

# Inquérito Serológico Nacional 2015-2016



## Infeções Sexualmente Transmissíveis



Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge



Iceland  
Liechtenstein  
Norway grants



# Inquérito Serológico Nacional 2015-2016

Infeções Sexualmente Transmissíveis

Título: Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Infecções Sexualmente Transmissíveis

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

Capa, *design* e paginação: Francisco Tellechea

Coordenação técnica editorial: Elvira Silvestre

ISBN: 978-989-8794-42-0

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: Infecções Sexualmente Transmissíveis. 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 3002 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.

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.<sup>a</sup> Ana Clara Silva) e a todos 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, Dra. Susana Silva e Dr. Carlos Dias pelos preciosos contributos na revisão deste documento.

*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

Rita Matos

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

### DEPARTAMENTO DE DOENÇAS INFECIOSAS – INSA

Responsável: Jorge Machado

Alice Rodrigues

Carla Manita

Carla Rio

Catarina Almeida

Celeste Ruivo

Elsa Vinagre

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

<b>Norte</b>	Dra. Helena Rodrigues, Análises Clínicas 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
<b>Centro</b>	Avelab, Laboratório Médico 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 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
<b>Lisboa</b>	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 Dr. José de Almeida Hospital Lusíadas Lisboa
<b>Alentejo</b>	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 Laboratório Vitor 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

Algarve	Dr. Joaquim Chaves, Laboratório de Análises Clínicas Algarve Gnóstica – Laboratório de Análises Clínicas, SA
RA Madeira	Achada FisioClinic Análises Clínicas Bom Jesus, Lda. Dr. Castro Fernandes – Laboratório de Análises Clínicas Laboratório de Análises Clínicas Teixeira & Góis
RA Açores	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

# 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 e figura .....	xiii
Siglas, símbolos e acrónimos .....	xv
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
3.1. Delineamento do estudo .....	9
3.2. População-alvo e base de amostragem .....	9
3.3. Plano de amostragem .....	10
3.4. Cálculo dos ponderadores (pesos de ajustamento) .....	10
3.5. Trabalho de campo e metodologia de colheita .....	12
3.6. Preparação das amostras para processamento no laboratório .....	13
3.7. Aspetos éticos .....	13
3.8. Processamento e análise de dados e resultados .....	14
<b>4. PARTICIPANTES .....</b>	<b>17</b>
4.1. Amostra recrutada .....	17
4.2. Amostra estudada .....	18
4.3. Caracterização sociodemográfica dos participantes estudados .....	19
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
5.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	25
5.2. <i>Treponema pallidum</i> .....	31
5.3. Vírus da imunodeficiência humana .....	37
5.4. Vírus da hepatite C .....	45
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>57</b>
I. Documentação para recrutamento dos participantes .....	59
II. Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, NUTS II e microrganismo .....	63



# ÍNDICE DE TABELAS E FIGURA

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

### Plano de amostragem

Tabela 3.3.1. Distribuição da amostra programada por NUTS II, NUTS III e grupo etário.....	11
--	----

## 4. PARTICIPANTES

### Amostra recrutada

Tabela 4.1.1. Comparação entre a amostra programada para o estudo de <i>T. pallidum</i> , VIH e VHC e a amostra recrutada por NUTS II, grupo etário e sexo.....	17
Tabela 4.1.2. Comparação entre a amostra programada para o estudo de <i>C. trachomatis</i> e a amostra recrutada por NUTS II, grupo etário e sexo.....	18

### Amostra estudada

Tabela 4.2.1. Comparação entre a amostra planeada e estudada por microrganismo.....	18
---	----

### Caracterização sociodemográfica dos participantes estudados

Tabela 4.3.1. Distribuição dos indivíduos da amostra estudada para <i>T. pallidum</i> , VIH e VHC de acordo com as características demográficas e socioeconómicas.....	19
Tabela 4.3.2. Distribuição dos indivíduos da amostra estudada para <i>C. trachomatis</i> , de acordo com as características demográficas e socioeconómicas.....	20

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Chlamydia trachomatis*

Tabela 5.1.1. Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de <i>C. trachomatis</i> .....	27
Tabela 5.1.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para <i>C. trachomatis</i> por grupo etário e sexo.....	27
Figura 5.1.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para <i>C. trachomatis</i> por grupo etário e sexo.....	28
Tabela 5.1.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para <i>C. trachomatis</i> por NUTS II.....	28

### *Treponema pallidum*

Tabela 5.2.1. Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para <i>Treponema pallidum</i> .....	33
Tabela 5.2.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para <i>Treponema pallidum</i> por grupo etário e sexo.....	33
Tabela 5.2.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para <i>Treponema pallidum</i> por NUTS II.....	34
Tabela 5.2.4. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para <i>Treponema pallidum</i> por sexo segundo o estadio provável da infeção, de acordo com o perfil serológico detetado.....	34

#### Vírus da imunodeficiência humana

Tabela 5.3.1. Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para VIH	39
Tabela 5.3.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VIH por grupo etário e sexo	40
Tabela 5.3.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VIH por NUTS II	40

#### Vírus da hepatite C

Tabela 5.4.1. Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para VHC	47
Tabela 5.4.2. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VHC por grupo etário e sexo	48
Tabela 5.4.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VHC por NUTS II	48

## ANEXO II

Tabela 1. Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Chlamydia trachomatis</i> por grupo etário e NUTS II	63
Tabela 2. Distribuição da amostra planeada e estudada para <i>Treponema pallidum</i> , VIH e VHC por grupo etário e NUTS II	63

## SIGLAS, SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

ADN	– Ácido desoxirribonucleico
ARN	– Ácido ribonucleico
CMIA	– Imunoensaio de quimioluminescência com micropartículas
DDO	– Doenças de Declaração Obrigatória
<i>EEA Grants</i>	– <i>European Economic Area Grants</i>
ECDC	– <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
HSH	– Homens que têm relações sexuais com homens
IC	– Intervalo de confiança
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 2015-2016	– Inquérito Serológico Nacional 2015-2016
IST	– Infecções sexualmente transmissíveis
mm <sup>3</sup>	– Milímetro cúbico
NUTS	– Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PCR	– Reação em cadeia da polimerase
PNV	– Programa Nacional de Vacinação
PT06	– Referência do Programa Iniciativas em Saúde Pública
RA	– Região Autónoma
SIDA	– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
T CD4+	– Linfócitos T auxiliares CD4+
UDI	– Utilizadores de drogas injetadas
VDRL	– <i>Veneral Disease Research Laboratory</i>
VHB	– Vírus da hepatite B
VHC	– Vírus da hepatite C
VHS	– Vírus herpes simplex
VIH	– Vírus da imunodeficiência humana
VIH1	– Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
VIH2	– Vírus da imunodeficiência humana tipo 2
VPH	– Vírus do papiloma humano



# INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>, mais de 30 microrganismos são transmitidos por contacto sexual (vaginal, anal ou oral) sendo que destes, apenas oito têm elevada incidência a nível mundial. Quatro destes microrganismos causam infeções curáveis, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis*, enquanto as infeções pelos restantes quatro microrganismos, vírus da hepatite B (VHB), vírus herpes simplex (VHS), vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus do papiloma humano (VPH) são virtualmente incuráveis. Algumas infeções sexualmente transmissíveis (IST) podem também transmitir-se pelo sangue ou seus derivados ou ainda por via vertical da mãe para o filho (entre estas, *C. trachomatis*, VIH, vírus da hepatite C (VHC) e *T. pallidum*) seja no decurso da gravidez, seja no momento do parto.

As IST estão frequentemente associadas a ausência de sintomas ou sinais de doença; contudo, para além do risco de vida, a maioria das IST tem um profundo impacto na saúde sexual e reprodutiva a nível mundial. Por exemplo, na mulher, as infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* causam doença inflamatória pélvica e infertilidade. Nas grávidas infetadas, a transmissão vertical de IST pode resultar em parto prematuro ou morte neonatal e em recém-nascidos com baixo peso, sepsis, pneumonia, conjuntivite ou anomalias congénitas. Acresce que as IST aumentam o risco de aquisição de outras IST, estimando-se que o risco de aquisição de VIH seja três vezes superior quando existam lesões herpéticas e sifilíticas. Já a infeção por VPH está relacionada com o desenvolvimento de cancro do colo do útero (528000 casos por ano) que é responsável, anualmente, a nível mundial, por 266000 mortes.<sup>1</sup>

A OMS<sup>1</sup> calcula que sejam adquiridas diariamente um milhão de IST, o que justifica a estimativa anual de 357 milhões de novos casos de uma das quatro IST mais frequentes: *C. trachomatis* (131 milhões), *N. gonorrhoeae* (78 milhões), *T. pallidum* (5,6 milhões) e *T. vaginalis* (143 milhões). Estima-se ainda que 500 milhões de pessoas tenham herpes genital e que 290 milhões de mulheres tenham uma infeção por VPH em algum momento da sua vida. Estima-se ainda que 500 milhões de pessoas tenham herpes genital e que 290 milhões de mulheres tenham uma infeção por VPH em algum momento da sua vida. É conhecido que alguns grupos populacionais como os trabalhadores do sexo, pessoas que injetam drogas, detidos em estabelecimentos prisionais, migrantes e, eventualmente, homens que têm sexo com homens, bem como populações que não recorrem normalmente aos cuidados de saúde (como os adolescentes) apresentam taxas de incidência de IST elevadas.<sup>1</sup> Os esforços com vista à contenção da disseminação das IST recomendados pelas autoridades de saúde mundiais, como a OMS, e os já implementados por vários países, têm-se revelado insuficientes. De facto, as campanhas que visam alterações de comportamento de risco para comportamentos mais seguros (por exemplo, o uso de preservativo) são complexas e, na sua maioria, infrutíferas.<sup>1</sup> Por outro lado, os serviços de saúde que providenciam rastreio e tratamento de IST debatem-se com inúmeros problemas, tais como escassez de recursos financeiros, estigmatização, funcionamento deficiente e baixas taxas de seguimento

de parceiros sexuais de indivíduos com IST.<sup>1</sup> Em muitos países, incluindo Portugal, não estão disponíveis clínicas de IST ao nível dos cuidados de saúde primários e, nestes, com algumas exceções (caso da gravidez), o rastreio das várias IST em indivíduos assintomáticos não está previsto, facilitando a disseminação destas infeções não diagnosticadas e não tratadas.

O último inquérito serológico nacional realizado em Portugal em 2001-2002 não abrangeu as IST; como tal, não existem dados para nem se conhece nenhum outro estudo com amostra de dimensão nacional. No entanto, algumas IST (*N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*, VHB e VIH) foram ao longo do tempo incluídas na lista de doenças de declaração obrigatória (DDO) ao abrigo do quadro legal que antecedeu a atual lei que define as doenças transmissíveis de notificação obrigatória e outros riscos para a saúde pública (Despacho n.º 5681-A/2014 de 21 de Abril), revista pelo despacho 15385-A/2016 de 21 de dezembro de 2016, e eram, por isso, objeto de vigilância epidemiológica em Portugal. Contudo, a subnotificação das IST é reconhecida pelas autoridades de saúde portuguesas e a IST não viral mais frequente nos países desenvolvidos, a infeção por *C. trachomatis*, apenas passou a estar sob vigilância após entrada em vigor da legislação acima referida.

Em 2014, a candidatura do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP ao Programa Iniciativas em Saúde Pública (PT06), financiado pelo mecanismo financeiro *EEA Grants* 2009-2014, teve dois grandes objetivos. O primeiro, realizar um inquérito serológico nacional para identificar o perfil imunitário da população em relação às doenças abrangidas pelo programa nacional de vacinação (PNV); o segundo, avaliar a frequência de algumas IST em Portugal. Para o cumprimento deste segundo objetivo, procedeu-se à determinação do perfil imunitário da população para os VHB (para o qual existe vacina disponível pelo PNV), VIH, *T. pallidum*, e VHC (apesar da reduzida eficiência da transmissão sexual deste agente viral<sup>2</sup>) e à pesquisa da infeção por *C. trachomatis*. A estimativa da prevalência destas infeções em Portugal constitui um contributo para a tomada de uma melhor decisão em termos de Saúde Pública com vista à contenção da disseminação das IST.

## Referências:

1. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021: Towards ending STIs. Geneva: WHO; 2016.
2. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(3):1-137.

## 2. OBJETIVOS

O desenvolvimento do presente estudo foi integrado no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016, que pela primeira vez, para além das doenças evitáveis por vacinação, incluiu também o estudo de determinadas infeções sexualmente transmissíveis.

### Objetivos gerais

- ▶ Estimar a prevalência da infeção por *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, VIH e VHC na população residente em Portugal.



# MATERIAL E MÉTODOS



## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Coordenação: Baltazar Nunes e Elizabeth Pádua

Colaboradores: Sónia Pinto, Rita Roquette e Liliana Antunes

### 3.1. Delineamento do estudo

No desenvolvimento do estudo transversal - ISN 2015-2016 - Infeções Sexualmente Transmissíveis - foi utilizada uma amostra não probabilística da população portuguesa, estratificada por grupo etário e região geográfica NUTS II de 2002, para estimar a prevalência da infeção por *C. trachomatis* e a prevalência de anticorpos para *T. pallidum*, VIH e VHC. O estudo decorreu entre 2015 e 2017, período de tempo que incluiu o trabalho de campo desenvolvido entre outubro de 2015 e novembro de 2016.

### 3.2. População-alvo e base de amostragem

A população-alvo consistiu em indivíduos residentes em Portugal Continental e nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores, com idade igual ou superior a 18 anos que, independentemente do seu país de origem, tivessem permanecido no território nacional pelo menos durante os últimos 12 meses, reportado à data do seu recrutamento, e ainda, que não apresentassem qualquer um dos critérios de exclusão estabelecidos para o ISN 2015-2016, entre os quais se podem destacar, a ausência de perceção de ser portador de doença causadora de imunodeficiência ou doença hepática crónica. Para o estudo da *C. trachomatis* a população-alvo foi restringida aos indivíduos com idade entre os 18 e os 36 anos de idade, dada a maior frequência da infeção até aos 25 anos e a sua particular importância nos jovens, em particular do sexo feminino, por ser causa de infertilidade tubária.

