71	73
	(E-P)	0	0	0	0	0	-2	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 2. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Clostridium tetani*, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	46	32	89	22	29	0	26
	(E-P)	-17	-31	26	-41	-34	-63	-37
5-9	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	101	96	111	53	69	1	64
	(E-P)	38	33	48	-10	6	-62	1
10-14	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	49	63	7	59
	(E-P)	0	0	0	-14	0	-56	-4
15-19	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	51	59	10	63
	(E-P)	0	0	0	-12	-4	-53	0
20-29	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	61	63	59	63	52	63
	(E-P)	0	-2	0	-4	0	-11	0
30-44	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	63	61	63
	(E-P)	0	0	0	0	0	-2	0
45-54	Planeada (P)	39	39	39	39	39	39	39
	Estudada (E)	39	39	39	39	39	39	39
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
55 +	Planeada (P)	70	70	70	70	70	70	70
	Estudada (E)	70	70	70	70	70	69	70
	(E-P)	0	0	0	0	0	-1	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 3. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Corynebacterium diphtheriae*, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	34	34	34	34	34	34	34
	Estudada (E)	34	30	34	22	26	0	25
	(E-P)	0	-4	0	-12	-8	-34	-9
5-9	Planeada (P)	49	49	49	49	49	49	49
	Estudada (E)	49	49	49	49	49	1	49
	(E-P)	0	0	0	0	0	-48	0
10-14	Planeada (P)	41	41	41	41	41	41	41
	Estudada (E)	41	41	41	41	41	7	41
	(E-P)	0	0	0	0	0	-34	0
15-19	Planeada (P)	80	80	80	80	80	80	80
	Estudada (E)	80	80	80	51	68	10	74
	(E-P)	0	0	0	-29	-12	-70	-6
20-29	Planeada (P)	80	80	80	80	80	80	80
	Estudada (E)	80	69	80	67	73	57	80
	(E-P)	0	-11	0	-13	-7	-23	0
30-44	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	83	83	83	78	83	72	83
	(E-P)	0	0	0	-5	0	-11	0
45-54	Planeada (P)	82	82	82	82	82	82	82
	Estudada (E)	82	78	82	76	70	69	82
	(E-P)	0	-4	0	-6	-12	-13	0
55 +	Planeada (P)	79	79	79	79	79	79	79
	Estudada (E)	79	79	79	79	79	73	79
	(E-P)	0	0	0	0	0	-6	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 4. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	82	82	82	82	82	82	82
	Estudada (E)	46	32	82	22	29	0	26
	(E-P)	-36	-50	0	-60	-53	-82	-56
5-9	Planeada (P)	81	81	81	81	81	81	81
	Estudada (E)	81	81	81	53	69	1	64
	(E-P)	0	0	0	-28	-12	-80	-17
10-14	Planeada (P)	81	81	81	81	81	81	81
	Estudada (E)	81	81	81	49	81	7	67
	(E-P)	0	0	0	-32	0	-74	-14
15-19	Planeada (P)	73	73	73	73	73	73	73
	Estudada (E)	73	73	73	51	64	10	70
	(E-P)	0	0	0	-22	-9	-63	-3

