

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**Panorama epidemiológico da hepatite A em  
Portugal: Tendência de novos casos e perfil serológico  
da população**

Mestranda: Yasmin Fonseca Allymahomed

Orientador: Doutor João Pedro Almeida Santos - Escola Superior de  
Tecnologias da Saúde de Lisboa – ESTeSL-IPL; Instituto Nacional de  
Saúde Dr. Ricardo Jorge; Comprehensive Health Research Center,  
Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa.

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Amaral de Almeida - Escola Superior de  
Tecnologias da Saúde de Lisboa – ESTeSL-IPL

**Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais**

*Lisboa, Dezembro de 2024*



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**Panorama epidemiológico da hepatite A em  
Portugal: Tendência de novos casos e perfil serológico  
da população**

Mestranda: Yasmin Fonseca Allymahomed

Orientador: Doutor João Pedro Almeida Santos - Escola Superior de  
Tecnologias da Saúde de Lisboa – ESTeSL-IPL; Instituto Nacional de  
Saúde Dr. Ricardo Jorge; Comprehensive Health Research Center,  
Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa.

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Amaral de Almeida - Escola Superior de  
Tecnologias da Saúde de Lisboa – ESTeSL-IPL

Presidente: Doutora Edna Soraia Ribeiro – Escola Superior de  
Tecnologias da Saúde de Lisboa – ESTeSL-IPL

Arguente: Doutora Carla Alexandra Teles Martins -Escola Nacional de  
Saúde Pública – Universidade Nova de Lisboa – ENSP-UNL

**Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais**

*Lisboa, Dezembro de 2024*

## Agradecimentos

---

A conclusão desta dissertação de mestrado distingue um momento importante no meu percurso académico, não poderia deixar de expressar o meu agradecimento a todos os que estiveram ao meu lado e que, de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Primeiramente, quero agradecer aos meus orientadores, João Almeida Santos e Ana Almeida, muito obrigada pela paciência, orientação e incentivo. Obrigada pelas contribuições, críticas construtivas e por todo o apoio, foram fundamentais para o desenvolvimento e aperfeiçoamento desta dissertação final de mestrado.

À minha família, agradeço pelo amor, apoio incondicional, especialmente pela paciência, por apanharem as pontas quando eu não fui capaz de o fazer! Por acreditarem em mim, mesmo quando às vezes nem eu acreditava, sem vocês, nada disto seria possível! Obrigada pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus amigos, que estiveram ao meu lado nos momentos de alegria e de dificuldade, o meu sincero agradecimento pela companhia, compreensão e incentivo. Um especial obrigado aos amigos do *proofreading*!

Às amigadas do Mestrado Tecnologias Clínico-Laboratoriais da Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa, Mestrado - Grupo Maravilha, obrigada pela troca de conhecimentos, pelas discussões, pela ajuda nos trabalhos e nos estudos tardios ao longo deste período.

Muito obrigada a todos vocês!

**Introdução:** A Hepatite A é uma doença infecciosa causada por um vírus de RNA designado por vírus da hepatite A (VHA). A principal via de transmissão é a via fecal-oral, embora a transmissão sexual tenha vindo a desempenhar um papel cada vez mais relevante na disseminação do agente. Em países desenvolvidos, o número de novos casos tem vindo a diminuir, ocorrendo na sua maioria em indivíduos adultos, faixa etária em que a doença tende a apresentar maior gravidade, com repercussões na morbilidade e mortalidade. Mais ainda, com a redução do número de infeções, especialmente em crianças, a ocorrência de surtos na população adulta pode vir a tornar-se cada vez mais frequente. Desta forma, torna-se relevante conhecer a realidade da população portuguesa, quer em termos da tendência dos casos de doença, quer em termos da tendência da imunidade da população ao agente infeccioso, de forma a fornecer dados que possam auxiliar o desenvolvimento de estratégias de Saúde Pública aplicadas ao controlo da doença e prevenção de surtos.

**Objetivo:** Caracterizar a tendência da imunidade contra o vírus da hepatite A, dos casos de hepatite A e de hospitalizações por hepatite A na população portuguesa, em termos globais, por sexo, grupo etário e região.

**Material e Métodos:** Estudo observacional transversal, não interventivo e retrospectivo, cujos dados foram obtidos a partir de bases de dados públicas. Os dados recolhidos foram analisados recorrendo a estatística descritiva, realizada através do *Microsoft® Excel*, e a tendências temporais, realizadas no *Joinpoint Trend Analysis* versão 5.0.2.

**Resultados:** Em relação à imunidade contra VHA na população portuguesa, entre 1983 e 2016, os estudos seroepidemiológicos revelaram uma diminuição da imunidade contra a infeção por VHA, sendo esta tendência decrescente e estatisticamente significativa [- 1,2 (IC95%: - 2,1 a - 0,3;  $p < 0,001$ )]. A tendência nos indivíduos do sexo masculino [- 1,0 (IC95%: - 1,6 a - 0,2;  $p < 0,001$ )] e sexo feminino [- 1,0 (IC95%: - 1,7 a - 0,3;  $p < 0,001$ )] acompanhou a tendência global. Até aos 29 anos, a maioria dos grupos etários analisados apresentaram tendência decrescente estatisticamente significativa. A exceção foi o grupo etário dos 10-14 anos [- 4,0 (IC95%: - 10,5 a + 3,2;  $p = 0,471$ )] que apresentou uma tendência decrescente estatisticamente não significativa. Todas as regiões portuguesas analisadas apresentaram tendências decrescentes.

Quanto aos casos de hepatite A, entre 1987 e 2022, foram notificados 11 230 casos de doença, com a incidência a apresentar uma tendência global decrescente [- 14,1 (IC95%:

- 20,9 a - 10,6;  $p < 0,001$ ]. No entanto, existiram picos de incidência em 2004/2005 e 2017/2018 que levaram a uma pontual tendência crescente de casos. Os indivíduos do sexo masculino representaram 56% das notificações ( $n=6\ 377$ ), e apresentaram uma tendência decrescente próxima à da tendência global [- 14,6 (IC95%: - 20,5 a - 11,0;  $p < 0,001$ )]. Nos indivíduos do sexo feminino a tendência foi igualmente decrescente, mas estatisticamente não significativa. Todos os grupos etários mostraram uma tendência decrescente estatisticamente significativa, embora com comportamentos distintos: crianças de 0 a 4 anos e de 5 a 14 anos tiveram uma tendência decrescente até 2004 e 2005, respetivamente, sem mudanças significativas após esses anos; indivíduos  $\geq 15$  anos mostraram uma diminuição até 2014, seguida de um aumento em 2017 e uma nova diminuição. De 1987 a 2018, apenas a região de Lisboa e Vale do Tejo (LVTejo) apresentou uma tendência crescente, embora não significativa. As regiões Norte, Centro e LVTejo mostraram uma tendência decrescente até 2014 e crescente até 2018, ambas significativas. As regiões do Alentejo e Algarve mantiveram uma tendência decrescente estatisticamente significativa, enquanto as regiões autónomas apresentaram oscilações nas notificações que se traduziram nas diversas mudanças nas tendências.

A tendência das hospitalizações entre 2009 e 2022, acompanhou o comportamento da incidência da doença. Quando analisado todo o período, tanto globalmente [- 4,0 (IC95%: - 21,6 a - 20,3;  $p=0,519$ )] quanto por sexo [Homens: - 2,9 (IC95%: - 23,6 a + 32,4;  $p=0,679$ ); Mulheres: - 3,2 (IC95%: - 16,9 a + 12,0;  $p=0,402$ )], as tendências foram decrescentes, mas sem significado estatístico. Nas hospitalizações por grupo etário, a tendência nos indivíduos dos 15-24 anos [+ 29,1 (IC95%: + 5,5 a + 127,3;  $p=0,028$ )] foi crescente e estatisticamente significativa. No entanto, nos indivíduos dos 0-4 anos, 25-44 anos e nos  $\geq 65$  anos a tendência das hospitalizações foi crescente embora sem significado estatístico.

**Discussão e Conclusão:** A implementação de políticas para a melhoria dos indicadores socioeconómicos e campanhas para reduzir os comportamentos de risco da população resultaram na diminuição da seroprevalência e incidência da doença em Portugal, como se pode constatar pelos resultados obtidos no presente estudo. Considerando que a redução do número de casos de infeção na infância está associada a uma redução da imunidade da população contra o agente infeccioso, que a vacinação contra a hepatite A não está incluída no plano de vacinação gratuita em Portugal, e que existe um aumento nas viagens e na importação de alimentos oriundos de países com elevada incidência de Hepatite A, a ocorrência de surtos poderá tornar-se uma realidade cada vez mais frequente em Portugal. Mais ainda, a transmissão por via sexual tem vindo a tornar-se uma forma de transmissão cada vez mais relevante do VHA no país, como evidencia o surto ocorrido em 2017. O aumento das hospitalizações, normalmente acompanhando a ocorrência de surtos, é uma consequência da mudança dos padrões epidemiológicos da doença e da diminuição da

imunidade da população contra o agente. Fazendo com que esta doença possa, no futuro, representar um maior peso em termos de cuidados de saúde.

**Palavras-chave:** Vírus da Hepatite A; Hepatite A; Portugal; Epidemiologia, Saúde Pública; Tendência.

**Introduction:** Hepatitis A is an infectious disease caused by an RNA virus called hepatitis A virus (HAV). The main route of transmission is the fecal-oral route, although sexual transmission has been playing an increasingly important role in the spread of the agent. In developed countries, the number of new cases has been falling, most of them in adults, an age group in which the disease tends to be more serious, with repercussions on morbidity and mortality. Furthermore, with the reduction in the number of infections, especially in children, the occurrence of outbreaks in the adult population may become increasingly frequent. It is therefore important to know the reality of the Portuguese population, both in terms of the trend in cases of the disease and in terms of the trend in the population's immunity to the infectious agent, to provide data that can help develop Public Health strategies applied to controlling the disease and preventing outbreaks.

**Objective:** To characterize the trend in immunity against the hepatitis A virus, cases of hepatitis A and hospitalizations for hepatitis A in the Portuguese population, globally and by sex, age group and region.

**Material and Methods:** Cross-sectional, non-interventional, retrospective observational study, whose data was obtained from public databases. The collected data was analyzed using descriptive statistics, carried out using Microsoft® Excel, and temporal trends, carried out using Joinpoint Trend Analysis version 5.0.2.

**Results:** Regarding immunity against HAV in the Portuguese population, between 1983 and 2016, seroepidemiological studies revealed a decrease in immunity against HAV infection, with this downward trend being statistically significant [- 1.2 (95%CI: - 2.1 to - 0.3; p<0.001)]. The seroprevalence trend in males [- 1.0 (95%CI: - 1.6 to - 0.2; p<0.001)] and females [- 1.0 (95%CI: - 1.7 to - 0.3; p<0.001)] followed the global trend. Up to the age of 29 years, almost all the age groups analyzed showed a statistically significant downward trend. The exception was the 10-14 years [- 4.0 (95%CI: - 0.5 to + 3.2; p=0.471)] which showed a non-statistically significant downward trend. All analyzed Portuguese regions showed decreasing trends.

In terms of hepatitis A cases, between 1987 and 2022, 11 230 cases of the disease were reported, with the incidence showing an overall downward trend [- 14.1 (95%CI: - 20.9 to - 10.6; p<0.001)]. However, there were peaks in incidence in 2004/2005 and 2017/2018 that led to an occasional increasing incidence trend in these time periods. Male individuals accounted for 56% of notifications (n=6 377) and showed a downward trend similar to the

global trend [- 14.6 (95%CI: - 20.5 to - 11.0;  $p < 0.001$ )]. In females, the trend was also downwards but not statistically significant. All age groups showed a statistically significant downward trend, although with different behaviors: children aged 0 to 4 years and 5 to 14 years had a downward trend until 2004 and 2005, respectively, with no significant changes after those years; individuals  $\geq 15$  years showed a decrease until 2014, followed by an increase in 2017 and a further decrease. From 1987 to 2018, only the Lisbon and Tagus Valley (LVTejo) region showed an upward trend, although not a significant one. North, Center and LVTejo regions showed a downward trend until 2014 and an upward trend until 2018, both of which were significant. Alentejo and Algarve regions maintained a statistically significant downward trend, while the autonomous regions showed oscillations in the notifications that were reflected in the various changes in the trends.

The trend in hospitalizations between 2009 and 2022 was in line with the incidence of the disease. When the entire period was analyzed, both globally [- 4.0 (95%CI: - 21.6 to - 20.3;  $p = 0.519$ )] and by sex [Men: - 2.9 (95%CI: - 23.6 to + 32.4;  $p = 0.679$ ); Women: - 3.2 (95%CI: - 16.9 to + 12.0;  $p = 0.402$ )], the trends were downward, but without statistical significance. In hospitalizations by age group, the trend in 15-24 years [+ 29.1 (95%CI: + 5.5 to + 127.3;  $p = 0.028$ )] was increasing and statistically significant. However, in 0-4 years, 25-44 years and  $\geq 65$  years the trend in hospitalizations was upwards, although without statistical significance.

**Discussion and Conclusion:** The implementation of policies to improve socio-economic indicators and campaigns to reduce the population's risk behaviours have resulted in a decrease in the seroprevalence and incidence of the disease in Portugal, as can be seen from the results presented in this study.

Considering that the reduction in the number of childhood infection cases is associated with a reduction in population immunity against the infectious agent, that hepatitis A vaccination is not included in the free Portuguese vaccination plan, and that there is an increase in travel and in importing food from countries with high incidence of the disease, the occurrence of outbreaks could become an increasingly frequent reality in Portugal. In addition, sexual transmission has become an increasingly relevant form of transmission of the virus in the country, as evidenced by the outbreak occurred in 2017.

The increase in hospitalizations, which usually accompanies outbreaks, is a consequence of the change in the epidemiological patterns of the disease and the decrease in the population's immunity against the agent. Thus, in the future, this disease could represent a greater burden to the healthcare system.

**Keywords:** Hepatitis A virus; Hepatitis A; Portugal; Epidemiology, Public Health; Trends.

# Índice Geral

---

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	viii
Índice Geral.....	x
Índice de Tabelas .....	xii
Índice de Tabelas Suplementares .....	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Índice de Figuras Suplementares.....	xiv
Lista de Abreviaturas.....	xv
1. Introdução .....	1
2. Enquadramento Teórico .....	4
2.1. Hepatite A .....	4
2.1.1. Vírus da hepatite A.....	4
2.1.2. Epidemiologia.....	5
2.1.3. Transmissão .....	9
2.1.4. Manifestações Clínicas e Sintomas.....	10
2.1.5. Achados laboratoriais e diagnóstico.....	11
2.1.6. Tratamento .....	12
2.1.7. Prevenção .....	13
3. Questão de Investigação e Objetivos.....	16
3.1. Questão de Investigação.....	16
3.2. Objetivos do Estudo .....	16
3.2.1. Objetivo Geral .....	16
3.2.2. Objetivos Específicos .....	16
3.3. Hipóteses de Estudo .....	16
4. Material e Métodos .....	17
4.1. Tipo de Estudo .....	17
4.2. Variáveis em Estudo.....	17
4.3. População-alvo e Amostra.....	19
4.4. Análise de Dados .....	20

4.4.1. Análise Estatística.....	20
4.4.2. Análise de Tendências.....	21
4.5. Considerações Éticas.....	23
5. Resultados .....	24
5.1. Infecção por vírus da hepatite A .....	24
5.1.1. Infecção por vírus da hepatite A - Sexo .....	25
5.1.2. Infecção por vírus da hepatite A - Grupo Etário.....	27
5.1.3. Infecção por vírus da hepatite A - Região.....	30
5.2. Casos de hepatite A.....	33
5.2.1. Casos de hepatite A - Sexo .....	36
5.2.2. Casos de hepatite A - Grupo etário .....	40
5.2.3. Casos de hepatite A - Região .....	47
5.3. Hospitalizações por Hepatite A .....	54
5.3.1. Hospitalizações por Hepatite A- Sexo .....	57
5.3.2. Hospitalizações por Hepatite A - Grupo Etário.....	61
6. Discussão dos Resultados.....	67
7. Considerações Finais .....	83
8. Referências Bibliográficas .....	85
9. Apêndices .....	93
9.1. Casos de hepatite A.....	93
9.1.1. Casos de hepatite A - Sexo .....	95
9.1.2. Casos de hepatite A - Grupo Etário.....	97
9.1.3. Casos de hepatite A - Região.....	102
9.1.4. Hospitalizações por Hepatite A.....	107

## Índice de Tabelas

---

Tabela 1 - Quadro resumo de variáveis dependentes e independentes. ....	17
Tabela 2 - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG em Portugal (1983-2016). ....	25
Tabela 3 - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por sexo (1983-2016). ....	27
Tabela 4 – Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG, por grupo etário (1983-2016). ....	28
Tabela 5 - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por grupo etário (1983-2016). ...	30
Tabela 6 - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por região (1983-2016). ....	33
Tabela 7 – Análise da tendência da incidência de hepatite A em Portugal (1987-2022). ....	36
Tabela 8 - Análise da tendência da incidência de hepatite A por sexo (1987-2022). ....	40
Tabela 9 - Análise da tendência da incidência de hepatite A por grupo etário (1987-2022). ....	46
Tabela 10 - Análise da tendência da incidência de hepatite A por região (1987- 2018). ....	54
Tabela 11 – Análise de tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A em Portugal (2009-2022). ...	56
Tabela 12 - Análise da tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022). ....	60
Tabela 13 - Análise da tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022). ....	65

## Índice de Tabelas Suplementares

---

Tabela suplementar 1 - Número total de casos e incidência de hepatite A (1987-2022). ....	93
Tabela suplementar 2 - Número de casos e incidência de Hepatite A por sexo (1987-2022). ....	95
Tabela suplementar 3 - Número de casos e incidência de Hepatite A por grupo etário (1987-2022). ....	97
Tabela suplementar 4 - Número de casos e incidência de Hepatite A por região (1987-2018). ....	102
Tabela suplementar 5 - Número e incidência de hospitalizações por Hepatite A por grupo etário (2009-2022). ....	110

# Índice de Figuras

---

Figura 1 - Prevalência de Hepatite A no Mundo, figura adaptada. ....	6
Figura 2 - Prevalência de Hepatite A na Europa, figura adaptada.....	8
Figura 3 – Distribuição dos distritos de Portugal da variável região. ....	18
Figura 4 - Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG obtida nos diferentes estudos serológicos analisados. ....	24
Figura 5 - Tendência temporal da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG (1983-2016).....	25
Figura 6 – Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG nos diferentes estudos serológicos por sexo.....	26
Figura 7 - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por sexo (1983-2016).....	27
Figura 8 - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por grupo etário [1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29 anos] (1983-2016).....	29
Figura 9 - Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG nos diferentes estudos serológicos por região.....	31
Figura 10 - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por região (1983-2016). ....	32
Figura 11 – Incidência anual de hepatite A em Portugal (1987-2022).....	35
Figura 12 – Tendência da incidência de hepatite A em Portugal (1987-2022).....	36
Figura 13 - Distribuição de casos de hepatite A por sexo (n=11 224).....	37
Figura 14 - Incidência anual de hepatite A em Portugal por sexo (1987-2022). ....	38
Figura 15 - Tendência da incidência de hepatite A por sexo (1987-2022). ....	39
Figura 16 - Número de casos de hepatite A com idade omissa (1987-2022) (n=404 casos). ....	41
Figura 17 - Distribuição de casos de hepatite A por grupo etário (n=10 826 casos). ....	41
Figura 18 - Incidência anual de hepatite A por grupo etário (1987-2022). ....	43
Figura 19 - Tendência da incidência de hepatite A por grupo etário (1987-2022). ....	44
Figura 20 - Distribuição de casos de hepatite A por região (n=11 015 casos).....	48
Figura 21 - Incidência anual de hepatite A por região (1987-2018).....	49
Figura 22 - Tendência da incidência de hepatite A em Portugal por região (1987-2018).....	51
Figura 23 - Tendência da incidência de hepatite A em Portugal continental por região (1987-2018). ....	51
Figura 24 - Tendência da incidência de hepatite A na Região Autónoma dos Açores e Madeira (1987-2018) .	52
Figura 25 - Proporção de hospitalizações por hepatite A notificados em Portugal (2009-2022).....	55
Figura 26 – Incidência anual de hospitalizações por hepatite A (2009-2022).....	56
Figura 27 – Tendência de Hospitalizações por hepatite A (2009-2022).....	57
Figura 28 - Distribuição das hospitalizações por hepatite A por sexo. ....	57
Figura 29 – Incidência anual de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022).....	59
Figura 30 - Tendência de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022).....	60
Figura 31 - Distribuição das hospitalizações por hepatite A por grupo etário.....	61
Figura 32 - Incidência anual de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022). ....	63
Figura 33 - Tendência de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022). ....	64

# Índice de Figuras Suplementares

---

Figura suplementar 1 - Número de casos de hepatite A em Portugal (1987-2022 ) (n=11 230). .....	94
Figura suplementar 2 - Número de casos notificados de hepatite A por sexo (1987-2022). .....	96
Figura suplementar 3 - Número de casos de hepatite A por grupo etário (1987-2022). .....	98
Figura suplementar 4 - Tendência da incidência de hepatite A dos 0-4 anos (1987-2022). .....	98
Figura suplementar 5 - Tendência da incidência de hepatite A dos 5-14 anos (1987-2022). .....	99
Figura suplementar 6 - Tendência da incidência de hepatite A dos 15-24 anos (1987-2022). .....	99
Figura suplementar 7 - Tendência da incidência de hepatite A dos 25-44 anos (1987-2022). .....	100
Figura suplementar 8 - Tendência da incidência de hepatite A dos 45-64 anos (1987-2022). .....	100
Figura suplementar 9 - Tendência da incidência de hepatite A dos > 64 anos (1987-2022). .....	101
Figura suplementar 10 - Número de casos de hepatite A por região (1987-2018). .....	103
Figura suplementar 11 - Tendência da incidência de hepatite A da Região Norte (1987-2018). .....	103
Figura suplementar 12 - Tendência da incidência de hepatite A da Região Centro (1987-2018). .....	104
Figura suplementar 13 - Tendência da incidência de hepatite A da Região LVTejo (1987-2018). .....	104
Figura suplementar 14 - Tendência da incidência de hepatite A da Região do Alentejo (1987-2018). .....	105
Figura suplementar 15 - Tendência da incidência de hepatite A da Região do Algarve (1987-2018). .....	105
Figura suplementar 16 - Tendência da incidência de hepatite A da Região Autónoma dos Açores (1987-2018) .....	106
Figura suplementar 17 - Tendência da incidência de hepatite A da Região Autónoma da Madeira (1987-2018). .....	106
Figura suplementar 18 - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal (n=481) (2009-2022). .....	107
Figura suplementar 19 - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal por sexo (2009-2022). .....	108
Figura suplementar 20 - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal por grupo etário (2009-2022). .....	109
Figura suplementar 21 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 0-4 anos (2009-2022). .....	110
Figura suplementar 22 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 5-14 anos (2009-2022). .....	111
Figura suplementar 23 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 15-24 anos (2009-2022). .....	111
Figura suplementar 24 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 25-44 anos (2009-2022). .....	112
Figura suplementar 25 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 45-64 anos (2009-2022). .....	112
Figura suplementar 26 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos >64 anos (2009-2022). .....	113

## Lista de Abreviaturas

---

AAPC	<i>Average Annual Percentage Change</i>
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Aminotransferase
APC	<i>Annual Percentage Change</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
BD	Bilirrubina Direta
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
BIC3	<i>Bayesian Information Criterion for Three Parameters</i>
BT	Bilirrubina Total
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CE-ESTeSL	Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
DGS	Direção-Geral da Saúde
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESTeSL	Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
GGT	Gamaglutiltransferase
HSH	Homens que praticam sexo com homens
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHA	Insuficiência Hepática Aguda
INE	Instituto Nacional de Estatística
LVT	Lisboa e Vale do Tejo
MTCL	Mestrado de Tecnologias Clínico-Laboratoriais
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PNV	Programa Nacional de Vacinação
R.A.A.	Região Autónoma dos Açores
R.A.M.	Região Autónoma da Madeira
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa
TP	Tempo de protrombina
UDI	Utilizadores de Drogas Injetáveis
UE	União Europeia
VHA	Vírus da Hepatite A
WBIC	Weighted Bayesian Information Criterion
WLS	<i>Weighted Least Squares</i>

# 1. Introdução

---

A etiologia do termo *hepatite* resulta da junção do prefixo grego “hepa”, que designa *fígado*, com o sufixo “ite” que significa *inflamação*. O fígado é um órgão que desempenha inúmeras funções vitais, sendo os hepatócitos as suas principais células funcionais, que vão desde a secreção da bÍlis, à regulação e metabolismo de carboidratos, proteínas e lípidos, armazenamento de substâncias, degradação e excreção de hormonas, transformação e excreção de drogas, homeostasia, resposta imune e ainda a produção de fatores da coagulação.<sup>1</sup>

A inflamação do fígado pode resultar na diminuição da sua capacidade para desempenhar as suas funções ou originar lesões, que consoante a sua gravidade podem resolver-se com repouso ou necessitar de tratamentos mais complexos. Em casos mais graves, as lesões podem evoluir para cirrose ou hepatocarcinoma. Embora a causa mais comum de hepatite seja viral, esta pode surgir devido ao consumo de álcool (hepatite alcoólica), doenças autoimunes (hepatite autoimune), medicamentos ou drogas de abuso (hepatite medicamentosa ou por drogas), insuficiência cardíaca ou respiratória (hepatite isquémica), entre outras causas.<sup>1,2</sup>

As hepatites virais são frequentemente causadas por vírus que possuem uma elevada afinidade ao fígado, como por exemplo, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite D, vírus da hepatite E, vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus. Do ponto de vista clínico-laboratorial, as hepatites virais apresentam semelhanças, contudo para além dos agentes etiológicos serem distintos também a progressão da doença e as terapêuticas a aplicar são diferentes. As hepatites virais permanecem atualmente um grande desafio para a Saúde Pública a nível mundial, quer como causa de epidemias, quer como responsáveis por surtos em populações em risco.<sup>3,4</sup>

A hepatite A é uma doença infecciosa causada por um vírus de RNA, pertencente à família *Picornaviridae*, denominado vírus da hepatite A (VHA). A principal via de transmissão é a via fecal-oral, embora atualmente a transmissão sexual tenha vindo a desempenhar um papel cada vez mais relevante na disseminação do agente, especialmente em países desenvolvidos.<sup>5,6</sup>

Nestes países, o número de novos casos de doença tem vindo a diminuir como resultado da melhoria de condições socioeconómicas das populações.<sup>7</sup> No entanto, a maioria dos diagnósticos têm sido em indivíduos em idade adulta, que tendem a manifestar a doença com maior gravidade, frequentemente com necessidade de hospitalização.<sup>7</sup> Com a redução do número de infeções, especialmente em crianças, os adultos não imunizados tornam-se suscetíveis à infeção pelo VHA e a ocorrência de surtos na população adulta pode vir a tornar-

se cada vez mais frequente .<sup>4,8</sup> Portugal, como país desenvolvido, deverá enquadrar-se nesta tendência sendo, no entanto, necessário realizar estudos epidemiológicos que o permitem assegurar. Desta forma, torna-se relevante conhecer a realidade da população portuguesa, quer em termos da imunidade ao agente infeccioso, quer em termos da tendência dos casos de doença, de forma a contribuir com dados que possam auxiliar o desenvolvimento de estratégias de Saúde Pública aplicadas no controlo da doença e na prevenção de ocorrência de novos casos ou surtos.

A presente dissertação de mestrado - *Panorama epidemiológico da Hepatite A em Portugal: Tendência de novos casos e perfil serológico da população* - pretende analisar a evolução temporal da prevalência de infeção por VHA, e da incidência de casos de hepatite A na população portuguesa, em termos globais, por sexo, faixa etária e região, assim como a evolução das hospitalizações por hepatite A na população portuguesa em termos globais, por sexo e faixa etária.

Para melhor compreender as duas vertentes sobre as quais se debruça o presente trabalho é fundamental compreender a diferença entre os conceitos “doença” e “infeção” por VHA. O conceito de doença refere-se a uma condição que afeta o funcionamento habitual do organismo e provoca sinais e sintomas clinicamente identificados. Pode ser provocada por diversos fatores, como agentes infecciosos (vírus, bactérias, fungos, parasitas), predisposição genética, ambiente ou até mesmo o estilo de vida. Por outro lado, uma infeção é a presença e multiplicação de agentes patogénicos, como vírus, bactérias, fungos ou parasitas, no organismo, sem necessariamente causar doença ou, pelo menos, sinais e sintomas clinicamente identificáveis. Assim, uma infeção pode ou não resultar em doença, dependendo da capacidade do hospedeiro em combater o agente infeccioso.<sup>9</sup>

A alteração dos padrões epidemiológicos, especialmente em países desenvolvidos, da infeção por VHA e da doença por ela provocada torna a caracterização da tendência da infeção por VHA, dos casos de hepatite A, e das hospitalizações por hepatite A em Portugal um tema relevante em termos de Saúde Pública. A diminuição da imunidade adquirida pela população mais jovem e, conseqüentemente, maior probabilidade de ocorrência de casos de doença em adulto, com repercussões ao nível da morbilidade e mortalidade, evidenciam a necessidade de uma vigilância desta doença em Portugal.<sup>7</sup>

A realização deste trabalho irá permitir aumentar o conhecimento sobre o tema, pois tanto quanto seja do nosso conhecimento o número de estudos epidemiológicos sobre hepatite A e infeção por VHA na população portuguesa é reduzido. Mais ainda, esta dissertação de mestrado, com base epidemiológica, poderá contribuir com dados relevantes para potenciais estratégias que visem alcançar as metas propostas nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). O programa dos ODS entrou em vigor em 2015 e estabelece um conjunto de prioridades e aspirações, definidos por cento e noventa e três países das Nações Unidas,

com a finalidade de mobilizar esforços globais à volta de um conjunto de objetivos e metas comuns para melhorar a qualidade de vida dos cidadãos até 2030. A Comissão Europeia considerou o Objetivo 3, Saúde de Qualidade, como uma prioridade. As metas propostas nestes ODS passam por garantir saúde e bem-estar para todos; reduzir a taxa de mortalidade global, acabar com as mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de 5 anos, erradicar as epidemias de HIV, tuberculose, malária, doenças tropicais negligenciadas, combater as hepatites virais e doenças transmitidas pela água assim como outras doenças transmissíveis; promover a saúde mental e o bem-estar; alcançar a cobertura universal de saúde.<sup>10</sup> A vigilância da hepatite A enquadra-se assim no Objetivo 3 dos ODS, uma vez que a vigilância desta hepatite viral será uma fonte fundamental no estabelecimento de eventuais estratégias de controlo e erradicação a serem aplicadas.

A dissertação foi redigida no âmbito do Mestrado de Tecnologias Clínico-Laboratoriais (MTCL) da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), segundo as normas de orientação e procedimentos de apresentação dos trabalhos de mestrado da ESTeSL.

O presente documento encontra-se organizado segundo as seguintes secções: (i) introdução, onde se analisa a pertinência do estudo; (ii) enquadramento teórico, que proporciona a definição de conceitos e a contextualização do conhecimento científico relacionado com a hepatite A; (iii) questão de investigação, objetivos e as hipóteses formuladas; (iv) material e métodos, onde são detalhados a população/amostra, as variáveis, os métodos de recolha e análise de dados, assim como considerações éticas pertinentes; (v) resultados, nos quais os dados obtidos serão apresentados e descritos; (vi) discussão dos resultados, em que os resultados obtidos serão interpretados e analisados criticamente; (vii) conclusão, na qual serão apresentadas as considerações finais.