Esta população foi ainda estratificada em cinco grupos etários no estudo dos microrganismos *T. pallidum*, VIH e VHC (18-25 anos, 26-35 anos, 36-45 anos, 46-55 anos e 56 e mais anos), e dois grupos etários, no estudo da *C. trachomatis* (18-25 anos e 26-35 anos).

A base de amostragem foi formada por indivíduos com 18 ou mais anos de idade que, durante o período em que decorreu o trabalho de campo, se deslocaram a laboratórios de análises clínicas ou seus postos de co-lheita, distribuídos pelas regiões geográficas NUTS III, a fim de realizarem determinações analíticas de rotina, sem que apresentassem sinais ou sintomas de doença. As unidades de laboratoriais envolvidas neste estudo pertencem a prestadores convencionados na área da patologia clínica (Laboratórios de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves, SYNLAB e laboratórios associados) e ao Serviço Nacional de Saúde (Hospitais e outras Unidades de Saúde).

A escolha desta base de amostragem deveu-se às limitações operacionais para a obtenção de uma amostra aleatória estratificada de base populacional.

### 3.3. Plano de amostragem

O plano de amostragem da população-alvo foi definido segundo um esquema estratificado, por quotas, no qual os estratos considerados foram os grupos etários.

Atendendo à ausência de dados consistentes sobre a prevalência a nível nacional para os microrganismos estudados, mas considerando que estas serão baixas, a dimensão da amostra foi calculada para uma prevalência esperada de 1% por agente. Desta forma, para o cálculo da dimensão da amostra necessária por grupo etário, foi considerada uma precisão de 1% e de 1,5 para o efeito do desenho (*design effect*)<sup>1</sup>, esperando encontrar uma prevalência dos microrganismos estudados de 1%. Nos cálculos foi utilizada a aproximação assintótica da distribuição binomial à normal.<sup>2</sup> A amostra para cada grupo etário foi alocada de forma homogénea pelas 7 regiões NUTS II e de forma proporcional por região NUTS III em cada região NUTS II.

A amostra planeada para o estudo do *Treponema pallidum*, VIH e VHC foi de 2905 indivíduos e para o estudo de *C. trachomatis* de 1162 indivíduos, valores estes obtidos depois de distribuídos em igual número pelas sete regiões NUTS II com arredondamento por excesso. Contudo, para que fosse cumprido o plano de amostragem acima referido foi necessário recrutar um maior número de indivíduos (amostra programada) de forma a colmatar as situações em que a qualidade ou quantidade dos produtos biológicos de um determinado participante fossem inadequadas para efetuar as determinações analíticas e, assim, se pudesse recorrer aos de outro do mesmo grupo etário, sexo e NUTS II de residência.

Assim, a amostra programada para o estudo do *Treponema pallidum*, VIH e VHC, distribuída por cinco grupos etários, foi calculada em 3004 indivíduos e a sua respetiva distribuição por grupo etário, região geográfica (NUTS II e NUTS III) encontra-se apresentada na **Tabela 3.3.1**. A amostra programada para o estudo de *C. trachomatis* foi de 1202 indivíduos e coincide com a descrita na **Tabela 3.3.1** para os grupos etários 18-25 anos e 26-35 anos.

No presente estudo, pretendeu-se que a amostra fosse representativa de todas as regiões NUTS II do território português. Os resultados da distribuição de prevalências por NUTS II, devem ser interpretados com precaução, nomeadamente tendo em consideração os intervalos de confiança determinados e a natureza não aleatória da amostragem. O plano amostral original foi concebido com objetivos de precisão por grupo etário.

### 3.4. Cálculo dos ponderadores (pesos de ajustamento)

Admitindo que a estrutura demográfica da amostra possa ter alguns desvios em relação à estrutura da população portuguesa, as estimativas das prevalências por sexo, grupo etário e NUTS II foram ajustadas para a distribuição da população residente em Portugal em 2015.<sup>3</sup> 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  $l$ .

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

NUTS II	NUTS III	18-25	26-35	36-45	46-55	56 +	Total NUTS III	Total NUTS II
Norte	Minho-Lima	6	6	6	6	7	31	439
	Cávado	11	11	10	10	9	51	
	Ave	13	12	13	12	11	61	
	Grande Porto	28	30	30	29	30	147	
	Tâmega	14	13	13	13	11	64	
	Entre Douro e Vouga	7	7	7	7	7	35	
	Douro	5	5	5	5	6	26	
	Alto Trás-os-Montes	4	4	4	5	7	24	
Centro	Baixo Vouga	15	15	15	15	13	73	441
	Baixo Mondego	11	12	12	12	13	60	
	Pinhal Litoral	10	10	10	10	9	49	
	Pinhal Interior Norte	5	5	5	5	5	25	
	Dão-Lafões	11	10	10	10	11	52	
	Pinhal Interior Sul	2	2	2	2	2	10	
	Serra da Estrela	2	2	2	2	2	10	
	Beira Interior Norte	4	4	4	4	5	21	
	Beira Interior Sul	3	3	3	3	4	16	
	Cova da Beira	3	3	3	4	4	17	
	Oeste	14	14	14	13	12	67	
	Médio Tejo	8	8	8	8	9	41	
Lisboa	Grande Lisboa	60	60	60	60	61	301	420
	Península de Setúbal	24	24	24	24	23	119	
Alentejo	Alentejo Litoral	11	12	11	12	12	58	430
	Alto Alentejo	13	13	13	13	14	66	
	Alentejo Central	19	19	19	19	19	95	
	Baixo Alentejo	15	14	14	15	14	72	
	Lezíria do Tejo	27	29	29	27	27	139	
Algarve	Algarve	83	83	83	83	83	415	415
RA Madeira	Madeira	82	81	82	82	82	409	420
	Porto Santo	2	3	2	2	2	11	
RA Açores	Santa Maria	2	2	2	2	2	10	439
	São Miguel	49	49	48	45	41	232	
	Terceira	19	19	19	21	22	100	
	Graciosa	2	2	2	2	2	10	
	São Jorge	3	3	3	4	4	17	
	Pico	5	5	5	5	7	27	
	Faial	5	5	6	6	6	28	
	Flores	2	2	2	2	2	10	
	Corvo	1	1	1	1	1	5	
Total		600	602	601	600	601	3004	

### 3.5. Trabalho de campo e metodologia de colheita

Após ter sido realizado o cálculo da dimensão da amostra a estudar, o número de efetivos amostrais necessário foi apresentado aos laboratórios parceiros que, por sua vez, selecionaram os pontos de colheita de forma a garantir o recrutamento de participantes e, desta forma, cumprir o plano da amostragem. Para cada local de recrutamento, elencado pelas entidades parceiras e pelas entidades de saúde participantes, foi enviado diferente material informativo e fornecido o apoio logístico necessário para o circuito estabelecido no envio dos produtos biológicos ao INSA, bem como, dada formação a técnicos de análises clínicas selecionados pelas entidades parceiras no estudo. Foram produzidos folhetos individuais e painéis para divulgação e informação sobre o ISN 2015-2016 e foi disponibilizado todo o material para apresentação e recolha de dados ao participante (consentimento informado, questionário, listagem dos critérios de exclusão), e ainda, material para efetuar a colheita e rotulagem (etiquetas com código de barras) dos sangues e urinas aos participantes.

A implementação do estudo ISN 2015-2016 decorreu entre outubro de 2015 e novembro de 2016, tendo sido iniciada por um estudo piloto que decorreu durante o mês de julho de 2015, no qual foram ensaiados os procedimentos propostos para o recrutamento de participantes e a colheita de produtos biológicos (sangue e urina). Estes ensaios decorreram em quatro laboratórios pertencentes à rede de laboratórios das entidades parceiras, localizados em Lisboa, Cascais, Faro e Quarteira. A avaliação do estudo piloto confirmou a adequação do procedimento definido, passando cada um dos laboratórios parceiros a implementar os procedimentos testados nas diferentes unidades laboratoriais de recrutamento.

Contudo, já na fase de recrutamento de participantes, verificou-se que seria necessário implementar medidas adicionais de forma a conseguir completar o número de efetivos amostrais necessário para cumprir o plano de amostragem. Deste modo, para além da rede de laboratórios das entidades parceiras, foram convidadas outras unidades de saúde de diferentes regiões geográficas do continente e ilhas, tais como hospitais, centros e unidades de saúde, bem como outros Laboratórios de Análises Clínicas, que de forma voluntária reforçaram o recrutamento de participantes, especialmente nos Arquipélagos dos Açores e Madeira. Assim, o recrutamento de participantes para o estudo teve origem em 54 unidades de saúde, distribuídas por todo o território português.

Todos os indivíduos recrutados confirmaram a sua vontade em participar no estudo através de consentimento informado escrito, dado pelo próprio. A participação incluiu a colheita de sangue e de urina.

Para a totalidade das determinações analíticas referentes aos microrganismos em estudo no ISN foram colhidos cerca de 10 mL de sangue em tubo com gel de separação, a partir do qual foi obtido o soro usado na pesquisa de anticorpos para *T. pallidum*, VIH e VHC e cerca de 10 a 12 mL de urina para pesquisa do ADN de *Chlamydia trachomatis*. Os tubos de colheita foram identificados através de etiquetas com um número e respetivo código de barras associado. Cada etiqueta continha um número 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 associado resumia a informação permitindo a leitura automática aquando da realização dos ensaios laboratoriais.

Simultaneamente à colheita de sangue e de urina aos participantes, foi feito o preenchimento do questionário confidencial para a recolha de dados demográficos e socioeconómicos, nomeadamente sexo, data de nascimento, concelho de residência, nacionalidade, naturalidade, número de pessoas do agregado familiar, características da habitação, situação laboral e nível de escolaridade dos indivíduos (ANEXO I).

### 3.6. Preparação das amostras para processamento no laboratório

A preparação dos produtos biológicos recebidos no INSA foi realizada em laboratórios do Departamento de Doenças Infecciosas. Foram feitas três alíquotas de soro, duas delas foram conservadas a menos 20°C até serem utilizadas nas determinações analíticas a efetuar, e a restante, mantida em banco de amostras a menos 80°C. As urinas foram congeladas em alíquotas, a menos 80°C, até sua utilização no estudo da *C. trachomatis*.

Após a receção dos produtos biológicos, a sua distribuição por microrganismo em estudo foi feita de acordo com o dimensionamento da amostra estabelecido e a distribuição da amostra programada por grupo etário e região. Dado que em determinados grupos houve excedentes e, noutros, faltas, as listas de distribuição dos produtos biológicos a analisar, para cada um dos microrganismos em estudo, grupo etário e região, foram elaboradas por aleatorização das listas de produtos biológicos existentes, recorrendo ao método de Bernoulli<sup>4</sup>, de forma a maximizar a utilização das amostras e reduzir erros sistemáticos na seleção de produtos biológicos a testar.

Nos testes laboratoriais a que as amostras foram submetidas, utilizaram-se metodologias específicas para cada microrganismo estudado, sendo estas descritas com maior detalhe na secção “Metodologia laboratorial” de cada subcapítulo dos “Resultados e Discussão”.

### 3.7. Aspetos éticos

O estudo das Infecções Sexualmente Transmissíveis incluído no ISN 2015-2016 foi iniciado após submissão e aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do INSA e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Todos os procedimentos estabelecidos para o recrutamento de participantes foram seguidos, nomeadamente a garantia de anonimato e a confidencialidade dos resultados. Os indivíduos que voluntariamente manifestaram vontade em participar no estudo fizeram-no de forma esclarecida, sendo esta formalizada pelo preenchimento e assinatura da declaração de consentimento informado que foi guardada em arquivo confidencial de acesso restrito nas respetivas sedes das entidades parceiras no estudo. Nesse consentimento informado, os participantes puderam ainda optar por ter conhecimento de resultados laboratoriais considerados relevantes para o seu estado de saúde, eventualmente obtidos neste estudo; sendo informados que tais resultados seriam transmitidos ao médico prescriptor das análises clínicas que os levaram a dirigir-se ao laboratório. No desenho do estudo, a opção pela transmissão através do médico assistente foi pensada com objetivo de facilitar uma intervenção clínica de acordo com a situação em causa.

### 3.8. Processamento e análise de dados e resultados

Os dados dos participantes registados no questionário e os resultados laboratoriais obtidos foram objeto de diferentes procedimentos que incluíram o seu registo em suporte digital numa base de dados REDCap<sup>5</sup> (original e duplicada). Os dados demográficos e laboratoriais dos participantes foram sujeitos a dupla digitação, realizada por dois operadores independentes.

Posteriormente foi realizado o processo de validação de congruência de dados, que consistiu na observação da distribuição de frequências pelas variáveis medidas, de forma a identificar valores não admissíveis, ou ainda, pelo cruzamento de variáveis com o objetivo de identificar observações incongruentes.

A análise de dados consistiu numa 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<sup>6</sup> (versão 3.3.1) e Stata<sup>7</sup> (versão 11), recorrendo ao comando *svy* (survey) de forma a ter em consideração os ponderadores amostrais.

Na construção das tabelas foram usadas as letras “n” e “N”, cada uma delas com significado distinto: “n” para a frequência absoluta observada de característica em estudo e “N” surge nas tabelas de “percentagem de positivos” para cada microrganismo significando o total de indivíduos em que se baseia a proporção apresentada na coluna seguinte, ou seja o denominador.

### Referências:

1. Kish L. Survey Sampling. John Wiley & Sons: New York; 1965.
2. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementary Survey Sampling. 4th ed. Belmont: Duxbury Press; 1990.
3. Instituto Nacional de Estatística. Estimativas anuais da população residente. Lisboa: INE; 2016.
4. Lehtonen R., Pahkinen E. Practical Methods for Design and Analysis of Complex Surveys. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
5. 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.
6. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2008. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
7. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP; 2009.