Tabela 5. Distribuição da amostra planeada e estudada para VHA, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	39	39	39	39	39	39	39
	Estudada (E)	39	32	39	22	29	0	26
	(E-P)	0	-7	0	-17	-10	-39	-13
5-9	Planeada (P)	58	58	58	58	58	58	58
	Estudada (E)	58	58	58	53	58	1	56
	(E-P)	0	0	0	-5	0	-57	-2
10-14	Planeada (P)	33	33	33	33	33	33	33
	Estudada (E)	33	33	33	33	33	7	33
	(E-P)	0	0	0	0	0	-26	0
15-19	Planeada (P)	62	62	62	62	62	62	62
	Estudada (E)	62	62	62	51	59	10	62
	(E-P)	0	0	0	-11	-3	-52	0
20-29	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	83	71	83	69	74	57	83
	(E-P)	0	-12	0	-14	-9	-26	0
30-44	Planeada (P)	62	62	62	62	62	62	62
	Estudada (E)	62	62	62	62	62	61	62
	(E-P)	0	0	0	0	0	-1	0
45-54	Planeada (P)	28	28	28	28	28	28	28
	Estudada (E)	28	28	28	28	28	28	28
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
55 +	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	63	63	63
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 6. Distribuição da amostra planeada e estudada para VHB, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	74	74	74	74	74	74	74
	Estudada (E)	45	32	74	22	29	0	26
	(E-P)	-29	-42	0	-52	-45	-74	-48
5-9	Planeada (P)	81	81	81	81	81	81	81
	Estudada (E)	81	81	81	53	68	1	63
	(E-P)	0	0	0	-28	-13	-80	-18
10-14	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	49	63	7	59
	(E-P)	0	0	0	-14	0	-56	-4
15-19	Planeada (P)	47	47	47	47	47	47	47
	Estudada (E)	47	47	47	47	47	10	47
	(E-P)	0	0	0	0	0	-37	0
20-29	Planeada (P)	82	82	82	82	82	82	82
	Estudada (E)	82	70	82	68	74	57	82
	(E-P)	0	-12	0	-14	-8	-25	0
30-44	Planeada (P)	71	71	71	71	71	71	71
	Estudada (E)	71	71	71	71	71	66	71
	(E-P)	0	0	0	0	0	-5	0
45-54	Planeada (P)	48	48	48	48	48	48	48
	Estudada (E)	48	48	48	48	48	48	48
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
55 +	Planeada (P)	43	43	43	43	43	43	43
	Estudada (E)	43	43	43	43	43	43	43
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 7. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	68	68	68	68	68	68	68
	Estudada (E)	46	32	68	22	29	0	26
	(E-P)	-22	-36	0	-46	-39	-68	-42
5-9	Planeada (P)	61	61	61	61	61	61	61
	Estudada (E)	61	61	61	53	61	1	58
	(E-P)	0	0	0	-8	0	-60	-3
10-14	Planeada (P)	52	52	52	52	52	52	52
	Estudada (E)	52	52	52	49	52	7	52
	(E-P)	0	0	0	-3	0	-45	0
15-19	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	51	59	10	63
	(E-P)	0	0	0	-12	-4	-53	0
20-29	Planeada (P)	45	45	45	45	45	45	45
	Estudada (E)	45	45	45	45	45	44	45
	(E-P)	0	0	0	0	0	-1	0
30-44	Planeada (P)	59	59	59	59	59	59	59
	Estudada (E)	59	59	59	59	59	59	59
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
45-54	Planeada (P)	28	28	28	28	28	28	28
	Estudada (E)	28	28	28	28	28	28	28
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
55 +	Planeada (P)	34	34	34	34	34	34	34
	Estudada (E)	34	34	34	34	34	34	34
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 8. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da poliomielite, por grupo etário e NUTS II

Vírus da poliomielite tipo 1

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	22	22	22	22	22	22	22
	Estudada (E)	22	22	22	21	20	0	19
	(E-P)	0	0	0	-1	-2	-22	-3
5-9	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	62	63	53	63	1	58
	(E-P)	0	-1	0	-10	0	-62	-5
10-14	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	62	63	49	63	7	59
	(E-P)	0	-1	0	-14	0	-56	-4

Vírus da poliomielite tipo 3

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	51	51	51	51	51	51	51
	Estudada (E)	44	32	51	22	29	0	26
	(E-P)	-7	-19	0	-29	-22	-51	-25
5-9	Planeada (P)	51	51	51	51	51	51	51
	Estudada (E)	51	51	51	51	51	1	51
	(E-P)	0	0	0	0	0	-50	0
10-14	Planeada (P)	72	72	72	72	72	72	72
	Estudada (E)	72	72	73	49	72	7	63
	(E-P)	0	0	1	-23	0	-65	-9

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 9. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus da rubéola, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	46	32	63	22	29	0	26
	(E-P)	-17	-31	0	-41	-34	-63	-37
5-9	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	53	63	1	59
	(E-P)	0	0	0	-10	0	-62	-4
10-14	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	49	63	7	59
	(E-P)	0	0	0	-14	0	-56	-4
15-19	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	51	59	10	63
	(E-P)	0	0	0	-12	-4	-53	0
20-29	Planeada (P)	22	22	22	22	22	22	22
	Estudada (E)	22	22	22	22	22	22	22
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0
30-44	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	63	62	63
	(E-P)	0	0	0	0	0	-1	0
45-54	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	60	59	63
	(E-P)	0	0	0	0	-3	-4	0
55 +	Planeada (P)	21	21	21	21	21	21	21
	Estudada (E)	21	21	21	21	21	21	21
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO II Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo

Tabela 10. Distribuição da amostra planeada e estudada para o vírus do sarampo, por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
2-4	Planeada (P)	33	33	33	33	33	33	33
	Estudada (E)	33	30	33	22	25	0	24
	(E-P)	0	-3	0	-11	-8	-33	-9
5-9	Planeada (P)	18	18	18	18	18	18	18
	Estudada (E)	18	18	18	18	18	1	18
	(E-P)	0	0	0	0	0	-17	0
10-14	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	69	68	70	49	67	7	61
	(E-P)	6	5	7	-14	4	-56	-2
15-19	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	85	85	85	51	62	10	68
	(E-P)	22	22	22	-12	-1	-53	5
20-29	Planeada (P)	74	74	74	74	74	74	74
	Estudada (E)	74	57	85	55	61	49	85
	(E-P)	0	-17	11	-19	-13	-25	11
30-44	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	63	61	63
	(E-P)	0	0	0	0	0	-2	0
45-54	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	60	59	63
	(E-P)	0	0	0	0	-3	-4	0
55 +	Planeada (P)	63	63	63	63	63	63	63
	Estudada (E)	63	63	63	63	63	63	63
	(E-P)	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO III Tabela adicional com resultados de Bordetella pertussis

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos por categoria de concentração de anticorpos IgG para a toxina pertússica, por grupo etário, sexo e NUTS II