## 2. Enquadramento Teórico

---

### 2.1. Hepatite A

Hepatite A consiste numa infeção hepática aguda provocada pelo vírus da hepatite A. Esta doença é categorizada como a principal causa de hepatite viral aguda, podendo provocar insuficiência hepática aguda (IHA) e morte em manifestações mais graves da doença. <sup>11</sup>

Desde a antiguidade, que enfermidades com sintomas similares aos da hepatite A foram documentadas, tendo Hipócrates (300-400 AC) denominado aquilo que se pensa terem sido casos de hepatite A como icterícia epidémica benigna. Contudo, durante a Segunda Guerra Mundial, um surto de hepatite documentado mobilizou esforços para a investigação sobre a doença. Estes estudos indicaram a existência de variantes de hepatites com períodos de incubação diferentes. Os investigadores designaram a variante com período de incubação menos prolongado e que, por isso, se transmitia de forma mais célere entre os soldados como “hepatite infecciosa”. Esta variante de hepatite, surgia frequentemente associada a surtos de diarreia, sugerindo uma transmissão fecal-oral. <sup>5</sup>

A evolução da virologia depois da Segunda Guerra Mundial, permitiu determinar a existência de dois vírus distintos, através de ensaios com a variante de hepatite com período de incubação reduzido e com a variante com o período de incubação prolongado. Depois da determinação da existência de duas estirpes virais e dos períodos de infecciosidade de cada vírus através de cultura de células, estudos serológicos, e recurso à microscopia eletrónica, foi possível identificar o vírus associado à hepatite com período de incubação de longa duração e determinar que a infeção associada a esta estirpe viral tendencialmente se tornava crónica. Mais tarde esta estirpe foi associada à hepatite B. <sup>5</sup>

Após sucessivas tentativas de replicação de metodologias utilizadas para a determinação do vírus relacionado com a hepatite de longa duração, foi possível identificar o vírus da hepatite com o período de incubação menos prolongado - vírus da hepatite A (VHA). <sup>5</sup>

#### 2.1.1. Vírus da hepatite A

O VHA foi descoberto por Feinstone e colaboradores em 1973, utilizando a tecnologia de microscopia eletrónica para analisar material fecal humano. <sup>5,12</sup>

No entanto, só na década de oitenta é que Ticehurst *et al.* (1983) e Najarian *et al.* (1985), confirmaram de que se tratava de um vírus RNA de cadeia simples com polaridade positiva e o classificaram como um *Picornaviridae* pertencente à família dos picornavírus. <sup>12</sup>

Os primeiros estudos incluíram este vírus no género *Enterovirus*, devido às suas dimensões (27 e 32nm de diâmetro) e características físicas, biológicas e químicas. No entanto, as evidências de que este vírus se distinguia dos restantes picornavírus continuaram a acumular-se, de forma que em 2012, King e colaboradores classificaram o vírus num novo género - *Hepatovirus*.<sup>13,14</sup> Estudos mais recentes justificaram a classificação de King *et al.*, uma vez que este vírus, para além de ser evolutivamente diferente dos restantes picornavírus, apresenta alterações da sequência de nucleótidos do seu genoma, na estrutura da cápsula, no trofismo tecidual e na distância genética.<sup>12</sup>

O VHA não interrompe a síntese proteica das células infetadas e geralmente a sua replicação não provoca efeitos citopáticos. Feng *et al.* (2013), identificaram que o VHA tem a capacidade de libertação não lítica de células envolvidas por membranas com a capacidade de infetar outras células. No entanto, muito do que se sabe dos mecanismos moleculares envolvidos na replicação do VHA baseia-se, em grande parte, em estudos de outros picornavírus.<sup>15</sup>

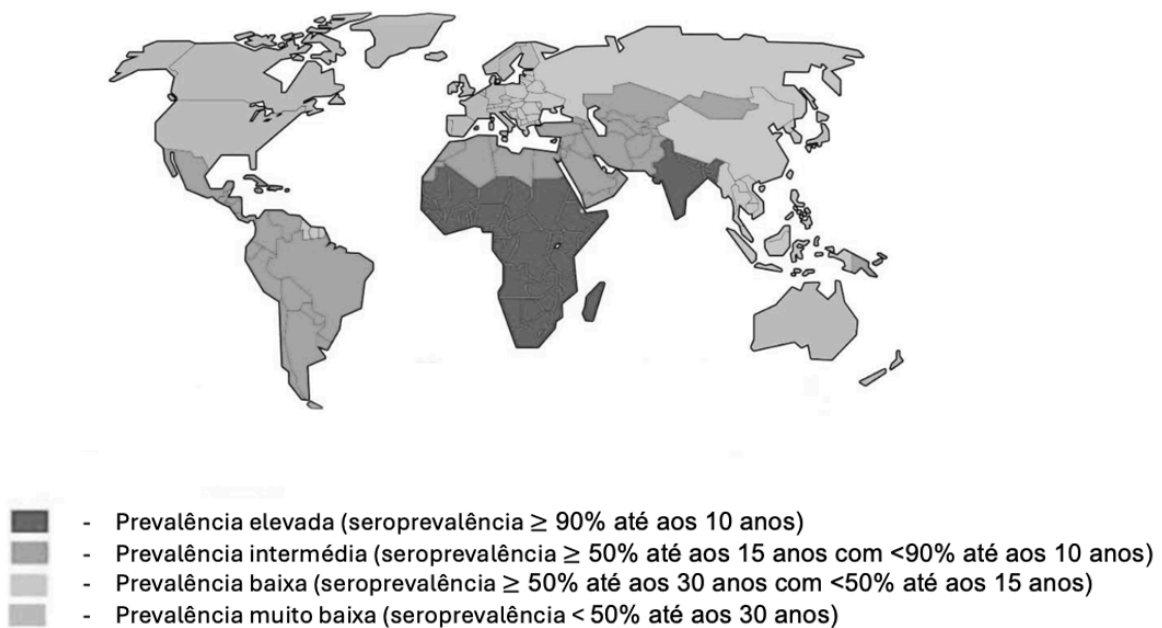
O genoma do VHA pode ser dividido em três regiões funcionais: a P1 que codifica proteínas da cápsula (VP1, VP2, VP3 e VP4); a P2 e a P3 que codificam proteínas não estruturais, mas essenciais para o processo de replicação viral.<sup>14,16,17</sup> Através da análise genómica do vírus, e apesar da existência de seis genótipos de VHA (I a VI), foi determinado que os genótipos I a III tinham origem humana e que os restantes tinham origem em macacos.<sup>14,16,17</sup> No entanto, os anticorpos produzidos em resposta à infeção não distinguem os diferentes genótipos, assim sendo existe apenas um único serotipo humano.<sup>14,16,17</sup>

O VHA é estável no meio ambiente, especialmente quando associado a matéria orgânica, apresentando uma elevada resistência a pH baixos e a alterações na temperatura ambiente, características que facilitam a disseminação deste agente viral.<sup>6,16</sup>

## **2.1.2.Epidemiologia**

A epidemiologia analisa a distribuição, frequência e fatores que determinam a saúde e a doença, assim como as suas consequências na população.<sup>18</sup> Os inquéritos serológicos de prevalência de infeção pelo VHA baseiam-se na deteção de anticorpos anti-VHA do tipo imunoglobulina classe G (IgG) na população. Estes inquéritos de seroprevalência são ferramentas essenciais na epidemiologia, permitindo determinar a proporção da população exposta ao vírus, auxiliar na identificação de grupos de risco com maiores taxas de infeção, avaliar o nível de imunidade da população, monitorizar a alterações nas taxas de infeção ao longo do tempo, fornecer dados cruciais para a formulação de políticas de saúde pública, ajudar na prevenção e controlo de surtos e monitorizar a resposta imunológica da população à vacinação.<sup>18</sup>

De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os níveis de endemicidade de hepatite A baseiam-se na seroprevalência.<sup>19</sup> Os países com elevada endemicidade apresentam uma seroprevalência igual ou superior a 90% em indivíduos até aos dez anos de idade. A endemicidade é considerada intermédia quando a seroprevalência é igual ou superior a 50% em indivíduos até aos quinze anos e inferior a 90% em indivíduos até aos dez anos de idade. A endemicidade é considerada baixa quando a seroprevalência é igual ou superior a 50% em indivíduos até aos trinta anos e inferior a 50% em indivíduos até aos quinze anos. Por fim, a endemicidade é considerada muito baixa quando a seroprevalência é inferior a 50% em indivíduos até aos trinta anos – Figura 1.<sup>19</sup>



**Figura 1** - Prevalência de Hepatite A no Mundo, figura adaptada.<sup>2</sup>

Existe uma associação causal entre a incidência de hepatite A, o acesso à água potável e indicadores socioeconómicos. Geralmente, regiões com baixo rendimento têm taxas de incidência de hepatite A elevadas, portanto, elevada endemicidade. Regiões com rendimento intermédio podem apresentar endemicidade intermédia ou baixa, enquanto regiões com alto rendimento têm taxas de incidência de hepatite A baixas, resultando em endemicidades muito baixas de doença. Em países endémicos, a maioria das crianças é infetada em idades precoces e a infeção é geralmente assintomática. Em contrapartida, em países de baixa endemicidade, a maioria das crianças não tem contato com o agente infeccioso, fazendo com que os indivíduos permaneçam suscetíveis até idade adulta, altura em que quando ocorrem infeções estas têm maior probabilidade de serem sintomáticas, com consequências quer ao

nível da morbidade, quer ao nível da mortalidade. <sup>2,19,20</sup>

Para além dos estudos de seroprevalência, em países com circulação do vírus reduzida, os dados recolhidos através de sistemas de notificação de casos e de hospitalizações por agente causal podem ser particularmente úteis para avaliar o impacto imediato do efeito da doença. <sup>21</sup> A incidência de casos e de hospitalizações permite a monitorização rápida e acessível da doença, sendo particularmente vantajoso no controlo de surtos e na avaliação da eficácia de medidas de Saúde Pública. <sup>22</sup>

Estudos de seroprevalência nas regiões da OMS indicam que em regiões endémicas, como a África e o Sul da Ásia, a ocorrência de surtos de hepatite A é rara, uma vez que a maioria da população adquire imunidade contra o VHA em idades precoces. Na região africana, a taxa de prevalência de anticorpos contra o VHA é a mais elevada a nível mundial, sendo que na África subsariana quase a totalidade da população desenvolve imunidade contra VHA. Na região das Américas, apesar da prevalência ter vindo a diminuir, especialmente na América Central, a seroprevalência é elevada, com exceção dos países norte-americanos com elevado rendimento. Em regiões de endemicidade intermédia, como América Central e América do Sul, a transmissão infantil é menos comum, conseqüentemente os adolescentes e adultos são suscetíveis à infeção sintomática e os surtos são frequentes. Na região do Mediterrâneo Oriental, a prevalência da infeção por VHA nas últimas décadas diminuiu no Norte da África e nos países do Médio Oriente, que agora têm endemicidades intermédias. A região do Sudeste Asiático, em números absolutos, teve o maior número de casos estimados de hepatite A. A maioria dos países continua a apresentar uma seroprevalência elevada, embora a Índia tenha registado uma diminuição da incidência da infeção. Na região do Pacífico Ocidental, a prevalência de infeções por VHA é baixa em países com elevado rendimento, como a Austrália e países da região Ásia-Pacífico. Os países da Ásia Oriental têm verificado uma diminuição da incidência de hepatite A. <sup>2,23</sup>

No continente europeu a incidência de hepatite A tem diminuído, dois terços dos países europeus registam menos de um caso de hepatite A por 100 000 habitantes, resultando numa prevalência muito baixa de infeções por VHA. O número de casos comunicados e a taxa de notificação nos últimos anos mantiveram-se constantes, com exceção dos anos anteriores à pandemia de COVID-19 em que as notificações aumentaram devido ao surto ocorrido em vários países europeus em 2017. Nesta região, verifica-se uma heterogeneidade na endemicidade das infeções por VHA, entre a Europa de Leste e a Europa Ocidental – Figura 2. <sup>2,24–26</sup>

Em 2022, os países com taxas de notificações mais elevadas foram a Hungria, a Croácia, a Roménia e a Bulgária. Entre os países que comunicaram informações sobre o histórico de viagens dos casos notificados, muitos estavam associados a viajantes que se deslocaram a países endémicos como Marrocos, Paquistão e Argélia. Por outro lado, o aumento sazonal de

casos foi observado entre setembro e novembro. Entre os casos de notificações com informação disponível relativamente às hospitalizações e óbitos, na União Europeia (UE) cerca de 50% dos casos notificados resultou em hospitalizações e foram notificados 10 óbitos. Os indivíduos do sexo masculino detiveram taxas de notificações mais elevadas que os indivíduos do sexo feminino em todas as faixas etárias, com uma diferença mais evidente entre os quinze e os vinte e quatro anos e os vinte e cinco e os quarenta e quatro anos. As crianças entre os cinco e os catorze anos representam 20% das notificações europeias. A ocorrência de surtos na UE é frequentemente relatada, tornando-se um potencial desafio de Saúde Pública.<sup>26</sup>



**Figura 2** - Prevalência de Hepatite A na Europa, figura adaptada.<sup>26</sup>

Nas últimas duas décadas, verificou-se uma alteração dos padrões epidemiológicos na Europa. Inicialmente, a ocorrência de surtos de hepatite A estavam associados à transmissão por contacto pessoa-pessoa em creches e jardins de infância. No entanto, recentemente, a maioria dos surtos que foram documentados têm sido associados a contactos sexuais, afetando principalmente adultos e com frequente necessidade de hospitalização.<sup>24</sup>

À medida que as condições socioeconómicas tendem a melhorar a nível mundial, as infeções por VHA têm a tendência a diminuir. No entanto, a diminuição das infeções na ausência de

vacinação, tornam os adolescentes e adultos não imunes mais suscetíveis à doença sintomática e, conseqüentemente, em risco de complicações clínicas mais severas.<sup>2,24</sup>

Entre 2010 e 2019, a nível mundial verificou-se um aumento na incidência de hepatite A, no entanto a mortalidade durante o mesmo período diminuiu. Os dados da carga global de doenças aferiram que a mortalidade por hepatite A foi mais elevada nas regiões do Sudeste Asiático, responsável por cerca de 60% do número total de mortes no mundo e foi mais baixa na Europa.<sup>19</sup>

Em Portugal, em 2022, a incidência de hepatite A em foi inferior à média europeia. A maioria dos indivíduos infetados eram do sexo masculino, correspondendo a 56,7% dos casos. Quanto à distribuição por faixa etária, os adultos foram os mais afetados, especialmente aqueles entre os 15 e 44 anos, que representaram 50% dos casos notificados.<sup>26</sup>

### **2.1.3. Transmissão**

A transmissão do VHA ocorre principalmente por via fecal-oral, incluindo o contato pessoa-pessoa e a ingestão de água e alimentos contaminados. Existe uma forte associação entre a incidência de hepatite A com saneamento inadequado, insegurança alimentar, incorreta higiene pessoal e ainda a prática de sexo oral-anal. O VHA pode ser transmitido por via parentérica, apesar de pouco frequente, devido à baixa virémia, através de transfusão de sangue ou hemoderivados provenientes de doadores infetados.<sup>6,11</sup>

Após a ingestão de material orgânico contaminado, o VHA é capaz de resistir à acidez do estômago. Foi demonstrado em modelos animais, onde se verificou a existência de antígenos do VHA no estômago, no intestino delgado e intestino grosso, sugerindo que possa existir algum grau de replicação viral nestes locais. No intestino, o VHA atravessa a mucosa intestinal e, através da veia porta, alcança o fígado. Nos hepatócitos, ocorre a replicação viral e as partículas virais são então secretadas para a biliar. De seguida regressam ao sistema gastrointestinal e, por fim, as partículas virais são eliminadas pelas fezes, ou transferidas para o fígado através de um ciclo entero-hepático, até que o organismo responda com uma reação imunológica apropriada com anticorpos específicos.<sup>6,16</sup>

O período de incubação é, em média, de vinte e oito a trinta dias, mas pode variar entre os quinze e os cinquenta dias após a infeção por VHA. Antes da manifestação dos primeiros sintomas, verifica-se um aumento acentuado da carga viral nas fezes do paciente infetado, em que esta elevada excreção viral nas fezes continua além da fase prodrômica da infeção até ao aparecimento da icterícia. As fezes são a principal fonte de transmissão do VHA devido à elevada carga viral, mas as partículas virais também podem estar presentes ao nível do sangue e em pequenas concentrações na saliva.<sup>6,27</sup>

O risco de infeção por VHA é maior em viajantes para países endémicos, homens que praticam sexo com outros homens (HSH), em utilizadores de drogas injetáveis (UDI) e em indivíduos com doenças hepáticas crónicas.<sup>4,28,29</sup>

Os surtos de hepatite A são caracterizados pelo aumento abrupto de indivíduos infetados por VHA num curto período de tempo. Os surtos de hepatite A associados a águas ocorrem comumente entre pessoas que bebem ou nadam em águas contaminadas com matéria fecal infetada com VHA. Quanto à transmissão por alimentos, os surtos ocorrem quando a matéria fecal de indivíduos infetados com VHA é transferida para os alimentos durante a manipulação do produto alimentar, desde a etapa da colheita, processamento e distribuição até à preparação do alimento. Foi documentada a transmissão de VHA através do consumo de diversos alimentos, como por exemplo mariscos, frutas e vegetais.<sup>16</sup>

Os surtos associados à transmissão por contacto pessoa-pessoa são facilitados pela elevada excreção viral nas fezes durante a fase prodrómica da infeção. Estão documentados surtos associados a esta forma de transmissão em escolas e creches, devido a contactos domiciliários e com outras crianças infetadas, mas também em ajuntamentos de indivíduos em condições de higiene pessoal inadequada.<sup>16</sup>

A transmissão sexual de hepatite A está associada ao contacto oral com locais anatómicos contaminados com material fecal infetado com VHA. Mais uma vez, o facto da elevada eliminação do vírus nas fezes antes do início dos sintomas no indivíduo infetado facilita a disseminação da infeção por via oro-anal e oro-genital. Este tipo de transmissão do VHA tem sido documentado recentemente em surtos envolvendo predominantemente HSH.<sup>16,24,27,30</sup>

Quanto aos surtos relacionados com os UDI, o aumento da transmissão nestes indivíduos pode estar relacionado com precárias condições higieno-sanitárias do seu meio envolvente, a fatores relacionados com o estilo de vida e comportamentos sexuais. Apesar da transmissão por via parentérica não ser muito frequente, a transmissão percutânea por partilha frequente de agulhas não pode ser excluída.<sup>16,28</sup>

A identificação da via transmissão é um dado essencial para a implementação de estratégias de Saúde Pública eficazes, permitindo rastrear os contactos do indivíduo infetado ou a fonte de transmissão comum e implementar medidas adicionais que visem a interrupção da cadeia de transmissão para o controlo da doença e promoção de Saúde Pública.<sup>6</sup>

#### **2.1.4. Manifestações Clínicas e Sintomas**

As manifestações clínicas de uma infeção por VHA são bastante heterogéneas, sendo que o quadro clínico pode variar desde casos assintomáticos ou subclínicos até insuficiência hepática aguda (IHA) com necessidade de transplante hepático. Na maioria dos casos, trata-

se de uma infecção autolimitada, sem que se desenvolvam sequelas após o episódio agudo. O aparecimento de sintomas está fortemente associado à idade do paciente, já que nas crianças a infecção é geralmente assintomática e, paradoxalmente, nos adultos as infecções são sintomáticas, por vezes com desenvolvimento de complicações, podendo mesmo ser fatal.<sup>31</sup>

Depois da fase prodrômica, com uma duração aproximada de uma a duas semanas, geralmente iniciam-se quadros clínicos inespecíficos com febre, mal-estar, mialgias, náuseas ou vômitos, anorexia, desconforto abdominal, colúria, icterícia, hepatomegalia, prurido, diarreia, artralrias e erupções cutâneas.<sup>31</sup>

Manifestações clínicas menos típicas incluem hepatite recidivante, quadros de colestase prolongada, lesão renal aguda com nefrite intersticial, necrose tubular aguda, hepatite autoimune, hemólise intravascular, anemia hemolítica autoimune, anemia aplástica, derrame pericárdico e/ou pleural, artrite reativa e complicações neurológicas.<sup>6,31</sup>

A IHA é uma complicação rara da infecção por VHA, porém, a sua incidência é maior em pacientes com idades mais avançadas, com menor regeneração hepática e menor resposta imunológica, e em doentes com patologias hepáticas pré-existentes.<sup>31,32</sup>

### **2.1.5. Achados laboratoriais e diagnóstico**

Em todas as patologias, em particular nas de carácter infetocontagioso como a hepatite A, a correlação clínico-laboratorial é crucial. Diferentes combinações entre manifestações clínicas e resultados laboratoriais pode direcionar para diferentes abordagens, permitindo individualizar a terapêutica e potencialmente fornecer uma abordagem mais eficaz no tratamento da infecção por VHA.

A nível laboratorial, os pacientes geralmente apresentam linfocitose total com neutropenia e títulos elevados dos marcadores hepáticos. As transaminases encontram-se cerca de dez vezes aumentadas comparativamente aos valores de referência. Geralmente, o aumento é mais acentuado na alanina aminotransferase (ALT) do que no aspartato aminotransferase (AST). Verifica-se ainda a subida da bilirrubina total (BT) devido à concentração da bilirrubina direta (BD), o aumento da fosfatase alcalina (FA), gamaglutiltransferase (GGT) e o prolongamento dos tempos de protrombina (TP).<sup>6,32</sup>

O aumento da concentração da BT e o TP elevados sem a evidência de hemólise são indicadores de hepatite severa, com risco de IHA. Esta gravidade traduz-se em dano hepático, isto é, dada à ausência de hemólise, os níveis elevados da bilirrubina devem-se ao processamento e excreção insuficiente de bilirrubina pelo fígado e não à destruição dos glóbulos vermelhos. O incremento nos níveis de FA e GGT, associados ao aumento de BT e

BD é sugestivo de um padrão colestático. Embora raro, este padrão é mais prevalente nos casos de hepatite A do que em outras hepatites virais. Em pacientes com complicações renais verifica-se o aumento da ureia e creatinina.<sup>6,32</sup>

Para o diagnóstico da hepatite A é fundamental a avaliação serológica, uma vez que os marcadores tanto bioquímicos como hematológicos são inespecíficos e transversais a várias hepatites agudas.<sup>27</sup>

No diagnóstico da hepatite A aguda é utilizada a detecção de anticorpos anti-VHA do tipo imunoglobulina classe M (IgM) no soro. Estes anticorpos alcançam o pico sérico no início da fase sintomática e geralmente permanecem positivos por um período médio de quatro meses. Por vezes, podem ser detetados até seis meses após o início dos sintomas. Durante a fase da convalescença, inicia-se o processo da seroconversão, em que a concentração de anticorpos anti-VHA IgM no soro começa a diminuir, enquanto surgem os anticorpos anti-VHA IgG, que se mantêm detetáveis durante décadas. Estes últimos estão associados à imunidade contra uma potencial reinfeção.<sup>6,27,32</sup>

A detecção de anticorpos anti-VHA IgG, na ausência de anticorpos anti-VHA IgM, pode indicar uma infeção passada ou vacinação. A detecção de anticorpos anti-VHA IgM, na ausência de sintomas, pode sugerir uma infeção anterior com anticorpos persistentes, um resultado falso-positivo, ou ainda uma infeção aguda assintomática. A infeção aguda assintomática é mais comum em crianças.<sup>32</sup>

Todavia, alguns pacientes não apresentam anti-VHA IgM detetáveis na fase sintomática inicial. Por esta razão, os exames serológicos devem ser repetidos 2 a 5 dias após o primeiro exame, no caso de elevada suspeita clínica.<sup>6</sup>

A utilização de amostras salivares para a pesquisa de RNA do VHA é particularmente útil na investigação de surtos, devido à facilidade da colheita e porque permite a detecção da infeção antes do início da fase sintomática.<sup>31,32</sup>

Apesar dos métodos de biologia molecular não serem essenciais para o diagnóstico, permitem a identificação de RNA do VHA em diversos tipos de amostras, ferramenta relevante para o estabelecimento da fonte de transmissão e identificação de casos associados a um mesmo surto.<sup>27,33</sup>

## **2.1.6. Tratamento**

Como sucede com frequência em infeções virais, a hepatite A não tem terapêutica dirigida. Na maioria dos indivíduos infetados, os cuidados passam pela hidratação adequada e tratamento sintomático, com antieméticos para o controlo dos vômitos e antipiréticos para a febre, evitando sempre que possível o paracetamol devido à sua hepatotoxicidade. Estes

doentes devem ser monitorizados, uma vez que podem evoluir de forma desfavorável e ser necessário recorrer a medidas adicionais para o seu tratamento. Em casos extremos de complicações renais, pode ser necessário recorrer a hemodiálise. Em relação à colestase prolongada, o tratamento frequentemente passa pela utilização de corticoides e ácido ursodesoxicólico ou colestiramina. Porém, a utilização destes fármacos deve ser vigiada, já que o VHA pode permanecer até doze meses no tecido hepático e o efeito prolongado da terapêutica pode ser prejudicial para o controlo imunológico da infeção. A IHA associada à hepatite A pode progredir rapidamente numa semana, sendo fundamental o reconhecimento de fatores de mau prognóstico para facilitar a tomada de decisão urgente em relação à necessidade de transplante hepático e a admissão do paciente em cuidados intensivos para uma maior vigilância e uma abordagem multidisciplinar.<sup>6,32,34</sup>

### **2.1.7.Prevenção**

A prevenção da hepatite A está associada à implementação de diversas estratégias para melhorar as condições higieno-sanitárias e literacia em saúde da população.

O conceito *One Health*, baseado na compreensão de que a saúde humana está intrinsecamente relacionada com a saúde animal e saúde ambiental, reconhece que a interação entre estes três domínios é fundamental para a prevenção, deteção e resposta a ameaças à saúde global. No contexto das infeções pelo vírus da hepatite A (VHA), a aplicação do princípio *One Health* destaca principalmente as interfaces humana e ambiental. Esta abordagem abrange a melhoria da qualidade da água, do saneamento básico e da higiene pessoal e de grupo, bem como o controlo de fontes de contaminação ambiental, como águas residuais e alimentos contaminados.<sup>35,36</sup> Conjuntamente com as medidas de educação da população, melhorias socioeconómicas e garantir o acesso a água potável que são medidas fundamentais para controlar e reduzir o número de novos casos de infeção.<sup>2</sup>

Considerando que a resistência do VHA às condições ambientais é uma das características que facilita a sua transmissão, a inativação do VHA necessita do aquecimento dos alimentos a temperaturas superiores a 85°C durante dez minutos ou à desinfeção com hipoclorito de sódio durante pelo menos um minuto.<sup>6,19</sup>

A vacinação é outra abordagem adotada a nível mundial. Existem atualmente dois tipos de vacinas - vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas - assim como profilaxia passiva com imunoglobulina. A eficácia e segurança das soluções de profilaxia existentes está bem estabelecida.<sup>19</sup>

As vacinas inativadas resultam da propagação do VHA em fibroblastos, seguido de posterior inativação do vírus com formaldeído. Os antigenos resultantes da cultura celular são

complexados com hidróxido de alumínio, um composto que promove uma resposta imunológica mais vigorosa e duradoura. Estas vacinas podem ser administradas em conjunto com outras vacinas de forma intramuscular em indivíduos com idade superior aos doze meses. É recomendado um esquema de vacinação de duas doses, com um intervalo de seis a doze meses, para situações de pré-exposição, embora alguns países tenham observado bons resultados com uma dose única. Em contextos de pós-exposição, é recomendada a administração de uma dose única dentro de um prazo máximo de duas semanas após o contato com um indivíduo infetado com VHA.<sup>19</sup>

As vacinas vivas atenuadas resultam da disseminação de duas estirpes do VHA em cultura celular, em que a infecciosidade das estirpes vai sendo atenuada por múltiplas passagens em meios celulares, sendo posteriormente propagadas em fibroblastos humanos. Em relação a estas vacinas, existem poucos estudos sobre a administração conjunta com outras vacinas. É recomendado um esquema de vacinação de dose única, por via subcutânea.<sup>19</sup>

A profilaxia passiva com imunoglobulina fornece proteção contra a hepatite A através da transferência passiva de anticorpos purificados. A proteção após a administração deste concentrado é alcançada em poucas horas, quando administrada dentro de um prazo máximo de duas semanas após o contato com o indivíduo infetado com VHA. No entanto, a sua utilização tem diminuído ao longo do tempo, devido ao seu elevado custo e reduzidas diferenças na imunidade obtida após a sua administração, quando comparada com as vacinas existentes. A utilização da profilaxia passiva com a imunoglobulina pode ser particularmente útil em indivíduos imunocomprometidos, em indivíduos cujo período janela para a toma da profilaxia pós-exposição esteja a terminar, em indivíduos que estejam a exibir sintomas graves da doença ou ainda em situações de surtos.<sup>19</sup>

A OMS indica que a vacina pré-exposição pode ser recomendada consoante a epidemiologia local, dependendo assim se os países são categorizados como tendo uma taxa de infeção alta, moderada ou baixa. Países onde a hepatite A é endémica, não se justifica a vacinação pré-exposição porque a maioria da população está imunizada. Países com taxas de infeção reduzidas apenas é recomendada a vacinação em grupos de risco. Países com taxas de infeção intermédia são os que mais beneficiam com a vacinação pré-exposição universal.<sup>19,37</sup>

Em Portugal, segundo o Programa Nacional de Vacinação (PNV), em contexto de pré-exposição é recomendado vacinar HSH, viajantes com destino a países endémicos para hepatite A e pessoas infetadas com VIH. A gratuidade da vacina está prevista apenas para candidatos a transplante hepático e crianças sob terapêutica com fatores de coagulação derivados do plasma. O esquema completo de vacinação contempla duas doses da vacina por via intramuscular, com 6 a 12 meses de intervalo, sendo eficaz em mais de 95% dos casos. No contexto de surto, pode ser administrada uma dose única para contribuir para a interrupção da transmissão. Em contexto de pós-exposição, recomenda-se a vacinação de

indivíduos que contactem com casos confirmados de hepatite A, coabitantes ou contactos sexuais até 2 semanas após a última exposição. Se ultrapassado este limite temporal, a vacina não está indicada. Nestes casos, os indivíduos devem ser aconselhados a estar vigilantes relativamente à sintomatologia e a reforçar medidas adequadas para impedir eventual transmissão, uma vez que esta pode ocorrer antes do aparecimento dos sintomas. As vacinas mais utilizadas são as vacinas inativadas, que são eficazes tanto na profilaxia pré-exposição como na pós-exposição, induzindo imunidade a longo prazo, são económicas, fáceis de administrar e prontamente disponíveis. <sup>27,38-40</sup>

Os estudos sugerem que mesmo que os anticorpos anti-VHA IgG não sejam detetados no soro dos indivíduos vacinados, a proteção conferida pela vacina contra a hepatite A ainda está presente. <sup>19</sup>

## **3. Questão de Investigação e Objetivos**

---

### **3.1. Questão de Investigação**

O presente trabalho pretende contribuir para aumentar o conhecimento sobre a infeção pelo vírus da hepatite A e da doença por ele desencadeada em Portugal, fornecendo dados epidemiológicos que poderão servir de base para o desenvolvimento, implementação e monitorização de estratégias de Saúde Pública para o controlo da doença. Desta forma, a questão de investigação do presente trabalho é: “Qual é o panorama epidemiológico da infeção e da doença provocada pelo vírus da hepatite A em Portugal?”.

### **3.2. Objetivos do Estudo**

#### **3.2.1. Objetivo Geral**

Caracterizar a evolução da infeção por vírus de hepatite A e de casos de hepatite A em Portugal.

#### **3.2.2. Objetivos Específicos**

Tendo em conta o objetivo geral do estudo definiram-se os seguintes objetivos específicos:

- Analisar a evolução da infeção por vírus da hepatite A na população portuguesa entre 1983-2016, em termos globais, por sexo, grupo etário e região;
- Analisar a evolução do número de casos de hepatite A, em Portugal, entre os anos 1987 e 2022, em termos globais, por sexo, grupo etário e região;
- Analisar as hospitalizações por hepatite A em Portugal entre 2009-2022, em termos globais, por sexo e grupo etário.

### **3.3. Hipóteses de Estudo**

Tendo em vista a pergunta de investigação e os objetivos traçados, definiram-se as seguintes hipóteses:

- A diminuição do número de novas infeções por vírus de hepatite A resulta numa baixa prevalência de anticorpos na população portuguesa.
- A incidência da doença mantém-se baixa, apresentando um aumento em situações de surtos.

## 4. Material e Métodos

### 4.1. Tipo de Estudo

O presente trabalho é um estudo observacional transversal, não interventivo e retrospectivo.<sup>41</sup> Os dados anonimizados a analisar foram recolhidos de fontes relevantes, fiáveis e acessíveis ao público – Direção-Geral de Saúde (DGS), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)<sup>42-44</sup> e Inquéritos Serológicos Nacionais.<sup>45-70</sup>

### 4.2. Variáveis em Estudo

No presente estudo foram definidas nove variáveis, apresentadas de forma resumida na Tabela 1.

**Tabela 1** - Quadro resumo de variáveis dependentes e independentes.

Variável	Classificação	
Ano	Independente	Quantitativa contínua
Sexo	Independente	Qualitativa nominal
Regiões	Independente	Qualitativa nominal
Grupo etário	Independente	Qualitativa ordinal
Casos de hepatite A	Dependente	Quantitativa discretas
Taxa de incidência de hepatite A	Dependente	Quantitativa contínua
Taxa de prevalência de infeção por VHA	Dependente	Quantitativa continua
Taxa de hospitalizações	Dependente	Quantitativa contínua
Proporção de hospitalizações por casos notificados de hepatite A	Dependente	Quantitativa contínua

VHA – Vírus de hepatite A

As variáveis independentes consistiram em: (a) “ano”; (b) “sexo”, variável qualitativa nominal que admite duas categorias “feminino” e “masculino”; (c) “região”, variável qualitativa nominal, que será apresentada sob a forma de regiões e assume sete categorias: “Região Norte”- inclui os distritos de Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real, “Região Centro” - inclui

os distritos de Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu, “Região de Lisboa Vale do Tejo” - inclui os distritos de Lisboa, Santarém e Setúbal, “Região do Alentejo” - inclui os distritos de Beja, Évora e Portalegre, “Região do Algarve” e “Região Autónoma dos Açores”, “Região Autónoma da Madeira” - Figura 3; (d) “grupo etário”, variável qualitativa ordinal, que será apresentada sob a forma estratificada de grupos etários (0-4, 5-14, 15-24, 25-44, 45-64, ≥65 – casos doença/hospitalizações; 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-44, 45-54, ≥55, 30-39, 40-49, ≥50 – infeção).



**Figura 3** – Distribuição dos distritos de Portugal da variável região.

Relativamente às variáveis dependentes, foram definidas as seguintes variáveis: (a) “casos de hepatite A”; (b) “taxa de incidência de hepatite A”, variável calculada a partir do número de casos de hepatite A e população portuguesa exposta; (c) “Taxa de prevalência de infeção por VHA”; (g) “Taxa de hospitalizações, variável calculada a partir do número de hospitalizações por hepatite A e população portuguesa exposta; (h) “Proporção de hospitalizações por casos notificados de hepatite A”, variável calculada a partir do número de hospitalizações por hepatite A sobre o número de casos de hepatite A notificados no mesmo período - Tabela 1. <sup>71</sup>

### 4.3. População-alvo e Amostra

Para a análise dos casos de hepatite A, foram recolhidos dados a partir dos relatórios de “Doenças de Declaração Obrigatória” publicados pela DGS entre 1987 e 2016.<sup>46-70</sup> Os dados referentes aos anos 2017 a 2022 foram recolhidos a partir da Plataforma da Transparência da DGS<sup>45</sup> e do ECDC<sup>43</sup>. Todos os casos de doença notificados nas diferentes fontes de dados foram considerados para análise neste estudo.

Para a análise das infeções por VHA, os dados foram recolhidos do trabalho epidemiológico desenvolvido por Henrique Lecour<sup>72</sup> (1983-1984) e dos segundo e terceiro Inquéritos Serológicos Nacionais realizados pelo Instituto de Saúde Dr. Ricardo Jorge (2001/02 e 2015/16).<sup>73,74</sup>

Aquando da realização do 1º Inquérito Serológico Nacional (1979-1980), a hepatite A ainda não era considerada uma doença de declaração obrigatória, não tendo sido por isso alvo de estudo neste Inquérito Serológico. No entanto, Henrique Lecour realizou o seu trabalho de doutoramento “Hepatite vírica – epidemiologia e diagnóstico”, o qual incluía um estudo de prevalência de infeção por VHA na população portuguesa, entre 1983 e 1984. Lecour analisou 1770 amostras de indivíduos de ambos os sexos, residentes em áreas urbanas e rurais de Portugal Continental. A amostragem abrangeu 80 indivíduos por distrito, à exceção do distrito do Porto que considerou 410 indivíduos.<sup>72,75</sup>

Os dados publicados por Lecour foram considerados como o primeiro período temporal (1983-1984) na análise da evolução de infeção por VHA desenvolvida no presente estudo.

No segundo Inquérito Serológico Nacional (2001-2002), a população-alvo foi constituída por indivíduos residentes em Portugal Continental com idade igual ou superior a dois anos, selecionados de forma aleatória e não probabilística, tendo sido analisadas amostras serológicas de 1665 indivíduos.<sup>73</sup>

No terceiro Inquérito Serológico Nacional (2015-2016), a população-alvo foi constituída por indivíduos residentes em Portugal há pelo menos 12 meses, com idade igual ou superior a dois anos, selecionados de forma aleatória e não probabilística. Foram analisadas amostras serológicas de 2692 indivíduos.<sup>74</sup>

Para a análise das hospitalizações por hepatite A, os dados a analisar foram recolhidos a partir do *Surveillance Atlas of Infection Diseases*, base de dados disponibilizada pelo ECDC sustentada nas notificações enviadas pelas instituições oficiais de cada país.<sup>44</sup> Todos os casos notificados foram considerados para análise deste estudo.

As estimativas anuais da população portuguesa residente em Portugal, de 1987 a 2022, em termos globais, por sexo, região e grupo etário foram obtidos a partir do Instituto Nacional de Estatística (INE). Para a distribuição por grupo etário de 1987 a 1990 a população considerada foi a relativa aos censos de 1981.<sup>76</sup>

## 4.4. Análise de Dados

Para atingir os objetivos propostos foram utilizadas diferentes abordagens estatísticas, bem como diferentes *softwares* estatísticos.

### 4.4.1. Análise Estatística

O *Microsoft® Excel* foi utilizado para a compilação dos dados recolhidos, para construção de parte dos gráficos apresentados e para a realização de análise descritiva dos dados. Foram calculadas medidas de tendência central (médias e medianas), máximos, mínimos, proporções e percentagens.