# PARTICIPANTES



## 4. PARTICIPANTES

Coordenação: Helena Cortes Martins e Maria José Borrego

Colaboradores: Sónia Pinto, Rita Roquette, Liliana Antunes e Elizabeth Pádua

### 4.1. Amostra recrutada

A amostra recrutada para o estudo de *T. pallidum*, VIH e VHC foi constituída por 3002 participantes correspondendo a 99,9% (3002/3004) da amostra programada. Os indivíduos foram distribuídos pelas sete regiões geográficas NUTS II, variando o número de indivíduos recrutados por região entre 286 e 548. Ainda, foram distribuídos por cinco grupos etários, observando-se uma variação do número de indivíduos recrutados por grupo etário de 523 a 661 (Tabela 4.1.1).

**Tabela 4.1.1.** Comparação entre a amostra programada para o estudo de *T. pallidum*, VIH e VHC e a amostra recrutada por NUTS II, grupo etário e sexo

		Programada (P)	Recrutada (R)	(R/P %)
NUTS II	Norte	439	461	105,0
	Centro	441	377	85,5
	Lisboa	420	526	125,2
	Alentejo	430	364	84,7
	Algarve	415	440	106,0
	RA Madeira	420	286	68,1
	RA Açores	439	548	124,8
Grupo Etário (anos)	18-25	600	523	87,2
	26-35	602	567	94,2
	36-45	601	623	103,7
	46-55	600	628	104,7
	56 +	601	661	110,0
Sexo	Masculino	1464	1294	88,4
	Feminino	1540	1708	110,9
Total		3004	3002	99,9

Comparativamente à amostra programada, verificou-se um menor número de indivíduos recrutados nas regiões NUTS II do Centro, Alentejo e, particularmente na RA Madeira (Tabela 4.1.1). Por outro lado, constatou-se que o número de recrutados foi abaixo do programado para dois grupos etários, nomeadamente dos 18-25 anos e dos 26-35 anos de idade (Tabela 4.1.1). Observou-se ainda que, na distribuição dos indivíduos por sexo, o número de mulheres recrutadas foi superior ao programado (Tabela 4.1.1).

Para o estudo de *C. trachomatis* foi recrutada uma amostra de 931 indivíduos o que correspondeu a 77,5% da amostra programada, como se pode observar na Tabela 4.1.2. Na mesma tabela é evidenciado que o recrutamento ficou abaixo do programado em todas as regiões NUTS II, exceto Lisboa, nos dois grupos etários estudados e para ambos os sexos.

**Tabela 4.1.2.** Comparação entre a amostra programada para o estudo de *C. trachomatis* e a amostra recrutada por NUTS II, grupo etário e sexo

		Programada (P)	Recrutada (R)	(R/P %)
NUTS II	Norte	176	162	92,0
	Centro	176	105	59,7
	Lisboa	168	172	102,4
	Alentejo	172	117	68,0
	Algarve	166	144	86,7
	RA Madeira	168	63	37,5
	RA Açores	176	168	95,5
Grupo Etário (anos)	18-25	600	475	79,2
	26-35	602	456	75,7
Sexo	Masculino	582	381	65,5
	Feminino	620	550	88,7
Total		1202	931	77,5

## 4.2. Amostra estudada

Como anteriormente descrito (subcapítulo 3.3), o planeamento da amostra foi realizado por região e grupo etário. Contudo, verificou-se que o recrutamento ocorreu por excesso para alguns grupos etários e regiões, e por defeito para outros. Por razões metodológicas tais excessos não puderam ser usados para colmatar as falhas nos grupos etários ou regiões com menos efetivos.

Assim, dos 2905 indivíduos planeados para amostra do estudo dos agentes, *T. pallidum*, VIH e VHC, foram estudados 2582 indivíduos e dos 1162 planeados para amostra do estudo de *C. trachomatis*, foram estudados 931 indivíduos, correspondendo respetivamente a 88,9% e 80,1% da amostra planeada (Tabela 4.2.1). A distribuição das amostras planeada e estudada por grupo etário e região NUTS II encontra-se no Anexo II.

**Tabela 4.2.1.** Comparação entre a amostra planeada e estudada por microrganismo

Microrganismos	Planeada (P)	Estudada (E)	(E/P %)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1162	931	80,1
<i>Treponema pallidum</i>	2905	2582	88,9
Vírus da imunodeficiência humana	2905	2582	88,9
Vírus da hepatite C	2905	2582	88,9

### 4.3. Caracterização sociodemográfica dos participantes estudados

#### Amostra estudada para *T. pallidum*, VIH e VHC

A distribuição dos indivíduos estudados para *T. pallidum*, VIH e VHC foi analisada de acordo com as características demográficas observando-se que a proporção de mulheres (54,5%) foi superior à dos homens (45,5%). A proporção de participantes estudados com idade igual ou superior a 56 anos (22,1%) foi superior à verificada para os restantes grupos etários, constatando-se ainda que o grupo etário dos 18 aos 25 constituiu a menor fração estudada (17,9%). Observou-se que a maioria dos indivíduos tinha nacionalidade e naturalidade portuguesas, respetivamente 97,9% e 87,2% (Tabela 4.3.1).

**Tabela 4.3.1.** Distribuição dos indivíduos da amostra estudada para *T. pallidum*, VIH e VHC de acordo com as características demográficas e socioeconómicas

		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores	Total	
									n	%
Sexo	Masculino	191	156	209	149	155	107	208	1175	45,5
	Feminino	208	199	206	205	208	174	207	1407	54,5
Grupo etário (anos)	18-25	83	58	83	67	61	28	83	463	17,9
	26-35	71	67	83	64	68	60	83	496	19,2
	36-45	79	72	83	67	83	60	83	527	20,4
	46-55	83	75	83	73	68	61	83	526	20,4
	56 +	83	83	83	83	83	72	83	570	22,1
Nacionalidade	Portugal	393	352	400	351	347	276	410	2529	97,9
	Outra	3	3	14	2	9	5	1	37	1,4
	Não responde	3	0	1	1	7	0	4	16	0,6
Naturalidade	Portugal	344	305	362	314	291	240	395	2251	87,2
	Outra	55	50	53	40	72	41	20	331	12,8
Situação laboral	Trabalho estável	195	223	252	209	218	169	231	1497	58,0
	Trabalho temporário	35	19	16	34	27	9	43	183	7,1
	Desempregado	32	34	38	28	40	28	51	251	9,7
	Reformado	41	44	49	39	50	57	46	326	12,6
	Nunca teve trabalho remunerado	10	6	3	1	1	3	15	39	1,5
	Estudante	33	26	50	35	22	14	27	207	8,0
	Não responde	53	3	7	8	5	1	2	79	3,1
Nível de escolaridade	Não frequentou a escola	1	2	1	1	2	1	1	9	0,3
	1º ciclo/Primária	50	48	22	48	47	34	62	311	12,0
	2º ciclo/6º ano/Ciclo preparatório	41	32	20	23	33	26	75	250	9,7
	3º ciclo/9º ano/5º ano do liceu	52	49	44	50	73	31	87	386	14,9
	Secundário/12ºano/Curso complementar do liceu	113	121	121	118	118	86	110	787	30,5
	Ensino superior	137	101	207	112	90	103	80	830	32,1
	Não responde	5	2	0	2	0	0	0	9	0,3
		<b>399</b>	<b>355</b>	<b>415</b>	<b>354</b>	<b>363</b>	<b>281</b>	<b>415</b>	<b>2582</b>	

Na análise das características socioeconómicas observou-se que a maioria dos participantes auferia rendimentos por trabalho estável (58,0%) e 9,6% dos indivíduos encontravam-se em situação de desemprego. No que diz respeito ao nível de escolaridade dos indivíduos estudados, verificou-se que a maior proporção (32,1%) referiu ter concluído o ensino superior e apenas 0,3% dos indivíduos mencionam nunca ter frequentado a escola (Tabela 4.3.1).

### Amostra estudada para *C. trachomatis*

A distribuição dos indivíduos estudados para *C. trachomatis* foi analisada de acordo com as características demográficas observando-se que a proporção de mulheres (59,1%) foi superior à dos homens (40,9%). A proporção de participantes estudados com idade entre os 18 e os 25 anos e com idade entre os 26 e os 35 anos foi similar, 51% e 49%, respetivamente. Observou-se que a maioria dos indivíduos tinha nacionalidade e naturalidade portuguesas, respetivamente 96,9% e 88,6% (Tabela 4.3.2).

**Tabela 4.3.2.** Distribuição dos indivíduos da amostra estudada para *C. trachomatis*, de acordo com as características demográficas e socioeconómicas

		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores	Total	
									n	%
Sexo	Masculino	67	44	76	49	41	24	80	381	40,9
	Feminino	95	61	96	68	103	39	88	550	59,1
Grupo etário (anos)	18-25	87	54	94	65	70	26	79	475	51,0
	26-35	75	51	78	52	74	37	89	456	49,0
Nacionalidade	Portugal	160	104	162	115	134	62	165	902	96,9
	Outra	0	1	9	1	8	1	1	21	2,3
	Não responde	2	0	1	1	2	0	2	8	0,9
Naturalidade	Portugal	148	89	155	104	115	54	160	825	88,6
	Outra	14	16	17	13	29	9	8	106	11,4
Situação laboral	Trabalho estável	63	59	84	52	79	41	79	457	49,1
	Trabalho temporário	25	10	5	13	21	2	28	104	11,2
	Desempregado	11	12	15	12	21	6	29	106	11,4
	Reformado	0	0	0	0	0	0	1	1	0,1
	Nunca teve trabalho remunerado	2	1	0	1	0	0	4	8	0,9
	Estudante	34	23	65	35	22	13	26	218	23,4
	Não responde	27	0	3	4	1	1	1	37	4,0
Nível de escolaridade	Não frequentou a escola	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	1º ciclo/Primária	0	0	0	0	2	0	1	3	0,3
	2º ciclo/6º ano/Ciclo preparatório	2	0	0	4	8	0	16	30	3,2
	3º ciclo/9º ano/5º ano do liceu	20	12	14	9	28	6	33	122	13,1
	Secundário/12ºano/Curso complementar do liceu	66	43	64	55	58	33	68	387	41,6
	Ensino superior	73	50	94	49	48	24	50	388	41,7
	Não responde	1	0	0	0	0	0	0	1	0,1
		162	105	172	117	144	63	168	931	

Na análise das características socioeconómicas observou-se que 49,1% dos participantes auferia rendimentos por trabalho estável. A proporção de estudantes no grupo de indivíduos estudados para *C. trachomatis* foi superior à verificada no grupo de indivíduos estudados para *T. pallidum*, VIH e VHC, 23,4% e 8%, respetivamente, o que se deve ao facto do recrutamento para *C. trachomatis* ter sido realizado apenas até aos 35 anos. No que diz respeito ao nível de escolaridade dos indivíduos estudados, verificou-se que a maior proporção (41,7%) referiu ter concluído o ensino superior e apenas 0,1% dos indivíduos mencionam nunca ter frequentado a escola (Tabela 4.3.2).



# RESULTADOS E DISCUSSÃO



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. *Chlamydia trachomatis*

Coordenação: Maria José Borrego

Colaboração: Sofia Moura, Laura Almeida e Susana Ferreira

#### Introdução

*Chlamydia trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória que tem como hospedeiro o Homem e que se transmite de uma pessoa para outra por contacto direto.

A proteína MOMP constitui o principal componente da membrana externa e com base na sua composição antigénica foram definidos 15 tipos bacterianos. As estirpes dos tipos A, B e C causam tracoma, principal causa transmissível de cegueira a nível mundial; as estirpes D, E, F, G, H, I, J e K são transmitidas por contacto sexual, causando infeções genitais, anais ou faríngeas (de acordo com o tipo de contacto sexual), mas também oculares e articulares. Na mulher, tais estirpes podem causar cervicite ou doença inflamatória pélvica, cujo sintoma mais frequente é a dor pélvica, que está relacionada com a infeção das trompas de Falópio e consequente processo inflamatório (salpingite). Contudo, estima-se que 75% das infeções na mulher sejam assintomáticas, situação que favorece a evolução para formas clínicas graves e sequelas, nomeadamente a gravidez ectópica e a infertilidade tubária. Na mulher grávida, a infeção por *C. trachomatis* pode ser transmitida ao recém-nascido no momento do parto e, neste, pode causar conjuntivite e pneumonia. No homem, as estirpes D a K são responsáveis por uretrite (50% dos casos são assintomáticos) que pode evoluir para epididimite e prostatite. As estirpes L1, L2 e L3 são igualmente transmitidas por contacto sexual e causam linfogranuloma venéreo, uma patologia caracterizada pelo desenvolvimento de úlceras anogenitais, proctite e infeção dos gânglios inguinais. Até 2004, o linfogranuloma venéreo era endémico em algumas regiões menos favorecidas do mundo, mas era diagnosticado apenas esporadicamente nos países desenvolvidos; contudo, atualmente é uma patologia frequente, sobretudo em homens que têm sexo com homens, constituindo o contacto sexual anal recetivo o principal modo de aquisição/transmissão da infeção que se manifesta clinicamente como proctite. Tal como os demais tipos bacterianos, também os L1 a L3 podem não promover qualquer sintoma, constituindo-se como infeções assintomáticas.<sup>1</sup>

Os casos assintomáticos justificam a elevada disseminação de *C. trachomatis*; de facto, os indivíduos infetados mas assintomáticos, não se apercebem de motivos para procurar cuidados médicos e, como tal, permanecem por diagnosticar e tratar, continuando a transmitir a infeção.<sup>1</sup> Assim, não será de estranhar a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 131 milhões de novos casos de infeção por *C. trachomatis* na população adulta em todo o mundo<sup>2</sup>, constituindo a principal causa bacteriana de infeção sexualmente transmissível (IST)

a nível mundial, incluindo na Europa. Em 2014, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) contabilizou 396128 casos nos 26 países da União Europeia, com uma taxa de incidência de 187,2/100000 habitantes. A maior proporção de casos verificou-se nas mulheres e sobretudo nos jovens com idade dos 20 aos 24 anos que, por si só, contabilizaram 39% do total de casos. O grupo etário dos 25 aos 34 anos reuniu a segunda maior percentagem de casos, 25%, o que justifica a associação da infeção por *C. trachomatis* com as populações jovens.<sup>3</sup> No entanto, o carácter assintomático da infeção permite pensar que a incidência global seja mais elevada, e que esta apenas não seja identificada devido à discrepância da cobertura laboratorial entre países e à diversidade de técnicas laboratoriais utilizadas, bem como à heterogeneidade dos programas de rastreio e de vigilância implementados nos diferentes países europeus. De facto, em 2013, o ECDC verificou que as taxas de incidência mais elevadas (superiores a 200 por 100000 habitantes) foram observadas, justamente, em países que tinham implementado estratégias de controlo da infeção por *C. trachomatis*, casos da Islândia, Dinamarca, Noruega, Reino Unido, Suécia e Finlândia.<sup>4</sup>

Desconhece-se a prevalência das infeções por *C. trachomatis* em Portugal e o país não dispõe de um programa de rastreio que permita a sua deteção e tratamento precoces, ações que permitiriam reduzir a transmissão e evitar as sequelas causadas por infeções não tratadas. No entanto, a notificação das infeções por *C. trachomatis*, incluindo os casos de linfogranuloma venéreo, é obrigatória em Portugal desde Abril de 2014 (Despacho n.º 5681-A/2014 de 21 de Abril, revisto pelo despacho 15385-A/2016 de 21 de Dezembro de 2016).