NUTS II	Grupo etário (anos)	Sexo												Total															
		Masculino						Feminino						Total															
		<40 UI/mL			40 - 100 UI/mL			>100 UI/mL			<40 UI/mL			40 - 100 UI/mL			>100 UI/mL			<40 UI/mL			40 - 100 UI/mL			>100 UI/mL			
		n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n
NORTE	2 - 4	22	95,7	[74,8; 99,4]	1	4,3	[0,6; 25,2]	0	0,0	[0,0; 14,8]	21	95,5	[73,8; 99,4]	0	0,0	[0,0; 15,4]	1	4,5	[0,6; 26,2]	43	95,6	[83,9; 98,9]	1	2,2	[0,3; 14,2]	1	2,2	[0,3; 14,1]	
	5 - 9	34	89,5	[75,1; 96,0]	3	7,9	[2,6; 21,8]	1	2,6	[0,4; 16,5]	36	97,3	[83,1; 99,6]	1	2,7	[0,4; 16,9]	0	0,0	[0,0; 9,5]	70	93,3	[84,9; 97,2]	4	5,3	[2,0; 13,4]	1	1,3	[0,2; 8,9]	
	10 - 14	27	93,1	[76,2; 98,3]	1	3,4	[0,5; 20,8]	1	3,4	[0,5; 20,8]	29	100,0	[88,1; 100,0]	0	0,0	[0,0; 11,9]	0	0,0	[0,0; 11,9]	56	96,5	[87,0; 99,1]	1	1,8	[0,2; 11,5]	1	1,8	[0,2; 11,5]	
	15 - 19	34	89,5	[75,1; 96,0]	4	10,5	[4,0; 24,9]	0	0,0	[0,0; 9,3]	37	94,9	[81,7; 98,7]	2	5,1	[1,3; 18,3]	0	0,0	[0,0; 9,0]	71	92,1	[83,5; 96,4]	6	7,9	[3,6; 16,5]	0	0,0	[0,0; 4,7]	
	20 - 29	25	89,3	[71,5; 96,5]	2	7,1	[1,8; 24,5]	1	3,6	[0,5; 21,4]	28	100,0	[87,7; 100,0]	0	0,0	[0,0; 12,3]	0	0,0	[0,0; 12,3]	53	94,6	[84,6; 98,3]	2	3,6	[0,9; 13,3]	1	1,8	[0,3; 11,7]	
	30 - 44	20	95,2	[72,8; 99,3]	0	0,0	[0,0; 16,1]	1	4,8	[0,7; 27,2]	20	95,2	[72,8; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,2]	0	0,0	[0,0; 16,1]	40	95,2	[82,8; 98,8]	1	2,5	[0,3; 15,6]	1	2,3	[0,3; 14,5]	
	45 - 54	30	93,8	[78,2; 98,4]	2	6,3	[1,6; 21,8]	0	0,0	[0,0; 10,9]	31	96,9	[80,9; 99,6]	1	3,1	[0,4; 19,1]	0	0,0	[0,0; 10,9]	61	95,4	[86,6; 98,5]	3	4,6	[1,5; 13,4]	0	0,0	[0,0; 5,6]	
	55 +	32	88,9	[73,9; 95,8]	2	5,6	[1,4; 19,7]	2	5,6	[1,4; 19,7]	36	97,3	[83,1; 99,6]	1	2,7	[0,4; 16,9]	0	0,0	[0,0; 9,5]	68	93,6	[85,4; 97,3]	3	4,0	[1,3; 11,6]	2	2,4	[0,6; 9,3]	
Total	224	91,6	[86,1; 95,0]	15	4,9	[2,6; 9,0]	6	3,5	[1,4; 8,6]	238	97,0	[92,3; 98,9]	6	2,9	[1,0; 7,7]	1	0,1	[0,0; 0,7]	462	94,5	[91,2; 96,5]	21	3,8	[2,2; 6,6]	7	1,7	[0,7; 4,2]		
CENTRO	2 - 4	16	84,2	[60,8; 94,8]	3	15,8	[5,2; 39,2]	0	0,0	[0,0; 17,6]	9	69,2	[40,9; 88,0]	3	23,1	[7,6; 52,2]	1	7,7	[1,1; 39,1]	25	76,9	[58,7; 88,6]	6	19,3	[8,9; 37,1]	1	3,8	[0,5; 22,3]	
	5 - 9	34	91,9	[77,7; 97,4]	3	8,1	[2,6; 22,3]	0	0,0	[0,0; 9,5]	37	97,4	[83,5; 99,6]	1	2,6	[0,4; 16,5]	0	0,0	[0,0; 9,3]	71	94,6	[86,4; 97,9]	4	5,4	[2,1; 13,6]	0	0,0	[0,0; 4,8]	
	10 - 14	29	100,0	[88,1; 100,0]	0	0,0	[0,0; 11,9]	0	0,0	[0,0; 11,9]	28	96,6	[79,2; 99,5]	1	3,4	[0,5; 20,8]	0	0,0	[0,0; 11,9]	57	98,3	[89,1; 99,8]	1	1,7	[0,2; 10,9]	0	0,0	[0,0; 6,1]	
	15 - 19	36	94,7	[81,2; 98,7]	2	5,3	[1,3; 18,8]	0	0,0	[0,0; 9,3]	39	100,0	[91,0; 100,0]	0	0,0	[0,0; 9,0]	0	0,0	[0,0; 9,0]	75	97,3	[89,9; 99,3]	2	2,7	[0,7; 10,1]	0	0,0	[0,0; 4,7]	