Foram igualmente calculadas as seguintes taxas/proporções <sup>77</sup>:

- (a) Taxa de prevalência de infeção por VHA – número de casos de infeção por VHA sobre a população apresentada multiplicado por 100 (foi calculada para o total da população portuguesa, por sexo, faixa etária e região)

$$\frac{\text{Número de infeções por VHA}}{\text{População}} \times 100$$

- (b) Taxa de incidência de hepatite A - número de casos de hepatite A sobre a população exposta por 100 000 habitantes (foi calculada para o total da população portuguesa, por sexo, faixa etária e região)

$$\frac{\text{Número de casos de hepatite A}}{\text{População}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

- (c) Taxa de hospitalizações - número de hospitalizações por hepatite A sobre a população exposta por 100 000 habitantes (foi calculada para o total da população portuguesa, por sexo, faixa etária e região)

$$\frac{\text{Número hospitalizações por hepatite A}}{\text{População}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

(d) Proporção de hospitalizações por casos notificados de hepatite A – número de hospitalizações por hepatite A sobre o número de casos de hepatite A notificados no mesmo período, apresentada multiplicado por 100 (foi calculada para o total de casos)

$$\frac{\text{Número de hospitalizações por VHA}}{\text{Casos de hepatite A notificados}} \times 100$$

O nível de endemicidade de hepatite A em Portugal, baseado na seroprevalência de anti-HAV IgG, foi determinado de acordo com a classificação da OMS<sup>19</sup>:

- País com elevada endemicidade - seroprevalência igual ou superior a 90% em indivíduos até aos dez anos de idade;
- País com endemicidade intermédia - seroprevalência igual ou superior a 50% em indivíduos até aos quinze anos e inferior a 90% em indivíduos até aos dez anos de idade;
- País com baixa endemicidade - seroprevalência igual ou superior a 50% em indivíduos até aos trinta anos e inferior a 50% em indivíduos até aos quinze anos;
- País com muito baixa endemicidade - seroprevalência inferior a 50% em indivíduos até aos trinta anos

#### 4.4.2. Análise de Tendências

A análise das tendências foi executada com recurso ao *Joinpoint Trend Analysis* versão 5.0.2., que consiste num software estatístico para a análise de tendências utilizando modelos de *Joinpoint*.<sup>78</sup>

Este software foi desenvolvido pelo *National Cancer Institute (NCI)*, para analisar tendências e identificar pontos de mudança de tendência, de forma a monitorizar a evolução de casos de cancro e implementar estratégias que permitissem reduzir o seu risco, incidência e mortalidade. No entanto, uma vez que esta ferramenta permite a análise estatística de séries temporais ou dados longitudinais, tem vindo a ser utilizada noutras áreas da Saúde Pública, como por exemplo, na epidemiologia de doenças infecciosas.<sup>78-82</sup>

O programa permite calcular taxas, percentagens, proporções e ainda taxas ajustadas por idade. O *Joinpoint Trend Analysis* identifica o(s) ano(s) em que ocorre uma mudança na tendência, calculando a variação percentual anual (*Annual Percentage Change - APC*) que é uma forma de caracterizar a tendência nas taxas entre os pontos de mudança ao longo do

tempo, assumindo que as taxas variam a uma percentagem constante da taxa do ano anterior. A variação percentual anual média (*Average Annual Percentage Change - AAPC*) é uma medida resumida da tendência durante um intervalo fixo pré-especificado. Permite utilizar a média dos APC durante um extenso período temporal. A sua validade é independente das mudanças de tendência desses anos.<sup>78</sup>

Um *joinpoint* refere-se a um ponto onde se verifica uma mudança na tendência ou na direção dos dados. Quando não existem *joinpoints*, significa que não existe mudança na tendência dos dados, fazendo com que o APC seja constante e igual ao AAPC. Caso contrário, todo o período é segmentado por *joinpoints* e o AAPC é estimado como uma média ponderada do APC estimado para cada segmento ou período entre *joinpoints*, utilizando os comprimentos dos segmentos como medida.<sup>78,83</sup>

A variação da média ponderada do APC pode ser ou não estatisticamente significativa dependendo se o valor  $p$  for menor que 0,05. Um valor de  $p < 0,05$  permite rejeitar a hipótese nula de que a alteração de APC não é estatisticamente significativa, sendo improvável que a mudança na tendência tenha ocorrido por acaso. Nestas situações o programa assinala com um asterisco (\*) a tendência, identificada como estatisticamente significativa.<sup>78,83</sup>

O programa permite escolher entre um modelo linear ou log-linear, tendo sido escolhido este último devido à facilidade da sua interpretação. Num modelo log-linear, as taxas mudam segundo o APC, enquanto para um modelo linear as taxas mudam a um valor fixo constante por ano. O modelo log-linear permite comparar tendências entre sexos, grupos etários ou regiões com incidências muito diferentes, ou seja, com escalas distintas. Considerando que o objetivo do estudo incide na análise da tendência da hepatite A, infeção por VHA e hospitalizações por hepatite A ao longo dos anos, frequentemente a suposição homocedástica é transgredida, ou seja, a variância dos erros não é constante ao longo do tempo. O *Joinpoint Trend Analysis* utiliza o método de mínimos quadrados ponderados (WLS) através da variância de Poisson, o que permite a análise de erros não correlacionados e heterocedásticos. A ocorrência de erros heterocedásticos são frequentes em estudos de corte transversal, onde as variáveis não se comportam de forma homogénea entre si.<sup>79,80,84-86</sup>

Em termos de modelo estatístico, foi escolhido o Critério de Informação Bayesiana Ponderada (*Weighted Bayesian Information Criterion - WBIC*). O WBIC é um método baseado nos dados que combina os métodos *Bayesian Information Criterion (BIC)* e o *Bayesian Information Criterion3 (BIC3)*, sob a forma de uma média ponderada. O WBIC analisa simultaneamente o WBIC/BIC/BIC3 e o *Joinpoint Trend Analysis* selecionando automaticamente o modelo que melhor se adequa aos dados a analisar.<sup>85,87</sup>

O *Joinpoint Trend Analysis* permite a criação de gráficos onde é possível observar a tendência dos dados para além de serem obtidos os resultados em formato de tabela.

O programa não considera valores de zero na análise de tendências a partir de taxas brutas,

substituindo-os automaticamente por 0,5. Neste estudo, para reduzir o erro associado a essa substituição automática, os valores de zero foram substituídos por 0,1.<sup>87</sup>

#### **4.5. Considerações Éticas**

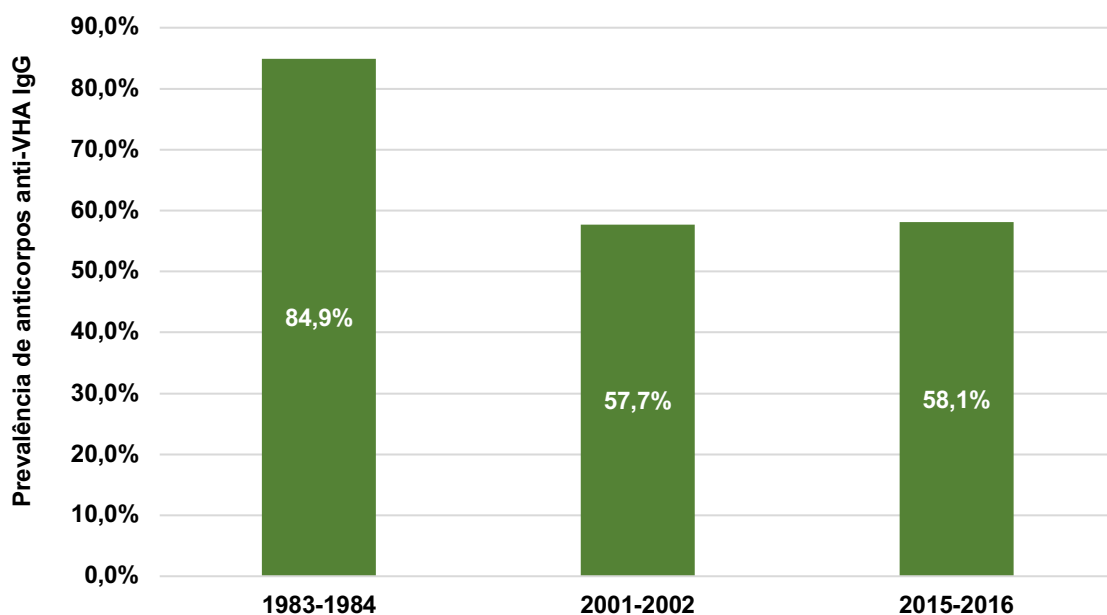
Como referido anteriormente, os dados analisados neste trabalho foram obtidos através de bases de dados de acesso público, disponibilizados por entidades oficiais com atuação na área da saúde humana. Os dados analisados encontram-se disponibilizados devidamente anonimizados. No entanto, este trabalho final de mestrado foi submetido à aprovação do Conselho de Ética da ESTeSL que emitiu um parecer favorável (Nº 69-2023), para a realização da presente dissertação de mestrado, a 27 de novembro de 2023.

## 5. Resultados

Neste capítulo, os resultados estão divididos em três secções distintas: (a) Prevalência de infeção por vírus de hepatite A na população portuguesa, entre 1983 e 2016; (b) Casos de hepatite A, que abrange a análise do número de casos de doença e a tendência da incidência na população portuguesa, entre 1987 e 2022; (c) Hospitalizações por hepatite A em Portugal, entre 2009 e 2022.

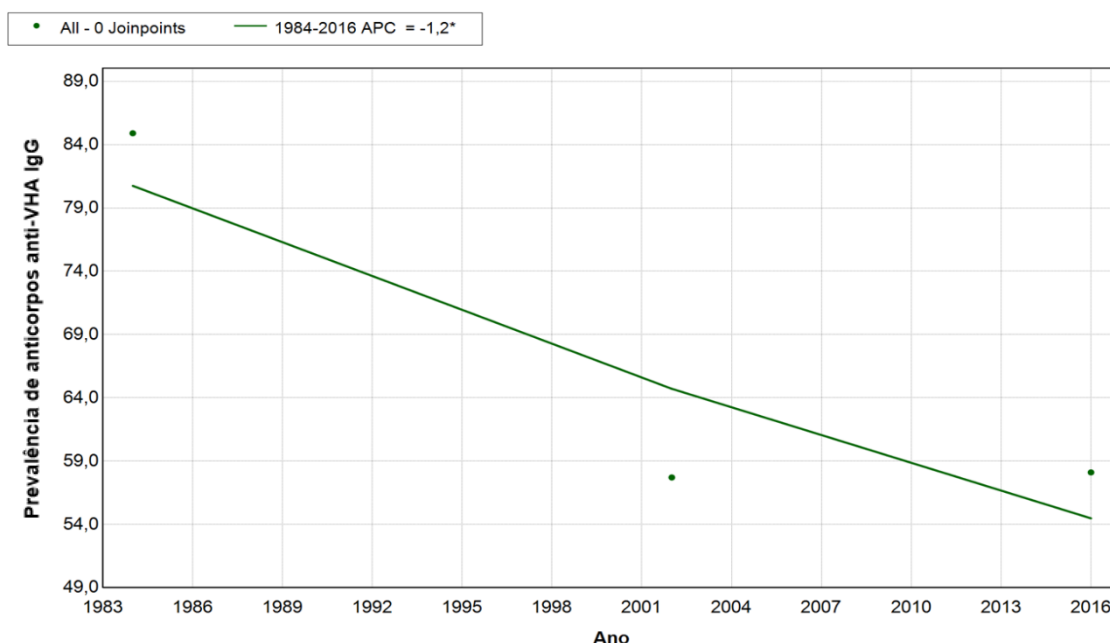
### 5.1. Infeção por vírus da hepatite A

A prevalência de infeção pelo vírus da hepatite A apresentou diferenças entre os três estudos serológicos realizados na população portuguesa, entre 1983 e 2016. No estudo realizado por Lecour, realizado entre 1983 e 1984, observou-se uma prevalência global de anticorpos da classe IgG contra o vírus da hepatite A de 84,9% (n=1 770). No segundo inquérito serológico nacional, realizado entre 2001 e 2002, observou-se uma prevalência de 57,7% (n=1 665) e no terceiro inquérito serológico nacional, realizado entre 2015 e 2016, observou-se uma prevalência de 58,1% (n=2 692). Entre o primeiro estudo e o segundo inquérito serológico nacional, verificou-se uma diminuição na prevalência de 27,7% e entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma subida ligeira da prevalência de 0,4% - Figura 4.



**Figura 4** - Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG obtida nos diferentes estudos serológicos analisados.

Em relação à análise de tendência temporal da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG em Portugal, entre 1983 e 2016, verificou-se que o AAPC foi de -1,2 (IC95%: -2,1 a -0,3;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados não permitiu identificar *joinpoints* durante o período do estudo, logo o AAPC foi igual ao APC - Figura 5 e Tabela 2.



**Figura 5** - Tendência temporal da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG (1983-2016). \* $p < 0,05$

**Tabela 2** - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG em Portugal (1983-2016).

Variação Percentual Anual (APC) / Variação Percentual Anual Média (AAPC)						
Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC/APC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
1	1983	2016	-1,2*	-2,1	-0,3	<0,001

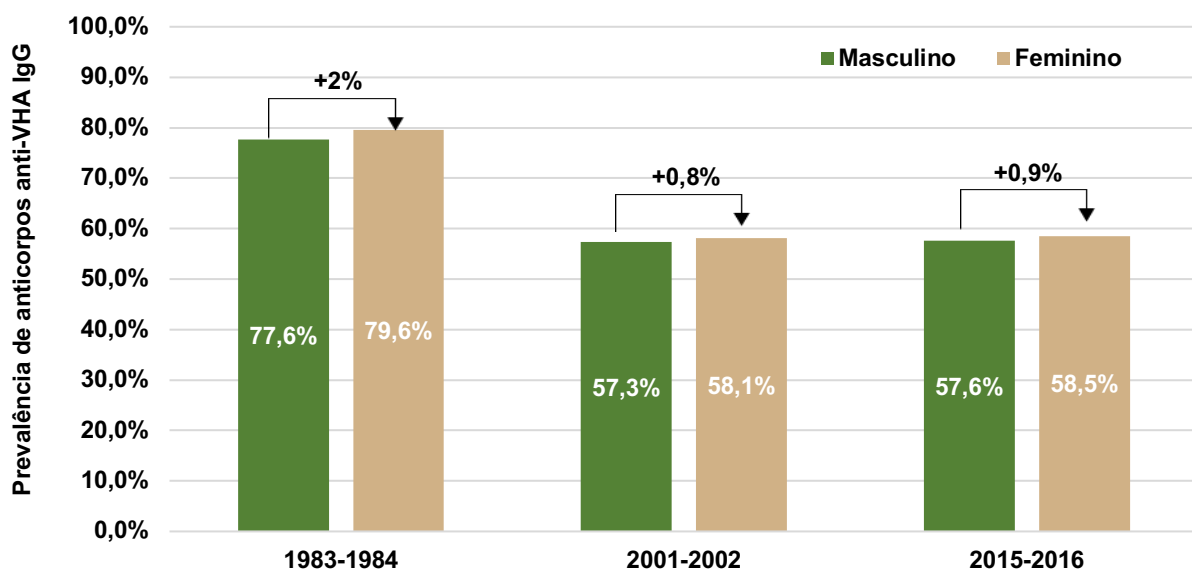
IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

### 5.1.1. Infecção por vírus da hepatite A - Sexo

Em indivíduos do sexo masculino, no estudo de Lecour observou-se uma prevalência global de anticorpos anti-VHA IgG elevada (77,6%,  $n=731$ ), no segundo inquérito serológico

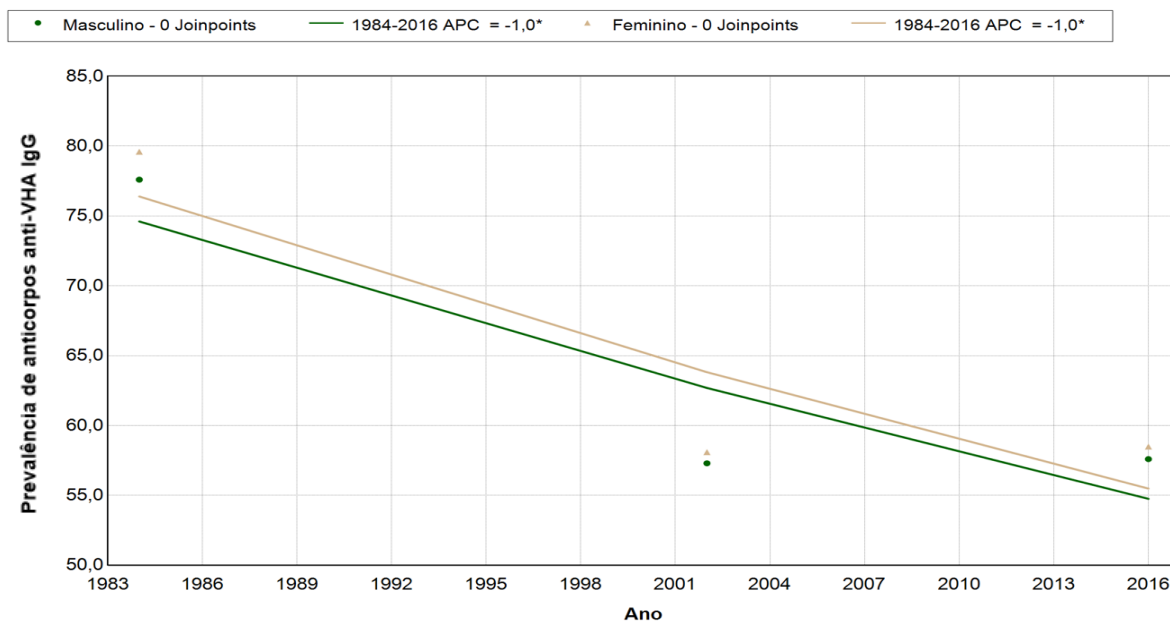
observou-se uma prevalência de 57,3% (n=635) e no terceiro inquérito observou-se uma prevalência de 57,6% (n=1 320). Entre o primeiro estudo e o segundo inquérito serológico nacional verificou-se uma diminuição da imunidade contra VHA de 20,3% e entre o segundo e o terceiro inquérito serológico nacional verificou-se uma subida ligeira da prevalência de 0,3% - Figura 6.

Em relação ao sexo feminino, no estudo de Lecour observou-se uma prevalência de anticorpos anti-VHA IgG de 79,6% (n=1 039), no segundo inquérito observou-se uma prevalência de 58,1% (n=1 030) e no terceiro inquérito observou-se uma prevalência de 58,5% (n=1 372). Entre o primeiro estudo e o segundo inquérito serológico verificou-se uma diminuição na prevalência de 21,5% e entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma subida ligeira da prevalência de 0,4%. Nos três estudos serológicos, é possível constatar que a prevalência de infeção é mais elevada nos indivíduos do sexo feminino, com uma diferença entre os sexos a variar entre 0,8% e 2% –Figura 6.



**Figura 6** – Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG nos diferentes estudos serológicos por sexo.

Em relação à análise de tendência temporal, quando observado todo o período do estudo, esta apresentou uma tendência decrescente estatisticamente significativa, quer nos indivíduos do sexo masculino [AAPC= -1,0 (IC95%: -1,6 a -0,2; p<0,001)], quer nos indivíduos do sexo feminino [AAPC= -1,0 (IC95%: -1,7 a -0,3; p<0,001)] - Figura 7 e Tabela 3. Em ambos os sexos, a análise dos dados não permitiu identificar *joinpoints* durante o período do estudo logo o APC foi igual ao AAPC - Figura 7 e Tabela 3.



**Figura 7** - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por sexo (1983-2016). \* $p < 0,05$

**Tabela 3** - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por sexo (1983-2016).

Variação Percentual Anual (APC) / Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Sexo	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC/AAPC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
Masculino	1	1983	2016	-1,0*	-1,6	-0,2	<0,001
Feminino	1	1983	2016	-1,0*	-1,7	-0,3	<0,001

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

### 5.1.2. Infecção por vírus da hepatite A - Grupo Etário

Em relação ao grupo etário dos 1-4 anos, no estudo de Lecour observou-se uma prevalência de anticorpos de 23,6% (n=58), no segundo inquérito serológico observou-se uma prevalência de 9,9% (n=12) e no terceiro inquérito observou-se uma prevalência de 8,7% (n=16). Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico nacional, verificou-se uma diminuição da prevalência de 13,7%, entre o segundo e o terceiro inquérito serológico verificou-se uma redução da prevalência de 1,2%, e entre o estudo de Lecour e terceiro inquérito serológico ocorreu uma redução de 14,9% - Tabela 4.

No grupo etário dos 5-9 anos, a prevalência de infecção foi 61,3% (n=16), 20,0% (n=24) e 16,1% (n=55) no estudo de Lecour, segundo e terceiro inquérito serológico, respetivamente.

A diferença entre a prevalência de infecção no estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico revelou uma redução de 41,3%, entre o segundo e o terceiro inquérito a redução foi de 3,9%, e entre o estudo de Lecour e o terceiro inquérito serológico a diminuição da prevalência foi de 45,2% - Tabela 4.

Em relação ao grupo etário dos 10-14 anos, a prevalência de infecção foi 76,4% (n=160), 9,9% (n=12) e 22,9% (n=47) no estudo de Lecour, no segundo e terceiro inquérito serológico, respetivamente. Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito, a prevalência de infecção teve uma redução de 66,5%, entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se um aumento da prevalência de 13,0%, e entre o estudo de Lecour e terceiro inquérito serológico ocorreu uma redução de 53,5% -Tabela 4.

**Tabela 4** – Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG, por grupo etário (1983-2016).

Grupos Etários	Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG		
	1983-1984	2001-2002	2015-2016
1-4	23,6%	9,9%	8,7%
5-9	61,3%	20,0%	16,1%
10-14	76,4%	9,9%	22,9%
15-19	93,4%	22,6%	21,4%
20-29	96,5%	46,6%	14,4%
30-44	-	75,5%	46,0%
45-54	-	93,2%	73,3%
≥55	-	98,1%	93,5%
30-39*	99,2%		
40-49*	99,0%		
≥50*	99,1%		

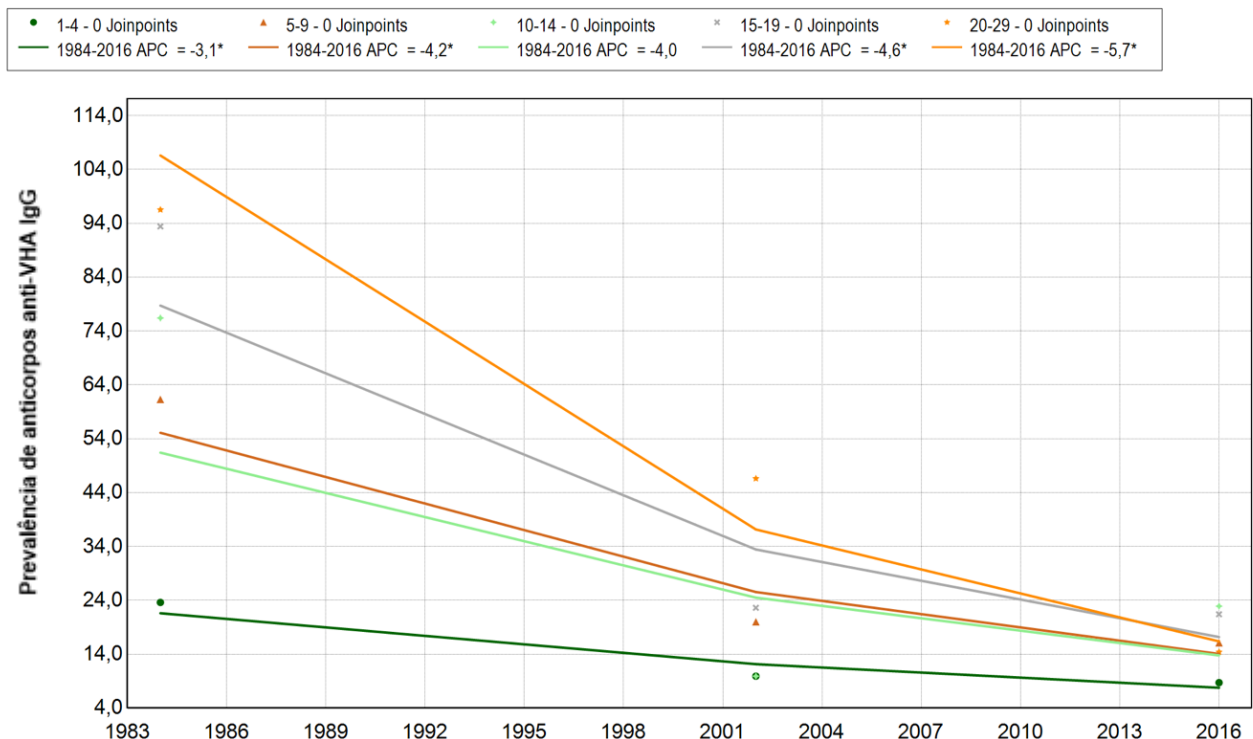
\*Grupos etários utilizados no estudo de Lecour.

Em relação ao grupo etário dos 15-19 anos, no estudo de Lecour observou-se uma prevalência de anticorpos de 93,4% (n=201), no segundo inquérito observou-se uma prevalência de 22,6% (n=36) e no terceiro inquérito observou-se uma prevalência de 21,4% (n=79). Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito, a prevalência de infecção teve uma redução de 70,8%, entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma redução da prevalência de 1,2%, e entre o estudo de Lecour e o terceiro inquérito verificou-se uma

redução de 72,0% - Tabela 4.

Em relação ao grupo etário dos 20-29 anos, a prevalência de infecção foi 96,5% (n=217), 46,6% (n=149) e 14,4% (n=75) no estudo de Lecour, segundo e terceiro inquérito serológico, respetivamente. Entre o primeiro estudo e o segundo inquérito serológico verificou-se uma diminuição da prevalência de 49,9%, entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma redução de 32,2%, e entre o estudo de Lecour e o terceiro inquérito verificou-se uma redução de 82,1% - Tabela 4.

No estudo serológico realizado por Lecour, entre 1983 e 1984, os indivíduos com idade igual ou superior a trinta anos, foram agrupados de forma distinta dos inquéritos serológicos nacionais realizados entre 2001 a 2002 e entre 2015 e 2016. Esta diferença na forma como os grupos etários foram estabelecidos, impossibilita a comparação dos resultados obtidos por Lecour com os dois inquéritos serológicos, em relação aos indivíduos com idade igual ou superior a trinta anos. Entre os dois inquéritos serológicos nacionais, observou-se uma diminuição da prevalência de 29,5%, 19,9% e 4,6% no grupo etário dos 30-44 anos, 45-54 anos e  $\geq 55$  anos, respetivamente, entre o segundo e o terceiro inquérito serológico -Tabela 4.



**Figura 8** - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por grupo etário [1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29 anos] (1983-2016). \* $p < 0,05$

Em relação à análise de tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG, entre 1983 e

2016, a maioria dos grupos etários em que foi possível realizar uma análise temporal (1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29 anos) apresentou uma tendência temporal decrescente estatisticamente significativa, quando observado todo o período do estudo. O grupo etário dos 10-14 anos foi o único grupo que apesar de apresentar uma tendência decrescente de infecções, esta não foi estatisticamente significativa [-4,0 (IC95%: -10,5 a 3,2; p=0,471)]. Nos grupos etários analisados não foram identificados *joinpoints*, fazendo com que o valor de AAPC fosse igual ao de APC - Figura 8 e Tabela 5.

**Tabela 5** - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por grupo etário (1983-2016).

Variação Percentual Anual (APC) / Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Grupo Etário	Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC/APC	IC Inferior	IC Superior	p-value
1-4	1	1983	2016	-3,1*	-4,7	-1,6	<0,001
5-9	1	1983	2016	-4,2*	-6,0	-2,3	<0,001
10-14	1	1983	2016	-4,0	-10,5	3,2	0,471
15-19	1	1983	2016	-4,6*	-7,5	-1,6	<0,001
20-29	1	1983	2016	-5,7*	-7,2	-4,2	<0,001

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

Para determinar o nível de endemicidade da hepatite A em Portugal nos diferentes períodos analisados, foram calculadas as seroprevalências segundo a classificação da OMS<sup>19</sup>:

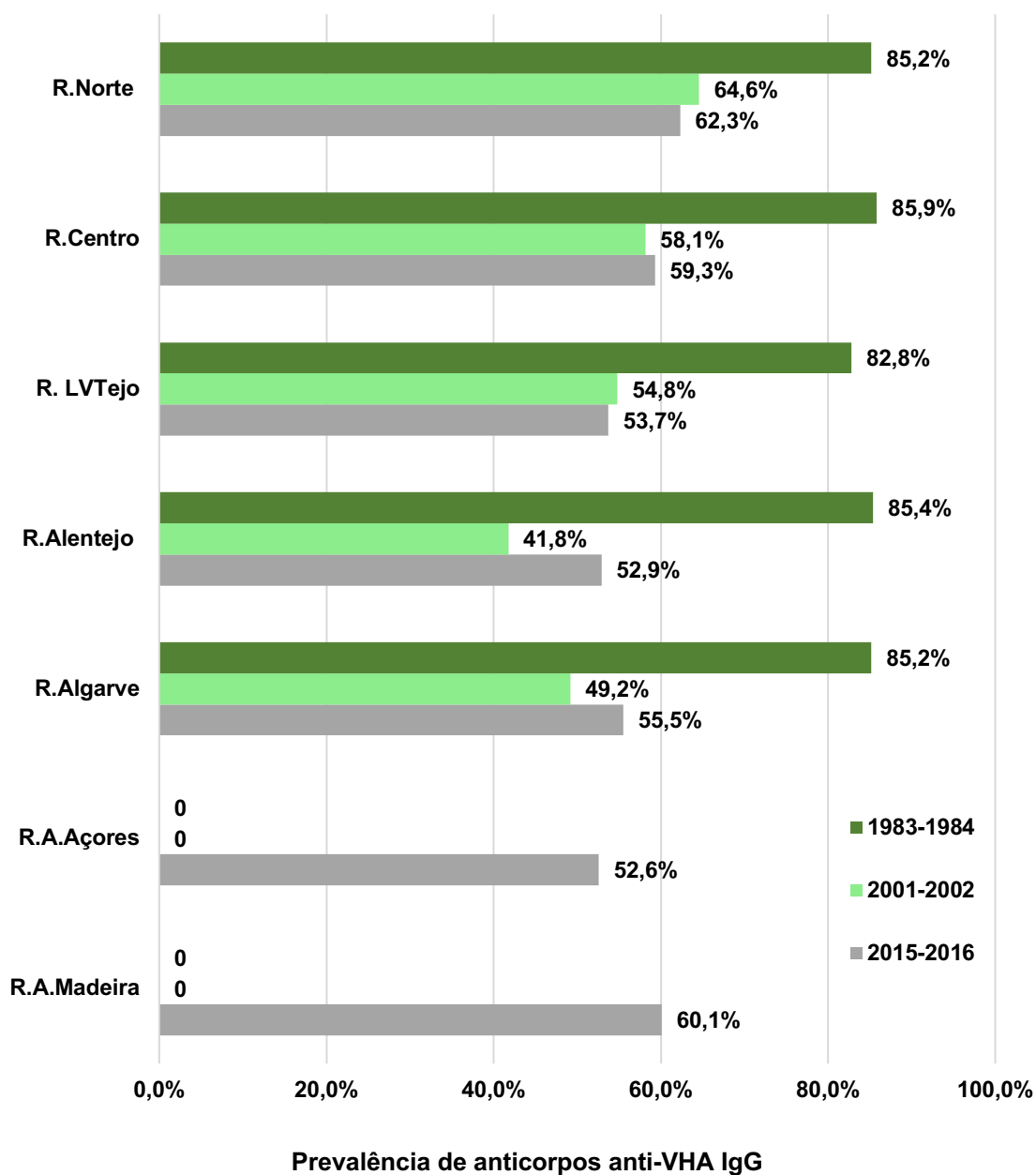
- Entre 1983-1984, a seroprevalência de anticorpos contra o VHA em indivíduos até aos nove anos era 42,4%, até aos quatorze anos era 52,6% e até aos vinte e nove anos era 68,9%;
- Entre 2001-2002 a seroprevalência de anticorpos contra o VHA em indivíduos até aos nove anos era 14,9%, até aos quatorze anos era 13,3% e até aos vinte e nove era 27,7%;
- Entre 2015-2016 a seroprevalência de anticorpos contra o VHA em indivíduos até aos nove anos era 13,4%, até aos quatorze anos era 18,1% e até aos vinte e nove era 16,8%.

### 5.1.3. Infecção por vírus da hepatite A - Região

Na região Norte, observou-se uma prevalência de anticorpos de 85,2% (n=730) no estudo de Lecour, 64,6% (n=514) no segundo inquérito e 62,3% (n=428) no terceiro inquérito serológico

nacional. Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico, verificou-se uma diminuição da prevalência de 20,6% e entre o segundo e o terceiro inquérito serológico nacional verificou-se uma subida ligeira da prevalência em 3,3% - Figura 9.

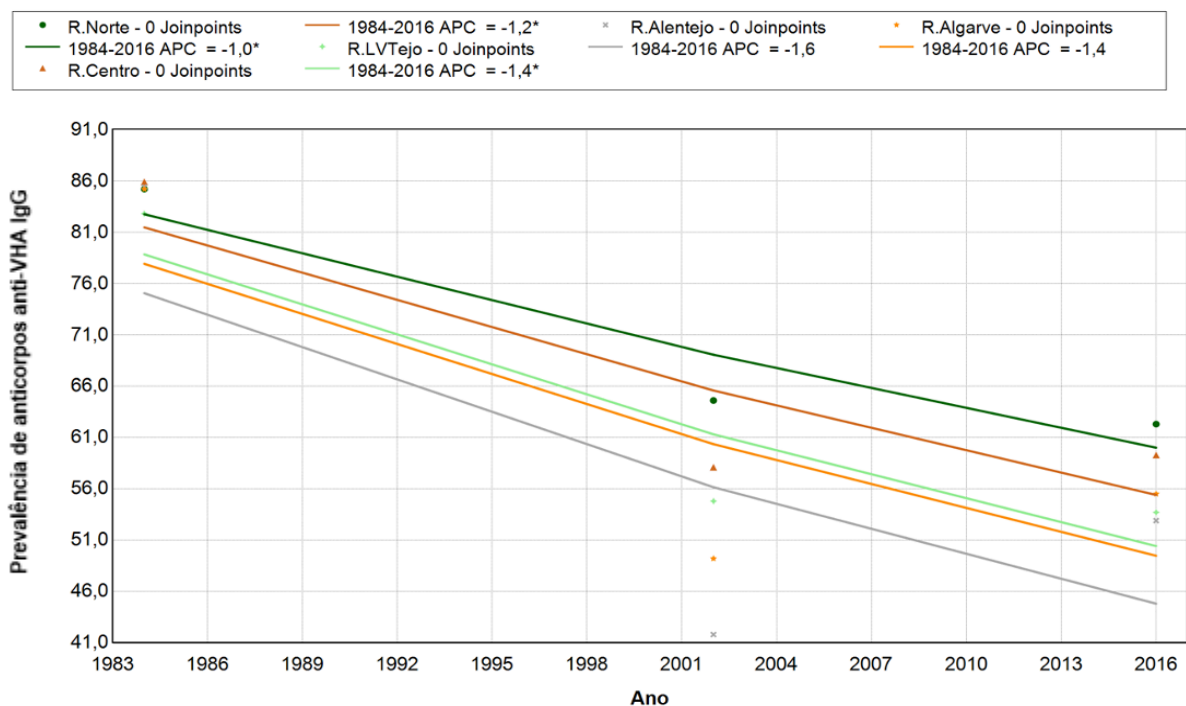
Na região Centro, observou-se uma prevalência de anticorpos de 85,9% (n=480) no estudo de Lecour, 58,1% (n=435) no segundo inquérito e 59,3% (n=409) no terceiro inquérito serológico nacional. Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico nacional, verificou-se uma diminuição da prevalência de 27,8% e entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma subida ligeira da prevalência em 1,2% - Figura 9.



**Figura 9** - Prevalência de anticorpos anti-VHA IgG nos diferentes estudos serológicos por região.

Na região do Alentejo, observou-se uma prevalência de anticorpos de 85,4% (n=240), 41,8% (n=79) e 52,9% (n=381) no estudo de Lecour, segundo, e terceiro inquérito serológico nacional, respetivamente. Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico, verificou-se uma diminuição da prevalência de 43,6% e entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma subida da prevalência de 11,1% - Figura 9.

Na região do Algarve, observou-se uma prevalência de anticorpos de 85,2% (n=80), 49,2% (n=61) e 55,5% (n=406) no estudo de Lecour, segundo, e terceiro inquérito serológico nacional, respetivamente. Entre o estudo de Lecour e o segundo inquérito serológico nacional, verificou-se uma diminuição da prevalência de 36,0% e entre o segundo e o terceiro inquérito verificou-se uma subida da prevalência de 6,3% - Figura 9.



**Figura 10** - Tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por região (1983-2016). \*p<0,05

Em relação à região autónoma dos Açores e da Madeira, apenas no terceiro inquérito serológico nacional foram recolhidos dados relativamente à proporção de indivíduos infetados por VHA nestas regiões. Desta forma, não foi possível traçar a tendência temporal nestas duas regiões. Na região autónoma dos Açores, no inquérito serológico realizado entre 2015 e 2016, a prevalência foi de 52,6% e na região autónoma da Madeira foi de 60,1% - Figura 9. No segundo inquérito serológico nacional (2001 e 2002), 47,8% das amostras analisadas não discriminavam a região - Figura 9.

Em termos da análise temporal, na região Norte verificou-se um AAPC de -1,0 (IC95%: -1,5 a -0,5;  $p < 0,001$ ); na região Centro foi de -1,2 (IC95%: -2,1 a -0,2;  $p < 0,001$ ); e na região de Lisboa e Vale do Tejo foi de -1,4 (IC95%: -2,2 a -0,5;  $p < 0,001$ ), indicando, quando observado todo o período do estudo, uma tendência decrescente estatisticamente significativa nestas três regiões. Na região do Alentejo verificou-se que o AAPC foi de -1,6 (IC95%: -3,8 a 0,7;  $p = 0,418$ ) e na região do Algarve foi de -1,4 (IC95%: -3,0 a 0,2;  $p = 0,179$ ), indicando, quando observado todo o período do estudo, igualmente uma tendência decrescente embora não estatisticamente significativa - Figura 10 e Tabela 6.