Foi objetivo do presente estudo, estimar a prevalência de indivíduos infetados por *C. trachomatis* na população residente em Portugal, com idade compreendida entre os 18 e os 35 anos, analisando a sua distribuição por grupo etário, sexo e região geográfica (NUTS II). Foi dado especial enfoque à população jovem (18 a 25 anos e 26 a 35 anos) por ser aquela em que se espera que a infeção seja mais frequente e na qual as consequências clínicas em termos de infertilidade (na mulher) serão mais importantes.<sup>1,3,4</sup>

## Metodologia laboratorial

Nos indivíduos selecionados para o estudo foram colhidas urinas especificamente para a pesquisa de *C. trachomatis* (1º jato após pelo menos uma hora desde a última micção) que foram conservadas a menos 20°C até ao transporte para o INSA, onde, por sua vez, foram conservadas a menos 80°C até serem testadas. A pesquisa de ADN de *C. trachomatis* foi efetuada com recurso ao teste *cobas*® 4800 CT/NG (Roche Sistemas de Diagnósticos, Portugal). Foram usados *cobas*® PCR Urine Sample Kits de acordo com as instruções do fabricante para a amostra urina. O ensaio permite a deteção de qualquer estirpe de *C. trachomatis*, incluindo a variante sueca (nvCT) e de outras contendo deleções no plasmídeo críptico. De forma resumida, conjuntos de 22 urinas mais controlos (positivo e negativo) foram testadas no sistema *cobas*® 4800 system, tendo sido carregados no sistema *cobas*® 4800 em conjunto com os reagentes previstos pelo fabricante. O equipamento efetuou a extração de ADN por uma tecnologia que envolve partículas magnéticas. Foram adicionados controlos internos a cada amostra biológica e aos controlos positivo e negativo durante a fase de extração, de forma

a controlar o sucesso das etapas de extração, amplificação e deteção. O *cobas*<sup>®</sup> 4800 system distribuiu os eluídos de ADN das amostras e dos controlos positivo e negativo assim como os reagentes de amplificação em placas de 96 poços; estas foram vedadas pelo operador com uma película aderente antes de serem colocadas no equipamento de amplificação, tal como previsto pelo fabricante. Os resultados foram determinados como positivos, negativos ou inválidos por um algoritmo incluído no software do sistema *cobas*<sup>®</sup> 4800. Todas as amostras inválidas foram sujeitas a três etapas de congelação/ descongelação antes de serem repetidas noutra sessão. Todos os resultados inválidos foram resolvidos com esta estratégia e promoveram um resultado positivo ou negativo.

## Resultados

Na Tabela 5.1.1 são apresentados os resultados da pesquisa de *C. trachomatis* na totalidade de indivíduos estudados (n=931), sob a forma de percentagem ponderada para a população portuguesa.

**Tabela 5.1.1.** Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de *C. trachomatis*

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	899	97,3	[95,5; 98,4]
Positivo	32	2,7	[1,6; 4,5]
Total	931		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Na Tabela 5.1.2 é apresentada a percentagem (ponderada para a população portuguesa) de indivíduos positivos para *C. trachomatis* por grupo etário e sexo em Portugal (NUTS I), representada graficamente pela Figura 5.1.1.

**Tabela 5.1.2.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para *C. trachomatis* por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo								Total			
	Masculino				Feminino							
	Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos		
	N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%
18-25	207	6	3,0	[1,1; 7,6]	268	14	3,9	[1,8; 8,1]	475	20	3,4	[1,9; 6,1]
26-35	174	5	2,9	[0,9; 9,4]	282	7	1,5	[0,5; 4,3]	456	12	2,2	[0,9; 5,2]
Total	381	11	2,9	[1,3; 6,5]	550	21	2,5	[1,3; 4,6]	931	32	2,7	[1,6; 4,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

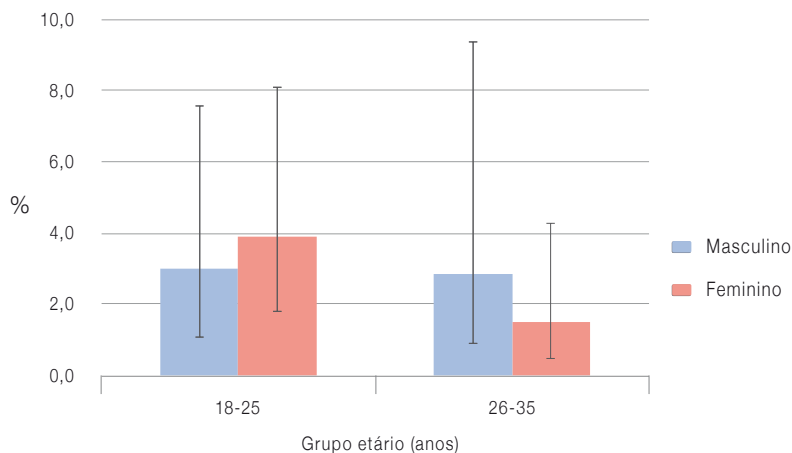


Figura 5.1.1. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para *C. trachomatis* por grupo etário e sexo

Na Tabela 5.1.3 discriminam-se os indivíduos com resultado positivo para *C. trachomatis* por região geográfica (NUTS II).

Tabela 5.1.3. Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para *C. trachomatis* por NUTS II

	Estudados	Casos positivos		
	N	n	%	IC95%
Norte	162	4	2,7	[0,9; 7,7]
Centro	105	2	1,6	[0,4; 6,6]
Lisboa	172	5	3,1	[1,2; 7,6]
Alentejo	117	3	2,6	[0,8; 8,4]
Algarve	144	8	3,5	[1,7; 7,1]
RA Madeira	63	2	3,4	[0,8; 12,5]
RA Açores	168	8	4,8	[2,4; 9,3]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

## Discussão

A avaliação da prevalência da infeção por *C. trachomatis* enquadrou-se no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 que, pela primeira vez, para além das infeções evitáveis por vacinação, incluiu o estudo de IST com elevado impacto na saúde pública e individual.<sup>1</sup> Não existem dados nacionais sobre o número de casos de infeção por *C. trachomatis* em Portugal e, até ao presente inquérito, apenas foram efetuados alguns estudos, de âmbito limitado, de avaliação da frequência de infeção por *C. trachomatis*.<sup>6,7</sup> O presente estudo teve por objetivo determinar, pela primeira vez, a distribuição da prevalência da infeção por *C. trachomatis* no território nacional.

Foram identificados 32 casos de infeção por *C. trachomatis* num total de 931 indivíduos, que se traduz em 2,7% de casos positivos (IC95%: 1,6 a 4,5) após ponderação para a população residente no continente e Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira. Contudo, de acordo com os critérios previamente estabelecidos e descritos, foram recrutados para o estudo apenas indivíduos que se haviam dirigido aos laboratórios participantes para realizar análises de rotina e que referiram não apresentar sinais ou sintomas de infeção/doença infecciosa, nem serem portadores de determinadas patologias (Anexo I). A exclusão destes indivíduos poderá, de alguma forma, ter influenciado a percentagem de casos de infeção por *C. trachomatis* que foi estabelecida, mas não é possível determinar o grau de influência sobre os resultados obtidos. Acresce ainda que, alguns grupos populacionais poderão não ter sido abrangidos no recrutamento para o presente estudo, seja porque não recorrerem habitualmente aos serviços de saúde e/ou por terem determinadas especificidades (utilizadores de drogas endovenosas, migrantes, trabalhadores do sexo, homens que têm sexo com homens); ou seja, para alguns grupos populacionais poderá ser necessária uma avaliação específica.

No caso dos homens, apenas 65,5% (381/582) do total programado de participantes foram recrutados e puderam ser estudados; tal facto vai de encontro à perceção generalizada dos profissionais de saúde, sobre uma menor procura dos serviços de saúde pelos homens. Acresce ainda que, no caso dos jovens do sexo masculino, uma avaliação recente<sup>5</sup> sobre a vontade de participar como voluntário em inquéritos no âmbito de estudos de pesquisa em saúde, revelou uma "menor vontade" dos jovens do sexo masculino relativamente às mulheres da mesma faixa etária. Contudo, não é possível determinar, pelo presente estudo, se o número de homens estudado, menor que o programado (Tabela 4.1.2), terá influenciado a taxa de prevalência de *C. trachomatis* determinada para o género masculino em Portugal.

Foi observada uma elevada variabilidade na prevalência de *C. trachomatis* entre regiões e por grupo etário (Tabelas 5.1.2 e 5.1.3); tal pode refletir efetivas desigualdades geográficas, mas outros estudos serão necessários para clarificar esta questão. Igualmente, a entrada em funcionamento da legislação sobre vigilância epidemiológica, abrangendo a infeção por *C. trachomatis*, (Despacho n.º 5681-A/2014 de 21 de Abril, revisito pelo despacho 15385-A/2016 de 21 de Dezembro de 2016) poderá vir a adicionar novos dados a esta observação. Relativamente ao grupo etário, e apesar da variabilidade evidenciada (Tabela 5.1.2), a infeção foi em geral mais frequente na população dos 18 aos 25 anos, 3,4% (IC95%: 1,9 a 6,1), o que está em consonância com as estimativas europeias de prevalência para esta faixa etária: 3,5% (IC95%: 1,9 a 5,2) no sexo masculino e 3,6% (IC95%: 2,4 a 4,8) no sexo feminino.<sup>3</sup> A pesquisa e tratamento das infeções por *C. trachomatis* nas mulheres jovens (abaixo dos 25 anos) é particularmente importante, dado que se estima que reduzam, em 35%, o risco de desenvolver doença inflamatória pélvica nos 12 meses que se seguem ao diagnóstico da infeção<sup>3</sup>; conseqüentemente, contribuem para a diminuição do risco de infertilidade tubária, uma das principais sequelas das infeções por *C. trachomatis*.

Relativamente à metodologia laboratorial utilizada, *cobas*<sup>®</sup> 4800 CT/NG (Roche Sistemas de Diagnósticos, Portugal), a mesma enquadra-se nas metodologias de amplificação de ácidos nucleicos que são recomen-

dadas pela OMS.<sup>8</sup> De facto, este tipo de testes é indicado tanto para o diagnóstico individual como para rastreio, em virtude da sua elevada performance em termos de sensibilidade e especificidade (próximas dos 100%). De acordo com as avaliações de desempenho do teste, a urina, tanto de homens como de mulheres, é um produto biológico adequado para a deteção de *C. trachomatis*.<sup>9,10</sup> Assim, os resultados do presente estudo não terão sido influenciados pela metodologia ou tipo de amostra biológica utilizadas.

Não foi objetivo do presente inquérito determinar a incidência da infeção por *C. trachomatis* em Portugal; contudo, seria importante avaliar a evolução desta infeção em Portugal, já que o ECDC<sup>3,4</sup> tem vindo a alertar para a subida das taxas de incidência de *C. trachomatis*, nomeadamente em países em que existem sistemas de vigilância e de rastreio sistemático e onde são utilizados adequados métodos de diagnóstico (como o utilizado no presente inquérito).

## Referências:

1. Borrego MJ, Martins-Pereira F. Chlamydia e Chlamydo-phila. Barroso H, Meliço-Silvestre, Taveira N, editores. Microbiologia Médica. Lisboa: Lidel - Edições Técnicas, Lda.; 2014.
2. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021: Towards ending STIs. Geneva: WHO; 2016.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on Chlamydia control in Europe – 2015. Stockholm: ECDC; 2016.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
5. Glass DC, Kelsall HL, Slegers C, Forbes AB, Loff B, Zion D et al. A telephone survey of factors affecting willingness to participate in health research surveys. BMC Public Health. 2015 Oct 5;15:1017.
6. Santo I, Azevedo J, Nunes B, Gomes JP, Borrego MJ. Partner notification for Chlamydia trachomatis urogenital infections: eight years of patient referral experience in the major Portuguese sexually transmitted infections clinic, 2000-07. Int J STD AIDS. 2011 Oct;22(10):548-51.
7. Brito de Sá A, Gomes JP, Viegas S, Ferreira MA, Paulino A, Catry MA. Genital infection by *Chlamydia trachomatis* in Lisbon: prevalence and risk markers. Fam Pract. 2002 Aug;19(4):362-4.
8. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, editores. Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including Human Immunodeficiency Virus. Geneva: WHO; 2013.
9. Van Der Pol B, Liesenfeld O, Williams JA, Taylor SN, Lillis RA, Body BA, et al. Performance of the cobas CT/NG test compared to the Aptima AC2 and Viper CTQ/GCQ assays for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 2012 Jul;50(7):2244-9.
10. Kumamoto Y, Matsumoto T, Fujisawa M, Arakawa S. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urogenital and oral specimens using the cobas® 4800, APTIMA Combo 2® TMA, and ProbeTec™ ET SDA assays. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2012 Jun;2(2):121-7.