	20 - 29	24	85,7	[67,5; 94,5]	4	14,3	[5,5; 32,5]	0	0,0	[0,0; 12,3]	24	85,7	[67,5; 94,5]	3	10,7	[3,5; 28,5]	1	3,6	[0,5; 21,4]	48	85,7	[73,9; 92,7]	7	12,5	[6,1; 20,4]	1	1,8	[0,2; 11,5]	
	30 - 44	20	95,2	[72,8; 99,3]	0	0,0	[0,0; 16,1]	1	4,8	[0,7; 27,2]	20	95,2	[72,8; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,2]	0	0,0	[0,0; 16,1]	40	95,2	[82,8; 98,8]	1	2,5	[0,3; 15,5]	1	2,3	[0,3; 14,6]	
	45 - 54	30	93,8	[78,2; 98,4]	2	6,3	[1,6; 21,8]	0	0,0	[0,0; 10,9]	32	100,0	[89,1; 100,0]	0	0,0	[0,0; 10,9]	0	0,0	[0,0; 10,9]	62	97,0	[88,8; 99,2]	2	3,0	[0,8; 11,2]	0	0,0	[0,0; 5,6]	
	55 +	32	88,9	[73,9; 95,8]	3	8,3	[2,7; 22,9]	1	2,8	[0,4; 17,3]	31	83,8	[68,3; 92,5]	6	16,2	[7,5; 31,7]	0	0,0	[0,0; 9,5]	63	86,0	[75,9; 92,3]	9	12,8	[6,8; 22,8]	1	1,2	[0,2; 8,6]	
Total	221	91,6	[85,7; 95,1]	17	6,5	[3,6; 11,5]	2	2,0	[0,5; 7,5]	220	90,3	[83,4; 94,5]	15	9,2	[5,1; 16,1]	2	0,5	[0,1; 2,2]	441	90,9	[86,6; 93,9]	32	7,9	[5,1; 12,0]	4	1,2	[0,4; 3,2]		
LISBOA	2 - 4	22	88,0	[68,7; 96,1]	2	8,0	[2,0; 27,0]	1	4,0	[0,6; 23,6]	23	92,0	[73,0; 98,0]	2	8,0	[2,0; 27,0]	0	0,0	[0,0; 13,7]	45	89,9	[78,0; 95,8]	4	8,0	[3,0; 19,5]	1	2,1	[0,3; 13,2]	
	5 - 9	34	91,9	[77,7; 97,4]	2	5,4	[1,4; 19,2]	1	2,7	[0,4; 16,9]	35	92,1	[78,2; 97,4]	2	5,3	[1,3; 18,8]	1	2,6	[0,4; 16,5]	69	92,0	[83,3; 96,4]	4	5,3	[2,0; 13,4]	2	2,7	[0,7; 10,1]	
	10 - 14	29	100,0	[88,1; 100,0]	0	0,0	[0,0; 11,9]	0	0,0	[0,0; 11,9]	28	96,6	[79,2; 99,5]	1	3,4	[0,5; 20,8]	0	0,0	[0,0; 11,9]	57	98,3	[89,1; 99,8]	1	1,7	[0,2; 10,9]	0	0,0	[0,0; 6,1]	
	15 - 19	37	97,4	[83,5; 99,6]	1	2,6	[0,4; 16,5]	0	0,0	[0,0; 9,3]	38	97,4	[83,5; 99,6]	1	2,6	[0,4; 16,5]	0	0,0	[0,0; 9,3]	75	97,4	[90,2; 99,4]	2	2,6	[0,6; 9,8]	0	0,0	[0,0; 4,7]	
	20 - 29	23	82,1	[63,6; 92,4]	4	14,3	[5,5; 32,5]	1	3,6	[0,5; 21,4]	28	100,0	[87,7; 100,0]	0	0,0	[0,0; 12,3]	0	0,0	[0,0; 12,3]	51	91,2	[80,5; 96,3]	4	7,1	[2,7; 17,4]	1	1,8	[0,2; 11,5]	
	30 - 44	20	95,2	[72,8; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,2]	0	0,0	[0,0; 16,1]	20	95,2	[72,8; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,2]	0	0,0	[0,0; 16,1]	40	95,2	[82,8; 98,8]	2	4,8	[1,2; 17,2]	0	0,0	[0,0; 8,4]	
	45 - 54	29	90,6	[74,6; 96,9]	1	3,1	[0,4; 19,1]	2	6,3	[1,6; 21,8]	28	87,5	[71,0; 95,2]	4	12,5	[4,8; 29,0]	0	0,0	[0,0; 10,9]	57	89,0	[78,6; 94,7]	5	8,1	[3,4; 17,9]	2	3,0	[0,7; 11,1]	
	55 +	33	89,2	[74,5; 95,9]	4	10,8	[4,1; 25,5]	0	0,0	[0,0; 9,5]	35	97,2	[82,7; 99,6]	0	0,0	[0,0; 9,7]	1	2,8	[0,4; 17,3]	68	93,8	[85,7; 97,4]	4	4,6	[1,7; 11,8]	1	1,6	[0,2; 10,4]	
Total	227	91,2	[85,7; 94,7]	15	7,2	[4,0; 12,7]	5	1,6	[0,6; 4,0]	235	95,3	[89,6; 97,7]	11	3,6	[1,7; 7,5]	2	1,2	[0,2; 6,3]	462	93,4	[90,1; 95,6]	26	5,3	[3,3; 8,3]	7	1,3	[0,5; 3,4]		