Em todas as regiões analisadas, não foram identificados *joinpoints*, fazendo com que o valor de AAPC fosse igual ao de APC.

**Tabela 6** - Análise da tendência da prevalência de anticorpos anti-VHA IgG por região (1983-2016).

Variação Percentual Anual (APC) / Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Região	Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC/APC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
Norte	1	1983	2016	-1,0*	-1,5	-0,5	<0,001
Centro	1	1983	2016	-1,2*	-2,1	-0,2	<0,001
LVTejo	1	1983	2016	-1,4*	-2,2	-0,5	<0,001
Alentejo	1	1983	2016	-1,6	-3,8	0,7	0,418
Algarve	1	1983	2016	-1,4	-3,0	0,2	0,179

IC – Intervalo de confiança; LVTejo – Lisboa e Vale do Tejo; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

## 5.2. Casos de hepatite A

Entre 1987 e 2022, foram notificados 11 230 casos de hepatite A em Portugal, com o valor máximo de notificações a ser registado em 1987 ( $n = 2\ 107$ ) e o valor mínimo em 2012 ( $n = 10$ ) - Tabela suplementar 1 e Figura suplementar 1.

Relativamente às medidas de tendência central neste intervalo temporal, a média de casos notificados foi de 312 enquanto a mediana foi de 74 notificações. Uma vez que ao longo dos anos o valor de casos notificados é heterogéneo, a mediana representa de forma mais realista o valor central dos casos notificados.

Entre 1987 e 2022, a incidência de hepatite A apresentou o seu valor máximo em 1987 (20,52/100 000 habitantes) e o seu valor mínimo em 2010 (0,12/100 000 habitantes). A partir de 2006, a incidência permaneceu sistematicamente igual ou inferior a 0,5/100 000

habitantes, com exceção dos anos 2017 e 2018 - Figura 11 e Tabela suplementar 1.

Na Figura 11, é possível verificar que entre 1987 até 2003 ocorreu uma descida constante e substancial das notificações. Entre 2003 e 2005 verificou-se um discreto aumento, mas a partir de 2005 as notificações voltam a diminuir, até 2015. Entre 2015 e 2017 volta a ocorrer um aumento do número de notificações, para em seguida voltarem a diminuir até 2022. Apesar desta diminuição, os números de notificações não voltaram a atingir os mínimos notificados em 2012, nem mesmo durante os anos da pandemia COVID-19.

Em relação à tendência da incidência de hepatite A entre 1987 e 2022, verificou-se que o AAPC foi de -14,1 (IC95%: -20,9 a -10,6;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 12 e Tabela 7.

Aquando da análise para detetar potenciais pontos de mudança de tendência ou *jointpoints* durante o período do estudo, foram identificados dois *joinpoints*, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -15,7 (IC 95%: -19,1 a -14,7;  $p < 0,001$ ), verificando-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +181,1 (IC95%: 52,5 a 324,8;  $p = 0,003$ ), verificando-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de - 53,2 (IC95%: -85,6 a -35,4;  $p = 0,003$ ) verificando-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa – Figura 12 e Tabela 7.

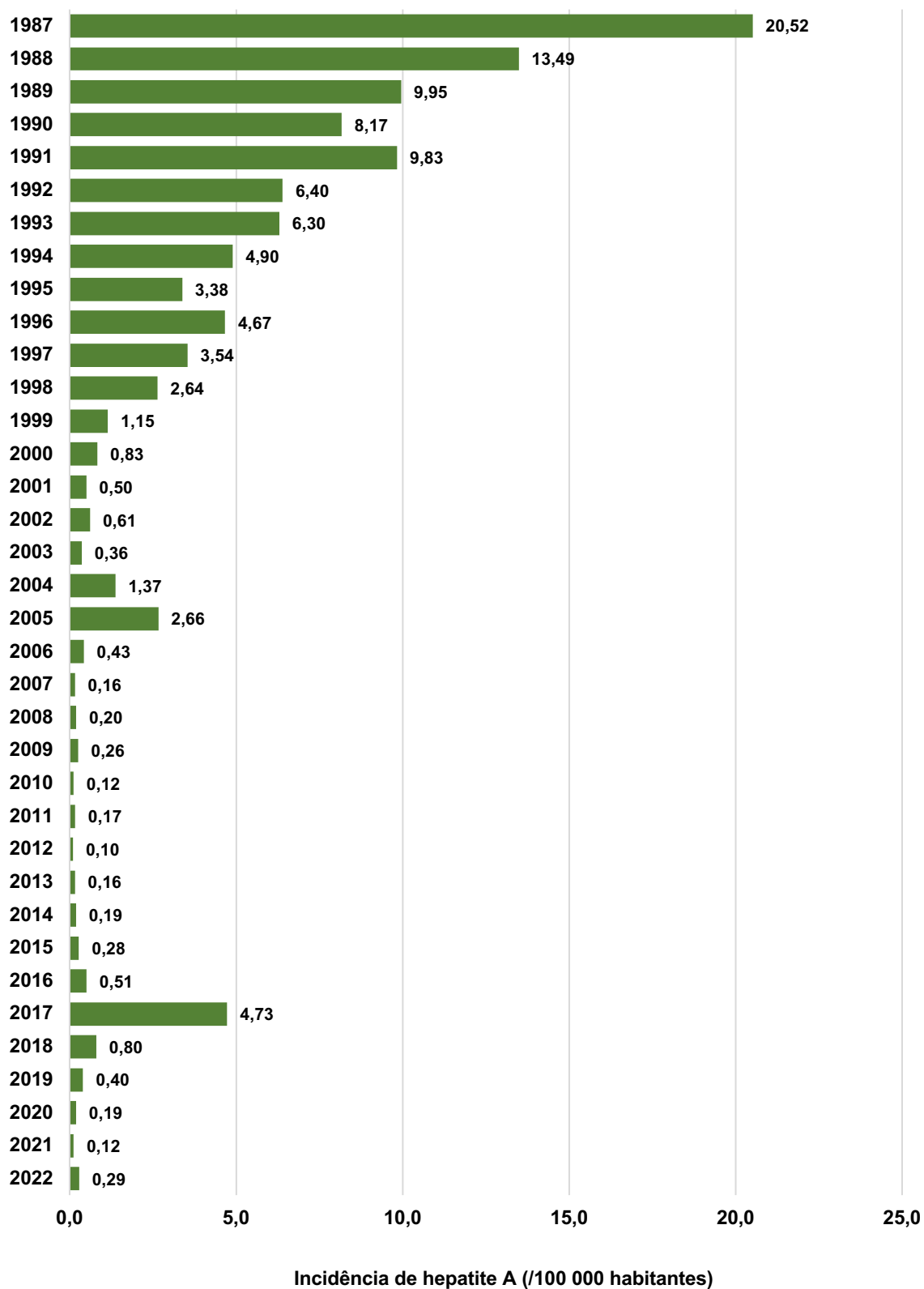


Figura 11 – Incidência anual de hepatite A em Portugal (1987-2022).

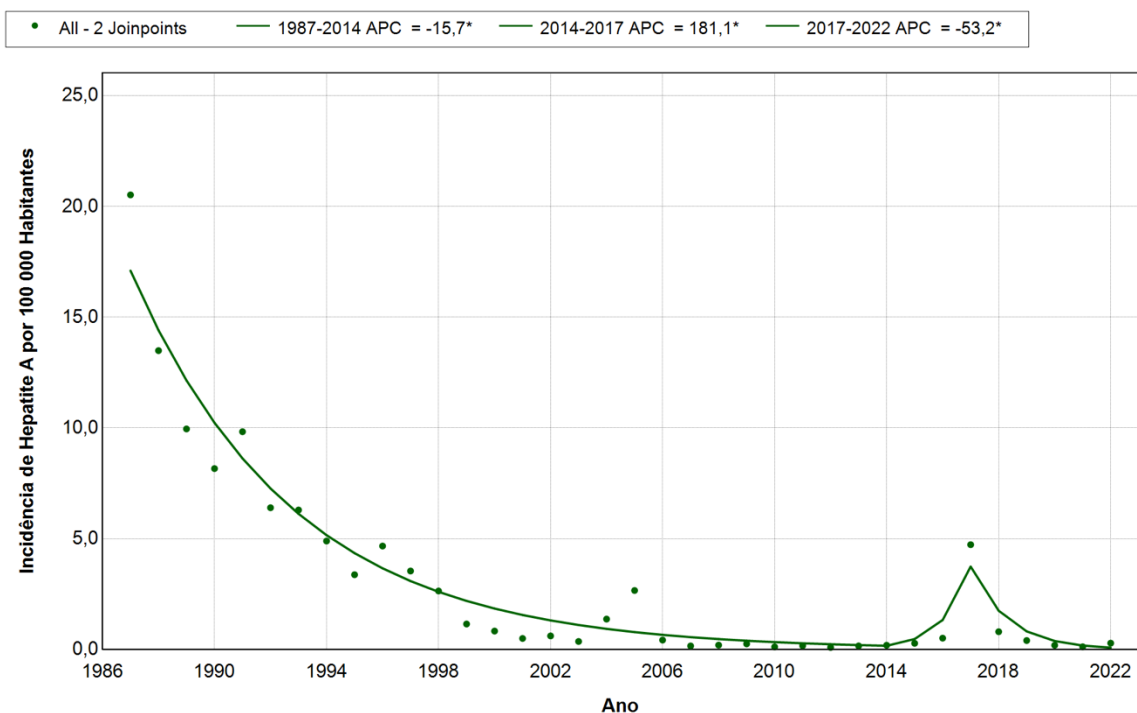


Figura 12 – Tendência da incidência de hepatite A em Portugal (1987-2022). \* $p < 0,05$

Tabela 7 – Análise da tendência da incidência de hepatite A em Portugal (1987-2022).

Variação Percentual Anual (APC)						
Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
1	1987	2014	-15,7*	-19,1	-14,7	<0,001
2	2014	2017	181,1*	52,2	324,8	0,003
3	2017	2022	-53,2*	-85,6	-35,4	0,003

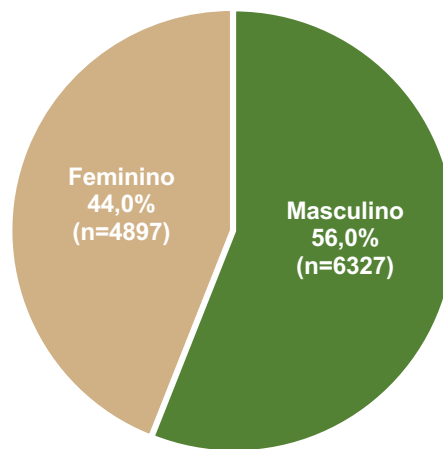
Variação Percentual Anual Média (AAPC)						
	Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
Total	1987	2022	-14,1*	-20,9	-10,6	<0,001

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

### 5.2.1. Casos de hepatite A - Sexo

Dos 11 230 casos de hepatite A notificados em Portugal, entre 1987 e 2022, seis casos (0.1%) provenientes da Região Autónoma dos Açores não apresentaram informação acerca do sexo,

resultando na exclusão destes casos da análise por sexo. Dos 11 224 casos com informação acerca do sexo, a maioria foram do sexo masculino (56%; n=6 377) - Figura 13.



**Figura 13** - Distribuição de casos de hepatite A por sexo (n=11 224).

Relativamente ao número de casos de hepatite em indivíduos do sexo masculino, a média e mediana de notificações foi de 176 e 48 casos, respetivamente, tendo sido registado o maior número de notificações em 1987 (n=1 175) e o menor número em 2010 (n=5). Nos indivíduos do sexo feminino, a média e mediana de notificações foi de 136 e 25 casos, respetivamente, tendo sido registado o maior número de notificações em 1987 (n=932) e o menor número em 2012 (n=3) –Tabela suplementar 2 e Figura suplementar 2.

No que diz respeito à incidência de hepatite A em indivíduos do sexo masculino, esta variou entre 23,69/100 000 habitantes em 1987 e 0,10/100 000 habitantes em 2010, enquanto que nos indivíduos do sexo feminino, esta variou entre 17,55/100 000 habitantes em 1987 e 0,05/100 000 habitantes em 2012 - Figura 14 e Tabela suplementar 2.

Na Figura 14 é possível observar que entre 1987 e 2003 ocorreu, embora com algumas oscilações, uma descida na incidência da doença em ambos os sexos. Entre 2003 e 2005 verifica-se um discreto aumento, tanto em indivíduos do sexo masculino como do sexo feminino, mas a partir de 2005 as notificações voltam a diminuir e permanecem baixas até 2016, traduzindo-se numa diminuição da incidência. Entre 2016 e 2017, observa-se um aumento substancial de notificações e, conseqüentemente, de incidência de hepatite A. Posteriormente a 2017, o número de notificações volta a diminuir até 2022.

Apesar da heterogeneidade de notificações em ambos os sexos, foi possível observar que apenas em 2007, 2010 e 2020, o número de casos notificados e a incidência foram superiores nas mulheres, em relação aos homens - Figura 14 e Tabela suplementar 2.

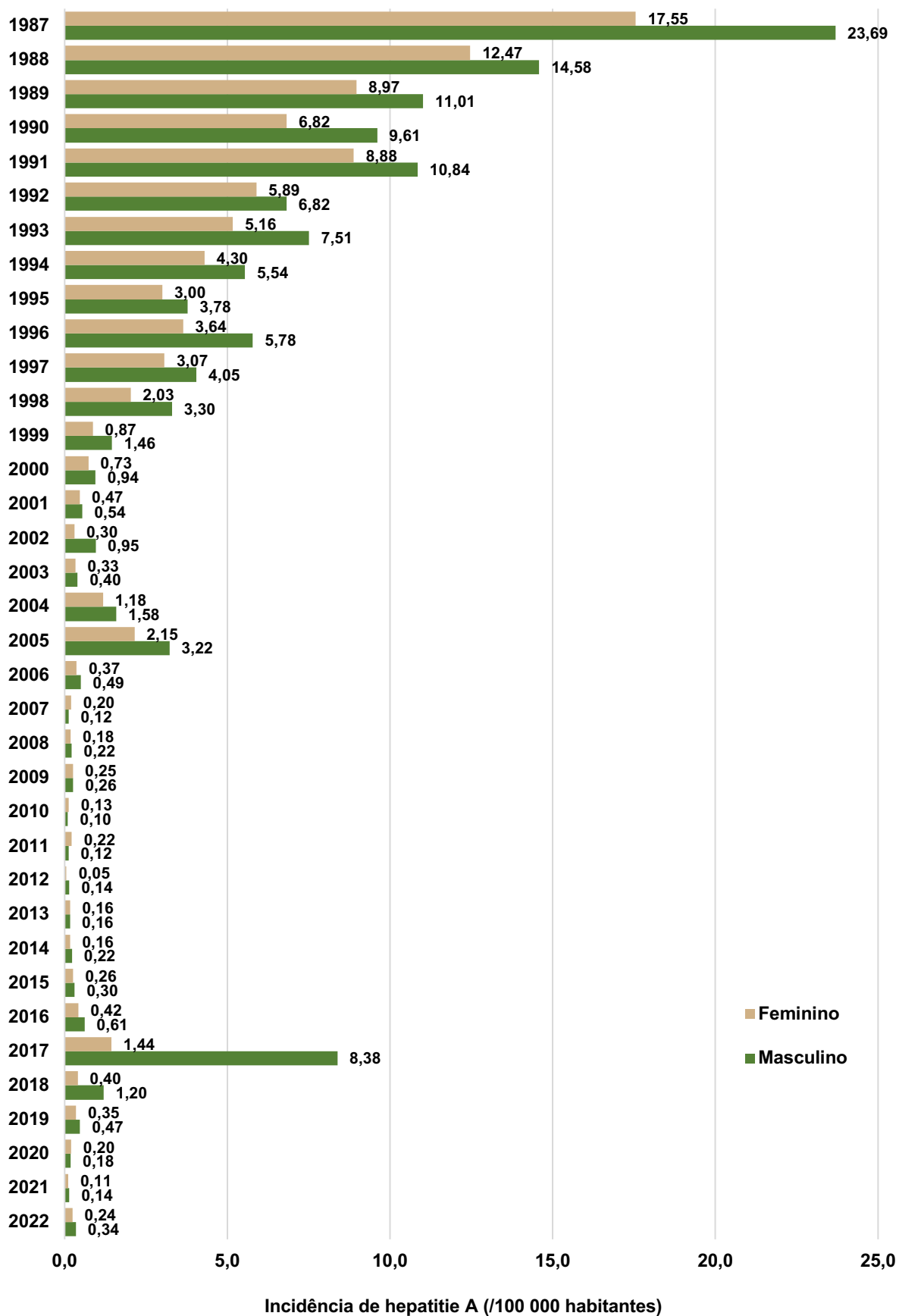
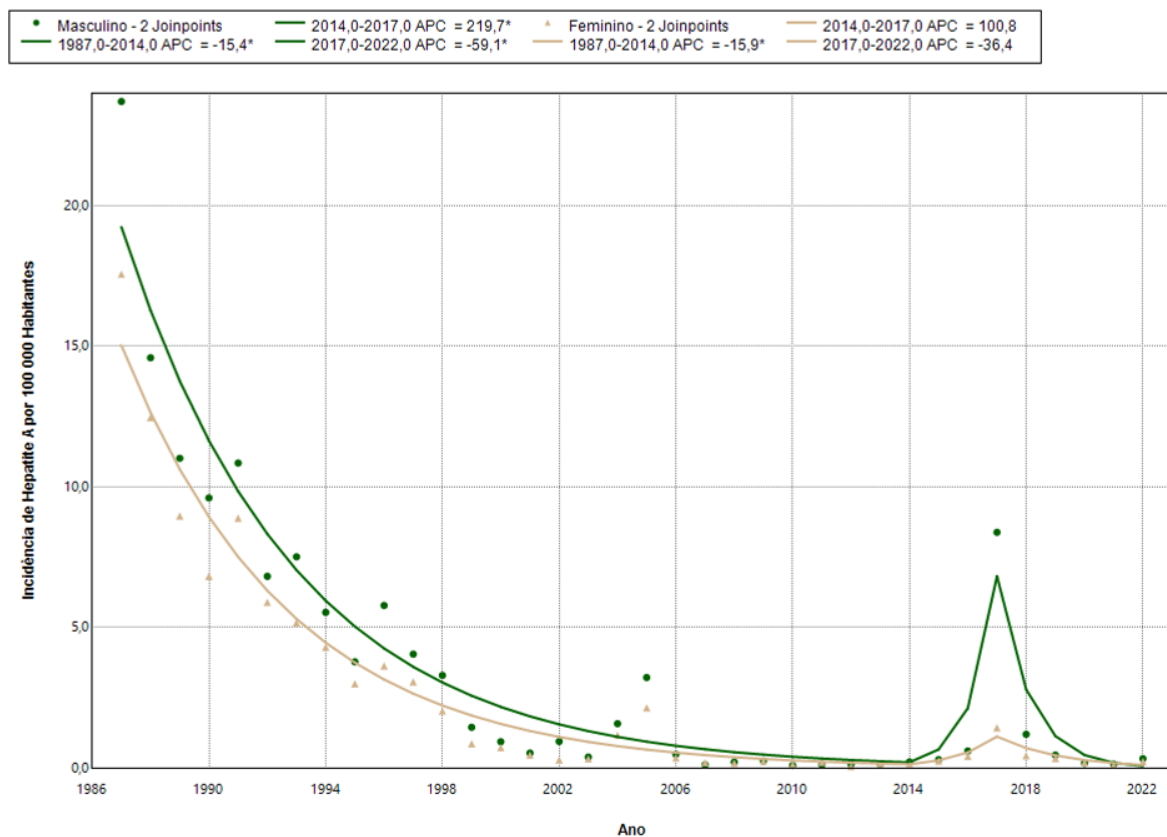


Figura 14 - Incidência anual de hepatite A em Portugal por sexo (1987-2022).

Na análise da tendência temporal, verificou-se que os casos de hepatite A em indivíduos do sexo masculino, apresentaram um AAPC de -14,6 (IC95%: -20,5 a -11,0;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo - Figura 15 e Tabela 8.

Aquando da análise para detetar potenciais pontos de alteração na tendência, foram identificados dois *joinpoints*, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -15,4 (IC95%: -18,7 a -14,6;  $p < 0,001$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +219,7 (IC95%: 74,1 a 376,9;  $p < 0,001$ ), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -59,1 (IC95%: -83,3 a -44,0;  $p < 0,05$ ) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 15 e Tabela 8.



**Figura 15** - Tendência da incidência de hepatite A por sexo (1987-2022). \* $p < 0,05$

Em relação aos casos de hepatite A em indivíduos do sexo feminino, o AAPC foi de -12,9 (IC95%: -17,9 a -8,9;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo - Figura 15 e Tabela 8.

Nos indivíduos do sexo feminino foram igualmente identificados dois *joinpoints*, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -15,9 (IC95%: -18,6 a -14,3;  $p=0,006$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +100,8 (IC95%: -19,5 a 208,1;  $p=0,082$ ), verifica-se uma tendência crescente mas não estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -36,4 (IC95%: -79,8 a 0,2;  $p=0,051$ ) verifica-se uma tendência decrescente mas não estatisticamente significativa - Figura 15 e Tabela 8.

**Tabela 8** - Análise da tendência da incidência de hepatite A por sexo (1987-2022).

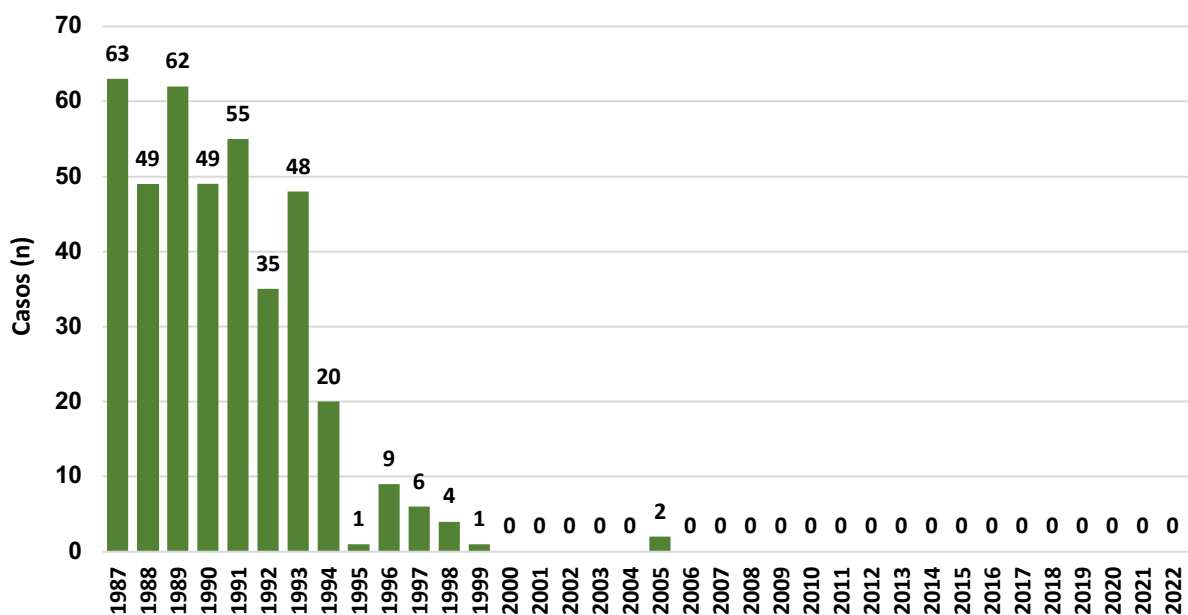
Variação Percentual Anual (APC)							
Sexo	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
<b>Masculino</b>	1	1987	2014	-15,4*	-18,7	-14,6	<0,001
	2	2014	2017	219,7*	74,1	376,9	<0,001
	3	2017	2022	-59,1*	-83,3	-44,0	<0,001
<b>Feminino</b>	1	1987	2014	-15,9*	-18,6	-14,3	0,006
	2	2014	2017	100,8	-19,5	208,1	0,082
	3	2017	2022	-36,4	-79,8	0,2	0,051

Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
		Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
<b>Masculino</b>	Total	1987	2022	-14,6*	-20,5	-11,0	<0,001
<b>Feminino</b>	Total	1987	2022	-12,9*	-17,9	-8,9	<0,001

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

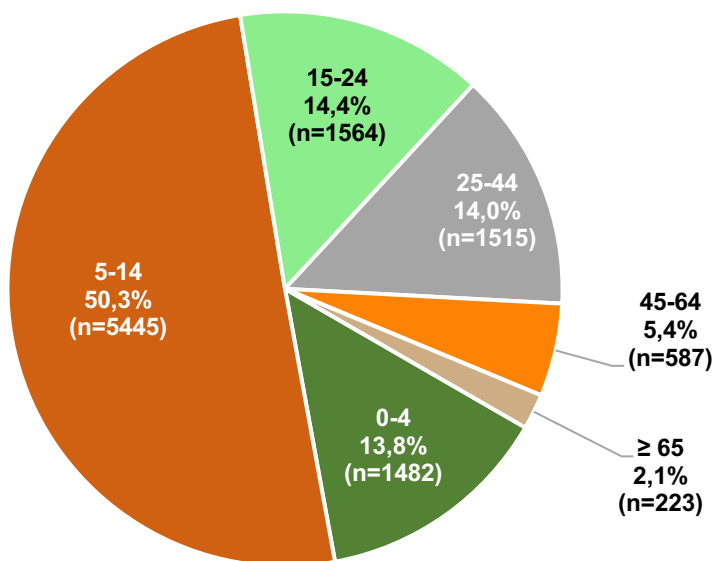
## 5.2.2. Casos de hepatite A - Grupo etário

Dos casos de hepatite A notificados entre 1987 e 2022, 404 (3,6%) não tinham disponíveis informações sobre a idade, sendo a ausência de detalhes sobre a idade mais notória entre 1987 e 1994. A partir de 1995, o número de casos sem informação sobre a idade diminuiu substancialmente, não existindo casos com idades omissas a partir de 2000, com exceção de 2005 - Figura 16.



**Figura 16** - Número de casos de hepatite A com idade omissa (1987-2022) (n=404 casos).

Dos 10 826 (96,4%) casos notificados de hepatite A com informação acerca do grupo etário, a maioria encontrava-se no grupo etário dos 5-14 anos (50,3%; n=5 445). Em relação aos restantes grupos etários, o número de notificações variou entre 2,1% (n=223) nos indivíduos de idade igual ou superior aos 65 anos até 14,4% (n=1 564) no grupo etário dos 15-24 anos – Figura 17 e Tabela suplementar 3.



**Figura 17** - Distribuição de casos de hepatite A por grupo etário (n=10 826 casos).

No grupo etário dos 0-4 anos, a média e mediana de casos notificados foram de 41 e 5 casos, respetivamente, com o maior número de notificações a ocorrer em 1987 (n=362). Por outro lado, este grupo etário regista vários anos sem casos notificados (2003, 2008 a 2010, 2015, 2020 e 2021). Em relação à incidência, esta apresentou o valor máximo de 45,7/100 000 habitantes em 1987, e mínimo em 2003, 2008 a 2010, 2015, 2020 e 2021, anos em que não existiram casos reportados. Neste grupo, entre 1987 e 2003, verificou-se uma descida constante e substancial da incidência. Entre 2004 e 2005 a incidência aumentou, mas a partir de 2005 volta a diminuir até 2022, não ultrapassando as 5 notificações por ano – Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

No grupo etário dos 5-14 anos, a média e mediana de casos notificados foram de 151 e 12 casos, respetivamente, com o número mais elevado de notificações a ocorrer em 1987 (n=1 259) e o menor em 2021 (n=1). Das 5 445 notificações neste grupo etário, 94,4% (n=5 143) ocorreram até 2002. Em relação à incidência, esta variou entre 73,27/100 000 habitantes em 1987 e 0,11/100 000 habitantes em 2021. Entre 1987 e 2003, verificou-se uma descida constante e substancial da incidência, mas entre 2004 e 2005 ocorreu um aumento, seguido de nova diminuição de incidência. Em 2017 verifica-se um aumento de casos e, conseqüentemente, um aumento de incidência, seguido de nova diminuição da incidência até 2022. Em 2017, altura do aumento de casos, a incidência de hepatite A registada foi de 2,6/100 000 habitantes - Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

No grupo etário dos 15-24 anos, a média e mediana de casos notificados foram de 43 e 14 casos, respetivamente, com o maior número de notificações a ocorrer em 1987 (n=247). Por outro lado, este grupo etário regista vários anos sem casos notificados (2009, 2010 e 2012). Em relação à incidência, esta apresentou o valor máximo de 15,17/100 000 habitantes em 1987, e mínimo em 2009, 2010 e 2012, anos em que não existiram casos reportados.

Entre 1987 e 2003 verificou-se uma descida constante da incidência, seguida de um aumento entre 2004 e 2005, e de nova descida a partir de 2005 até 2016. Em 2017 e 2018 verifica-se um novo aumento de incidência, seguido de uma diminuição até 2022 – Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

No grupo etário dos 25-44 anos, a média e mediana de casos notificados foram de 42 e 19 casos, respetivamente, com o maior número de notificações a ocorrer em 2017 (n=291) e o número mais baixo em 2012 (n=2). No que diz respeito à incidência, esta variou entre 10,98/100 000 habitantes em 2017 e 0,07/100 000 em 2007. Neste grupo etário, entre 1987 e 2015, com exceção de 2005, verificou-se uma descida constante na incidência. Entre 2015 e 2018, verifica-se um aumento, seguido de uma diminuição da incidência até 2022 - Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

No grupo etário dos 45-64 anos, a média e mediana de casos notificados foram de 16 e 11 casos, respetivamente, com o maior número de notificações a ocorrer em 2017 (n=76) e valor

mais baixo em 2007 (n=1). A proximidade das medidas de tendência central indica a homogeneidade dos casos notificados entre 1987 e 2022. Em relação à incidência, esta variou entre 2,61/100 000 habitantes em 2017 e 0,04/100 000 habitantes em 2007. Neste grupo etário, entre 1987 e 2015, verificou-se uma descida na incidência mas em 2017, ano em que se registou o maior número de notificações neste grupo etário, verificou-se um aumento na incidência, mas a partir de 2018 verificou-se nova diminuição da incidência 2022 – Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

No grupo etário dos indivíduos  $\geq 65$  anos, a média e mediana de casos notificados foram de 6 e 5 casos, respetivamente, com o maior número de notificações a ocorrer em 1997 (n=15) e vários anos sem casos notificados (2008, 2011 e 2014). Neste grupo etário, o número de notificações manteve-se constante entre 1987 e 2022. No que diz respeito à incidência, esta variou entre 1,24/100 000 habitantes em 1987 e 0,00/100 000 habitantes em 2008, 2011 e 2014, anos em que não existiram casos reportados. A incidência de hepatite A regista um comportamento semelhante ao descrito para as notificações – Figura 18, Tabela suplementar 3 e Figura suplementar 3.

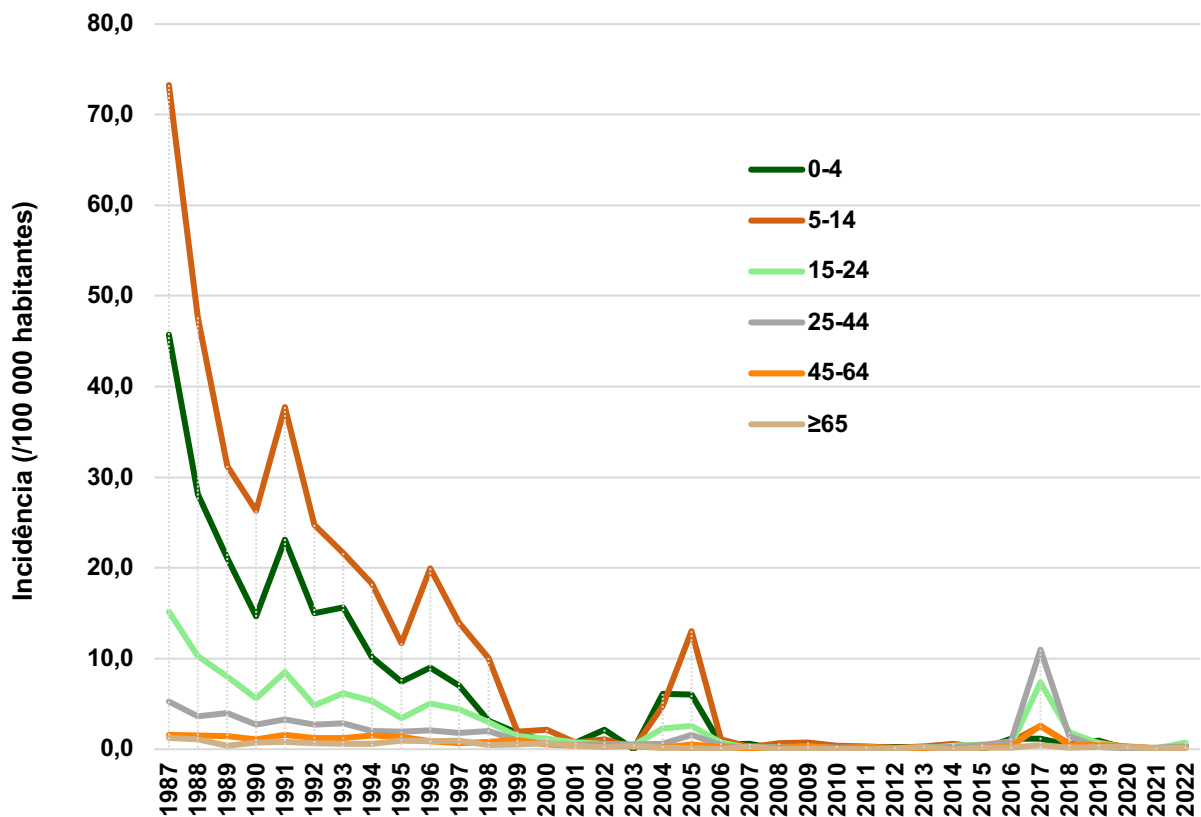
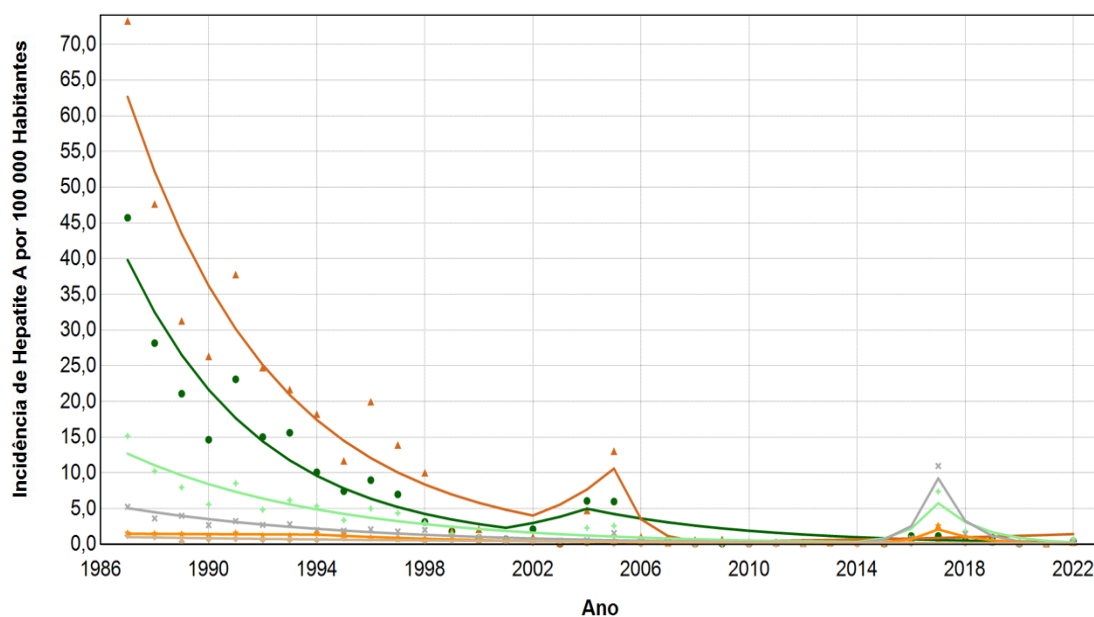
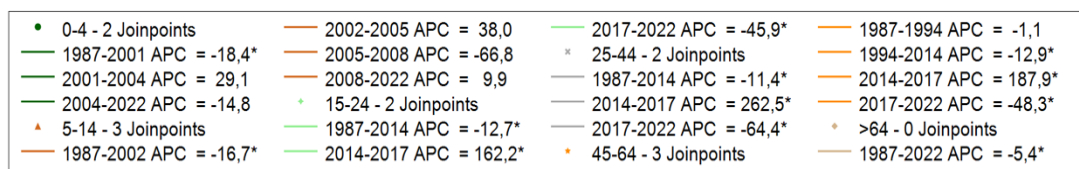


Figura 18 - Incidência anual de hepatite A por grupo etário (1987-2022).