## 5.2. *Treponema pallidum*

Coordenação: Rita Matos e Helena Cortes Martins

Colaboração: Laura Almeida, Carla Manita, João Santos, Teresa Lourenço, Sofia Soeiro e Maria José Borrego

### Introdução

A sífilis é uma doença infecciosa, de transmissão sexual, cujo agente etiológico é uma bactéria espiralada, *Treponema pallidum*, pertencente à família das *Spirochaetaceae* (onde se incluem os géneros *Borrelia* e *Treponema*).

Esta doença caracteriza-se por apresentar vários estádios clínicos, com diferentes sintomas, que alternam com longos períodos de latência (assintomáticos): sífilis primária, caracterizada pela existência de lesão genital (úlceras indolores); sífilis secundária, com erupção cutânea difusa, geralmente nas palmas das mãos e dos pés; sífilis latente, assintomática; e sífilis terciária, com o desenvolvimento de formações não cancerígenas denominadas gomas e/ou sintomas neurológicos (neurosífilis) ou cardíacos. Tanto as manifestações clínicas da sífilis primária como as da sífilis secundária são transitórias e desaparecem, mesmo sem qualquer tratamento.<sup>1</sup>

O diagnóstico é habitualmente feito através da pesquisa de anticorpos totais específicos para esta bactéria (anticorpos treponémicos) ou pela deteção de anticorpos não específicos (não treponémicos). Os anticorpos treponémicos desenvolvem-se durante a infeção primária e a sua concentração sérica permanece elevada durante toda a vida do doente, mesmo após terapêutica eficaz e precoce. Os anticorpos não treponémicos são considerados marcadores de infeção ativa e desenvolvem-se durante a infeção primária, descendo normalmente o seu título para níveis baixos (ou indetetáveis) após a terapêutica. Estes anticorpos voltam a desenvolver-se no caso de reinfeção. A concentração sérica dos anticorpos não treponémicos também baixa nas infeções não tratadas, mas muito mais lentamente.<sup>2,3</sup>

Nos países desenvolvidos a prevalência da sífilis decresceu de forma muito acentuada com o desenvolvimento das terapêuticas antibióticas na primeira metade do século XX, mantendo-se em níveis relativamente baixos nas populações. Existem, no entanto, alguns subgrupos específicos que, por diversas razões (elevado número de parceiros sexuais, pouco acesso aos cuidados de saúde primários, marginalização social) mantêm prevalências mais elevadas desta doença.<sup>4</sup>

A Organização Mundial de Saúde estimou para 2012 uma prevalência global de sífilis de 0,5%, com o valor mais elevado na Região Africana (1,8%) e o valor mais baixo na Europa (0,2%).<sup>5</sup> Em 2014 foram notificados 24541 casos de sífilis em 29 estados-membros da União Europeia/Espaço Económico Europeu correspondendo a uma taxa de notificação anual de 5,1 casos por 100000 habitantes. Observou-se que 13% dos casos de sífilis ocorreram em adultos jovens (15-24 anos) e que a incidência foi sempre mais elevada nos homens. Verifica-se um aumento

consistente do número de casos reportados nos últimos anos, devido ao aumento do número de casos entre homens que praticam sexo com homens (HSH). O número de casos em que a transmissão ocorre por contato heterossexual tem-se mantido estável.<sup>6</sup> O mesmo relatório refere para Portugal uma taxa de notificação anual de 3,4 casos por 100000 habitantes.<sup>6</sup> Contudo, a prevalência desta doença em Portugal é desconhecida, tendo sido efetuados alguns estudos em amostras de conveniência, em geral envolvendo populações de risco.

As metodologias que têm por base a pesquisa de anticorpos permitem identificar os indivíduos com sífilis em qualquer estadio, mesmo assintomático, sendo as únicas consideradas adequadas para a determinação da prevalência da doença. Contudo, uma vez que os anticorpos permanecem mesmo em indivíduos corretamente tratados, as prevalências são sempre sobrestimadas quando não existe simultaneamente informação clínica.

Neste estudo pretende-se estimar a prevalência, ao longo da vida, da infeção por *Treponema pallidum*, na população residente em Portugal, com idade igual ou superior a 18 anos, bem como, analisar a distribuição da prevalência por grupo etário, sexo e região geográfica (NUTS II).

## Metodologia laboratorial

De forma a estimar a prevalência de seropositivos na população foi efetuada a determinação de anticorpos totais para *Treponema pallidum* (teste treponémico). O método laboratorial utilizado (*ARCHITECT SyphilisTP™*) é um imunoensaio de quimioluminescência com micropartículas (CMIA), comercializado pelos laboratórios *Abbott Diagnostics*. As amostras foram processadas de acordo com as instruções do fabricante no aparelho automatizado *Architect i1000SR*. Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios definidos no procedimento de ensaio.

Nas amostras identificadas como positivas para anticorpos totais foi realizado um teste para pesquisa de anticorpos não treponémicos, a reação de VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory Immutrep®*), comercializado pela *Omega Diagnostics*. Este teste tem por base uma reação de aglutinação na qual são pesquisados anticorpos não específicos que são produzidos durante a infeção ativa.

De acordo com os resultados obtidos nos testes acima descritos, para os indivíduos positivos no primeiro teste, foram definidos os seguintes estadios de infeção:

- ▶ Sífilis tratada ou latente tardia: Indivíduos com resultado positivo em teste treponémico e com resultado negativo ou igual ou inferior a 2 diluições (título  $\leq$  1:2) em teste não treponémico;
- ▶ Sífilis recente: Indivíduos com resultado positivo em teste treponémico e com resultado superior ou igual a 16 diluições (título  $\geq$  1:16) em teste não treponémico.

## Resultados

Em Portugal, 2,4% dos residentes têm anticorpos para *Treponema pallidum*, o que significa que têm ou já tiveram sífilis (Tabela 5.2.1).

**Tabela 5.2.1.** Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para *Treponema pallidum*

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	2533	97,6	[96,5; 98,4]
Positivo	49	2,4	[1,6; 3,5]
Total	2582		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A percentagem de indivíduos com anticorpos aumenta com a idade, sendo de apenas 0,1% para os indivíduos mais jovens (18-25 anos) e atingindo os 4,2% no grupo etário acima dos 56 anos (Tabela 5.2.2). Neste grupo etário a seroprevalência nos indivíduos do sexo masculino (5,7%) foi superior à observada nos indivíduos do sexo feminino (3,0%). No grupo etário dos 46 aos 55 anos, verificou-se uma distribuição inversa das prevalências que foi de 3,3% nas mulheres e 1,4% nos homens. Nos restantes grupos etários, não se verificam diferenças entre sexos de percentagem de indivíduos com anticorpos. No grupo etário dos 18-25 apenas se identificou um indivíduo com anticorpos para a sífilis (0,1%). A percentagem de seropositivos variou entre 0,9% e 4,0% nas diferentes regiões geográficas (NUTS II) (Tabela 5.2.3).

**Tabela 5.2.2.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para *Treponema pallidum* por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo								Total			
	Masculino				Feminino							
	Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos		
N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	
18-25	205	0	0,0	[0,0; 1,8]	258	1	0,2	[0,0; 1,1]	463	1	0,1	[0,0; 0,5]
26-35	214	3	0,8	[0,2; 4,2]	282	2	0,6	[0,1; 3,5]	496	5	0,7	[0,2; 2,4]
36-45	244	4	1,2	[0,2; 5,6]	283	2	1,3	[0,3; 5,4]	527	6	1,3	[0,4; 3,6]
46-55	233	5	1,4	[0,4; 5,1]	293	8	3,3	[1,4; 7,2]	526	13	2,4	[1,2; 4,7]
56+	279	16	5,7	[3,0; 10,4]	291	8	3,0	[1,2; 7,1]	570	24	4,2	[2,5; 6,9]
Total	1175	28	2,7	[1,6; 4,5]	1407	21	2,1	[1,2; 3,8]	2582	49	2,4	[1,6; 3,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

**Tabela 5.2.3.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para *Treponema pallidum* por NUTS II

	Estudados	Casos positivos		
	N	n	%	IC95%
Norte	399	6	2,0	[0,9; 4,5]
Centro	355	5	1,4	[0,5; 3,7]
Lisboa	415	11	4,0	[2,1; 7,2]
Alentejo	354	5	1,5	[0,6; 4,0]
Algarve	363	7	2,9	[1,3; 6,0]
RA Madeira	281	2	0,9	[0,2; 3,4]
RA Açores	415	13	3,4	[2,0; 5,9]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

Neste estudo foi identificado apenas um indivíduo com sífilis recente no grupo etário dos 18-25 anos. Todos os outros indivíduos com anticorpos para *Treponema pallidum* apresentavam títulos de VDRL iguais ou inferiores a 1:2. (Tabela 5.2.4).

**Tabela 5.2.4.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para *Treponema pallidum* por sexo segundo o estadió provável da infeção, de acordo com o perfil serológico detetado

Sexo	Estadio da infeção	Total (n)
Masculino	Sífilis tratada ou latente tardia*	28
	Sífilis recente**	0
Feminino	Sífilis tratada ou latente tardia*	20
	Sífilis recente**	1
Total	Sífilis tratada ou latente tardia*	48
	Sífilis recente**	1

\* Indivíduos com resultado positivo em teste treponémico e com resultado negativo ou título  $\leq$  1:2 em teste não treponémico.

\*\* Indivíduos com resultado positivo em teste treponémico e com título  $\geq$  1:16 em teste não treponémico.

## Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, em Portugal, 2,4% dos residentes com idade igual ou superiores a 18 anos têm anticorpos para *Treponema pallidum*, o que significa que têm ou já tiveram sífilis nalgum momento da sua vida.

A percentagem de indivíduos que apresentaram anticorpos aumentou com a idade, sendo de apenas 0,1% para os indivíduos mais jovens (18-25 anos) e atingindo os 4,2% no grupo etário acima dos 56 anos. Uma vez que os anticorpos adquiridos permanecem para toda a vida dos indivíduos, esta percentagem representa a prevalência ao longo da vida, não indiciando uma maior taxa de infeção nos indivíduos mais velhos. De facto, o único caso de infeção recente foi encontrado numa mulher no grupo etário mais jovem.

A maioria dos estudos de prevalência de anticorpos para *Treponema pallidum* descreve resultados obtidos em dadores de sangues. Num desses estudos, que decorreu nos Estados Unidos da América, a seroprevalência encontrada em dadores de primeira vez foi de 0,2%, podendo também observar-se um aumento da percentagem de indivíduos positivos com a idade.<sup>7</sup> O relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2016, emitido pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação, indica que em Portugal 0,34% dos dadores de primeira vez tinham anticorpos para a sífilis.<sup>8</sup> Este valor é inferior ao observado no nosso estudo, 2,4%, mas a comparação deverá ser feita com precaução, uma vez que as populações em estudo são diferentes.

Os resultados encontrados para a distribuição por grupo etário e por sexo vão ao encontro do esperado tendo em conta a elevada incidência desta doença em Portugal nas décadas de 60 e 70, época em que os indivíduos dos grupos etários mais velhos seriam jovens adultos.<sup>9</sup> O padrão de reatividade encontrado nos testes não treponémicos é compatível com infeção antiga ou tratada, reforçando esta hipótese.

Neste estudo foi apenas detetado um caso de sífilis recente, correspondendo a uma proporção de 0,04%, valor que, apesar de mais elevado, se aproxima do número de casos declarados oficialmente no nosso país (3,4 casos/10<sup>5</sup> habitantes).<sup>6</sup> A identificação de um caso de sífilis recente no presente estudo, poderá motivar a realização de estudos futuros.

Há pouca informação em Portugal no que respeita à prevalência da sífilis, ao longo da vida, na população em geral, uma vez que grande parte dos estudos se focam nos grupos de maior risco e os dados oficiais (DDO) se referem apenas a infeção recente e sintomática. O presente trabalho corresponde ao primeiro estudo de seroprevalência da infeção por *Treponema pallidum* com uma amostra de base populacional e de âmbito nacional. Os resultados obtidos caracterizam a situação atual do nosso País, contribuem para o melhor conhecimento da dispersão da infeção e permitem tomadas de decisão em saúde pública.

## Referências:

1. Larsen S, Pope V, Johnson R, Kennedy Jr E Editors. A manual of Tests for Syphilis. 9th ed. Washington: American Public Health Association.
2. Larsen S, Steiner B, Rudolph A. Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995;8(1):1-21.
3. Janier M, Hegyi V, Dupin N. European guideline on the management of Syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:1581-90.
4. Fenton K, Breban R, Vardavas R et al. Infectious Syphilis in High-income Settings in the 21st Century. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:244-53.
5. Newman L, Rowley J, Hoorn S et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12),e0143304.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Syphilis. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Syphilis/Pages/Annual-epidemiological-report.aspx> (acedido em 20/02/2017).
7. Kane M, Bloch E, Bruhn R. Demographic Determinants of Syphilis Seroprevalence Among U.S. Blood Donors, 2011–2012. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:63.
8. Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2016. Lisboa: IPST; 2017.
9. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015, Volume I. Lisboa: DGS; 2016.