ALENTEJO	2 - 4	12	100,0	[73,5; 100,0]	0	0,0	[0,0; 26,5]	0	0,0	[0,0; 26,5]	9	90,0	[53,2; 98,6]	1	10,0	[1,4; 46,8]	0	0,0	[0,0; 30,8]	21	95,2	[72,6; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,4]	0	0,0	[0,0; 15,4]	
	5 - 9	26	100,0	[86,8; 100,0]	0	0,0	[0,0; 13,2]	0	0,0	[0,0; 13,2]	26	96,3	[77,9; 99,5]	1	3,7	[0,5; 22,1]	0	0,0	[0,0; 12,8]	52	98,2	[88,2; 99,7]	1	1,8	[0,3; 11,8]	0	0,0	[0,0; 6,7]	
	10 - 14	22	91,7	[72,1; 97,9]	2	8,3	[2,1; 27,9]	0	0,0	[0,0; 14,2]	24	96,0	[76,4; 99,4]	1	4,0	[0,6; 23,6]	0	0,0	[0,0; 13,7]	46	93,8	[82,4; 98,0]	3	6,2	[2,0; 17,6]	0	0,0	[0,0; 7,2]	
	15 - 19	23	92,0	[73,0; 98,0]	2	8,0	[2,0; 27,0]	0	0,0	[0,0; 13,7]	24	92,3	[73,9; 98,1]	2	7,7	[1,9; 26,1]	0	0,0	[0,0; 13,2]	47	92,1	[80,9; 97,0]	4	7,9	[3,0; 19,1]	0	0,0	[0,0; 7,0]	
	20 - 29	26	96,3	[77,9; 99,5]	1	3,7	[0,5; 22,1]	0	0,0	[0,0; 12,8]	27	96,4	[78,9; 99,5]	1	3,6	[0,5; 21,4]	0	0,0	[0,0; 12,3]	53	96,4	[86,6; 99,1]	2	3,6	[0,9; 13,4]	0	0,0	[0,0; 6,5]	
	30 - 44	20	95,2	[72,8; 99,3]	1	4,8	[0,7; 27,2]	0	0,0	[0,0; 16,1]	19	90,5	[68,9; 97,6]	2	9,5	[2,4; 31,1]	0	0,0	[0,0; 16,1]	39	92,9	[80,1; 97,7]	3	7,1	[2,3; 19,9]	0	0,0	[0,0; 8,4]	
	45 - 54	29	90,6	[74,6; 96,9]	2	6,3	[1,6; 21,8]	1	3,1	[0,4; 19,1]	30	93,8	[78,2; 98,4]	2	6,3	[1,6; 21,8]	0	0,0	[0,0; 10,9]	59	92,2	[82,6; 96,7]	4	6,3	[2,4; 15,5]	1	1,6	[0,2; 10,2]	
	55 +	33	89,2	[74,5; 95,9]	4	10,8	[4,1; 25,5]	0	0,0	[0,0; 9,5]	35	97,2	[82,7; 99,6]	1	2,8	[0,4; 17,3]	0	0,0	[0,0; 9,7]	68	93,7	[85,5; 97,4]	5	6,3	[2,6; 14,5]	0	0,0	[0,0; 4,9]	
Total	191	92,5	[86,6; 95,9]	12	7,1	[3,7; 13,0]	1	0,5	[0,1; 3,2]	194	94,9	[89,6; 97,5]	11	5,1	[2,5; 10,4]	0	0,0	[0,0; 1,8]	385	93,7	[90,1; 96,1]	23	6,1	[3,8; 9,7]	1	0,2	[0,0; 1,6]		
ALGARVE	2 - 4	20	100,0	[83,2; 100,0]	0	0,0	[0,0; 16,8]	0	0,0	[0,0; 16,8]	8	88,9	[50,0; 98,5]	1	11,1	[1,5; 50,0]	0	0,0	[0,0; 33,6]	28	94,6	[70,2; 99,2]	1	5,4	[0,8; 29,8]	0	0,0	[0,0; 11,9]	
	5 - 9	29	90,6	[74,6; 96,9]	2	6,3	[1,6; 21,8]	1	3,1	[0,4; 19,1]	35	94,6	[80,8; 98,6]	2	5,4	[1,4; 19,2]	0	0,0	[0,0; 9,5]	64	92,6	[83,3; 96,9]	4	5,8	[2,2; 14,6]	1	1,6	[0,2; 10,4]	
	10 - 14	27	93,1	[76,2; 98,3]	2	6,9	[1,7; 23,8]	0	0,0	[0,0; 11,9]	27	93,1	[76,2; 98,3]	1	3,4	[0,5; 20,8]	1	3,4	[0,5; 20,8]	54	93,1	[83,0; 97,4]	3	5,2	[1,7; 15,0]	1	1,7	[0,2; 11,0]	
	15 - 19	26	92,9	[75,5;																									

Departamento de Doenças Infeciosas
Departamento de Epidemiologia

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 519 200

Fax: (+351) 217 526 400

Email: isn@insa.min-saude.pt

Microsite: <http://isn.insa.pt/>

www.insa.pt

Financiamento



Entidades parceiras