Na Figura 18 observa-se uma descida acentuada na incidência de hepatite A no grupo etário dos 0-4 anos e dos 5-14 anos até 1999. Nos grupos etários 15-24 anos e 25-44 anos, a descida foi menos pronunciada, enquanto nos restantes grupos etários a descida foi discreta. Apesar da descida na incidência até 1999, é possível observar a ocorrência de dois picos que contrariaram essa tendência, um em 1991 e outro em 1996. Em ambos os casos, os principais atingidos foram indivíduos dos 0-4 anos, 5-14 anos e, embora de forma menos pronunciada, 15-24 anos. Entre 1999 e 2022, é possível observar igualmente dois picos de incidência, um em 2005 e outro em 2017. Em 2005, a maioria dos casos correspondeu a indivíduos entre os 0-14 anos, enquanto em 2017 a maioria dos indivíduos afetados pertencia ao grupo etário entre os 15-44 anos.



**Figura 19** - Tendência da incidência de hepatite A por grupo etário (1987-2022). \* $p < 0,05$

Na análise da tendência temporal da incidência de hepatite A, verificou-se que no grupo etário dos 0-4 anos, o AAPC foi de -13,2 (IC95%: -25,4 a -9,9;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints*, em 2001 e em 2004, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2001, o APC foi de -18,4 (IC95%: -29,7 a -9,5;

p=0,023), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2001 a 2004, o APC foi de +29,1 (IC95%: -47,2 a 70,1; p=0,488), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa; (iii) 2004 a 2022, o APC foi de -14,8 (IC95%: -81,6 a 35,0; p=0,076), verifica-se uma tendência decrescente não estatisticamente significativa - Figura 19 e Tabela 9.

No grupo etário dos 5-14 anos, o AAPC foi de -10,2 (IC95%: -18,3 a -4,5; p<0,001), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar três *joinpoints* durante o período do estudo, em 2002, 2005 e em 2008, conduzindo a quatro segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2002, o APC foi de -16,7 (IC95%: -23,2 a -13,7; p=0,007), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2002 a 2005, o APC foi de +38,0 (IC95%: -57,8 a 91,0; p=0,295), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa; (iii) 2005 a 2008, o APC foi de -66,8 (IC95%: -85,6 a 115,9; p=0,113) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa; (iv) 2008 a 2022, o APC foi de +9,9 (IC95%: -35,5 a 88,3; p=0,273) verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa - Figura 19 e Tabela 9.

No grupo etário dos 15-24 anos, o AAPC foi de -10,4 (IC95%: -15,7 a -7,8; p<0,001), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints* durante o período do estudo, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -12,7 (IC95%: -16,1 a -11,8; p<0,001), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +162,2 (IC95%: 53,3 a 270,1; p<0,001), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -45,9 (IC95%: -70,9 a -30,9; p<0,001) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 19 e Tabela 9.

No grupo etário dos 25-44 anos, o AAPC foi de -12,2 (IC95%: -16,9 a -9,3; p<0,001), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints* durante o período do estudo, em 2014, 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -11,4 (IC95%: -14,4 a -10,1; p<0,001), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +262,5 (IC95%: 135,7 a 376,7; p<0,001), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -64,4 (IC95%: -77,1 a -54,8; p<0,001) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 19 e Tabela 9.

**Tabela 9** - Análise da tendência da incidência de hepatite A por grupo etário (1987-2022).

Variação Percentual Anual (APC)							
Grupo Etário	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	p-value
0-4	1	1987	2001	-18,4*	-29,7	-9,5	0,023
	2	2001	2004	29,1	-47,2	70,1	0,488
	3	2004	2022	-14,8	-81,6	35,0	0,076
5-14	1	1987	2002	-16,7*	-23,2	-13,7	<b>0,007</b>
	2	2002	2005	38,0	-57,8	91,0	0,294
	3	2005	2008	-66,8	-85,6	115,9	0,113
	4	2008	2022	9,9	-35,5	88,3	0,273
15-24	1	1987	2014	-12,7*	-16,1	-11,8	<b>&lt;0,001</b>
	2	2014	2017	162,2*	53,3	270,1	<b>&lt;0,001</b>
	3	2017	2022	-45,9*	-70,9	-30,9	<b>&lt;0,001</b>
25-44	1	1987	2014	-11,4*	-14,4	-10,1	<b>&lt;0,001</b>
	2	2014	2017	262,5*	135,7	376,7	<b>&lt;0,001</b>
	3	2017	2022	-64,4*	-77,1	-54,8	<b>&lt;0,001</b>
45-64	1	1987	1994	-1,1	-8,8	23,4	0,856
	2	1994	2014	-12,9*	-39,2	-11,0	<b>0,014</b>
	3	2014	2017	187,9*	79,5	288,6	<b>0,014</b>
	4	2017	2022	-48,3*	-58,9	-40,2	<b>0,004</b>
≥65	1	1987	2022	-5,4*	-7,6	-4,1	<b>&lt;0,001</b>

Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Grupo Etário	Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	p-value
0-4	Total	1987	2022	-13,2*	-25,4	-9,9	<b>&lt;0,001</b>
5-14	Total	1987	2022	-10,2*	-18,3	-4,5	<b>0,005</b>
15-24	Total	1987	2022	-10,4*	-15,7	-7,8	<b>&lt;0,001</b>
25-44	Total	1987	2022	-12,2*	-16,9	-9,3	<b>&lt;0,001</b>
45-64	Total	1987	2022	-8,1*	-10,8	-6,3	<b>&lt;0,001</b>
≥65	Total	1987	2022	-5,4*	-7,6	-4,1	<b>&lt;0,001</b>

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

No grupo etário dos 45-64 anos, o AAPC foi de -8,1 (IC95%: -10,8 a -6,3; p<0,001), indicando

uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar três *joinpoints* durante o período do estudo, em 1994, 2014 e em 2017, conduzindo a quatro segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 1994, o APC foi de -1,1 (IC95%: -8,8 a 23,4; p=0,856), verifica-se uma tendência decrescente não estatisticamente significativa; (ii) 1994 a 2014, o APC foi de -12,9 (IC95%: -39,2 a -11,0; p=0,014), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (iii) 2014 a 2017, o APC foi de +187,9 (IC95%: 79,5 a 288,6; p=0,014) verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iv) 2017 a 2022, o APC foi de -48,3 (IC95%: -58,9 a -40,2; p=0,004) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 19 e Tabela 9.

No grupo etário  $\geq 65$  anos, o AAPC foi de -5,4 (IC95%: -7,6 a -4,1; p<0,001), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados não identificou nenhum ponto onde ocorresse uma alteração na tendência da incidência, fazendo com que o APC fosse igual ao AAPC - Figura 19 e Tabela 9. Os gráficos das tendências de cada faixa etária estão apresentados em apêndice - Figura suplementar 4 à Figura suplementar 9.

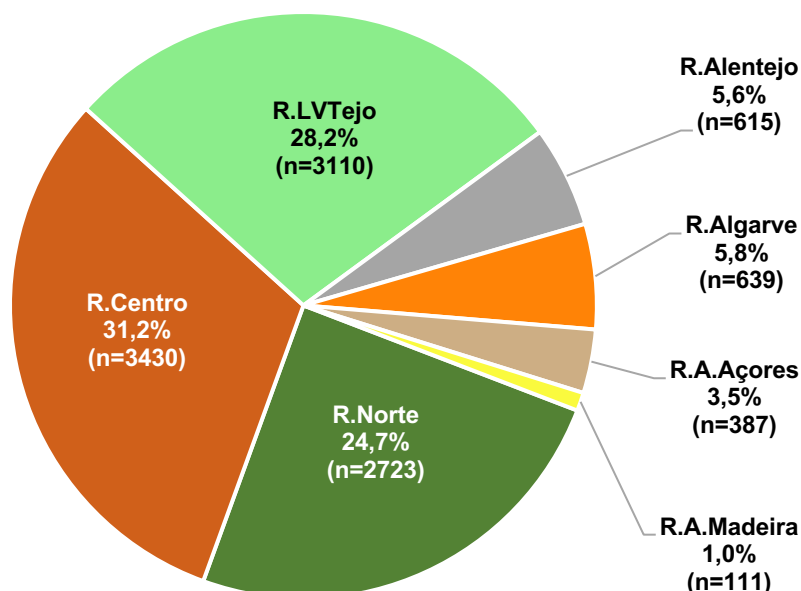
### **5.2.3. Casos de hepatite A - Região**

A análise dos casos de hepatite A por região de residência apenas foi possível ser realizada entre 1987 e 2018, período de tempo em que estavam disponíveis dados sobre esta variável. Dos casos de hepatite A notificados entre 1987 e 2018, 11 015 (98,1%) tinham disponíveis informações sobre a região de residência do paciente. Durante o período temporal em estudo, apenas em 2016 foram notificados dois casos de hepatite A em indivíduos provenientes do estrangeiro – Tabela suplementar 4.

Dos 11 015 casos notificados de hepatite A, a maioria residia em três regiões: 31,1% (n=3 430) residiam na região Centro (R.Centro), 28,2% (n=3 110) na região de Lisboa Vale do Tejo (R.LVTejo), e 24,7% (n=2 723) na região Norte (R.Norte). Os restantes casos (15,9%, n=1752) residiam na região do Algarve (R.Algarve), Alentejo (R.Alentejo), Região Autónoma dos Açores (R.A.Açores), e Região Autónoma da Madeira (R.A.Madeira) - Figura 20 e Tabela suplementar 4.

Na região Norte, o maior número de notificações ocorreu em 1987 (n=577) e o menor número em 2012 (n=0), apresentando uma média e mediana de casos notificados de 85 e 18 casos, respetivamente. Em relação à incidência, esta variou entre 18,28/100 000 habitantes em 1987 e 0,0/100 000 habitantes em 2012. Nesta região, observou-se uma diminuição acentuada da incidência entre 1987 e 1988. Posteriormente, entre 1989 e 2016, continuou-se a observar-se

uma diminuição da incidência, mas de uma forma mais gradual. Em 2017, verificou-se um aumento de incidência, seguido por uma nova diminuição em 2018 - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

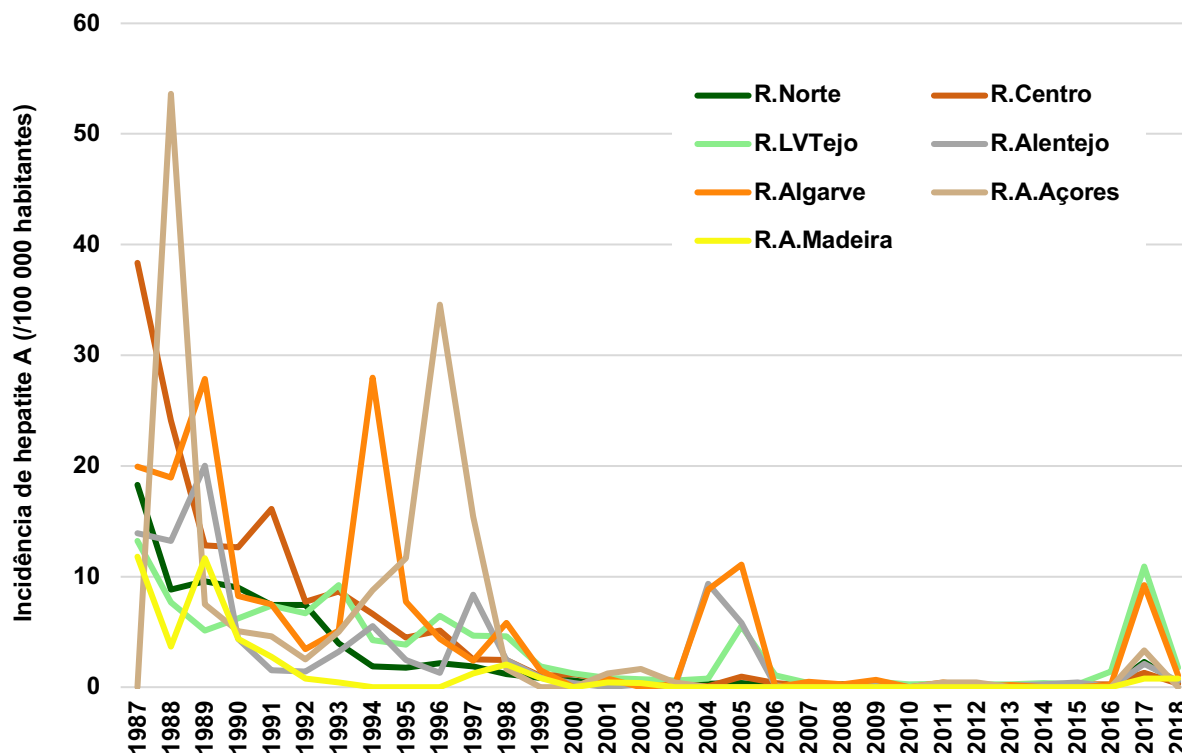


**Figura 20** - Distribuição de casos de hepatite A por região (n=11 015 casos).

Na região Centro, o maior número de notificações ocorreu em 1987 (n=917) e o menor número em 2010, 2011, 2012 e 2014 (n=1), apresentando uma média e mediana de casos notificados de 107 e 19 casos, respetivamente. No que diz respeito à incidência, esta variou entre 38,35/100 000 habitantes em 1987 e 0,04/100 000 habitantes em 2010, 2011, 2012 e 2014. Na região Centro, observou-se uma diminuição acentuada na incidência entre 1987 e 1990, e entre 1991 e 2004, continuo a verificar-se uma diminuição, mas menos acentuada. Em 2005, verificou-se um aumento na incidência, seguido por uma nova diminuição até 2016. Em 2017, houve um pico de incidência, seguido de nova diminuição em 2018 - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

Na região de Lisboa e Vale do Tejo, o maior número de notificações ocorreu em 1987 (n=445) e o menor número em 2008 (n=5), apresentando uma média e mediana de casos notificados de 97 e 45 casos, respetivamente. Em relação à incidência, esta variou entre 13,22/100 000 habitantes em 1987 e 0,18/100 000 habitantes em 2008. Nesta região, observou-se uma diminuição acentuada e constante na incidência de Hepatite A entre 1987 e 2004. Entretanto, em 2005, verificou-se um aumento na incidência, seguido por uma nova diminuição até 2015,

e novo aumento entre 2016 e 2018, com 2017 a apresentar o valor mais elevado - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.



**Figura 21** - Incidência anual de hepatite A por região (1987-2018).

Na região do Alentejo, a média e mediana de casos notificados foi de 19 e 6 casos, respetivamente, em que o maior número de notificações ocorreu em 1989 (n=96) enquanto em 2001, 2003, 2007, 2010 e 2016 não foram notificados quaisquer casos de doença. A incidência variou entre 20,02/100 000 habitantes em 1989 e 0,00/100 000 habitantes em 2001, 2003, 2007, 2010 e 2016, anos sem casos notificados. Nesta região, observou-se um pico de incidência em 1989 seguido de uma diminuição gradual até 1993. Em 1993 e 1994 houve novamente um aumento de incidência, seguido de uma diminuição constante até 2003. Entre 2004 e 2005 verifica-se novo aumento, seguido por uma nova diminuição até 2016. Em 2017, verifica-se um aumento discreto na incidência, seguido por uma nova diminuição em 2018 - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

Na região do Algarve, a média e mediana de casos notificados foi de 20 e 6 casos, respetivamente, em que o maior número de notificações ocorreu em 1994 (n=100) enquanto que em 2000, 2002, 2006, 2010, 2012, 2014 e 2015 não foram notificados quaisquer casos

de doença. A incidência variou entre 27,97/100 000 habitantes em 1994 e 0,0/100 000 habitantes em 2000, 2002, 2006, 2010, 2012, 2014 e 2015, anos sem casos notificados. Na região do Algarve, observou-se um aumento de incidência em 1989, seguido de uma diminuição gradual até 1993. Em 1994, o número de casos de hepatite A aumenta, registando-se um pico de incidência nesta região. Entre 1995 e 2003, a incidência diminui até se registar novo aumento em 2004 e 2005. O valor da incidência volta a diminuir, mantendo-se em valores abaixo dos 5 casos notificados por ano até 2018, com exceção de 2017. Em 2017, registou-se um pico de incidência, como observado noutras regiões - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

Na região autónoma dos Açores, a média e mediana de casos notificados foi de 12 e 1 casos, respetivamente, em que o maior número de notificações ocorreu em 1988 (n=136) enquanto em 1987, 1999, 2000, 2004-2010, 2013-2016, e 2018 não foram notificados quaisquer casos de doença. No que diz respeito à incidência, esta variou entre 53,63/100 000 habitantes em 1988 e 0,0/100 000 habitantes em 1987, 1999, 2000, 2004 a 2010, 2013 a 2016, e 2018, anos sem casos notificados. Nesta região, entre 1987 e 1988 observou-se um aumento na incidência (não foram notificados casos de hepatite A em 1987), seguido de uma diminuição entre 1988 e 1993 e novo aumento entre 1994 e 1996. A partir de 1997, a incidência manteve-se baixa ou não ocorrendo qualquer notificação de casos de hepatite A. Em 2017, à semelhança com o observado noutras regiões, houve um pequeno aumento de notificações e, conseqüentemente, de incidência - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

Na região autónoma da Madeira, a média e mediana de casos notificados foi de 3 e 0 casos, respetivamente, em que o maior número de notificações ocorreu em 1987 e 1989 (n=32) enquanto que em 1994-1996, 2000, e 2003-2016 não foram notificados quaisquer casos de doença. A incidência variou entre 11,79/100 000 habitantes em 1987 e 0,0/100 000 habitantes em 1994 a 1996, 2000, e 2003 a 2016, anos sem casos notificados. Nesta região, observou-se uma diminuição na incidência entre 1987 e 1993. A partir de 1993 apenas foram notificados casos em 7 dos 25 anos subsequentes (1997 a 1999, 2001 a 2002, e 2017 a 2018), e sempre abaixo dos 5 casos por ano - Figura 21, Tabela suplementar 4 e Figura suplementar 10.

Na Figura 21 é possível observar uma diminuição dos casos e da incidência nas diversas regiões do país. No entanto, em momentos pontuais registaram-se picos na incidência da doença. Entre 2004 e 2005, o aumento de casos ocorre essencialmente na região de Lisboa e Vale do Tejo, região do Alentejo e região do Algarve, enquanto em 2017, o aumento dos casos ocorre de forma mais expressiva na região de Lisboa e Vale do Tejo, Norte, Algarve e Açores.

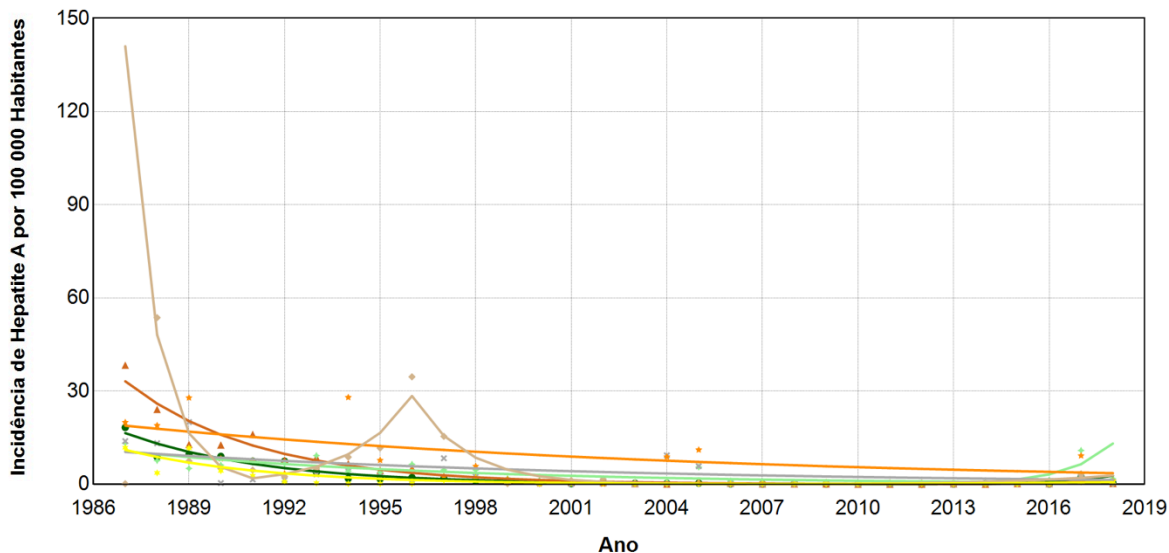
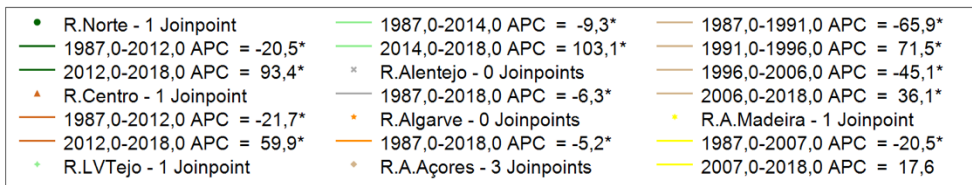


Figura 22 - Tendência da incidência de hepatite A em Portugal por região (1987-2018). \* $p < 0,05$

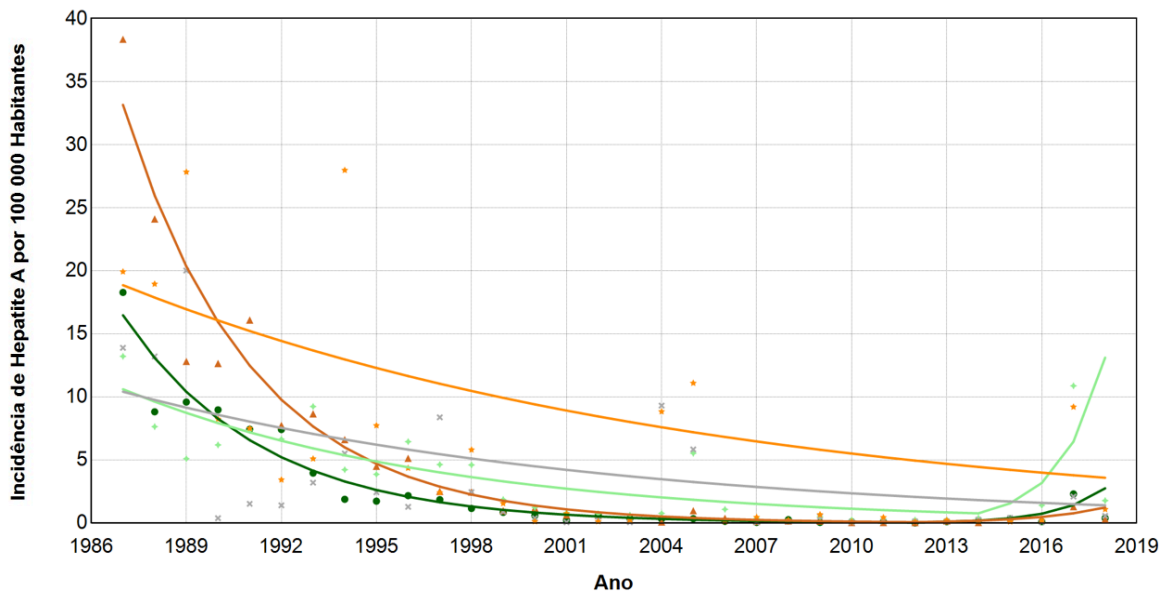
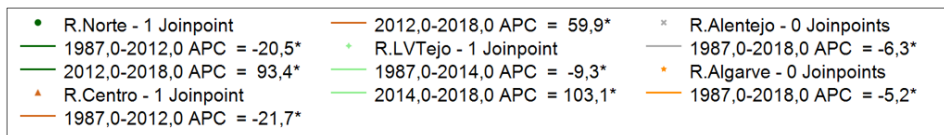
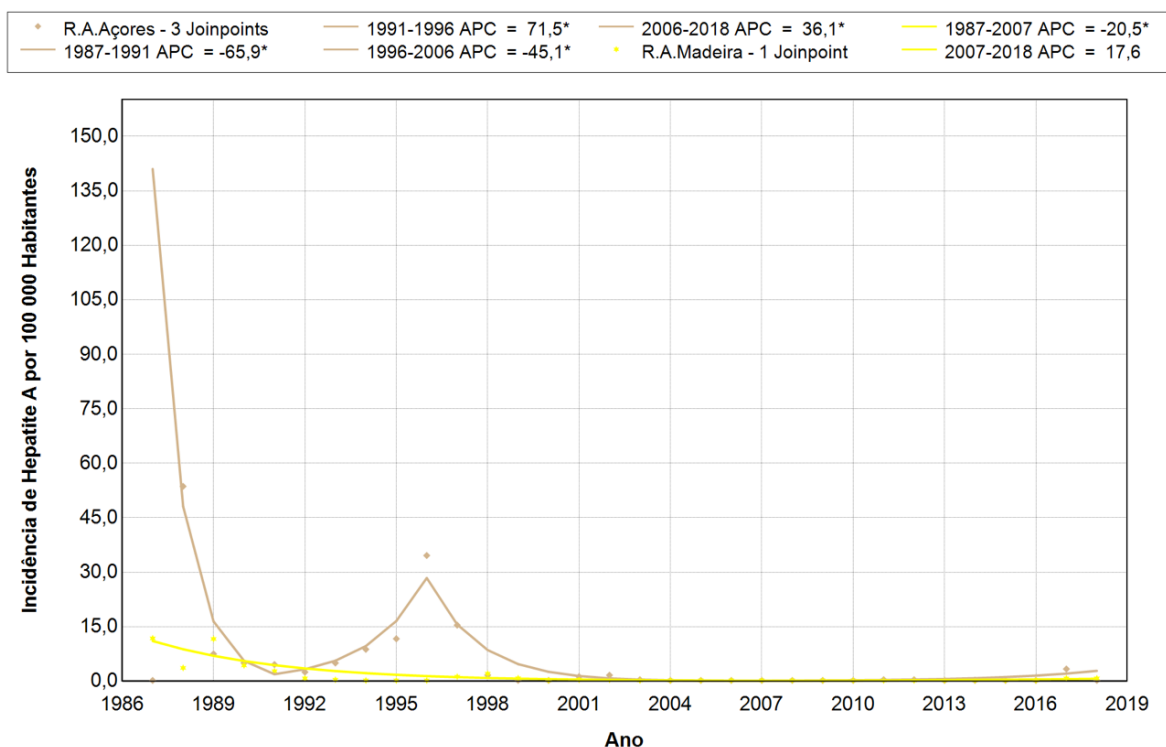


Figura 23 - Tendência da incidência de hepatite A em Portugal continental por região (1987-2018). \* $p < 0,05$



**Figura 24** - Tendência da incidência de hepatite A na Região Autónoma dos Açores e da Madeira (1987-2018). \* $p < 0,05$

Relativamente à análise de tendência, em relação à região Norte, o AAPC foi de -5,6 (IC95%: -8,6 a -3,0;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2012, conduzindo a dois segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2012, o APC foi de -20,5 (IC95%: -23,8 a -19,3;  $p < 0,001$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2012 a 2018, o APC foi de +93,4 (IC95%: 35,9 a 299,8;  $p < 0,001$ ), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa – Figura 22, Figura 23 e Tabela 10.

Em relação à região Centro, o AAPC foi de -10,1 (IC95%: -14,5 a -5,9;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2012, conduzindo a dois segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2012, o APC foi de -21,7 (IC95%: -24,7 a -20,6;  $p < 0,001$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2012 a 2018, o APC foi de +59,9 (IC95%: 2,9 a 634,5;  $p = 0,033$ ), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa - Figura 22, Figura 23 e Tabela 10.

Em relação à região de Lisboa e Vale do Tejo, o AAPC foi de +0,7 (IC95%: -2,6 a 5,0;

$p=0,659$ ), indicando uma tendência crescente não estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2014, conduzindo a dois segmentos com tendências distintas: (i) 1987 a 2014, o APC foi de -9,3 (IC95%: -14,6 a -7,8;  $p<0,001$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2014 a 2018, o APC foi de +103,1 (IC95%: 16,9 a 615,9;  $p=0,002$ ), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa - Figura 22, Figura 23 e Tabela 10.

Em relação à região do Alentejo, o AAPC foi de -6,3 (IC95%: -12,9 a -3,3;  $p=0,003$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados não permitiu identificar *joinpoints* durante o período do estudo, fazendo com que APC seja idêntico ao AAPC - Figura 22, Figura 23 e Tabela 10 .

Em relação à região do Algarve, o AAPC foi de -5,2 (IC95%: -8,8 a -3,4;  $p<0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados não permitiu identificar *joinpoints* durante o período do estudo, fazendo com que APC seja idêntico ao AAPC - Figura 22, Figura 23 e Tabela 10.

Em relação à região autónoma dos Açores, o AAPC foi de -11,8 (IC95%: -17,2 a -8,5;  $p=0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar três *joinpoints* durante o período do estudo, em 1991, 1996 e em 2006, conduzindo a quatro segmentos com tendências: (i) 1987 a 1991, o APC foi de -65,9 (IC95%: -83,4 a -55,8;  $p<0,001$ ), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 1991 a 1996, o APC foi de +71,5 (IC95%: 44,1 a 156,5;  $p<0,001$ ), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 1996 a 2006, o APC foi de -45,1 (IC95%: -65,9 a -38,1;  $p<0,001$ ) verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (iv) 2006 a 2018, o APC foi de +36,1 (IC95%: 10,0 a 177,9;  $p=0,006$ ) verifica-se uma tendência crescente estatisticamente significativa - Figura 22, Figura 24 e Tabela 10.

Em relação à região autónoma da Madeira, o AAPC foi de -8,7 (IC95%: -13,0 a -5,0;  $p<0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2007, conduzindo a dois segmentos: (i) 1987 a 2007, o APC foi de -20,5 (IC95%: -28,1 a -18,4;  $p<0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa; (ii) 2007 a 2018, o APC foi de +17,6 (IC95%: -2,0 a 178,7;  $p=0,072$ ), indicando uma tendência crescente não estatisticamente significativa - Figura 22, Figura 24 e Tabela 10.

Os gráficos das tendências de cada região estão apresentados em apêndice - Figura suplementar 11 à Figura suplementar 17.

**Tabela 10** - Análise da tendência da incidência de hepatite A por região (1987- 2018).

Variação Percentual Anual (APC)							
Região	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	p-value
Norte	1	1987	2012	-20,5*	-23,8	-19,3	<0,001
	2	2012	2018	93,4*	35,9	299,8	<0,001
Centro	1	1987	2012	-21,7*	-24,7	-20,6	<0,001
	2	2012	2018	59,9*	2,9	634,5	0,03
LVTejo	1	1987	2014	-9,3*	-14,6	-7,8	<0,001
	2	2014	2018	103,1*	16,9	615,9	0,002
Alentejo	1	1987	2018	-6,3*	-12,9	-3,3	0,003
Algarve	1	1987	2018	-5,2*	-8,8	-3,4	<0,001
Açores	1	1987	1991	-65,9*	-83,4	-55,8	<0,001
	2	1991	1996	71,5*	44,1	156,5	<0,001
	3	1996	2006	-45,1*	-65,9	-38,1	<0,001
	4	2006	2018	36,1*	10,0	177,9	0,005
Madeira	1	1987	2007	-20,5*	-28,1	-18,4	<0,001
	2	2007	2018	17,6	-2,0	178,7	0,07

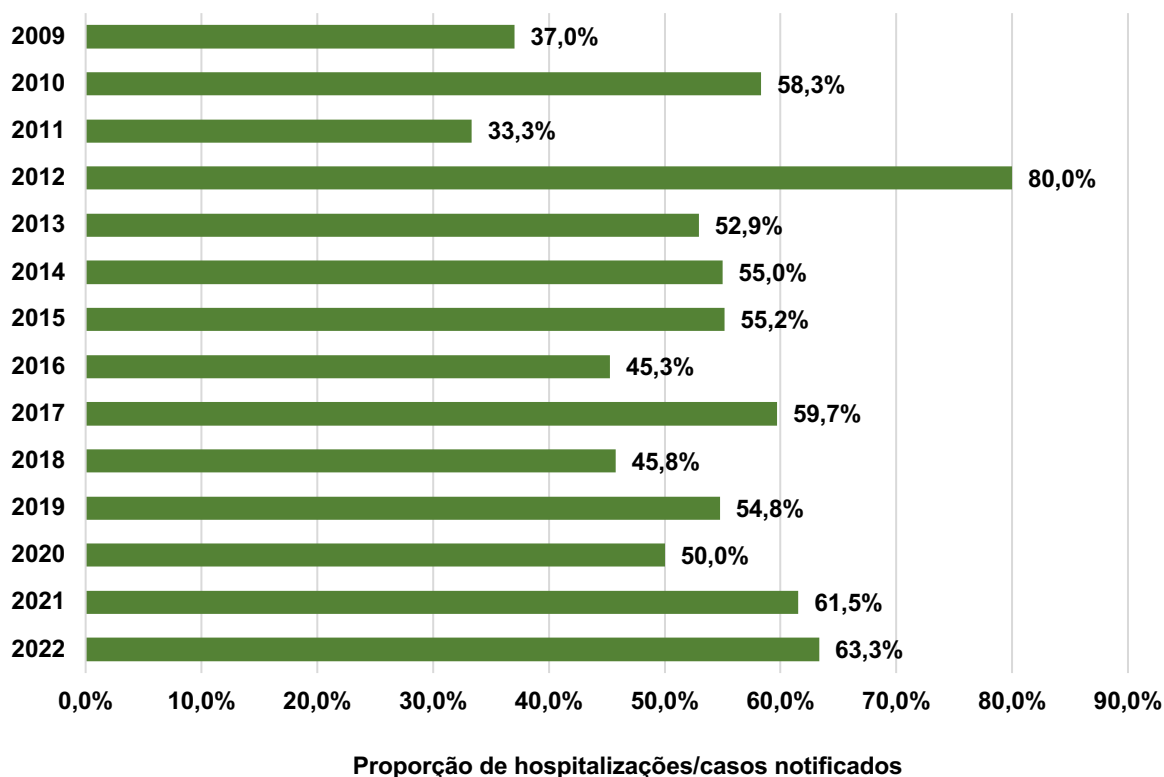
Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Região	Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	p-value
Norte	Total	1987	2022	-5,6*	-8,6	-3,0	<0,001
Centro	Total	1987	2022	-10,1*	-14,5	-5,9	<0,001
LVTejo	Total	1987	2022	0,7	-2,6	5,0	0,659
Alentejo	Total	1987	2022	-6,3*	-12,9	-3,3	0,003
Algarve	Total	1987	2022	-5,2*	-8,8	-3,4	<0,001
Açores	Total	1987	2022	-11,8*	-17,2	-8,5	0,001
Madeira	Total	1987	2022	-8,7*	-13,0	-5,0	<0,001

IC – Intervalo de confiança; LVTejo – Lisboa e Vale do Tejo \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

### 5.3. Hospitalizações por Hepatite A

Entre 2009 e 2022, foram notificados 863 casos de hepatite A em Portugal, 57,7% (n=481) dos quais necessitaram de hospitalização. O valor máximo de proporção de hospitalizações

por casos notificados foi registado em 2012 com 80,0% e o valor mínimo em 2011 com 33,3% – Figura 25.