### 5.3. Vírus da imunodeficiência humana

Coordenação: Helena Cortes Martins e Elizabeth Pádua

Colaboração: Laura Almeida, João Santos, Teresa Lourenço, Carla Rio, Catarina Almeida e Ivone Água-Doce

#### Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). De acordo com os dados do Observatório de Saúde Global da Organização Mundial de Saúde, em 2015 existiam 36,7 milhões de pessoas infetadas no mundo e, desde o início da epidemia, estimou-se terem ocorrido 35 milhões de mortes.<sup>1</sup> Nos países desenvolvidos, o aumento da eficácia do tratamento alterou o padrão de evolução clínica da infeção, passando a ser considerada uma doença crónica.<sup>2</sup> Contudo, a infeção por VIH e a SIDA continuam a ser um problema de saúde pública, com maior impacto no continente africano, no qual a prevenção e o acesso ao tratamento são limitados.<sup>1,2,3</sup>

Os dois tipos de vírus causadores de SIDA - VIH1 e VIH2 - foram classificados como pertencendo à família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae* e género *Lentivirus*. As partículas virais possuem um invólucro onde se encontram ancoradas glicoproteínas específicas, cuja deteção está na base da maioria dos ensaios usados no diagnóstico.<sup>4,5,6</sup> O genoma do vírus é formado por duas cadeias de ARN associadas a enzimas virais essenciais no ciclo replicativo, entre as quais se pode destacar a transcriptase reversa e a protease, por serem os alvos terapêuticos mais usados no tratamento da infeção.<sup>3,7</sup>

A transmissão do VIH depende das taxas de replicação e infecciosidade inerente ao tipo de vírus em causa, à sua concentração, bem como à frequência e tipo de exposição. A natureza e os níveis de suscetibilidade celular, as condições imunológicas e clínicas do indivíduo e as infeções oportunistas são fatores que podem influenciar a progressão para doença.<sup>7,8</sup> As principais formas de transmissão do VIH são a via sexual e sanguínea. Na ausência de medidas de prevenção, a taxa de transmissão da mãe infetada ao filho pode variar entre 20 a 45%, podendo ocorrer durante a gravidez, no parto, ou ainda, durante a amamentação.<sup>8</sup>

No processo de infeção, o alvo principal do VIH são as células T CD4+ que possuem papel crucial no sistema imunitário.<sup>7,9,10</sup> Na fase aguda da infeção, com duração de 4 a 8 semanas, podem ser observados sintomas semelhantes a uma mononucleose infecciosa ou gripe em cerca de 50% dos casos. Posteriormente, a resposta imunitária celular e a síntese de anticorpos contra o VIH conduzem a uma redução da carga vírica em circulação, sendo esta fase crónica da infeção caracterizada por latência clínica.<sup>6,7,11</sup> No entanto, durante este período existe uma replicação persistente do VIH nos gânglios linfáticos e uma contínua degradação das condições imunológicas no indivíduo.<sup>7</sup> A fase de SIDA é caracterizada essencialmente pelo aumento exponencial da replicação viral e por uma diminuição dos níveis de linfócitos T CD4+ para valores abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>4,5,11</sup> O enfraquecimento do sistema imunitário favorece o aparecimento de infeções oportunistas que, nos indivíduos mais debilitados, podem conduzir à morte.<sup>6,7</sup>

Atualmente, os regimes terapêuticos de elevada eficácia compreendem uma combinação de antirretrovirais de diferentes classes, que atuam nas várias fases do ciclo replicativo do VIH.<sup>3,12</sup> Porém, continua a ser crucial o desenvolvimento de fármacos que possam alcançar e destruir os reservatórios de vírus, e assim permitir a cura pela eliminação do vírus do organismo.<sup>3,13</sup>

O diagnóstico precoce dos novos casos de infeção por VIH, para além dos benefícios evidentes para a saúde individual, pode constituir uma estratégia de prevenção, por diminuir o risco de disseminação de VIH na comunidade.<sup>10,11,14</sup> Três a seis semanas é o tempo que medeia entre a infeção por VIH e o aparecimento dos anticorpos específicos em circulação no plasma ou soro humano. Estes anticorpos para VIH permanecem durante toda a vida e a sua deteção constitui a forma mais frequente de diagnóstico da infeção no adulto.<sup>11</sup>

Em Portugal, até 31 de Dezembro de 2015, foram diagnosticados 54297 casos de infeção por VIH<sup>15</sup> e a incidência é, desde há longa data, a mais elevada da Europa Ocidental.<sup>16</sup> A epidemia por VIH em Portugal está classificada como concentrada, categoria na qual as prevalências mais elevadas se encontram nas populações em maior risco para a infeção, nomeadamente, utilizadores de drogas injetadas (UDI), homens que têm relações sexuais com outros homens (HSH) e trabalhadores do sexo.<sup>17</sup> Ao longo dos 30 anos de epidemia nacional verificaram-se alterações no padrão epidemiológico. Assim, no decorrer da década de 90 registou-se uma elevada incidência em UDI, tendência entretanto revertida. Atualmente, verifica-se um predomínio de casos de transmissão sexual, maioritariamente heterossexual, contudo, nos anos mais recentes observou-se um aumento da incidência em HSH.<sup>15</sup>

A informação relativa à prevalência da infeção por VIH no país é escassa e as estimativas existentes apontam valores muito diversos. A OMS estimou que em 2011 viviam em Portugal 48000 (37000–62000) pessoas com infeção por VIH<sup>18</sup>. Posteriormente, o *Global Burden of Disease Study*<sup>19</sup> estimou 115250 (32310–263860) de infetados, número este substancialmente mais elevado. Em 2014, de acordo com a estimativa obtida num estudo nacional recente, existiriam no país 44176 (43175–45154) indivíduos infetados por VIH, o que corresponderia a uma prevalência de 0,43%.<sup>20</sup> O mesmo estudo referiu ainda que 4298 (3508-5274) das infeções não estariam diagnosticadas, valor que corresponde a uma prevalência de 0,04% (0,03%-0,05%).<sup>20</sup>

De forma a acelerar a resposta à epidemia VIH, a ONUSIDA definiu uma estratégia designada “90-90-90”, a que Portugal aderiu, e que ambiciona atingir em 2020 as seguintes metas: 90% das pessoas infetadas estejam diagnosticadas; 90% das pessoas diagnosticadas estejam sob terapêutica antirretroviral e 90% destas tenham virémia suprimida.<sup>21</sup>

A possibilidade de conhecer a prevalência nacional do VIH através de um estudo serológico, com uma amostra de representatividade nacional, surge associada ao ISN 2015-2016. No entanto, os critérios de seleção de participantes definidos para o referido inquérito excluíram da amostra recrutada os indivíduos que indicaram ser portadores de doença causadora de imunodeficiência. Assim, o presente estudo teve como objetivo específico estimar a prevalência de VIH na população residente em território nacional, com idade igual ou su-

perior a 18 anos, e que desconhece ter doença causadora de imunodeficiência, bem como, analisar a distribuição dessa prevalência por grupo etário, sexo e região geográfica (NUTS II).

## Metodologia laboratorial

A identificação dos casos de infeção por VIH foi efetuada através da pesquisa de anticorpos específicos, usando o imunoensaio *ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo (Abbott Diagnostics)*. Este ensaio deteta simultaneamente anticorpos para VIH1 e VIH2 e antígeno p24, e tem por base o método de quimioluminescência utilizando micropartículas (CMIA). Os testes foram realizados, seguindo as instruções do fabricante, em aparelho automatizado denominado *Architect i1000SR* e a interpretação de resultados efetuada de acordo com os critérios descritos no procedimento de ensaio.

Em situações de baixa prevalência o valor preditivo dos resultados positivos é baixo, pelo que todas as amostras positivas foram submetidas a confirmação. O teste confirmatório utilizado, *Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay (BIO-RAD)* tem por base o método de imunocromatografia dupla e permite a pesquisa individualizada de anticorpos específicos para diferentes antígenos de VIH1 e VIH2, o que possibilita a diferenciação do tipo de VIH. O resultado obtido neste ensaio foi considerado como sendo o resultado final da amostra.

Assim, para efeitos do presente estudo, foram considerados casos de infeção por VIH os indivíduos em cujas amostras foram obtidos resultados positivos no teste inicial de pesquisa de anticorpos para VIH e resultados positivos no teste confirmatório.

## Resultados

Dos 2582 indivíduos estudados pela pesquisa de anticorpos para VIH, apenas 4 apresentaram resultado positivo, com anticorpos específicos para o VIH1 (**Tabela 5.3.1**). Assim, no presente estudo, a seroprevalência para o VIH foi de 0,1% (IC95%: 0,0 a 0,5) determinada para a população residente no continente e ilhas e que desconhece ser portadora de doença causadora de imunodeficiência à data da recolha dos dados.

**Tabela 5.3.1.** Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para VIH

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	2578	99,9	[99,5; 100,0]
Positivo	4	0,1	[0,0; 0,5]
Total	2582		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A análise da distribuição dos resultados positivos, por sexo, revelou que a prevalência da infeção por VIH (na população que desconhece a ser portadora de doença causadora imunodeficiência) para o sexo masculino foi de 0,1% (IC95%: 0,0% a 0,2%) e para o sexo feminino de 0,2% (IC95%: 0,0% a 1,1%) (Tabela 5.3.2). Nos homens, verificou-se que os casos seropositivos se encontram distribuídos pelos grupos etários dos 26 aos 45 anos e em maiores de 56 anos, e que o único caso de uma mulher seropositiva foi identificado no grupo etário dos 46 aos 55 anos. (Tabela 5.3.2).

A prevalência de VIH estimada para as diferentes regiões (NUTS II) nas quais foram identificados casos de infeção variou entre 0,2% e 0,6%, observando-se a presença de casos na região Norte (0,2%; IC95%: 0,0 a 1,6), na região do Algarve (0,3%; IC95%: 0,0 a 1,9), e na RA Açores (0,6%; IC95%: 0,1 a 2,2). A distribuição dos indivíduos com resultados positivos por região NUTS II é apresentada na Tabela 5.3.3..

**Tabela 5.3.2.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VIH por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo								Total			
	Masculino				Feminino							
	Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos		
N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	
18 - 25	205	0	0,0	[0,0; 1,8]	258	0	0,0	[0,0; 1,4]	463	0	0,0	[0,0; 0,8]
26 - 35	214	1	0,2	[0,0; 1,1]	282	0	0,0	[0,0; 1,3]	496	1	0,1	[0,0; 0,6]
36 - 45	244	1	0,1	[0,0; 0,4]	283	0	0,0	[0,0; 1,3]	527	1	0,0	[0,0; 0,2]
46 - 55	233	0	0,0	[0,0; 1,6]	293	1	0,9	[0,1; 6,0]	526	1	0,5	[0,1; 3,2]
56 +	279	1	0,0	[0,0; 0,3]	291	0	0,0	[0,0; 1,3]	570	1	0,0	[0,0; 0,1]
Total	1175	3	0,1	[0,0; 0,2]	1407	1	0,2	[0,0; 1,1]	2582	4	0,1	[0,0; 0,5]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

**Tabela 5.3.3.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VIH por NUTS II

	Estudados	Casos positivos		
	N	n	%	IC95%
Norte	399	1	0,2	[0,0; 1,6]
Centro	355	0	0,0	[0,0; 1,0]
Lisboa	415	0	0,0	[0,0; 0,9]
Alentejo	354	0	0,0	[0,0; 1,0]
Algarve	363	1	0,3	[0,0; 1,9]
RA Madeira	281	0	0,0	[0,0; 1,3]
RA Açores	415	2	0,6	[0,1; 2,2]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

## Discussão

No âmbito do presente estudo, integrado no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016, que incluiu, pela primeira vez, a determinação da prevalência de infeções sexualmente transmissíveis, foi estimada uma prevalência de 0,1% (IC95%: 0,0 a 0,5) para o VIH, em indivíduos que desconheciam ser portadores de doença causadora de imunodeficiência.

É reconhecido que a infeção por VIH em Portugal afeta maioritariamente os grupos populacionais com comportamentos de risco, informação que provém dos estudos epidemiológicos que têm sido realizados sobretudo em utilizadores de drogas injetadas, reclusos, HSH e trabalhadores do sexo, para os quais são descritos valores de prevalências da infeção entre 5,0% e 25,0%.<sup>22-25</sup> No que respeita à prevalência de VIH na população residente no país, os valores conhecidos variam entre 0,4% a 1,1% e derivam de estimativas recentes obtidas por aplicação de programas de modelação matemática que utilizam a informação proveniente da vigilância epidemiológica nacional.<sup>18-20</sup> O valor de seroprevalência para VIH obtido no presente estudo foi inferior a qualquer uma destas estimativas, o que seria de esperar uma vez que foram excluídos de participarem no estudo os indivíduos com doença causadora de imunodeficiência, devido à aplicação dos critérios previamente estabelecidos para o ISN 2015-2016.

A prevalência estimada no presente estudo poderá assim corresponder à verificada em indivíduos que desconhecem o seu *serostatus* relativamente à infeção por VIH. Um *proxy* da população saudável é encontrado nos dadores de sangue, pelo que a informação sobre a prevalência da infeção por VIH neste grupo é considerada relevante para a vigilância epidemiológica desta infeção. Assim, o valor determinado para a prevalência de VIH nos dadores de sangue de primeira vez, com dádivas em Portugal, em 2015, calculada a partir da informação disponibilizada no relatório anual do Sistema Português de Hemovigilância<sup>26</sup>, foi de 0,02%, cinco vezes inferior ao obtido no presente estudo. Ainda, no estudo de Diniz *et al.*<sup>20</sup> foi estimado existirem no país 4298 infeções não diagnosticadas, número do qual decorre uma prevalência de 0,04% (0,03%-0,05%), valor também inferior ao agora determinado. As diferenças destas prevalências em relação à encontrada no presente estudo poderão ser explicadas, por um lado, pelos critérios de seleção aplicados aos dadores que levarão, forçosamente, à exclusão dos indivíduos que tenham incorrido em comportamentos de risco e, por outro lado, à diferença das metodologias utilizadas nos estudos. Contudo, os valores apresentados nessas estimativas estão incluídos dentro do intervalo de confiança dos resultados do presente estudo (0,0%-0,5%), pelo que a prevalência de infeção por VIH em indivíduos que desconhecem ser portadores de doença causadora de imunodeficiência, agora obtida, se apresenta consistente com os resultados anteriormente descritos.