**Figura 25** - Proporção de hospitalizações por hepatite A notificados em Portugal (2009-2022).

Entre 2009 e 2022, a média e mediana de hospitalizações foi de 34 e 11, respetivamente, com o valor máximo de hospitalizações a ser registado em 2017 (n=292) e o valor mínimo em 2011 (n=6). A incidência de hospitalizações de indivíduos com hepatite A apresentou o seu valor máximo em 2017 (2,83/100 000 habitantes) e o seu valor mínimo em 2011 (0,06/100 000 habitantes) – Figura 26 e Figura suplementar 18.

Em relação à análise de tendência da incidência das hospitalizações por hepatite A em Portugal entre 2009 e 2022, verificou-se que o AAPC foi de -4,0 (IC95%: -21,6 a - 20,3; p=0,519), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints*, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 2009 a 2014, o APC foi de -9,9 (IC95%: -86,5 a -96,3; p=0,450), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +248,7 (IC95%: -44,8 a 644,6; p=0,060), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -52,8 (IC95%: -72,9 a -37,6; p=0,039), verifica-se uma tendência

decrecente estatisticamente significativa - Figura 27 e Tabela 11.

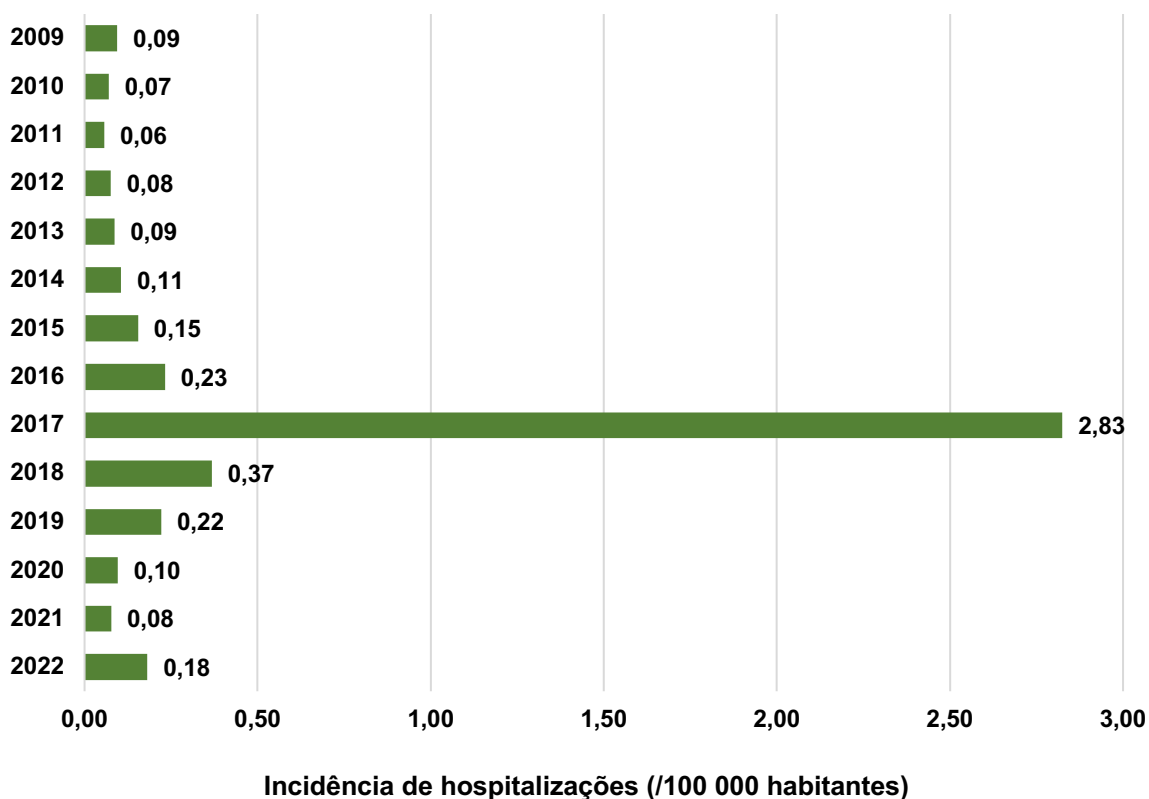


Figura 26 – Incidência anual de hospitalizações por hepatite A (2009-2022).

Tabela 11 – Análise de tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A em Portugal (2009-2022).

Variação Percentual Anual (APC)						
Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
1	2009	2014	-9,9	-86,5	96,3	0,450
2	2014	2017	248,7	-44,8	-44,8	0,060
3	2017	2022	-52,8*	-72,9	-72,9	<b>0,039</b>

Variação Percentual Anual Média (AAPC)						
	Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	<i>p-value</i>
<b>Total</b>	2009	2022	-4,0	-21,6	20,3	0,519

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

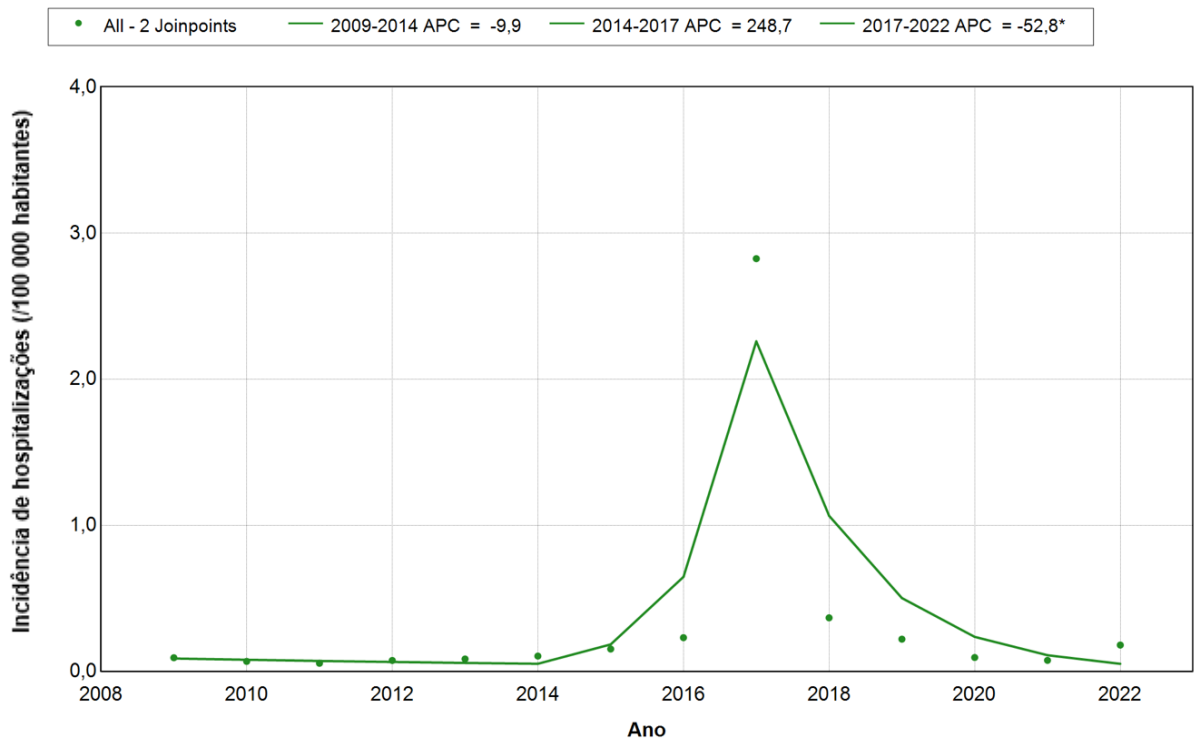


Figura 27 – Tendência de Hospitalizações por hepatite A (2009-2022). \* $p < 0,05$

### 5.3.1. Hospitalizações por Hepatite A- Sexo

Dos 481 casos de hepatite A que necessitaram de hospitalização, a maioria eram do sexo masculino (75,7%,  $n=364$ ) - Figura 28.

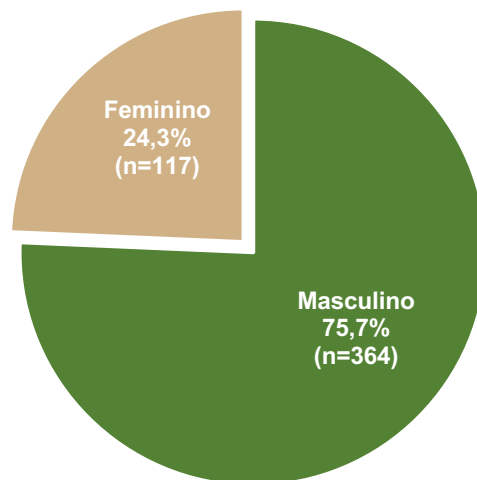


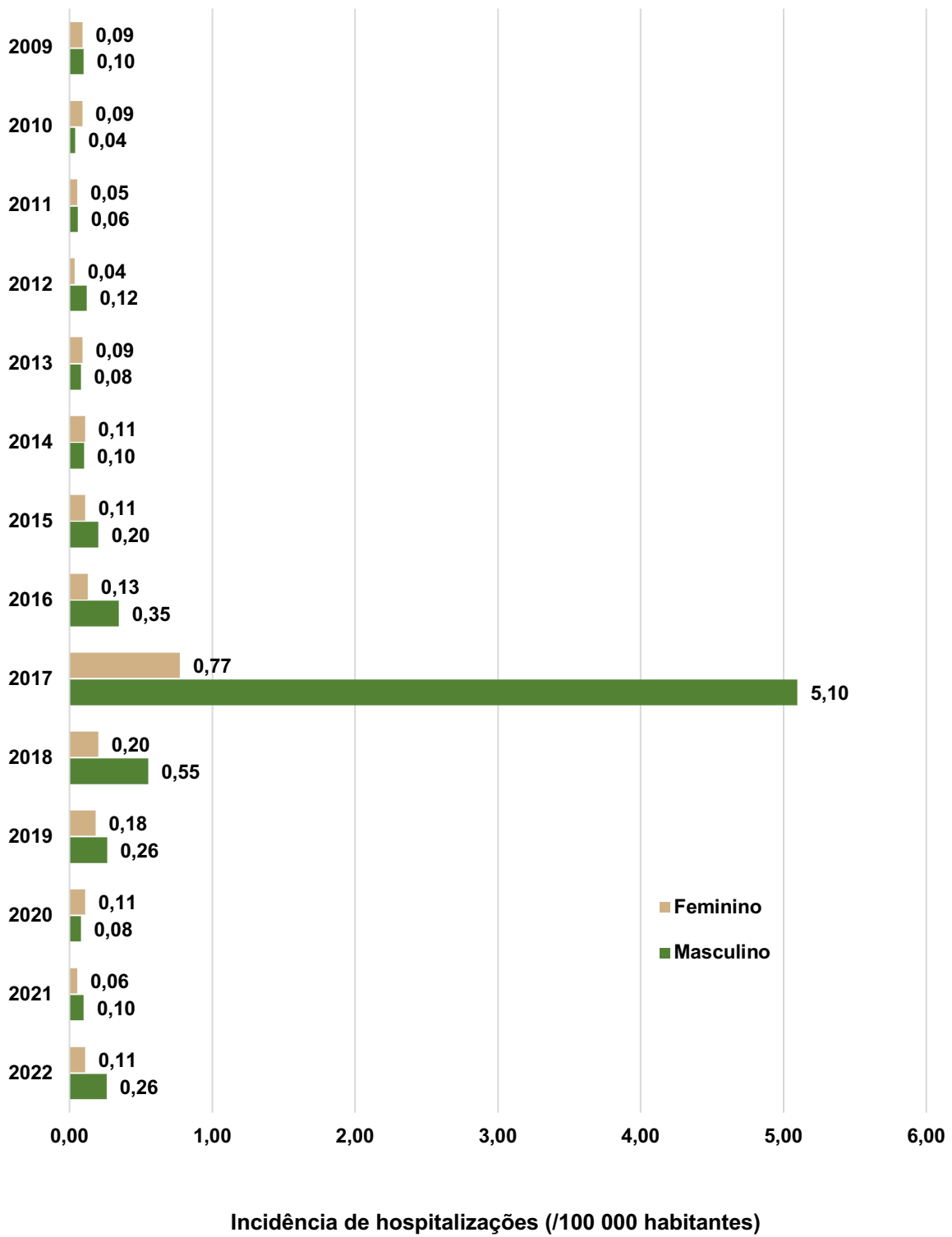
Figura 28 - Distribuição das hospitalizações por hepatite A por sexo.

Entre 2009 e 2022, a média e mediana de indivíduos do sexo masculino hospitalizados foi de 26 e 6, respetivamente, com o valor máximo de hospitalizações a ser registado em 2017 (n=250) e o valor mínimo em 2010 (n=2). Consequentemente, a incidência de hospitalizações apresentou o seu valor máximo em 2017 (5,10/100 000 habitantes) e o seu valor mínimo em 2010 (0,04/100 000 habitantes) – Figura 29 e Figura suplementar 19.

Nos indivíduos do sexo feminino, a média e mediana hospitalizações foi de 8 e 6, respetivamente, com o valor máximo de hospitalizações a ser registado em 2017 (n=42) e o valor mínimo em 2012 (n=2). Consequentemente, a incidência de hospitalizações apresentou o seu valor máximo em 2017 (0,77/100 000 habitantes) e o seu valor mínimo em 2012 (0,04/100 000 habitantes) – Figura 29 e Figura suplementar 19.

Em relação à análise de tendência da incidência das hospitalizações por hepatite A em Portugal, entre 2009 e 2022, nos indivíduos do sexo masculino, verificou-se que o AAPC foi de -2,9 (IC95%: -23,6 a 32,4; p=0,679), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints*, um em 2014 e outro em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 2009 a 2014, o APC foi de -12,9 (IC95%: -90,6 a 143,8; p=0,464), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +338,2 (IC95%: -75,4 a 1032,3; p=0,080), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -56,2 (IC95%: -76,0 a 21,8; p=0,058), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa - Figura 30 e Tabela 12.

Nos indivíduos do sexo feminino, verificou-se que o AAPC foi de -3,2 (IC95%: -16,9 a 12,0; p=0,402), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints*, um em 2014 e outro em 2017, conduzindo a três segmentos com tendências distintas: (i) 2009 a 2014, o APC foi de -4,1 (IC95%: -72,7,5 a 54,4; p=0,478), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi de +105,4 (IC95%: -45,8 a 257,9; p=0,080), verifica-se uma tendência crescente estatisticamente não significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi de -37,8 (IC95%: -67,5 a -5,6; p=0,048), verifica-se uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 30 e Tabela 12.



**Figura 29** – Incidência anual de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022).

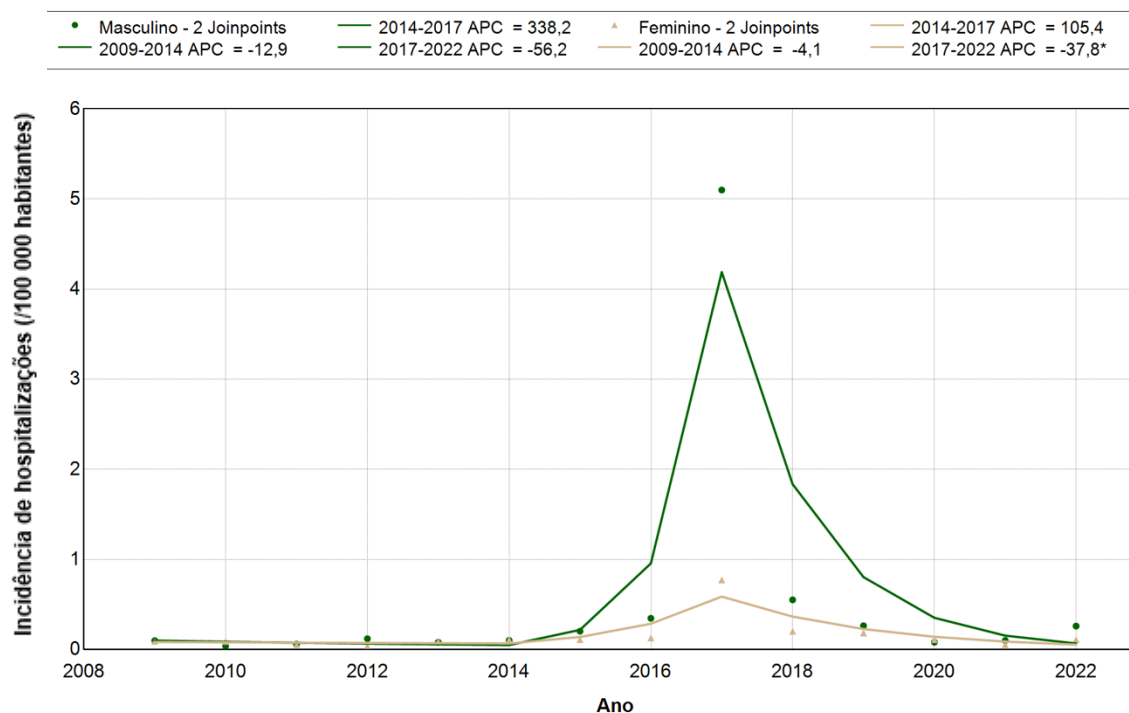


Figura 30 - Tendência de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022). \*p<0,05

Tabela 12 - Análise da tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A por sexo (2009-2022).

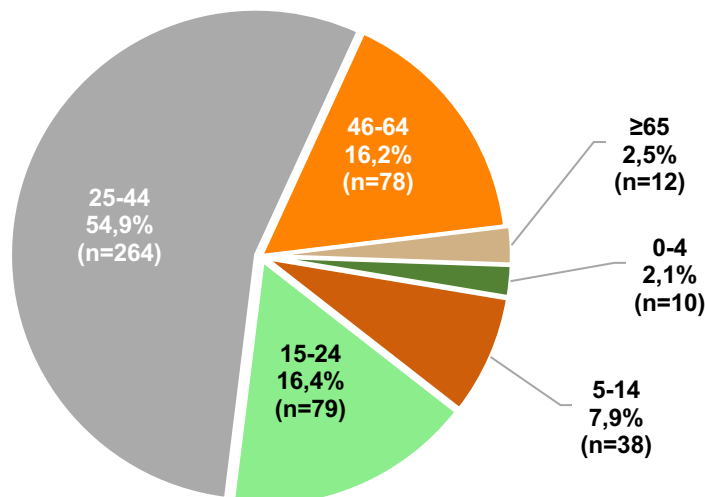
Variação Percentual Anual (APC)							
Sexo	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	p-value
Masculino	1	2009	2014	-12,9	-90,6	143,8	0,464
	2	2014	2017	338,2	-75,4	1032,3	0,080
	3	2017	2022	-56,2	-76,0	21,8	0,058
Feminino	1	2009	2014	-4,1	-72,7	54,4	0,478
	2	2014	2017	105,4	-45,8	257,9	0,080
	3	2017	2022	-37,8*	-67,5	-5,6	<b>0,048</b>

Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
		Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	p-value
Masculino	Total	2009	2022	-2,9	-23,6	32,4	0,679
Feminino	Total	2009	2022	-3,2	-16,9	12,0	0,402

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

### 5.3.2. Hospitalizações por Hepatite A - Grupo Etário

Dos 481 indivíduos hospitalizados por hepatite A, entre 2009 e 2022, a maioria tinha idade compreendida entre 25 e 44 anos (54,9%, n=264). Indivíduos com idade inferior a 4 anos (2,1%, n=10) e superior a 64 anos (2,5%, n=12) foram os menos associados a hospitalizações por Hepatite A - Figura 31.



**Figura 31** - Distribuição das hospitalizações por hepatite A por grupo etário.

No grupo etário dos 0-4 anos, a média e mediana anual de hospitalizações foi de uma hospitalização por ano. Em 2019, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=3) neste grupo etário e, conseqüentemente, o valor de incidência mais elevado (0,69/100 000 habitantes). Em 2009, 2010, 2012, 2014, 2015, 2020 e 2021 não foram notificadas hospitalizações por Hepatite A em indivíduos com idade inferior a 4 anos - Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

No grupo etário dos 5-14 anos, a média foi de três hospitalizações por ano, enquanto a mediana foi de duas hospitalizações por ano. Em 2017, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=13) neste grupo etário e, conseqüentemente, o valor de incidência mais elevado (1,3/100 000 habitantes). Em 2008, não foram notificadas hospitalizações por Hepatite A em indivíduos com idade entre os 5 e os 14 anos – Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

No grupo etário dos 15-24 anos, a média foi de seis hospitalizações por ano, enquanto a mediana foi de uma hospitalização por ano. Em 2017, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=49) neste grupo etário e, conseqüentemente, o valor de

incidência mais elevado (4,48/100 000 habitantes). Em 2009, 2010, 2012 e 2013 não foram notificadas hospitalizações por Hepatite A em indivíduos com idade entre os 15 e os 24 anos - Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

No grupo etário dos 25-44 anos, a média anual de hospitalizações foi de dezanove, enquanto a mediana foi de quatro hospitalização por ano. Em 2017, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=182) neste grupo etário, enquanto o valor mínimo (n=2) ocorreu em 2011, 2012, 2020 e 2021. A maior incidência de hospitalizações por hepatite A foi observada em 2017 (6,87/100 000 habitantes) e a menor incidência (0,07/100 000 habitantes) foi registada em 2011 e 2012 – Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

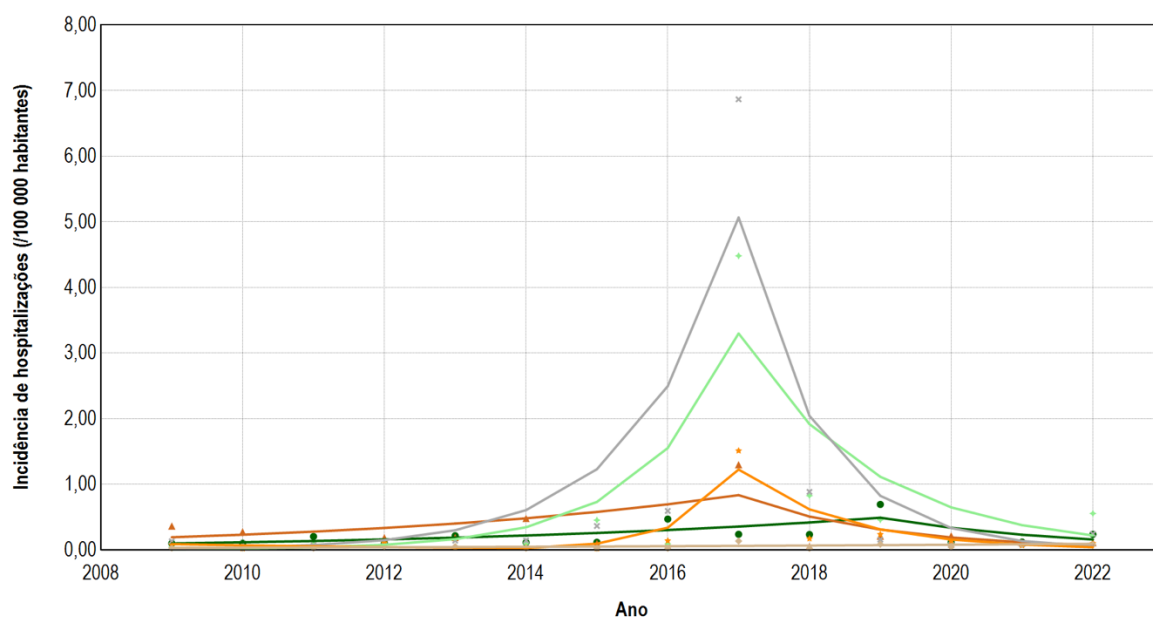
No grupo etário dos 45-64 anos, a média anual de hospitalizações foi de seis, enquanto a mediana foi de três hospitalizações por ano. Em 2017, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=44) neste grupo etário e, conseqüentemente, o valor de incidência mais elevado (1,51/100 000 habitantes). Em 2015, não foram notificadas hospitalizações por Hepatite A em indivíduos com idade entre os 45 e os 64 anos – Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

No grupo etário  $\geq 65$  anos, a média e mediana anual de hospitalizações foi de uma hospitalização por ano. Em 2017, foram registados o maior número de hospitalizações por hepatite A (n=3) neste grupo etário e, conseqüentemente, o valor de incidência mais elevado (0,13/100 000 habitantes). Em 2009, 2010, 2011, 2014, 2015, 2016 e 2018 não foram notificadas hospitalizações por Hepatite A em indivíduos com idade superior a 64 anos – Figura 32, Tabela suplementar 5 e Figura suplementar 20.

Em relação à análise de tendência da incidência das hospitalizações por hepatite A, entre 2009 e 2022, nos indivíduos do grupo etário dos 0-4 anos, verificou-se que o AAPC foi de +3,8 (IC95%: -12,0 a 37,7,4; p=0,380), indicando uma tendência crescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint*, em 2019, conduzindo a dois segmentos com tendências distintas: (i) 2009 a 2019, o APC foi +17,5 (IC95%: 3,0 a 408,4; p=0,042), verificando-se uma tendência crescente estatisticamente significativa; (ii) 2019 a 2022, o APC foi -31,5 (IC95%: -81,9 a 14,6; p=0,158), verificando-se uma tendência decrescente estatisticamente não significativa - Figura 33 e Tabela 13.



Figura 32 - Incidência anual de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022).



**Figura 33** - Tendência de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022). \* $p < 0,05$

No grupo etário dos 5-14 anos, verificou-se que o AAPC foi de -7,5 (IC95%: -32,3 a 6,4;  $p=0,183$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2017, conduzindo a dois segmentos: (i) 2009 a 2017, o APC foi +20,2 (IC95%: 6,4 a 81,2;  $p=0,010$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente significativa; (ii) 2017 a 2022, o APC foi -39,1 (IC95%: -90,7 a -19,1;  $p=0,002$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 33 e Tabela 13.

No grupo etário dos 15-24 anos, verificou-se que o AAPC foi +29,1 (IC95%: 5,5 a 127,3;  $p=0,028$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2017, conduzindo a dois segmentos: (i) 2009 a 2017, o APC foi +112,6 (IC95%: 83,2 a 665,4;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente significativa; (ii) 2017 a 2022, o APC foi -41,9 (IC95%: -76,3 a -27,3;  $p=0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa – Figura 33 e Tabela 13.

No grupo etário dos 25-44 anos, verificou-se que o AAPC foi +9,9 (IC95%: -25,7 a 60,7;  $p=0,468$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar um *joinpoint* durante o período do estudo, em 2017, conduzindo a dois segmentos: (i) 2009 a 2017, o APC foi +103,1 (IC95%: 76,9 a 369,5;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência crescente

estatisticamente significativa; (ii) 2017 a 2022, o APC foi -59,7 (IC95%: -91,7 a -46,8;  $p < 0,001$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 33 e Tabela 13.

**Tabela 13** - Análise da tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A por grupo etário (2009-2022).

Variação Percentual Anual (APC)							
Grupo Etário	Segmento	Limite inferior	Limite superior	APC	IC Inferior	IC Superior	p-value
0-4	1	2009	2019	17,5*	3,0	408,4	<b>0,042</b>
	2	2019	2022	-31,5	-81,9	14,6	0,158
5-14	1	2009	2017	20,2*	6,4	81,2	<b>0,010</b>
	2	2017	2022	-39,1*	-90,7	-19,1	<b>0,002</b>
15-24	1	2009	2017	112,6*	83,2	665,4	<b>&lt;0,001</b>
	2	2017	2020	-41,9*	-76,3	-27,3	<b>0,001</b>
25-44	1	2009	2017	103,1*	76,9	369,5	<b>&lt;0,001</b>
	2	2017	2022	-59,7*	-91,7	-46,8	<b>&lt;0,001</b>
45-64	1	2009	2014	-21,6	-78,8	45,8	0,256
	2	2014	2017	262,7*	94,3	677,0	<b>0,036</b>
	3	2017	2022	-49,6*	-70,5	-38,8	<b>0,019</b>
≥65	1	2009	2022	8,9	-0,1	23,0	0,053

Variação Percentual Anual Média (AAPC)							
Grupo Etário	Segmento	Limite inferior	Limite superior	AAPC	IC Inferior	IC Superior	p-value
0-4	Total	2009	2022	3,8	-12,0	37,7	0,380
5-14	Total	2009	2022	-7,5	-32,3	6,4	0,183
15-24	Total	2009	2022	29,1*	5,5	127,3	<b>0,028</b>
25-44	Total	2009	2022	9,0	-25,7	60,7	0,468
45-64	Total	2009	2022	-5,8	-20,3	13,0	0,384
≥65	Total	2009	2022	8,9	-0,1	23,0	0,053

IC – Intervalo de confiança; \*Indica que o APC é significativamente diferente de zero no nível alfa = 0,05.

No grupo etário dos 45-64 anos, verificou-se que o AAPC foi -5,8 (IC95%: -20,3 a 13,0;  $p = 0,384$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa quando

observado todo o período do estudo. A análise dos dados permitiu identificar dois *joinpoints* durante o período do estudo, em 2014 e em 2017, conduzindo a três segmentos: (i) 2009 a 2014, o APC foi -21,6 (IC95%: -78,8 a 45,8;  $p=0,256$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente não significativa; (ii) 2014 a 2017, o APC foi +262,7 (IC95%: 94,3 a 677,0;  $p=0,036$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente significativa; (iii) 2017 a 2022, o APC foi -49,4 (IC95%: -70,5 a -38,8;  $p=0,019$ ), indicando uma tendência decrescente estatisticamente significativa - Figura 33 e Tabela 13.

Nos indivíduos do grupo etário dos  $\geq 65$  anos, verificou-se que o AAPC foi de 8,9 (IC95%: -0,1 a 23,0;  $p=0,053$ ), indicando uma tendência crescente estatisticamente não significativa quando observado todo o período do estudo. A análise dos dados não permitiu identificar *joinpoints* durante o período do estudo, fazendo com que o valor de AAPC fosse igual ao de APC - Figura 33 e Tabela 13.

As figuras das tendências de cada grupo etário em separado estão apresentadas apêndice - Figura suplementar 21 à Figura suplementar 26.

## 6. Discussão dos Resultados

---

O presente estudo teve como objetivo caracterizar a hepatite A em Portugal através da análise detalhada e longitudinal da tendência da infecção por VHA, usando a seroprevalência de anticorpos IgG contra VHA como indicador de infecção, da incidência de hepatite A e das hospitalizações decorrentes da doença. A análise foi realizada de forma global, por sexo, grupo etário e região, com a finalidade de fornecer uma visão o mais abrangente possível acerca do panorama da infecção por VHA e de hepatite A na população portuguesa. Desta forma, o presente trabalho visou observar se em Portugal existe uma diminuição de casos de infecção por VHA, e se esta tendência foi acompanhada por uma diminuição da incidência da doença. Mais ainda, se à semelhança de outros países desenvolvidos, ocorrem surtos que resultem num aumento pontual da incidência da doença, com maior gravidade em adultos. Por fim, observar se ocorreu uma alteração na tendência das hospitalizações por hepatite A, como consequência de eventuais alterações epidemiológicas ao nível da distribuição da infecção e da doença na população portuguesa. Os dados analisados no estudo foram obtidos de várias fontes oficiais, como a DGS, ECDC e INE, com o intuito de incluir a maior quantidade possível de dados disponíveis, e que fossem relevantes para o tema, abrangendo o maior período de tempo possível, o que resultou em uma heterogeneidade nos períodos analisados.

### **Infeção por vírus da hepatite A**

A infecção pelo vírus da hepatite A não tem uma distribuição uniforme a nível mundial. A sua endemicidade está fortemente associada a indicadores socioeconómicos, acesso a água potável e saneamento básico.<sup>21</sup> De acordo com a OMS, a endemicidade da hepatite A pode variar de elevada a muito baixa, sendo esta classificação atribuída aos países de acordo com a proporção de indivíduos com anticorpos anti-VHA IgG em diferentes faixas etárias.<sup>19</sup> Os estudos de seroprevalência são, desta forma, uma ferramenta fundamental para obter uma visão alargada do comportamento epidemiológico da infecção por VHA.<sup>21</sup>

De acordo com Jacobsen *et al.*<sup>88</sup>, a seroprevalência na maioria dos países do mundo tem diminuído como resultado do aumento do estatuto económico, melhoria dos recursos hídricos e maior disponibilidade de vacinas. Jacobsen *et al.*<sup>88</sup> constataram que nos últimos vinte anos países como Japão, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Estados Unidos e grande parte da Europa, apresentaram taxas baixas de seroprevalência de anticorpos anti-VHA.<sup>88</sup> Embora as taxas de seroprevalência permaneçam elevadas na maioria dos países da América Latina, Ásia e Médio Oriente, também nestas regiões esta taxa tem apresentado uma tendência decrescente.<sup>88</sup> Em África, não existe indicação de um declínio significativo na prevalência de

anticorpos anti-VHA IgG, com a maioria das crianças até aos cinco anos a apresentar imunidade contra o agente sendo, conseqüentemente, infetadas nos primeiros anos de vida.<sup>7</sup> A gravidade da doença aumenta com a idade. Em países com elevada endemicidade, 90% das infeções ocorre em crianças até aos dez anos, sendo estas geralmente assintomáticas. Em países com endemicidade muito baixa, a população apresenta uma prevalência de anticorpos inferior a 50% em indivíduos até aos trinta anos, tornando-os vulneráveis a uma infeção pelo VHA e, caso desenvolvam doença, maior probabilidade de apresentarem manifestações mais severas da doença.<sup>19</sup>

Em Portugal, à semelhança do documentado por Jacobsen *et al.*<sup>88</sup>, constatou-se igualmente uma diminuição da seroprevalência de anticorpos anti-VHA IgG, tendo esta passado de 84,9% no estudo serológico de Lecour, realizado entre 1983 e 1984, para 58,1% no terceiro inquérito serológico, realizado entre 2015 e 2016 (-26,8%). No entanto, entre o segundo e o terceiro inquérito serológico, foi observado um ligeiro aumento na prevalência, tendo passado de 57,7% para 58,1% (+0,4%), respetivamente. Apesar deste ligeiro aumento, a tendência da seroprevalência de anticorpos anti-VHA IgG considerando os três estudos serológicos foi decrescente e estatisticamente significativa [- 1,2 (IC95%: - 2,1 a - 0,3; p<0,001)]. A prevalência por sexo, apresentou igualmente uma tendência decrescente estatisticamente significativa, quer nos indivíduos do sexo masculino [AAPC= -1,0 (IC95%: -1,6 a -0,2; p<0,001)], quer nos indivíduos do sexo feminino [AAPC= -1,0 (IC95%: -1,7 a -0,3; p<0,001)]. A redução na prevalência foi de 20,0% nos indivíduos do sexo masculino (77,6% para 57,6%) e de 21,1% nos indivíduos do sexo feminino (79,6% para 58,5%). Estes resultados vão ao encontro do acima referido de que nos últimos vinte anos grande parte dos países europeus apresentaram uma diminuição de taxas de seroprevalência de anticorpos anti-VHA.<sup>88</sup>

Segundo Jacobsen *et al.*<sup>88</sup>, as taxas de seroprevalência de anticorpos anti-VHA na Europa variam de intermédias no sul e leste, a níveis baixos na Europa Ocidental e muito baixos no Norte. No sul da Europa, apesar dos países apresentarem taxas mais elevadas, a prevalência entre os indivíduos jovens está a diminuir.<sup>88</sup> Os resultados observados no presente estudo vão ao encontro do observado por Jacobsen *et al.*<sup>88</sup>, em que as faixas etárias dos 1-4, 5-9, 10-14, e 15-19 anos apresentaram todas uma redução de valores de seroprevalência entre o estudo realizado por Lecour e o terceiro inquérito serológico, chegando a atingir reduções de mais de 70%. Considerando os três estudos serológicos, a única faixa etária que não apresentou uma diminuição consistente ao longo dos três momentos foi a faixa etária dos 10-14 anos, em que do segundo para o terceiro inquérito apresentou um aumento da seroprevalência (9,9% para 22,9%). Considerando a evolução de todas as outras faixas etárias, a única explicação possível para esta alteração na tendência da prevalência na faixa etária 10-14 anos reside com algum viés na amostra da população recolhida para a realização do estudo de prevalência. Este viés poderá terá ocorrido no segundo ou no terceiro inquérito

serológico e que poderá ter conduzido a uma subvalorização ou sobrevalorização da seroprevalência, respetivamente. Assim, todos os grupos etários abaixo dos 29 anos apresentaram uma tendência decrescente estatisticamente significativa da prevalência de anticorpos, com exceção do grupo etário dos 10-14 anos. No entanto, apesar da oscilação nos resultados de prevalência, este grupo etário apresentou uma tendência decrescente, só que esta não foi estatisticamente significativa.