O *ratio* por género do número de casos positivos encontrado em homens (H) e mulheres (M) (H/M=3,0) foi semelhante ao descrito na informação epidemiológica nacional, para o total de casos notificados (H/M=2,6).<sup>15</sup> Contudo, devido ao reduzido número de casos de infeção encontrados, os valores das prevalências por sexo e região NUTS II deverão ser interpretadas com prudência. Ainda, a não existência de qualquer estimativa prévia com análise por sexo ou região de residência impede a discussão destes resultados.

Os estudos com recolha de amostras biológicas para determinação da prevalência de VIH na população em geral são essencialmente recomendados para epidemias generalizadas<sup>17</sup>, categoria em que Portugal não se enquadra. Contudo, a possibilidade de utilizar a logística implementada para o estudo ISN 2015-2016, acedendo a uma amostra populacional com representatividade nacional, apresentou-se como uma excelente oportunidade de contribuir para melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia da infeção por VIH na população portuguesa.

Os dados referentes à prevalência das infeções por VIH não diagnosticadas são essenciais para a monitorização da primeira meta da estratégia 90-90-90, definida pela ONUSIDA.<sup>21</sup> Assim, espera-se que os resultados obtidos contribuam para melhorar o conhecimento referente à fração não diagnosticada da epidemia por VIH na população residente em Portugal, possam ajudar a definir estratégias para aumentar o diagnóstico precoce da infeção, o que contribuirá para a redução da transmissão do VIH e possibilitará o cumprimento das metas com as quais o País se comprometeu.

## Referências:

1. Global Health Observatory (GHO) data: HIV/AIDS 2015. Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/en/> (acedido em 02/02/2016).
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
3. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a007161.
4. Turner B, Summers M. Structural biology of HIV. *J Mol Biol*. 1999 Jan 8;285(1):1-32.
5. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005 Dec;34(4):233-44.
6. Arya S, Lal P, Singh P, Kumar A. Recent advances in diagnosis of HIV and future prospects. *Indian Journal of Biotechnology*. 2015;14(1):9-18.
7. Levy J. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*. 2009 Jan 14;23(2):147-60.
8. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Medicine and Society Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic — How Are We Doing? *N Engl J Med*. 2015;373:2281-87.
9. Cohen GB, Rangan VS, Chen BK, Smith S, Baltimore D. The Human Thioesterase II Protein Binds to a Site on HIV-1 Nef Critical for CD4 Down-regulation. *J Biol Chem*. 2000 Jul 28;275(30):23097-105.
10. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:657-700.
11. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(5):712-8.
12. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral Res*. 2013 Apr;98(1):93-120.
13. Cheng L, Su L, Zhang L. Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):269-279.
14. Hull MW e Montaner J. HIV treatment as prevention: the key to an AIDS-free generation. *J Food Drug Anal*. 2013 December;21(4):S95-S101.
15. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP. Infeção por VIH/SIDA em Portugal: Situação a 31 de Dezembro de 2015. Doc.147. Lisboa: INSA; 2016.

16. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2016.
17. World Health Organization. WHO/UNAIDS Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic. WHO; 2013.
18. World Health Organization. Regional Office for Europe. Key facts on HIV epidemic in Portugal and progress in 2011. Geneva: WHO; 2012.
19. GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*. 2016 Aug;3(8):e361-87.
20. Diniz A, Loff J, Cortes Martins H. Knowing the epidemic is the best way to define diagnosis and treatment strategies to reach the 90-90-90 goals: the experience of Portugal using ECDC modelling tool. *Journal of the International AIDS Society*. 2016;19(Suppl 7):92-93.
21. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014
22. Dias S, Gama A, Pingarilho M, Simões D, Mendão L. Health Services Use and HIV Prevalence Among Migrant and National Female Sex Workers in Portugal: Are We Providing the Services Needed? *AIDS Behav*. 2016 Jul 30.
23. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Relatório Anual 2015 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências. Lisboa: SICAD; 2016.
24. Barros H, Ramos E, Lucas R. A survey of HIV and HCV among female prison inmates in Portugal. *Cent Eur J Public Health*. 2008 Sep;16(3):116-20.
25. Carvalho C, Fuertes R, Lucas R, Martins A, Campos MJ, Mendão L et al. HIV testing among Portuguese men who have sex with men - results from the European MSM Internet Survey (EMIS). *HIV Med*. 2013 Oct;14 Suppl 3:15-8.
26. Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2015. Lisboa: IPST; 2016.



## 5.4. Vírus da hepatite C

Coordenação: Elizabeth Pádua e Helena Cortes Martins

Colaboradores: Laura Almeida, Carla Manita, Maria Paula E. Santo e Teresa Lourenço

### Introdução

Para a população mundial de 2015, a OMS estimou existirem 71 milhões de pessoas com infeção crónica por VHC, das quais, 400 mil morreram nesse ano devido a complicações relacionadas com a progressão da doença.<sup>1</sup> Nas últimas décadas, a elevada taxa de morbilidade da infeção tornou-se num problema global e crescente, a nível económico, social e de saúde pública.<sup>2,3,4</sup>

O vírus da hepatite C apresenta um especial tropismo para infetar os hepatócitos. Desde a sua descoberta em 1989,<sup>5</sup> esta infeção tem sido reconhecida como uma das principais causas de doença hepática no Homem.<sup>6</sup> O VHC pertence à família *Flaviviridae* e encontra-se classificado no género *Hepacivirus*.<sup>7</sup> Possui genoma de ARN contendo invólucro lipídico onde se localizam glicoproteínas com elevada variabilidade genética que pode permitir a evasão do vírus ao sistema imunitário, facilitando o desenvolvimento da infeção crónica.<sup>6-8</sup>

Antes de 1990, a transmissão do VHC ocorria sobretudo por transfusões sanguíneas.<sup>9</sup> No entanto, a partir de 1992, o rastreio obrigatório de anticorpos para o VHC no sangue, realizado na maioria dos países desenvolvidos, reduziu drasticamente esta forma de transmissão,<sup>10</sup> estimando-se que presentemente, cerca de 90% dos novos casos diagnosticados se deva à partilha de material contaminado no consumo de drogas endovenosas e inaladas. Adicionalmente, estimou-se também que 0,2 a 10% dos casos diagnosticados resultam de exposição accidental ao vírus, nomeadamente nos cuidados de saúde, e em cerca de 5% dos casos, a transmissão do VHC ocorre por via vertical.<sup>9-11</sup> Embora com uma taxa relativamente baixa, a transmissão do VHC também pode ocorrer por via sexual, por tatuagens ou acupuntura.<sup>9,10</sup>

A infeção aguda por VHC, geralmente assintomática, pode ser resolvida espontaneamente em 20% a 30% dos infetados ou progredir para uma infeção crónica em 70% a 80% dos casos. Os doentes crónicos podem desenvolver fibrose hepática e a doença evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular.<sup>12,13</sup> O facto da infeção aguda não apresentar sintomatologia dificulta o diagnóstico numa fase precoce da doença, retardando o início do tratamento. Em Portugal, estimou-se que apenas 30% dos casos de infeção por VHC se encontrem diagnosticados no país.<sup>14</sup> Anualmente, estima-se que 900 a 1200 doentes crónicos morrem devido a complicações clínicas decorrentes da hepatite C.<sup>15</sup>

A prevalência do VHC em utilizadores de drogas injetadas é elevada e pode variar entre 40 a 80%, sendo o grupo populacional mais afetado pela hepatite C.<sup>16-18</sup> A seroprevalência do VHC na população em geral foi estimada em dois estudos portugueses. Um primeiro estudo publicado há perto de duas décadas, em que

se estimou uma prevalência de 1,5% para a população portuguesa, e um segundo estudo, mais recente, em que se descreveu uma seroprevalência de 0,54% para a população residente em Portugal continental.<sup>19,20</sup>

O consumo de álcool, a obesidade, a diabetes, a coinfeção com o VIH ou com o VHB são considerados importantes cofatores para a progressão da hepatite C.<sup>21</sup> A infeção por VHC pode causar danos extra-hepáticos envolvendo o sistema urinário, respiratório, nervoso, endócrino, ocular, muscular e cardiovascular.<sup>22</sup>

Atualmente, embora não exista uma vacina eficaz para o VHC, a administração dos novos antivirais de ação direta (AAC) contra o VHC em regimes terapêuticos livres de interferão apresentam taxas de resposta virológica sustentada de 95%.<sup>23</sup> Com esta elevada taxa de cura, a OMS em 2016 propõe a eliminação das hepatites virais como ameaça à saúde pública global, estabelecendo como meta específica para a hepatite C, uma redução na incidência em 90% e na mortalidade em 65% até 2030, recomendando aos estados-membros a definição de estratégias nacionais para o cumprimento destes objetivos.<sup>24</sup>

O ISN 2015-2016 constituiu uma oportunidade de estudar a seroprevalência de agentes infecciosos, entre os quais o VHC, numa amostra de representatividade nacional. Contudo, devido aos critérios de seleção dos participantes no ISN 2015-2016, não foram incluídos na amostra estudada os indivíduos que indicaram ter doença hepática crónica. Assim, o presente estudo teve como objetivo específico estimar a prevalência de seropositividade para VHC na população residente em território nacional, com idade igual ou superior a 18 anos e que desconhece ter doença hepática crónica, bem como analisar a distribuição dessa prevalência por grupo etário, sexo e região geográfica (NUTS II).

## Metodologia laboratorial

Os anticorpos contra o VHC podem ser pesquisados no plasma ou soro humano, cerca de seis a oito semanas após a infeção, permanecendo durante toda a vida no indivíduo imunocompetente.<sup>26</sup> Embora a deteção de anticorpos para VHC não permita diferenciar uma infeção crónica de uma infeção resolvida, representa um importante marcador de exposição ao vírus no passado. A deteção de anticorpos é realizada por imunoensaios que possuem elevada especificidade e sensibilidade, são fáceis de automatizar, de aplicação preferencial a estudos de larga escala, particularmente nos inquéritos serológicos de âmbito nacional em que são analisadas um elevado número de amostras.

De forma a determinar a proporção de indivíduos com anticorpos para o VHC foi efetuada a pesquisa de anticorpos totais (IgM e IgG) através do imunoensaio *ARCHITECT Anti-HCVTM (Abbott Diagnostics)* que tem por base o método de quimioluminescência utilizando micropartículas (CMIA). Os testes foram realizados em aparelho automatizado denominado *Architect i1000SR*, seguindo as instruções do fabricante e a interpretação de resultados efetuada de acordo com os critérios descritos no procedimento de ensaio. As amostras com leitura de teste inferior ou igual a 1,0 foram consideradas negativas e as amostras de leitura superior a 3,0 foram consideradas positivas.

Todas as amostras com leitura entre 1,0 e 3,0, valores que correspondem a baixa reatividade,<sup>26</sup> foram submetidas a um teste adicional para confirmação de resultados. Esta confirmação foi realizada através de um imunoenensaio em linha, designado por *recomLine*<sup>®</sup> *HCV IgG*, *MiKrogen GmbH*, que utiliza vários antígenos recombinantes de VHC, permitindo a identificação, de forma individualizada, dos diferentes anticorpos específicos na amostra. O resultado obtido neste ensaio foi considerado como sendo o resultado final destas amostras.

Assim, para efeitos do presente estudo foram considerados casos positivos para VHC, as amostras com resultado positivo no teste de pesquisa de anticorpos, com valor de leitura superior a 3,0, bem como, as amostras com resultado positivo no teste confirmatório.

## Resultados

Dos 2582 indivíduos estudados pela pesquisa de anticorpos para VHC, 11 apresentaram resultado positivo e 2570 apresentaram um resultado negativo. Apenas 1 indivíduo apresentou um resultado indeterminado para anticorpos para VHC (Tabela 5.4.1). A seroprevalência para o VHC foi de 0,3% (IC95%: 0,1 a 0,6) ponderada para a população residente no continente e ilhas.

**Tabela 5.4.1.** Distribuição dos indivíduos segundo os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos para VHC

Resultado	n	%	IC95%
Negativo	2570	99,7	[99,4; 99,9]
Indeterminado	1	0,0	[0,0; 0,0]
Positivo	11	0,3	[0,1; 0,6]
Total	2582		

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

A análise dos resultados obtidos por sexo revelou uma prevalência de anticorpos para o VHC de 0,2% (IC95%: 0,1 a 0,7) para os homens e de 0,3% (IC95%: 0,1 a 0,9) para as mulheres (Tabela 5.4.2). Para ambos os géneros, verificou-se que os casos positivos ocorreram em indivíduos com idade igual ou superior a 26 anos, não se identificando nenhum caso positivo nos indivíduos com idade superior a 55 anos. As prevalências estimadas para os diferentes grupos etários e por sexo encontram-se descritas na Tabela 5.4.2.

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VHC por NUTS II encontra-se apresentada na Tabela 5.4.3. A prevalência de anticorpos para VHC estimada para as diferentes regiões variou entre 0,0% e 1,2%, observando-se casos na região Centro (0,4%; IC95%: 0,1 a 1,7), na região de Lisboa (0,4%; IC95%: 0,1 a 1,7), no Alentejo (0,3%; IC95%: 0,0 a 2,3), no Algarve (0,3%; IC95%: 0,0 a 1,9) e na RA Açores (1,2%; IC95%: 0,5 a 2,8).