A comparação entre os grupos etários a partir dos trinta anos apenas foi possível entre o segundo e o terceiro inquérito serológico nacional, tendo em vista que no estudo de Lecour foram utilizados intervalos de idade diferentes a partir dos 30 anos. Entre os dois inquéritos serológicos, observou-se uma diminuição na seroprevalência de anti-VHA IgG em todos os grupos etários acima dos trinta anos, sendo esta diminuição mais acentuada nos indivíduos da faixa etária 30-44 anos (-29,5%).

Observando os três estudos serológicos, é possível constatar uma diminuição do número de infeções por VHA em crianças (<19 anos) ao longo das três décadas. No entanto, esta redução foi heterogénea quando olhamos para as diferentes faixas etárias analisadas. A maior redução foi na faixa etária 15-19 anos, em que se observou uma redução de 72,0%, seguida da faixa etária 10-14 anos (53,5%), 5-9 anos (45,2%) e por fim 1-4 anos (14,9%). Esta diminuição na ocorrência de infeções em idade jovem tem vindo a refletir-se numa redução gradual da seroprevalência em adultos, com a prevalência mais elevada a ser em indivíduos com idade ≥55 anos (93,5%). Estes indivíduos cresceram numa altura em que a prevalência da infeção era elevada em crianças, sendo por isso expectável que apresentem valores elevados de anticorpos. Nos próximos inquéritos serológicos espera-se que a seroprevalência de anti-VHA IgG sofra uma redução nas faixas etárias acima dos 30 anos.

Em Portugal, entre 1983-1984, a seroprevalência de anti-VHA IgG em indivíduos até dez anos de idade era inferior a 90% (42,4%), e até aos quinze anos era superior a 50% (68,9%). Assim sendo, conforme a classificação da OMS, Portugal, na década de 80, seria classificado como um país de endemicidade intermédia. Em 2001-2002, a seroprevalência de anti-VHA IgG em indivíduos com trinta anos ou mais era inferior a 50% (27,7%), o que classificaria Portugal como um país de muito baixa endemicidade. Esta classificação manteve-se em 2015-2016, com a seroprevalência de anticorpos contra o VHA em indivíduos com trinta anos ou mais a ser inferior a 50% (16,8%).<sup>19</sup>

A classificação da endemicidade em Portugal, de acordo com as normas da OMS, apresenta um desafio, pois os grupos etários definidos pela OMS não correspondem exatamente aos utilizados nos estudos serológicos realizados.<sup>19</sup> No entanto, esta diferença nos intervalos de idade é reduzida (diferença de um ano), e os valores de seroprevalência foram expressivos o suficiente para permitir assumir a classificação da OMS.

Curiosamente, entre o primeiro e o segundo estudo serológico, a endemicidade passou de intermediária para muito baixa, sem transitar pela categoria de endemicidade baixa. Segundo Carrillo-Santistevé *et al.* <sup>21</sup>, esta alteração poderá estar associada à melhoria da higiene, saneamento e condições socioeconómicas, bem como da implementação de medidas de segurança alimentar e da introdução da vacinação no país.

Em Portugal, de acordo com Howell<sup>89</sup>, devido a um surto de cólera em 1971, o governo reconheceu que as más condições de saneamento facilitavam a disseminação da infeção através do ciclo da alimentação, desde o momento da ingestão de água ou de alimentos até à rega de legumes ou fruta com água contaminada. Desta forma, além de nomear responsáveis por elaborar um plano com medidas preventivas e controlo da infeção, disponibilizou também verbas destinadas à construção de redes de esgotos de águas residuais e respetivas estações de tratamento, cloração de águas de abastecimento público, desinfeção individual da água, programas de análise às águas residuais, evacuação dos excretos, remoção e tratamento de lixo, proibição de rega com esgoto, programas de educação para a população. <sup>89</sup> A implementação destas medidas, ao longo do tempo, auxiliou o controlo não só da disseminação do *Vibrio cholerae*, mas também de outros agentes infecciosos cuja via de disseminação fosse fecal-oral, como o caso do VHA. <sup>89</sup>

Em países com endemicidades muito baixas, como é o caso de Portugal atualmente, 50% da população até aos trinta anos não foi infetado nem vacinado pelo VHA e, conseqüentemente, não apresenta anticorpos contra este agente infeccioso, tornando estes indivíduos suscetíveis a uma infeção tardia. A disseminação do VHA é facilitada pela transmissão entre indivíduos sem imunidade contra a doença, aumentando a possibilidade de ocorrência de surtos. Estes surtos, em regiões de elevado rendimento, têm conseqüências mais graves, uma vez que os indivíduos infetados são adultos e manifestam sintomas mais severos da doença. <sup>7,19,21</sup>

De acordo com Carrillo-Santistevé *et al.* <sup>21</sup>, similarmente ao estudo aqui apresentado, os autores referem que os dados recolhidos por notificações e hospitalizações são particularmente úteis para avaliar o efeito da infeção em comunidades com elevada suscetibilidade à doença em adultos. Na Europa, a circulação do VHA é reduzida, de modo que o risco de surtos advém essencialmente da importação do vírus, seja através de reintrodução de produtos alimentares ou viajantes que retornam de países onde a infeção é endémica. <sup>21</sup> Os autores também destacam o impacto económico destes surtos, tanto no tratamento e na vacinação profilática, quanto nos custos diretos dos cuidados médicos e nos custos indiretos associados à perda de produtividade devido à hospitalização e à ausência no trabalho ou escola. <sup>21,90</sup>

Quanto à seroprevalência por região, durante todo o período em estudo, todas as regiões analisadas apresentavam uma tendência decrescente. No entanto essa tendência decrescente apenas foi estatisticamente significativa nas regiões Norte, Centro e Lisboa e

Vale do Tejo. Em relação às regiões autónomas dos Açores e Madeira não foi possível avaliar nenhuma tendência porque estas regiões apenas foram incluídas no terceiro inquérito serológico.

Na região Norte e Lisboa e Vale do Tejo, observou-se uma diminuição da seroprevalência ao longo dos três estudos serológicos. Nas regiões Centro, Algarve e Alentejo, observou-se uma diminuição da seroprevalência entre o primeiro e segundo estudo serológico, mas entre o segundo e terceiro inquérito serológico observou-se um aumento na seroprevalência entre 1,2 e 11,1%.

Jacobsen *et al.*<sup>7</sup> destacam que, globalmente, a melhoria no acesso a fontes de água potável, instalações de saneamento e higiene, bem como a disponibilidade de casas de banho e instalações para lavar as mãos, é especialmente crucial para manipuladores de alimentos, cuidadores de crianças pequenas e outros grupos de risco para a contração do VHA.<sup>7</sup>

De acordo com Seetharam *et al.*<sup>91</sup>, o saneamento é um dos grandes desafios enfrentados pela humanidade, pois contribui para o surgimento de doenças transmitidas por via fecal-oral. Embora existam tecnologias capazes de resolver esse problema, como os sanitários de desidratação com desvio de urina ou a fossa alterna, a implementação dessas soluções apresenta as suas próprias dificuldades, exacerbadas pelas diferenças entre áreas rurais e urbanas, além de fatores sociais e económicos.<sup>91</sup>

A classificação do território português em termos de urbanização é crucial para o estudo de doenças transmitidas principalmente por via fecal-oral, que estão fortemente associadas a condições precárias de saneamento e higiene. Desta forma, compreender a urbanização das diferentes regiões é essencial para avaliar e interpretar a tendência da prevalência das diversas regiões analisadas neste estudo.<sup>89</sup> Em zonas rurais, que em 2007 abrigavam aproximadamente 45% da população e ocupavam 86% do território de Portugal Continental, as infraestruturas de saneamento poderão ser menos desenvolvidas, aumentando o risco de propagação da hepatite A. Por outro lado, de acordo com o estudo de Simão<sup>92</sup>, nos distritos do Porto e de Lisboa, que foram os únicos classificados como predominantemente urbanos, o saneamento tende a ser mais eficiente, resultando numa diminuição do risco de transmissão da doença.<sup>89,92</sup>

Em Portugal, desde que a doença passou a ser de notificação obrigatória, verificou-se uma diminuição da seroprevalência em todas as regiões do continente. No entanto, é interessante notar que as regiões mais urbanizadas, Lisboa e Porto, que coincidem com as regiões Norte e Lisboa e Vale do Tejo, respetivamente, continuaram a apresentar uma diminuição da seroprevalência ao longo dos três inquéritos serológicos analisados. As demais regiões registaram um ligeiro aumento da seroprevalência, sendo estas geralmente mais ligadas aos setores agro-silvo-pastoris, o que pode estar na base desse aumento devido ao maior contacto com potenciais fontes de transmissão (águas ou alimentos contaminados). Além

disso, em regiões menos urbanizadas, o acesso ao saneamento poderá apresentar alguns desafios.<sup>92</sup>

A diminuição da seroprevalência de anticorpos contra o VHA em Portugal indica uma redução na imunidade da população, sugerindo que menos indivíduos estão protegidos contra a infecção. Este cenário origina um aumento na suscetibilidade ao VHA, especialmente em grupos de risco. Apesar da vacinação estar recomendada para viajantes com destino a países de endemicidade intermédia (América do Sul, África e Ásia), para HSH e para pessoas que vivem com VIH, a vacinação só é gratuita para candidatos a transplante hepático e para crianças sob terapêutica com fatores de coagulação derivados do plasma. Assim, a ausência de gratuidade da vacina pode restringir a sua administração, especialmente entre aqueles que mais poderiam beneficiar, devido a barreiras financeiras. Isso pode comprometer a cobertura vacinal e, conseqüentemente, a eficácia das estratégias de prevenção contra a hepatite A.<sup>38,93</sup>

### **Casos de hepatite A**

Segundo Cao *et al.*<sup>23</sup>, entre 1990 e 2019, a incidência de hepatite A a nível mundial permaneceu estável, mas o número de casos da doença aumentou em 13,9%. Os investigadores associaram estes dados ao crescimento populacional, especialmente em países de baixo a médio rendimento. A China e a Índia representaram aproximadamente 40% dos casos de hepatite A, contribuindo com quase um terço dos casos de doença no Mundo.<sup>23</sup> Em Portugal, ao longo dos trinta e cinco anos analisados, houve uma diminuição da incidência de hepatite A, sendo esta tendência decrescente estatisticamente significativa. Este resultado foi concordante com o estudo de Iorio *et al.*<sup>94</sup>, que apontava que a implementação de políticas para a melhoria dos indicadores socioeconómicos e campanhas de educação para reduzir os comportamentos de risco da população resultavam na diminuição global dos novos casos de doença.<sup>94</sup>

Em Portugal, desde 2000, o número de notificações permaneceu abaixo da mediana, exceto em 2004/2005 e em 2017/2018, anos em que existiu um aumento da incidência da doença. A análise de tendência revelou que até 2014, apesar do aumento da incidência em 2004/2005, a tendência permaneceu decrescente e estatisticamente significativa [-15,7 (IC 95%: -19,1 a -14,7; p<0,001)], não sendo o aumento de casos suficiente para alterar o comportamento da tendência. Por outro lado, o surto registado em 2017 resultou numa mudança na tendência com sentido crescente e estatisticamente significativa [+181,1 (IC95%: 52,5 a 324,8; p=0,003)], seguido por uma nova mudança na tendência com sentido decrescente e novamente estatisticamente significativa [- 53,2 (IC95%: -85,6 a -35,4; p=0,003)].

As oscilações na incidência da hepatite A observadas neste estudo foram documentadas por Andani *et al.*<sup>24</sup> numa revisão sistemática que analisou a incidência da doença na Europa.

Segundo Andani *et. al* <sup>24</sup>, os cinco países com maior densidade populacional e recomendações de vacinação mais abrangentes (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido), registaram surtos concomitantes em 2008/2009. Estes surtos estiveram associados a transmissão mista, ou seja, envolvendo duas ou mais formas de transmissão, embora a via de transmissão mais frequente tenha sido o consumo de alimentos contaminados. <sup>24</sup> Por outro lado, em 2017, o surto registado na Europa foi relacionado maioritariamente à transmissão sexual. <sup>24</sup>

Em Portugal, apesar de não ter sido observado um aumento na incidência de hepatite A em 2008/2009, como o reportado por Andani *et. al* <sup>24</sup>, todavia em 2017 ocorreu um aumento acentuado na incidência da doença, à semelhança com o relatado por estes autores. <sup>24</sup> Este surto foi igualmente documentado pelo ECDC <sup>95</sup>, que registou um aumento de 210% dos casos notificados em comparação com o ano anterior. Segundo o ECDC <sup>95</sup>, Espanha registou uma incidência de hepatite A por 100 000 habitantes de 9,7, Itália de 6,2 e França de 5,1. Em Portugal, observou-se igualmente um aumento substancial da incidência de hepatite A em 2017, passando de 0.51 (2016) para 4,73 (2017) por 100 000 habitantes, valor 9 vezes superior. O aumento de incidência da doença em Portugal registado em 2004/2005 também foi documentado em países como Itália <sup>96</sup>, Alemanha <sup>97,98</sup> e Espanha <sup>99,100</sup>, estando estes casos associados a surtos de origem alimentar. <sup>24</sup>

A análise da distribuição por sexo mostrou um padrão similar ao observado globalmente, com ambos os sexos a apresentar uma redução na incidência da doença, exceto durante os surtos registados em 2004/2005 e 2017/2018. O comportamento das tendências também foi semelhante entre os sexos. No entanto, entre os indivíduos do sexo feminino, a mudança para uma tendência crescente de 2014 a 2017 e a mudança para uma tendência decrescente de 2017 a 2022 não foram estatisticamente significativas. O aumento na incidência da hepatite A nestes indivíduos não foi tão acentuado quanto o registado entre o sexo masculino.

A incidência da doença nos indivíduos do sexo masculino foi superior à registada no sexo feminino, com exceção dos anos 2007, 2009, 2010, 2011, 2012 e 2020. Em 2013, apesar do número de notificações no sexo feminino ser superior ao registado no sexo masculino, a incidência de hepatite A é igual em ambos os sexos. O sexo masculino representou 56% das notificações de hepatite A. Embora a incidência da doença tenha sido maior entre os indivíduos do sexo masculino, a diferença entre os sexos não foi substancial ao longo dos anos, exceto durante o surto de 2017/2018, quando os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma incidência cerca de cinco vezes superior à registada nos indivíduos do sexo feminino.

Segundo o relatório do ECDC <sup>95</sup> de 2017, a disparidade entre os sexos sugere que os indivíduos do sexo masculino foram os mais afetados do que os do sexo feminino (razão entre sexos de 1,25:1). Durante o surto europeu de hepatite A em 2017, à semelhança de Portugal,

verificou-se uma diferença de aproximadamente cinco vezes entre os sexos, com a razão entre os indivíduos do sexo masculino e os do sexo feminino a duplicar para 2,5:1 em comparação com anos anteriores.<sup>95</sup>

Andani *et al.*<sup>24</sup>, à semelhança do relatório do ECDC<sup>95</sup> e dos resultados obtidos neste estudo, também verificaram que, geralmente, a percentagem de indivíduos do sexo masculino afetados era superior a 50% quando comparada com a dos indivíduos do sexo feminino. Em 2017, essa percentagem aumentou em comparação com anos anteriores, com a Itália a reportar 83,0% dos diagnósticos entre homens e a Alemanha com 66,7%. Em Portugal, à semelhança de Itália, a percentagem de indivíduos do sexo masculino com hepatite A representou 84,05% dos diagnósticos em 2017.<sup>24,30,95</sup>

A significativa diferença nos diagnósticos entre os sexos foi associada a comportamentos sexuais entre HSH, com a transmissão de pessoa para pessoa através do contato sexual oro-anal, e entre UDI e sem-abrigos que vivem em condições precárias de higiene e saneamento.<sup>30,101</sup>

As discrepâncias nos casos notificados entre os sexos exigem uma investigação mais aprofundada para compreender os fatores de exposição e suscetibilidade à infeção por VHA. No entanto, em situações de surto, Wasuwanich *et. al.*<sup>101</sup>, mencionam que os indivíduos do sexo masculino apresentam maior prevalência de toxicodependência e uma maior probabilidade de viver em situação de rua, o que constitui um fator de risco para a hepatite A. Os estudos epidemiológicos que analisam a distribuição por sexo são ferramentas valiosas para a Saúde Pública, pois permitem avaliar não só hepatite A, mas também refletir sobre outras doenças sexualmente transmissíveis com formas de transmissão semelhante, e adotar medidas que interrompam e controlem a transmissão.<sup>102</sup>

Nos grupos etários mais jovens, 0-4 anos e 5-14 anos, observou-se uma diminuição acentuada e constante da incidência da doença até 2001 e 2002, respetivamente, confirmada por uma análise de tendência decrescente estatisticamente significativa. Entre 2004 e 2005, houve um aumento na incidência de hepatite A, resultando numa mudança de tendência crescente, influenciado pelo aumento das notificações, embora essa alteração não tenha sido estatisticamente significativa. Apenas o grupo etário de 5-14 anos refletiu o aumento na incidência devido ao surto de 2017, o que mudou a tendência de decrescente para crescente, mas de forma estatisticamente não significativa, que depois voltou a ser novamente decrescente.

No grupo etário dos 15-64 anos, observou-se uma diminuição constante das notificações e da incidência da doença até 2014, confirmada por uma análise de tendência decrescente e estatisticamente significativa. No entanto, em 2017, houve um aumento substancial das notificações, resultando numa mudança na tendência, que passou a ser crescente e estatisticamente significativa. Após 2017, houve uma diminuição tanto no número de

notificações como na incidência de hepatite A e a análise de tendência voltou a refletir essa diminuição, sendo novamente decrescente e estatisticamente significativa. Quando observado todo o período em estudo, verifica-se a tendência decrescente e estatisticamente significativa.

No grupo etário dos  $\geq 65$  anos, constatou-se uma diminuição gradual nas notificações e na incidência de hepatite A entre 1987 e 2022, conforme confirmado por uma análise de tendência decrescente e estatisticamente significativa ao longo do estudo. Neste grupo, a incidência da doença permaneceu relativamente estável ao longo dos anos, sem causar alterações na tendência.

Embora o estudo de Li *et al.*<sup>81</sup> tenha documentado uma redução na incidência de hepatite A em indivíduos até aos quatorze anos, semelhante ao registado neste estudo, comparar a situação epidemiológica entre a China e Portugal apresenta desafios, porque o plano nacional de vacinação chinês inclui a vacinação gratuita em idade infantil. Em contraste, em Portugal, a vacina contra o VHA não é recomendada para crianças.<sup>81</sup>

No Brasil, Grandi *et al.*<sup>103</sup> realizaram uma análise temporal semelhante à realizada no presente estudo e obtiveram resultados similares quanto à distribuição por grupo etário. Constataram que, em todas as regiões do país, a incidência de hepatite A diminuiu em indivíduos com menos de 20 anos, mas aumentou em indivíduos entre 20 e 39 anos.<sup>103</sup> Também em Portugal, foi possível observar que a hepatite A passou a afetar indivíduos com idades mais avançadas, o grupo dos 5-14 anos representou 50,3% dos diagnósticos de hepatite A notificados entre 1987 e 2022, mas 94,4% das 5 445 notificações ocorreu até 2002. Nos indivíduos entre 15-64 anos, o pico das notificações não ocorreu no início do estudo (1987), como foi o caso dos grupos etários anteriormente mencionados, mas sim durante o surto de 2017.<sup>103</sup>

Jacobsen *et al.*<sup>7</sup> apontam que globalmente existe uma diminuição na incidência de hepatite A, como consequência da melhoria das condições de higiene e saneamento, aliadas à globalização. Isso tem originado a alteração da endemicidade dos países e, consequentemente, a situação epidemiológica. Países de médio rendimento que outrora apresentavam endemicidades intermédias estão a passar para endemicidades baixas, conduzindo à alteração das idades dos indivíduos mais afetados.<sup>7</sup> Neste estudo, devido às diversas variáveis analisadas podemos verificar que a diminuição da incidência de hepatite A também conduziu à alteração da endemicidade que alterou de intermédia a muito baixa como referido anteriormente.

Segundo Andani *et al.*<sup>24</sup>, a idade dos indivíduos mais afetados por hepatite A tem mostrado mudanças significativas e, tendencialmente, em países como Portugal, os indivíduos mais afetados tendem a ser mais velhos. Esta observação é evidente nos dados analisados e apresentados neste estudo. Os grupos etários mais jovens (0-14 anos) apresentaram

diminuições constantes e substanciais na incidência da doença, com aumentos pontuais e moderados nas notificações. Em contraste, os indivíduos mais velhos experimentaram diminuições consistentes na incidência da doença, com aumentos pontuais, porém abruptos, nas notificações, cujos picos de incidência ocorreram em 2017, altura em que a doença na Europa é considerada de endemia muito baixa. <sup>7,24,26</sup>

Esta mudança no padrão epidemiológico já havia sido investigada noutros países e Andani *et al.* <sup>24,104</sup> relataram que na Europa existia uma alteração nos padrões epidemiológicos da hepatite A, tanto na transmissão da doença quanto nas populações mais afetadas. O estudo constatou que, entre 1998 e 2010, os surtos documentados ocorriam através do contato pessoa a pessoa, principalmente em creches e infantários, afetando assim principalmente crianças e adultos com contato próximo com elas. Por outro lado, desde 2012, a maioria dos surtos registados afetou indivíduos adultos, o que resultou em sintomas mais graves e, consequentemente, no aumento das despesas médicas a eles associadas. As vias de transmissão dos surtos foram mistas, com origem alimentar e associadas a transmissão sexual, com destaque para 2017, quando foi registado o maior surto na Europa desde a sua transição de endemia. <sup>24,95</sup>

Em Portugal, os dados relativos ao surto de 2004/2005 não atribuem uma via de transmissão específica para o surto, mas os indivíduos mais afetados foram os indivíduos mais jovens, até aos quatorze anos. Quanto ao surto de 2017, os indivíduos mais afetados foram do grupo etário dos quinze anos até aos quarenta e quatro anos e a via de transmissão foi claramente atribuída a contacto sexual, principalmente em HSH. <sup>39</sup>

Martínez-Lozano *et al.* <sup>102</sup>, identificaram dois perfis distintos de hepatite A numa população urbana: o perfil esporádico e o perfil de surto, cada um com comportamentos epidemiológicos distintos. No perfil esporádico, identificaram que os indivíduos mais afetados eram os extremos etários, ou seja, casos pediátricos e indivíduos com mais de sessenta e cinco anos. Já no perfil de surto, predominavam diagnósticos em jovens do sexo masculino. Além disso, observaram uma maior frequência de hepatite A, em indivíduos com histórico clínico de outras doenças sexualmente transmissíveis. <sup>102</sup>

Em Portugal, verificam-se semelhanças ao descrito por Martínez-Lozano *et al.* <sup>102</sup>. Tradicionalmente, a transmissão da hepatite A era mais comum em crianças, e a diferença na notificação entre os sexos era menos acentuada, com uma variação suave ao longo do tempo. Contudo, nos surtos mais recentes, essa disparidade aumentou. Em 2017, por exemplo, 84,05% dos diagnósticos ocorreu no sexo masculino (n=411), predominantemente em indivíduos adultos. <sup>105,106</sup>

Ao analisar a distribuição regional dos casos de hepatite A em Portugal, observam-se variações significativas entre diferentes áreas do país. Nas regiões Norte e Centro, observou-se uma tendência decrescente e estatisticamente significativa da incidência da doença,

seguida de uma tendência crescente e estatisticamente significativa. Por outro lado, Lisboa e Vale do Tejo, foi a única região que globalmente apresentou uma tendência crescente apesar de estatisticamente não significativa. À semelhança das regiões Norte e Centro, a tendência foi decrescente e estatisticamente, seguida de uma tendência crescente estatisticamente significativa. Nas regiões do Algarve, Alentejo e Madeira, a incidência diminuiu gradualmente entre 1987 e 2022, com uma tendência decrescente e estatisticamente significativa. A região autónoma dos Açores, apresentou a maior incidência da hepatite A registada em Portugal ao longo dos trinta e cinco anos do estudo, em 1987, devido à densidade populacional. No entanto, as notificações diminuíram abruptamente até 1991, resultando numa tendência decrescente estatisticamente significativa. O desafio das comunicações entre os sistemas de notificações de Portugal Continental e ilhas pode estar associado a esta drástica diminuição. Entre 1991 e 1996, houve um aumento da incidência, resultando numa tendência crescente e estatisticamente significativa. Após 1996 a 2006, a incidência voltou a diminuir, novamente com uma tendência decrescente e estatisticamente significativa. Entre 2006 e 2018, a região registou um aumento significativo na incidência, influenciado pelos surtos de 2017. A região autónoma dos Açores, destacou-se pelas maiores oscilações nas tendências da incidência da doença ao longo do período em estudo.

Li *et al.*<sup>81</sup>, num estudo com metodologias semelhantes ao aqui apresentado, também observaram uma diminuição na incidência de hepatite A. Os investigadores identificaram que algumas regiões da China apresentavam um melhor controlo e redução dos casos de doença. Associaram estas divergências às diferenças entre o PIB per capita, qualidade da água potável, práticas de saneamento, sensibilização para a higiene, condições económicas e acesso a produtos de limpeza, com as áreas mais rurais a apresentar maior incidência de hepatite A e a ser mais afetadas durante surtos.<sup>81</sup>

Em Portugal, de acordo com os dados do INE de 2022, o PIB (produto interno bruto em milhões por euro) por região é distribuído da seguinte forma: Norte (71 873), Centro (45 029), Área Metropolitana de Lisboa (87 368), Alentejo (15 157), Algarve (11 624), Região Autónoma dos Açores (5 110) e Região Autónoma da Madeira (6 021). As regiões com PIB mais elevado são o Norte, que inclui a área predominantemente urbana do distrito do Porto, e a área metropolitana de Lisboa, que abrange o distrito de Lisboa, também considerado como predominantemente urbano.<sup>107</sup> De acordo com estes dados, pode-se observar que as regiões com maior PIB em Portugal tendem a ser as mais urbanizadas, o que geralmente se associa a melhores condições sanitárias, maior acesso a serviços de saúde e produtos de limpeza, além de maior sensibilização para a higiene. Este contexto pode influenciar positivamente o controlo e a redução da incidência de doenças como a hepatite A, corroborando as observações feitas por Li *et al.*<sup>81</sup> na China. Por outro lado, regiões com menor PIB, como o Alentejo, Algarve, e as Regiões Autónomas dos Açores e Madeira, podem enfrentar maiores

desafios no controlo da doença, especialmente em áreas mais rurais e com infraestruturas sanitárias mais deficitárias.

Esta heterogeneidade na incidência da hepatite A entre regiões foi documentada no continente americano por Jefferies *et al.*<sup>2</sup> Da mesma forma, Grandi *et al.*<sup>103</sup> observaram esta diversidade entre diferentes regiões do Brasil. Ambos os estudos, através de uma análise temporal semelhante à realizada nesta investigação, apresentaram conclusões semelhantes às de Li Y. *et al.*<sup>81</sup>, destacando que regiões com maior desigualdade social e menor acesso ao saneamento apresentavam uma incidência mais elevada de hepatite A. Em particular, as regiões rurais exibiam maior incidência da doença. No entanto, a implementação de diversas estratégias para melhorar as condições higieno-sanitárias e a literacia em saúde ajudou a controlar e reduzir o número de novos casos da doença.<sup>2,81,103</sup>

Globalmente ao longo dos anos nas diversas regiões de Portugal Continental, com a melhoria destas condições a população teve sucessivamente menos casos de infeção e, conseqüentemente, menos imunidade contra a doença, resultando em aumento de casos durante surtos.

O surto que ocorreu em 2017, à semelhança das restantes variáveis analisadas neste estudo, sexo e grupo etário, também o padrão epidemiológico da hepatite A alterou por região. As regiões que sofreram maior aumento na incidência da doença foram a região Norte (16,97%), incluindo o distrito do Porto, e a região de Lisboa e Vale do Tejo (63,39%), incluindo a capital Lisboa, as únicas consideradas com regiões predominantemente urbanizadas.<sup>92</sup>

A caracterização detalhada dos surtos de hepatite A como a apresentada neste estudo, contribui para a identificação de particularidades epidemiológicas que fundamentem a tomada de medidas para o controlo e vigilância da doença. Em 2017, o surto europeu de hepatite A foi associado quase na totalidade a indivíduos adultos do sexo masculino residentes em países da Europa mediterrânea. Dos 53% dos indivíduos que forneceram informações relativas à preferência sexual, 84% dos diagnósticos correspondeu a HSH. Em Portugal, 84,05% dos diagnósticos ocorreu em adultos do sexo masculino. Apesar de não estar apurado qual a percentagem destes diagnósticos que correspondeu a infeções em HSH, o surto também foi ligado a transmissão sexual em HSH.

É importante salientar que a diminuição da incidência de hepatite A especialmente em crianças resulta numa menor imunidade da população contra a infeção por VHA, tornando-a mais suscetível a surtos, que tendem a afetar adultos que manifestam sintomas mais graves da doença. A hepatite A é uma doença infecciosa evitável por vacinação, cuja vacina está disponível e é eficaz. Com a globalização, o aumento das viagens e a maior importação de alimentos, a ocorrência de surtos torna-se uma realidade crescente.<sup>7,104,105</sup>

A subnotificação devido a casos assintomáticos ou com sintomatologia ligeira é uma preocupação em muitas doenças infecciosas e a hepatite A não é exceção. É possível que a

incidência da doença seja influenciada por este facto, já que indivíduos assintomáticos ou com sintomatologia ligeira, especialmente crianças e indivíduos na fase prodrómica da infeção, podem não apresentar sintomas da doença e, assim, não procurar atendimento médico, não sendo diagnosticados e conseqüentemente notificados.<sup>24</sup>

### **Hospitalizações por hepatite A**

Relativamente às hospitalizações, o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, reportou que os surtos posteriores a 2016 resultaram em hospitalizações para 61% dos casos notificados.<sup>24</sup> Em Portugal, de 2009 a 2022, à semelhança dos Estados Unidos, 57,7% dos casos notificados resultaram em hospitalizações.

Collier *et. al.*<sup>108</sup>, referem que a tendência das hospitalizações acompanha a incidência da hepatite A, pelo que no período analisado pelos investigadores, a incidência da doença diminuiu e, conseqüentemente, as hospitalizações também diminuíram. Quanto à idade dos indivíduos hospitalizados, Collier *et. al.*<sup>108</sup>, observaram que as características dos pacientes hospitalizados se alteraram, com os indivíduos adultos a ser os mais afetados pela doença e a necessitarem de hospitalizações. Estes indivíduos também são mais propícios a sofrer de outras comorbidades, o que agrava os quadros clínicos provocados pela infeção por VHA.

De acordo com a análise da tendência das hospitalizações em Portugal, tanto globalmente como por sexo, a tendência das hospitalizações entre 2009 e 2022 foi decrescente, embora sem significado estatístico, como documentado por Collier *et. al.*<sup>108</sup>. No entanto, devido ao surto de 2017, a tendência mudou para crescente, seguida de uma nova mudança para decrescente. Os indivíduos do sexo masculino, por ter apresentado maior incidência da doença, também registaram maior incidência de hospitalizações.<sup>108</sup>

Wasuwanich *et. al.*<sup>101</sup>, à semelhança de Collier *et. al.*<sup>108</sup>, também reportaram uma diminuição das hospitalizações até 2015, seguido de um aumento abrupto das hospitalizações até 2019, concordante com os dados recolhidos pelo CDC. Estes investigadores concluíram ainda que os adultos têm maior probabilidade de hospitalização com manifestações mais graves da doença.<sup>101</sup>

Nas hospitalizações por grupo etário, dos 481 indivíduos hospitalizados por hepatite A entre 2009 e 2022, 54,9% (n=264) tinham entre 25-44 anos.

A tendência das hospitalizações ao longo de todo o período analisado foi decrescente, e sem significado estatístico nos indivíduos entre os 5-14 anos e 45-64 anos. Nos restantes grupos etários a tendência foi crescente. Apenas no grupo etário dos indivíduos entre 15-24 anos a tendência crescente foi estatisticamente significativa

Existem fatores de risco associados ao aumento das hospitalizações por hepatite A, bem como a gravidade das manifestações clínicas da doença. A diminuição dos casos de infeção

por VHA ao longo dos trinta e cinco anos analisados resultou na redução da imunidade adquirida pela infeção, especialmente nos grupos etários mais jovens, o que levou a uma mudança nos padrões epidemiológicos da hepatite A. A vulnerabilidade dos indivíduos em grupos etários mais avançados à infeção coloca-os em maior risco de hospitalização. Entre 2013 e 2022, as hospitalizações em Portugal duraram em média 5 dias, originando custos para os sistemas de saúde. <sup>101</sup>

Em Portugal, entre 2009 e 2022, foram registados dois óbitos, um num indivíduo do sexo masculino e outro num indivíduo do sexo feminino, ambos no grupo etário entre os 45 e 64 anos. A letalidade foi de 0,2% em 2017 e de 3,3% em 2022. <sup>42</sup>

A letalidade da hepatite A é geralmente baixa, mas existem fatores de risco que aumentam a mortalidade, como idade igual ou superior a cinquenta e cinco anos, cirrose alcoólica, ascite síndrome hepatorenal, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e neoplasias malignas. Como conseguinte, Wasuwanich e colaboradores recomendam a extensão da vacinação para estes indivíduos. <sup>101</sup>

De acordo com Cao *et al.* <sup>23</sup>, tanto o número de mortes quanto as taxas de mortalidade por hepatite A estão a diminuir a nível mundial. No entanto, os autores ressaltam que um estudo baseado em carga global de morbilidade carrega riscos, uma vez que países de baixo rendimento, que são geralmente os mais afetados, podem ter limitações nos sistemas de vigilância e reporte, tanto dos casos quanto das mortes associadas à doença.

Andani *et al.* <sup>24</sup> reforçam a diminuta letalidade da hepatite A, que na Europa variou entre 0,05% e 0,26% nos países que reportaram fatalidades, como Espanha, Dinamarca, Alemanha, Hungria e Itália. No entanto, em países como França, Suécia, Suíça e Reino Unido, as investigadoras não conseguem distinguir se existiram óbitos ou se existiu falha na sua comunicação. <sup>24</sup>

### **Limitações e Pontos fortes do estudo**

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O uso de bases de dados públicas, apesar de não apresentarem implicações do ponto de vista ético, limitaram as análises estatísticas que puderam ser realizadas. Como os dados disponíveis estão agregados, não é possível realizar comparações estatísticas detalhadas entre variáveis, o que restringe a capacidade de conduzir análises mais complexas.

Para a análise da hepatite A, a estratificação dos grupos etários é fundamental, ao utilizar as bases de dados com os grupos etários previamente estabelecidos limitou a avaliação da endemicidade, pois os grupos etários utilizados são aproximados, mas não iguais aos recomendados pela OMS para a determinação da endemicidade. A diferença na estratificação dos grupos etários, nos indivíduos com idade superior a vinte e nove anos, impossibilitou a

comparação os três inquéritos seroepidemiológicos.

A interpretação dos inquéritos serológicos também exige cuidado, pois a presença de anticorpos da classe IgG contra o VHA não permite diferenciar entre imunidade adquirida por infeção natural e imunidade obtida por vacinação. Como a vacinação contra a hepatite A, embora disponível há décadas, não faz parte do plano nacional de vacinação, a interpretação dos dados serológicos torna-se especialmente desafiadora, principalmente em populações mais jovens, onde a vacinação pode ter ocorrido de forma mais esporádica. Além disso, a falta de dados individuais detalhados impede a análise de fatores de risco específicos que poderiam estar associados à infeção e à resposta imune.

Todavia é importante reforçar os pontos positivos desta investigação, que oferece uma contribuição significativa para a compreensão do panorama da hepatite A em Portugal, explorando a doença sob diferentes perspetivas. Ao analisar a seroprevalência da infeção, a incidência da doença e as hospitalizações associadas, o estudo proporciona uma visão abrangente e multifacetada do problema.