**Tabela 5.4.2.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VHC por grupo etário e sexo

Grupo etário (anos)	Sexo								Total			
	Masculino				Feminino							
	Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos			Estudados	Casos positivos		
N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	N	n	%	IC95%	
18 - 25	205	0	0,0	[0,0; 1,8]	258	0	0,0	[0,0; 1,4]	463	0	0,0	[0,0; 0,8]
26 - 35	214	3	0,3	[0,1; 1,1]	282	1	0,1	[0,0; 0,5]	496	4	0,2	[0,1; 0,5]
36 - 45	244	3	1,0	[0,2; 4,0]	283	2	0,6	[0,1; 3,2]	527	5	0,8	[0,3; 2,3]
46 - 55	233	0	0,0	[0,0; 1,6]	293	2	1,1	[0,3; 4,5]	526	2	0,6	[0,1; 2,4]
56 +	279	0	0,0	[0,0; 1,3]	291	0	0,0	[0,0; 1,3]	570	0	0,0	[0,0; 0,6]
Total	1175	6	0,2	[0,1; 0,7]	1407	5	0,3	[0,1; 0,9]	2582	11	0,3	[0,1; 0,6]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

**Tabela 5.4.3.** Distribuição dos indivíduos com resultado positivo de anticorpos para VHC por NUTS II

	Estudados	Casos positivos		
	N	n	%	IC95%
Norte	399	0	0,0	[0,0; 0,9]
Centro	355	2	0,4	[0,1; 1,7]
Lisboa	415	2	0,4	[0,1; 1,7]
Alentejo	354	1	0,3	[0,0; 2,3]
Algarve	363	1	0,3	[0,0; 1,9]
RA Madeira	281	0	0,0	[0,0; 1,3]
RA Açores	415	5	1,2	[0,5; 2,8]

Percentagens ponderadas para a população residente em Portugal em 2015.

## Discussão

Neste estudo epidemiológico, a prevalência de indivíduos seropositivos para VHC foi de 0,3% (IC95%: 0,1 a 0,6), estimada para a população adulta residente em todo o território nacional e que desconhece ter doença hepática. Verificou-se ainda que os valores da prevalência obtidos foram semelhantes para ambos os sexos.

Em Portugal, foram desenvolvidos apenas dois estudos de âmbito nacional, para estimar a prevalência do VHC. Num primeiro estudo, conduzido há quase duas décadas, em que se atendeu a dados de prevalência de VHC em doadores de sangue, em utilizadores de drogas injetadas e ao número de casos notificados, foi estimada uma seroprevalência de aproximadamente 1,5% para a população portuguesa.<sup>19</sup> Contudo, este estudo foi realizado com dados recolhidos nos anos 90 do século passado, pouco tempo após a disponibilização dos testes de diagnóstico e implementação do rastreio obrigatório para o VHC nas dádivas de sangue, o que conduziu ao

aumento de novos diagnósticos da infeção. Mais recentemente, numa amostra de indivíduos residentes no continente, recrutados entre 2012 e 2014, através das listagens de inscritos nos centros de saúde, foi descrita uma seroprevalência de 0,54% (IC95%: 0,2 a 0,9) para o VHC<sup>20</sup>, no entanto, tendo em conta os intervalos de confiança obtidos, os resultados apresentados estão de acordo com a seroprevalência estimada no presente estudo.

Reconhece-se que a exclusão de indivíduos com doença hepática, por aplicação dos critérios previamente estabelecidos para o ISN 2015-2016, tenha tido eventual impacto nos resultados obtidos. Assim, a prevalência estimada no presente estudo poderá corresponder à verificada em indivíduos que desconhecem a sua situação relativamente à infeção por VHC. Os dadores de sangue são, teoricamente, um *proxy* da população saudável e sem comportamentos de risco para agentes transmissíveis pelo sangue. Nos últimos 3 anos, de acordo com os dados do Sistema Português de Hemovigilância, a prevalência de VHC nos dadores foi de 0,01%<sup>27</sup>, valor inferior ao estimado no presente estudo. A diferença encontrada pode ser explicada pelo facto da triagem de potenciais dadores aplicar critérios que excluem não só indivíduos com suspeita de doença, mas também indivíduos com comportamentos de risco para aquisição destas infeções, que não foram excluídos do presente estudo.

Embora a deteção de anticorpos para VHC não permita diferenciar uma infeção crónica de uma infeção resolvida, representa um importante marcador de exposição ao vírus no passado. De uma forma global, os resultados obtidos revelaram uma baixa prevalência do VHC na população nacional com as características da população estudada, comparativamente à elevada prevalência observada em populações com comportamentos de risco para aquisição da infeção, nomeadamente utilizadores de drogas injetadas ou inaladas.<sup>16-18</sup>

O estudo representa um contributo para melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia da infeção por VHC em Portugal, informação essencial para o delineamento de estratégias nacionais para eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, tal como preconizado nas metas estabelecidas pela OMS.

## Referências:

- World Health Organization. Global hepatitis report 2017. WHO Press, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (acedido em 20/09/2017).
- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Update version 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362924/> (acedido em 10/01/2017).
- Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: A financial reality or an obstacle to elimination? *J Hepatol.* 2017 Feb;66(2):270-72.
- Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes.* 2016 Feb 3;9:62.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244:359-62.
- Kim C, Chang K. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Mar;19(1):17-25.
- Kalinina OV, Dmitriev AV. Structural and Functional Genome Organization and Life Cycle of Hepatitis C Virus. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2015; Vol. 30, No. 2, pp. 64-70.
- Ashfaq U, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Viol J.* 2011 Apr;8:161.
- Pybus OG, Markov PV, Wu A, Tatem AJ. Investigating the endemic transmission of the hepatitis C virus. *Int J Parasitol.* 2007 Jul;37(8-9):839-49.
- Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 2012;(12 Suppl 2):S2.
- Tovo P, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1382-92.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;(29 Suppl 1):74-8.
- Martinello M, Matthews GV. Enhancing the detection and management of acute hepatitis C virus infection. *Int J Drug Policy.* 2015 Oct;26(10):899-910.
- Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa (ICS-UCP). O Consenso Estratégico para a Gestão Integrada da Hepatite C em Portugal. UCP; 2014. Disponível em: <http://consensohepatitec.pt/o-consenso/> (acedido em 20/09/2017).
- Leite R. Consensus for the integrated management of hepatitis C in Portugal. *BMC Infect Dis.* 2014;(14 Suppl 6):S9.
- European Monitoring Centre for Drug Addiction. Hepatitis C among Drug Users in Europe: epidemiology, treatment and prevention, EMCDDA Insights 23. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/hepatitis-c-among-drug-users-in-europe> (acedido em 10/01/2017).
- Silva T, Martins HC, Coutinho R, Leitão E, Silva R, Pádua E. Molecular characterization of Hepatitis C Virus for determination of subtypes and detection of resistance mutations to protease inhibitors in a group of intravenous drug users co-infected with HIV. *J Med Virol.* 2015;87:1549-57.
- Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, et al. Hepatitis C in a Mobile Low-Threshold Methadone Program. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;29(6):657-62.
- Marinho R, Moura M, Gíria J, Ferrinho P. Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Sep;16(9):1076-7.
- Carvalhana SC, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez Pinho H. Hepatitis B and C prevalence in Portugal: Disparity between the general populations and high-risk groups. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;28(6):640-4.

21. Matsuura K, and Tanaka Y. Host Genetic Variants Influencing the Clinical Course of Hepatitis C Virus Infection. *J Med Virol*. 2016 Feb;88(2):185–9.
22. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016 May;10(3):415-23.
23. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016 Jan;(36 Suppl S1):47-57.
24. World Health Organization. Global Health Sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. WHO; 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (acedido em 20/09/2017).
25. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni LP. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*. 2015 Nov 12;4(4): 323-42.
26. Berger A, Rabenau H, Allwinn R, Doerr HW. Evaluation of the new ARCHITECT anti-HCV screening test under routine laboratory conditions. *J Clin Virol*. 2008;43(2):158-61.
27. Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2016. Lisboa: IPST; 2017.



# CONCLUSÕES



## 6. CONCLUSÕES

O desenvolvimento do presente estudo foi integrado no Inquérito Serológico Nacional 2015-2016, que pela primeira vez, para além das infeções evitáveis por vacinação incluiu o estudo de infeções sexualmente transmissíveis (IST), tais como, a infeção por *Chlamydia trachomatis*, a sífilis, a infeção por VIH e a hepatite C. A hepatite B, também de transmissão sexual, foi estudada no âmbito do ISN 2015-2016 por estar abrangida pelo Programa Nacional de Vacinação.

A avaliação dos resultados obtidos permitiu elaborar as seguintes conclusões:

### *Chlamydia trachomatis*

A percentagem de casos positivos para *C. trachomatis* ponderada para a população portuguesa foi de 2,7% (IC95%: 1,6 a 4,5) e está em consonância com as estimativas europeias de prevalência para a faixa etária avaliada neste estudo (18 a 35 anos).

### *Treponema pallidum* (sífilis)

A seroprevalência para *T. pallidum* ponderada para a população portuguesa foi de 2,4% (IC95%: 1,6 a 3,5).

A percentagem de indivíduos com anticorpos variou entre 0,1% (18-25 anos) e 4,2% (mais de 56 anos) que se justifica pela permanência para o resto da vida dos anticorpos treponémicos, após um episódio de sífilis inicial. A seroprevalência observada na população acima dos 56 anos de idade é expectável dada a elevada incidência da sífilis em Portugal nas décadas de 60 e 70 do século passado.

### Vírus da imunodeficiência humana

A seroprevalência para o VIH ponderada para a população portuguesa foi de 0,1% (IC95%: 0,0 a 0,5), valor inferior a qualquer uma das estimativas conhecidas. Contudo, tendo em conta que, por aplicação dos critérios previamente estabelecidos para o ISN 2015-2016, foram excluídos do estudo os indivíduos com doença causadora de imunodeficiência, o valor obtido não deverá refletir a prevalência na população residente em Portugal mas ser uma aproximação à prevalência de infeções não diagnosticadas no país.

### Vírus da hepatite C

A seroprevalência para o VHC ponderada para a população portuguesa foi de 0,3% (IC95%: 0,1 a 0,6), valor semelhante à estimativa mais recente. Porém, a exclusão de indivíduos com doença hepática crónica, um dos critérios de seleção da população estudada no ISN 2015-2016, poderá indicar que o valor estimado no presente estudo, seja uma aproximação à seroprevalência de VHC não diagnosticada em Portugal.

Tal como previsto na operacionalização do estudo, e atendendo à opção registada pelo participante na folha do consentimento informado, foram comunicados os resultados positivos obtidos no estudo de prevalência das IST estudadas.

Na ausência de dados da prevalência nacional das diversas IST, uma vez que não têm sido realizados em Portugal estudos que envolvam amostras de base populacional, a possibilidade de utilizar a logística implementada para o ISN 2015-2016, constituiu uma excelente oportunidade para melhorar o conhecimento sobre algumas destas infeções.

# ANEXOS

## **ANEXO I** Documentação para recrutamento dos participantes

- Declaração de consentimento informado e folha Informativa aos participantes
- 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 *Chlamydia trachomatis* por grupo etário e NUTS II
- Tabela 2. Distribuição da amostra planeada e estudada para *Treponema pallidum*, VIH e VHC por grupo etário 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 do participante do estudo) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 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. Foi-me dada a opção de participar apenas no estudo dos agentes incluídos no PNV, e/ou também, no estudo de outros agentes infecciosos de impacto em Saúde Pública, e fui questionado se pretendia ser contactado pelo médico que prescreveu as análises no caso de serem obtidos resultados relevantes para o meu estado de saúde, tendo concordado com o procedimento previsto para o efeito, do modo e por quem serei informado. **Mais, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a minha participação no estudo, sem que tal cause prejuízo na assistência que me é prestada.**

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

Nestas circunstâncias, **decido livremente participar neste estudo** e por isso confirmo a minha vontade, assinalando as opções de participação por mim pretendidas, e que se encontram apresentadas nesta declaração de consentimento informado, e assim:

- Quero participar no estudo para os agentes incluídos no Plano Nacional de Vacinação Não  Sim
- Quero participar no estudo para os agentes infecciosos de impacto em Saúde Pública, nomeadamente clamídia, sífilis, vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C: Não  Sim
- Desejo ser contactado(a) se forem obtidos resultados relevantes para o meu estado de Saúde: Não  Sim

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Assinatura do 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



### 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](mailto: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"/>
<b>DOENÇAS PRE-EXISTENTES</b>		
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
2. Outras doenças transmissíveis

## 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 *Chlamydia trachomatis* por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
18-25	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	87	54	94	65	70	26	79
	(E/P %)	104,8	65,1	113,3	78,3	84,3	31,3	95,2
26-35	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	75	51	78	52	74	37	89
	(E/P %)	90,4	61,4	94,0	62,7	89,2	44,6	107,2

**Tabela 2.** Distribuição da amostra planeada e estudada para *Treponema pallidum*, VIH e VHC por grupo etário e NUTS II

Grupo etário (anos)	Amostra	NUTS II						
		Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	RA Madeira	RA Açores
18-25	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	83	58	83	67	61	28	83
	(E/P %)	100,0	69,9	100,0	80,7	73,5	33,7	100,0
26-35	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	71	67	83	64	68	60	83
	(E/P %)	85,5	80,7	100,0	77,1	81,9	72,3	100,0
36-45	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	79	72	83	67	83	60	83
	(E/P %)	95,2	86,7	100,0	80,7	100,0	72,3	100,0
46-55	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	83	75	83	73	68	61	83
	(E/P %)	100,0	90,4	100,0	88,0	81,9	73,5	100,0
56 +	Planeada (P)	83	83	83	83	83	83	83
	Estudada (E)	83	83	83	83	83	72	83
	(E/P %)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	86,7	100,0





Departamento de Doenças Infecciosas  
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](mailto:isn@insa.min-saude.pt)

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

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)

#### Financiamento



#### Entidades parceiras