A extensão temporal do estudo, cobrindo um período de trinta e cinco anos, permite identificar mudanças na hepatite A ao longo do tempo e observar as alterações nos padrões epidemiológicos documentados na Europa. Além disso, o estudo preenche uma lacuna importante na literatura existente, fornecendo uma análise detalhada e contextualizada da hepatite A em Portugal, que, até o momento, não havia sido explorada com tal profundidade.

### **Perspetivas futuras**

Durante a realização deste estudo, surgiram várias áreas para futuras investigações que poderiam aprofundar a compreensão da hepatite A em Portugal. Para uma análise mais abrangente das hospitalizações, seria valioso incluir dados anteriores a 2009. O estudo revelou que, até 2002, 94,4% dos diagnósticos de hepatite A ocorreram em crianças entre 5 e 14 anos, grupo que foi significativamente afetado pela doença. No entanto, considerando que as crianças são frequentemente assintomáticas, seria relevante investigar se existiram menos hospitalizações nessa faixa etária em comparação com os dados mais recentes e reavaliar as tendências dos diferentes grupos etários analisados.

Particularmente, seria útil obter informações sobre as hospitalizações nos anos de 2004 e 2005, quando um surto afetou predominantemente indivíduos entre 0 e 14 anos. A inclusão destes dados permitiria uma comparação direta com o surto de 2017 e 2018, que impactou principalmente indivíduos com mais de 15 anos. Esta análise comparativa poderia permitir identificar mudanças nos padrões de hospitalização e nas respostas de saúde pública ao longo do tempo.

Seria igualmente interessante avaliar os impactos serológicos do surto de 2017 e investigar

se o aumento na incidência da hepatite A entre indivíduos do sexo masculino, com idades entre 15 e 64 anos, residentes nas regiões do Norte e do Centro de Portugal, resultou em alterações na seroprevalência de anticorpos IgG contra o VHA na população portuguesa. Analisar estas mudanças poderia fornecer uma melhor compreensão da dinâmica de imunidade na população e ajudar a informar futuras estratégias de vacinação.

Explorar estas áreas em futuras investigações poderá fornecer informações valiosas que acentuarão a importância dos achados deste estudo, contribuindo para o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais eficazes e direcionadas.

## 7. Considerações Finais

---

Em Portugal, como resultado da melhoria de indicadores socioeconómicos e das condições de saneamento, a circulação do vírus tem vindo a baixar e, conseqüentemente, a imunidade contra a hepatite A na população portuguesa diminuiu. Esta redução foi significativa em quase todos os grupos etários até 29 anos, tanto em homens quanto em mulheres. A única exceção foi o grupo de 10 a 14 anos, onde a redução não foi estatisticamente significativa. Todas as regiões do país apresentaram essa tendência de queda na imunidade. Quanto à incidência de hepatite A verificou-se tendência geral decrescente. No entanto, houve picos em 2004/2005 e 2017/2018, que provocaram aumentos pontuais nos casos. O sexo masculino representou 56% das notificações, tendência geral decrescente e significativa, no sexo feminino esta tendência não apresentou significado estatístico. Todos os grupos etários mostraram uma diminuição significativa, com variações: crianças até 14 anos tiveram tendência decrescente até 2005, os indivíduos com mais de 15 mostraram uma diminuição até 2014, seguida de um aumento em 2017 e nova tendência decrescente depois disso. Na região de Lisboa e Vale do Tejo, a tendência foi de crescimento, embora não significativa, enquanto as regiões Norte, Centro e LVTejo mostraram queda até 2014 e aumento até 2018. As regiões do Alentejo e Algarve mantiveram uma tendência de queda, enquanto as regiões autónomas tiveram oscilações nas notificações. Entre 2009 e 2022, as hospitalizações por hepatite A acompanharam a tendência da incidência da doença, neste período o aumento da incidência resultou num aumento das hospitalizações por hepatite A, apesar de globalmente as tendências da incidência da doença e das hospitalizações serem decrescentes. e forma geral, e por sexo, as hospitalizações diminuíram, mas sem significado estatístico. Nos grupos etários, houve um aumento significativo nas hospitalizações entre indivíduos de 15 a 24 anos. Os surtos podem ser atribuídos a fatores específicos, como contaminação de alimentos ou água, pessoa a pessoa ou por transmissão por contacto sexual, embora com frequência estejam envolvidas várias vias de transmissão simultaneamente. A sua ocorrência indica para a importância de manter vigilância epidemiológica constante e medidas preventivas rigorosas. A contaminação dos alimentos pelo vírus da Hepatite A pode ocorrer em várias etapas: cultivo, colheita, processamento, manuseamento e até mesmo após a cozedura. A monitorização da doença é, portanto, uma ferramenta essencial para a implementação precoce de medidas preventivas, aplicando a abordagem *One Health* às dimensões humana e ambiental para mitigar o impacto de um surto na população.

Estas estratégias devem abranger a prevenção, vacinação, diagnóstico e tratamento da doença, bem como medidas ambientais, como a implementação de legislação e práticas que promovam a segurança alimentar e hídrica. Além disso, é crucial alertar a população sobre

comportamentos de risco para prevenir a transmissão via fecal-oral.

A transmissão por contato sexual aumentou, refletindo mudanças nos padrões de disseminação da infecção por VHA. Os últimos surtos registados, apresentam-se associados a transmissão sexual, essencialmente em HSH, as zonas urbanas são aquelas que apresentam mais incidência da doença.

Embora a hepatite A seja geralmente considerada menos grave do que o HIV e a hepatite C, devido à sua natureza não crónica e autolimitada, negligenciar seu estudo pode acarretar consequências significativas para a Saúde Pública. Análises combinadas, como as apresentadas neste estudo, que analisam não apenas a prevalência das infeções por VHA, como a incidência da doença e também as taxas de hospitalização, oferecem uma visão abrangente da hepatite A em Portugal, elucidando para os seus padrões epidemiológicos e destacando áreas críticas para intervenções na Saúde Pública. Compreender estes padrões é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e controlo da hepatite A, visando reduzir sua incidência e minimizar seu impacto na população portuguesa. Em Portugal, rever as diretrizes de elegibilidade para a vacinação pode ser uma medida para aumentar a imunidade da população e reduzir o risco de surtos futuros.

## 8. Referências Bibliográficas

---

1. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018 Nov 6;6(13):589-599. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.589.
3. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):331-346. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.008.
4. Hofmeister MG, Foster MA, Teshale EH. Epidemiology and Transmission of Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Infections in the United States. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a033431. doi: 10.1101/cshperspect.a033431.
5. Feinstone SM. History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 May 1;9(5):a031740. doi: 10.1101/cshperspect.a031740.
6. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a031708. doi: 10.1101/cshperspect.a031708.
7. Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Oct 1;8(10):a031716. doi: 10.1101/cshperspect.a031716.
8. Rosendal E, von Schreeb S, Gomes A, Lino S, Grau-Pujol B, Magalhães S, Ricoca Peixoto V, Roque C, Moreno J, Maltez F, Almeida F, Sá Machado R, Marinho RT, Vasconcelos P, de Sousa R, Vieira Martins J. Ongoing outbreak of hepatitis A associated with sexual transmission among men who have sex with men, Portugal, October 2023 to April 2024. *Euro Surveill*. 2024 May;29(21).
9. Barreto ML, Teixeira MG, Carmo EH. Infectious diseases epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Mar;60(3):192-5. doi: 10.1136/jech.2003.011593.
10. BCSD Portugal. Objetivos Desenvolvimento Sustentável; 2022 [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://ods.pt/ods/>
11. Hepatitis A [Internet]. Who.int. [citado 30 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
12. McKnight KL, Lemon SM. Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec 3;8(12):a033480. doi: 10.1101/cshperspect.a033480.

13. Krugman S. The Gordon Wilson Lecture. The ABC's of viral hepatitis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1992;103:145-56.
14. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol.* 1992 Jun;73 ( Pt 6):1365-77. doi: 10.1099/0022-1317-73-6-1365.
15. Feng Z, Hensley L, Mcknight KL, Hu F, Madden V, Ping L, et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature.* 2013 Apr 18;496:367–72.
16. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, de Paula VS, Purdy MA, Xia G, Khudyakov YE. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol.* 2014 Jan;21:227-43. doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.023.
17. Costa-Mattioli M, Napoli AD, Ferré V, Billaudel S, Perez-Bercoff R, Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J Gen Virol.* 2003 Dec;84(Pt 12):3191-3201. doi: 10.1099/vir.0.19532-0.
18. Gordis L. Introduction. In: *Epidemiology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
19. World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines. WHO. 2022;
20. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):68-73. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68.
21. Carrillo-Santistevé P, Tavošči L, Severi E, Bonfigli S, Edelstein M, Byström E, Lopalco P; ECDC HAV Expert Panel. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017 Oct;17(10):e306-e319. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30392-4.
22. Gordis L. Epidemiology and Public Policy. In: *Epidemiology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 351–60.
23. Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol Int.* 2021 Oct;15(5):1068-1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4.
24. Andani A, Bunge E, Kassianos G, Eeuwijk J, Mellou K, Van Damme P, Mukherjee P, Steffen R. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: A systematic review. *J Viral Hepat.* 2023 Jun;30(6):497-511. doi: 10.1111/jvh.13821.
25. Annual Epidemiological Report on communicable diseases in Europe 2007 - Executive Summary [2005 data]. 2007 [citado 31 de julho de 2024];
26. Annual Epidemiological Report on communicable diseases in Europe 2022 - Executive Summary 2024. [citado 31 de julho de 2024];

27. George F. Vacinação no âmbito do surto de hepatite A. 2017. [Internet]. Dgs.pt. [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162017-de-14082017-pdf.aspx>
28. Latimer WW, Moleko AG, Melnikov A, Mitchell M, Severtson SG, von Thomsen S, Graham C, Alama D, Floyd L. Prevalence and correlates of hepatitis A among adult drug users: the significance of incarceration and race/ethnicity. *Vaccine*. 2007 Oct 10;25(41):7125-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.07.041.
29. Wu D, Guo CY. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *J Travel Med*. 2013 Nov-Dec;20(6):394-9. doi: 10.1111/jtm.12058.
30. Bogdanić N, Begovac J, Močibob L, Zekan Š, Grgić I, Ujević J, Đaković Rode O, Židovec-Lepej S. Hepatitis A Outbreak in Men Who Have Sex with Men Using Pre-Exposure Prophylaxis and People Living with HIV in Croatia, January to October 2022. *Viruses*. 2022 Dec 28;15(1):87. doi: 10.3390/v15010087.
31. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology*. 2010;53(1):15-9. doi: 10.1159/000252779.
32. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021 Apr 28;27(16):1691-1715. doi: 10.3748/wjg.v27.i16.1691.
33. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):63-79. doi: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006.
34. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol*. 2022 Apr 14;28(14):1405-1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
35. One health. Who.int sem data. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/one-health> (acedido 12 de dezembro de 2024).
36. Pitt SJ, Gunn A. The One Health Concept. *Br J Biomed Sci*. 2024 Feb 15;81:12366. doi: 10.3389/bjbs.2024.12366.
37. WHO hepatitis A vaccine global market study, February 2023 [Internet]. Who.int. [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-hepatitis-a-vaccine-global-market-study--february-2023>
38. Machado R. Vacinação no âmbito do surto de hepatite A. 2022. [Internet]. Dgs.pt. [citado 31 de julho de 2024].
39. George F. Hepatite A [Internet]. Dgs.pt. 2017 [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032017-de-09042017-pdf.aspx>
40. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Vacinas e Imunoglobulinas. Infarmed, I. P.2015;

41. Fortin MF. O processo de investigação. .5th ed. Philadelphia: LUSOCIÊNCIA; 1999.
42. ECDC. Number of deaths - Surveillance Atlas of infectious diseases [Internet]. Europa.eu. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. 2009-2022
43. ECDC. Confirmed cases - Surveillance Atlas of infectious diseases [Internet]. Europa.eu. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. 2019-2022
44. ECDC. Surveillance Atlas of infectious diseases - Hepatitis A [Internet]. Europa.eu. 2007-2022 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=13>
45. SNS. Doenças de Notificação Obrigatória [Internet]. Hepatite A. [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: [https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/doencas-de-declaracao-obrigatoria/table/?flg=pt-pt&disjunctive.regiao\\_de\\_saude\\_de\\_notificacao&disjunctive.residencia\\_nut\\_iii&disjunctive.doenca\\_de\\_declaracao\\_obrigatoria&disjunctive.sexo&disjunctive.grupo\\_etario&sort=tempo&refine.doenca\\_de\\_declaracao\\_obrigatoria=Hepatite+A](https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/doencas-de-declaracao-obrigatoria/table/?flg=pt-pt&disjunctive.regiao_de_saude_de_notificacao&disjunctive.residencia_nut_iii&disjunctive.doenca_de_declaracao_obrigatoria&disjunctive.sexo&disjunctive.grupo_etario&sort=tempo&refine.doenca_de_declaracao_obrigatoria=Hepatite+A)
46. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2000-2004. Lisboa; 2005.
47. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2009-2012 (VOLUME I). Lisboa; 2014.
48. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2009-2012 (VOLUME II). Lisboa; 2014.
49. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2010-2013 (VOLUME I). Lisboa; 2015.
50. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2010-2013 (VOLUME II). Lisboa; 2015.
51. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2011-2014 (VOLUME I). Lisboa; 2015.
52. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2011-2014 (VOLUME II). Lisboa; 2015.
53. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1999-2003. Lisboa; 2004.
54. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2013-2016 (VOLUME I). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2013.
55. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2013-2016 (VOLUME II). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
56. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1986-1990. Lisboa; 1991.
57. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1988-1992. Lisboa; 1993.
58. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1989-1993. Lisboa; 1994.

59. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1990-1994. Lisboa; 1995.
60. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1992-1996. Lisboa; 1997.
61. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1993-1997. Lisboa; 1998.
62. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2001-2005. Lisboa; 2006.
63. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1994-1998. Lisboa; 1999.
64. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1995-1999. Lisboa; 2000.
65. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2002-2006. Lisboa; 2007.
66. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2003-2007. Lisboa; 2008.
67. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1998-2002. Lisboa; 2003.
68. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1996-2000. Lisboa; 2001.
69. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 1997-2001. Lisboa; 2002.
70. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória: 2004-2008. Lisboa; 2010.
71. Cunha G, Martins MRO, Sousa R, Oliveira FF. Estatística Aplicada aas Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa: Lidel, 2007
72. Lecour H. Hepatite vírica - epidemiologia e diagnóstico [Internet]. Repositorio-aberto.up.pt. 1983 [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/10232>
73. Direção-Geral da Saúde. Segundo Inquérito Serológico Nacional 2001 -2002: Doenças Evitáveis por Vacinação. 2002.
74. Direção-Geral da Saúde. Terceiro Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação. 2017.
75. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional. Lisboa; 1983.
76. Instituto Nacional de Estatística. População Residente: 1987-2022. INE.
77. Bonita, R., Beaglehole, R, Kjellström, T & WHO. (2007). Basic Epidemiology (R. Bonita & R. Beaglehole, Eds.; 2nd ed.).
78. Joinpoint regression program [Internet]. Cancer.gov. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
79. Akinyede O, Soyemi K. Joinpoint regression analysis of pertussis crude incidence rates, Illinois, 1990-2014. Am J Infect Control. 2016 Dec 1;44(12):1732-1733. doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.013.
80. Molnar A, Iancu M, Radu R, Borzan CM. A Joinpoint Regression Analysis of Syphilis and Gonorrhoea Incidence in 15-19-Year Old Adolescents between 2005 and 2017: A Regional Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 27;17(15):5385. doi: 10.3390/ijerph17155385.

81. Li YS, Zhang BB, Zhang X, Fan S, Fei LP, Yang C, Ren NJ, Li X, Luo YM, Zhang JH. Trend in the incidence of hepatitis A in mainland China from 2004 to 2017: a joinpoint regression analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Aug 1;22(1):663. doi: 10.1186/s12879-022-07651-5.
82. Marques Dos Santos M, Lopes AKB, Roncalli AG, Lima KC. Trends of syphilis in Brazil: A growth portrait of the treponemic epidemic. *PLoS One.* 2020 Apr 9;15(4):e0231029. doi: 10.1371/journal.pone.0231029
83. Dragomirescu I, Llorca J, Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T. A join point regression analysis of trends in mortality due to osteoporosis in Spain. *Sci Rep.* 2019 Mar 12;9(1):4264. doi: 10.1038/s41598-019-40806-0.
84. Input file tab [Internet]. Joinpoint Help System. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/setting-parameters/input-file-tab>
85. V 5.0 - default settings changes [Internet]. Joinpoint Help System. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/joinpoint-5-0-default-settings-changes>
86. Ribeiro M, Antão C, Fernandes A,. Temporal trends of human brucellosis: comparative study between portugal and the european union; *Egitania Scientia.* 2020, 27.
87. Method and parameters tab [Internet]. Joinpoint Help System. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/setting-parameters/method-and-parameters-tab>.
88. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect.* 2004 Dec;132(6):1005-22. doi: 10.1017/s0950268804002857. PMID: 15635957; PMCID: PMC2870191.
89. Pato JH. História das políticas públicas de abastecimento e saneamento de águas em Portugal. Lisboa: ERSAR; 2011.
90. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010 Sep 24;28(41):6653-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.037.
91. Seetharam K. Challenges and Opportunities for Sanitation in Developing Countries [Internet]. Vol. 7, *Journal of Science Policy & Governance sanitation in developing countries.*
92. Simão JPRV. Turismo como motor de desenvolvimento local: o caso do Vale do Tua. Universidade Nova de Lisboa. 2009.
93. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses.* 2021 Sep 22;13(10):1900. doi: 10.3390/v13101900.
94. Iorio N, John S. Hepatitis A. 2023 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
95. ECDC. Hepatitis A Annual Epidemiological Report for 2017 Key facts. 2017.

96. Pontrelli G, Boccia D, Di Renzi M, Massari M, Giugliano F, Celentano LP, Taffon S, Genovese D, Di Pasquale S, Scalise F, Rapicetta M, Croci L, Salmaso S. Epidemiological and virological characterization of a large community-wide outbreak of hepatitis A in southern Italy. *Epidemiol Infect.* 2008 Aug;136(8):1027-34. doi: 10.1017/S095026880700951X.
97. Schenkel K, Bremer V, Grabe C, Van Treeck U, Schreier E, Höhne M, Ammon A, Alpers K. Outbreak of hepatitis A in two federal states of Germany: bakery products as vehicle of infection. *Epidemiol Infect.* 2006 Dec;134(6):1292-8. doi: 10.1017/S0950268806006212.
98. Hauri AM, Fischer E, Fitzenberger J, Uphoff H, Koenig C. Active immunisation during an outbreak of hepatitis A in a German day-care centre. *Vaccine.* 2006 Jul 17;24(29-30):5684-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.053
99. Ortega-Maján MT, Caffaro-Rovira M, Herrera-Guibert DJ, Rivas-Pérez A. Detección de un brote de hepatitis A en Ceuta a través del sistema de información microbiológica [Detection of a hepatitis A outbreak in Ceuta (Spain) through a microbiological surveillance system]. *Gac Sanit.* 2008 Jul-Aug;22(4):382-4. Spanish. doi: 10.1157/13125363.
100. Arce Arnáez A, Cabello Ballesteros L, Iñigo Martínez J. Brote comunitario de hepatitis A en un poblado marginal. Vacunación para su control y aceptación de la medida [Community outbreak of hepatitis A in a marginal population. Vaccination for its control and acceptance of the measure]. *Aten Primaria.* 2007 Mar;39(3):139-43. Spanish. doi: 10.1157/13099561.
101. Wasuwanich P, So JM, Rajborirug S, Karnsakul W. Hepatitis A hospitalisations in the United States and risk factors for inpatient mortality: A nationwide population study, 1998-2020. *J Viral Hepat.* 2024 Feb;31(2):88-95. doi: 10.1111/jvh.13902.
102. Martínez Lozano H, Conthe Alonso A, Bañares R. A new pattern in hepatitis A virus infection in an urban population. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020 Mar;112(3):178-182. doi: 10.17235/reed.2020.6526/2019.
103. Grandi G, Lopez LF, Burattini MN. Temporal Trends of Acute Hepatitis A in Brazil and Its Regions. *Viruses.* 2022 Dec 8;14(12):2737. doi: 10.3390/v14122737. PMID: 36560740;
104. Gloriani NG, de Paz-Silava SLM, Allison RD, Takashima Y, Avagyan T. The Shifting Epidemiology of Hepatitis A in the World Health Organization Western Pacific Region. *Vaccines (Basel).* 2024 Feb 16;12(2):204. doi: 10.3390/vaccines12020204.
105. Rosendal E, von Schreeb S, Gomes A, Lino S, Grau-Pujol B, Magalhães S, et al. Ongoing outbreak of hepatitis A associated with sexual transmission among men who have sex with men, Portugal, October 2023 to April 2024. *Eurosurveillance.* 2024 May 23;29(21).
106. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis a outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the european

union and european economic area, june 2016 to may 2017. *Eurosurveillance*. 2018 Aug 16;23(33):1–12.

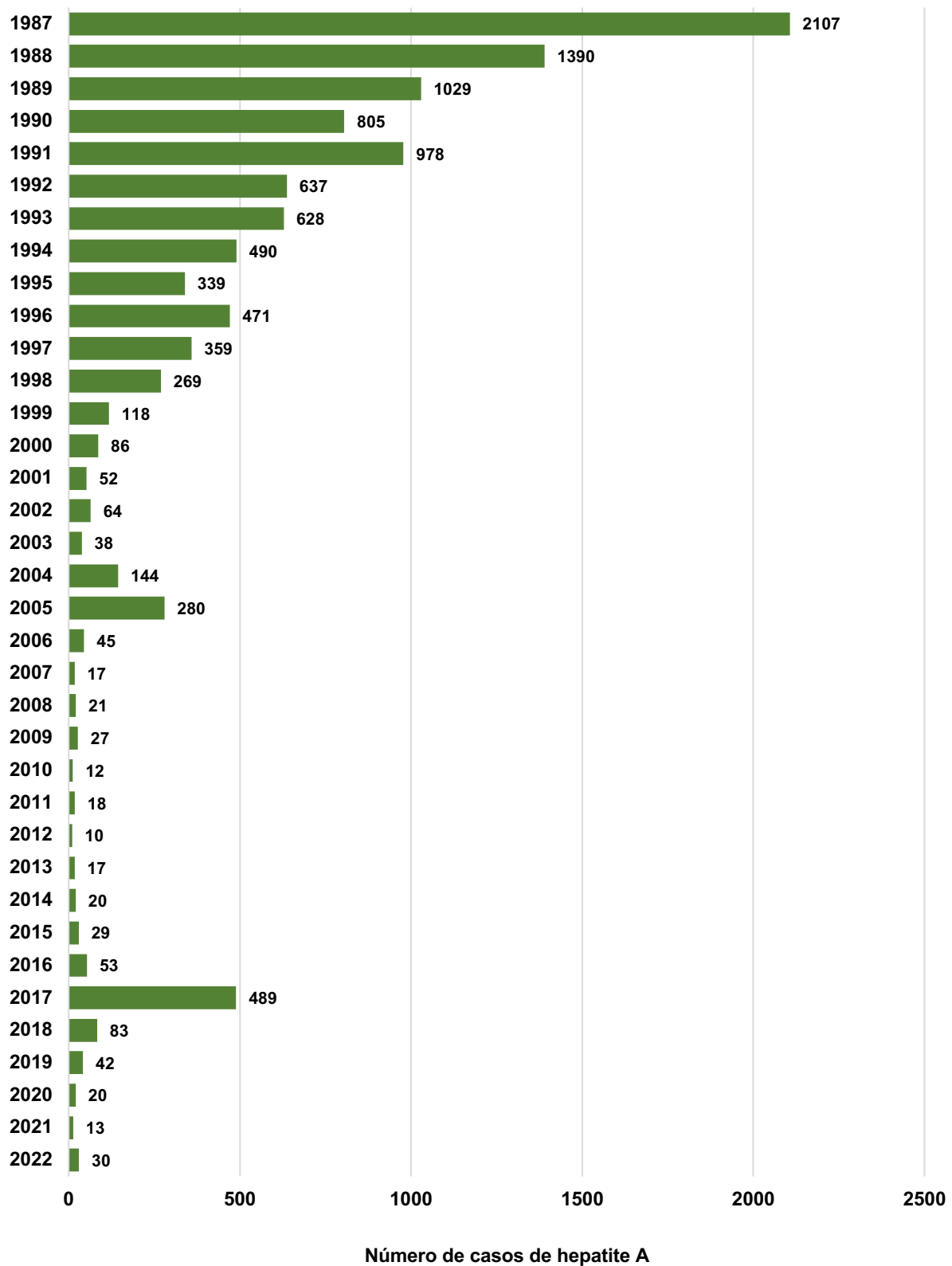
107. Instituto Nacional de Estatística. PIB de todas as regiões de Portugal [Internet]. 2022. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_cnacionais2010b2016&contexto=c&r&selTab=tab3&pe](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_cnacionais2010b2016&contexto=c&r&selTab=tab3&pe)
108. Collier MG, Tong X, Xu F. Hepatitis A hospitalizations in the United States, 2002-2011. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):481-5. doi: 10.1002/hep.27537.

## 9. Apêndices

### 9.1. Casos de hepatite A

Tabela suplementar 1 - Número total de casos e incidência de hepatite A (1987-2022).

Ano	Número de Casos	Incidência/100.000 habitantes
1987	2107	20,52
1988	1390	13,49
1989	1029	9,95
1990	805	8,17
1991	978	9,83
1992	637	6,40
1993	628	6,30
1994	490	4,90
1995	339	3,38
1996	471	4,67
1997	359	3,54
1998	269	2,64
1999	118	1,15
2000	86	0,83
2001	52	0,50
2002	64	0,61
2003	38	0,36
2004	144	1,37
2005	280	2,66
2006	45	0,43
2007	17	0,16
2008	21	0,20
2009	27	0,26
2010	12	0,12
2011	18	0,17
2012	10	0,10
2013	17	0,16
2014	20	0,19
2015	29	0,28
2016	53	0,51
2017	489	4,73
2018	83	0,80
2019	42	0,40
2020	20	0,19
2021	13	0,12
2022	30	0,29

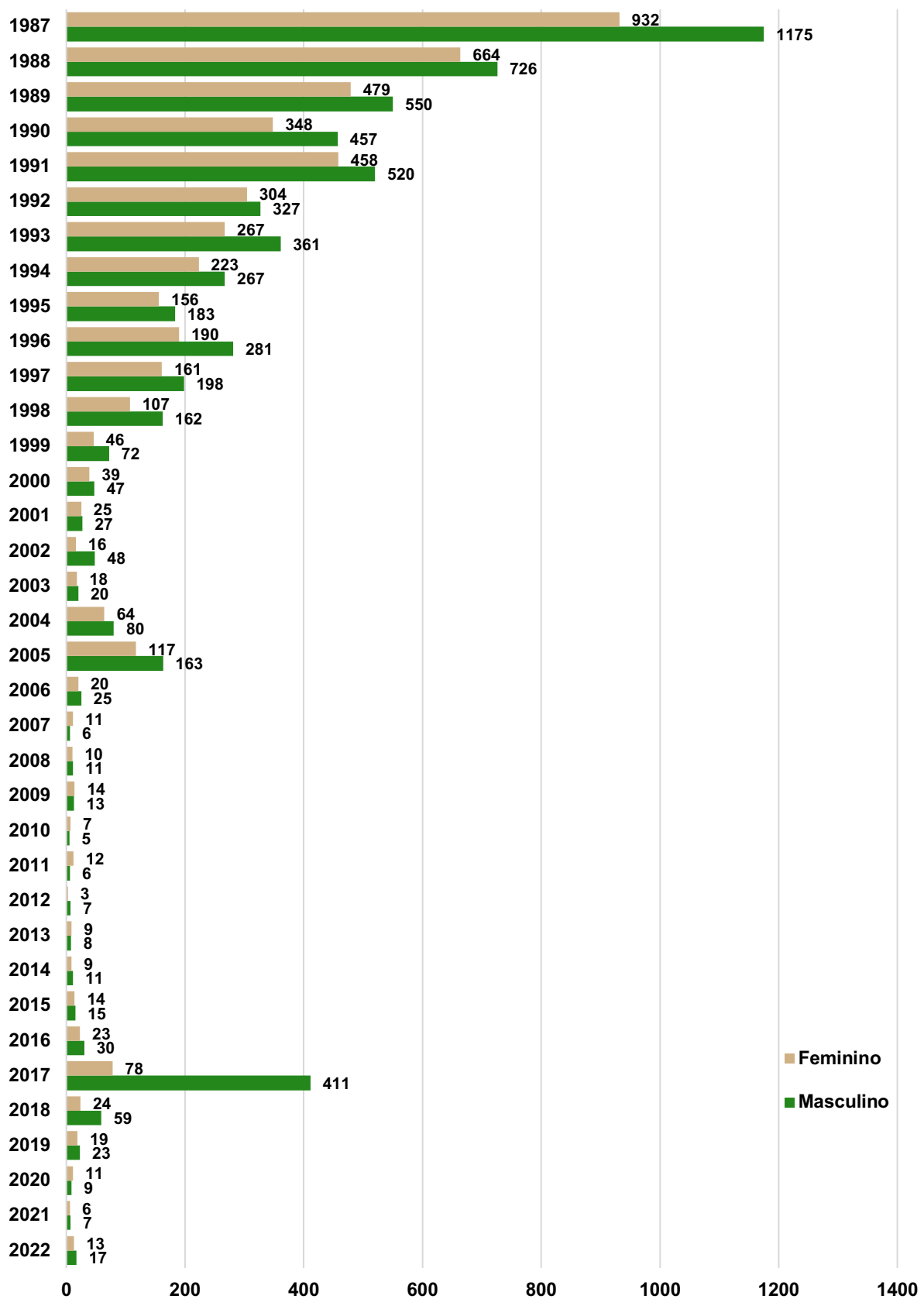


**Figura suplementar 1** - Número de casos de hepatite A em Portugal (1987-2022 ) (n=11 230).

### 9.1.1.Casos de hepatite A - Sexo

Tabela suplementar 2 - Número de casos e incidência de Hepatite A por sexo (1987-2022).				
Ano	Sexo			
	Feminino		Masculino	
	N	Incidência/100 000 habitantes	N	Incidência/100 000 habitantes
1987	932	17,55	1175	23,69
1988	664	12,47	726	14,58
1989	479	8,97	550	11,01
1990	348	6,82	457	9,61
1991	458	8,88	520	10,84
1992	304	5,89	327	6,82
1993	267	5,16	361	7,51
1994	223	4,30	267	5,54
1995	156	3,00	183	3,78
1996	190	3,64	281	5,78
1997	161	3,07	198	4,05
1998	107	2,03	162	3,30
1999	46	0,87	72	1,46
2000	39	0,73	47	0,94
2001	25	0,47	27	0,54
2002	16	0,30	48	0,95
2003	18	0,33	20	0,40
2004	64	1,18	80	1,58
2005	117	2,15	163	3,22
2006	20	0,37	25	0,49
2007	11	0,20	6	0,12
2008	10	0,18	11	0,22
2009	14	0,25	13	0,26
2010	7	0,13	5	0,10
2011	12	0,22	6	0,12
2012	3	0,05	7	0,14
2013	9	0,16	8	0,16
2014	9	0,16	11	0,22
2015	14	0,26	15	0,30
2016	23	0,42	30	0,61
2017	78	1,44	411	8,38
2018	24	0,44	59	1,20
2019	19	0,35	23	0,47
2020	11	0,20	9	0,18
2021	6	0,11	7	0,14
2022	13	0,24	17	0,34
Ano	Sexo	Número de casos de hepatite A		Incidência/100.000 habitantes
1992**	IGNORADO**	6		0,06

\*\* - Não incluí os dados da R.A. Açores, por se desconhecer a discriminação dos dados.



Número de casos notificados de hepatitis A

Figura suplementar 2 - Número de casos notificados de hepatitis A por sexo (1987-2022).

## 9.1.2.Casos de hepatite A - Grupo Etário

Tabela suplementar 3 - Número de casos e incidência de Hepatite A por grupo etário (1987-2022).

Ano	0-4		5-14		15-24		25-44		45-64		≥65		N Missing
	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	
1987	362	45,72	1258	73,27	247	15,17	129	5,27	34	1,60	14	1,24	63
1988	223	28,17	818	47,64	167	10,26	89	3,63	32	1,51	12	1,07	49
1989	167	21,09	537	31,28	130	7,98	98	4,00	31	1,46	4	0,36	62
1990	116	14,65	452	26,33	91	5,59	66	2,69	23	1,08	8	0,71	49
1991	127	23,11	520	37,77	139	8,54	90	3,26	36	1,60	11	0,79	55
1992	83	15,03	327	24,75	79	4,86	76	2,73	28	1,24	9	0,63	35
1993	87	15,62	277	21,66	100	6,19	79	2,82	28	1,23	9	0,62	48
1994	56	10,10	227	18,23	86	5,35	57	2,01	35	1,53	9	0,61	20
1995	41	7,45	142	11,70	54	3,39	55	1,92	32	1,38	14	0,93	1
1996	49	8,98	238	19,97	79	5,02	61	2,11	21	0,90	14	0,91	9
1997	38	6,99	163	13,91	68	4,37	53	1,81	16	0,68	15	0,95	6
1998	17	3,13	116	10,03	46	3,00	60	2,02	19	0,80	7	0,43	4
1999	10	1,82	22	1,93	22	1,46	29	0,96	25	1,04	9	0,55	1
2000	5	0,91	24	2,13	17	1,15	17	0,56	12	0,49	11	0,65	0
2001	4	0,72	8	0,71	11	0,77	14	0,45	9	0,37	6	0,35	0
2002	12	2,13	12	1,07	8	0,58	18	0,57	10	0,40	4	0,23	0
2003	0	0,00	2	0,18	6	0,45	16	0,51	7	0,28	7	0,39	0
2004	34	6,08	53	4,75	30	2,30	19	0,60	5	0,20	3	0,17	0
2005	33	6,00	146	13,05	33	2,60	50	1,58	14	0,54	2	0,11	2
2006	3	0,55	12	1,08	9	0,73	14	0,44	6	0,23	1	0,05	0
2007	3	0,56	3	0,27	1	0,08	3	0,10	1	0,04	6	0,32	0
2008	0	0,00	7	0,63	3	0,25	7	0,22	4	0,15	0	0,00	0
2009	0	0,00	8	0,72	0	0,00	9	0,29	8	0,29	2	0,10	0
2010	0	0,00	4	0,37	0	0,00	5	0,16	2	0,07	1	0,05	0
2011	1	0,20	3	0,28	3	0,26	4	0,13	7	0,25	0	0,00	0
2012	1	0,21	2	0,19	0	0,00	2	0,07	3	0,11	2	0,10	0
2013	1	0,21	3	0,28	1	0,09	4	0,14	3	0,11	5	0,24	0
2014	1	0,22	6	0,57	4	0,36	7	0,25	2	0,07	0	0,00	0
2015	0	0,00	2	0,19	6	0,54	13	0,47	5	0,17	3	0,14	0
2016	5	1,17	8	0,78	5	0,46	23	0,85	9	0,31	3	0,14	0
2017	5	1,18	26	2,60	81	7,41	291	10,98	76	2,61	10	0,44	0
2018	2	0,47	6	0,61	20	1,83	38	1,46	13	0,44	4	0,17	0
2019	4	0,92	7	0,73	7	0,64	6	0,23	13	0,44	5	0,21	0
2020	0	0,00	2	0,21	2	0,18	2	0,08	9	0,30	5	0,21	0
2021	0	0,00	1	0,11	1	0,09	4	0,16	4	0,13	3	0,12	0
2022	2	0,47	3	0,32	8	0,74	7	0,28	5	0,16	5	0,20	0

\* - Não corresponde à soma das parcelas, por ter sido impossível obter a discriminação, por idades, dos dados da R.A. Açores

\*\* - Não inclui os dados da R.A. Açores, por se desconhecer a discriminação dos dados.

Inc – Incidência; N – Número de notificações

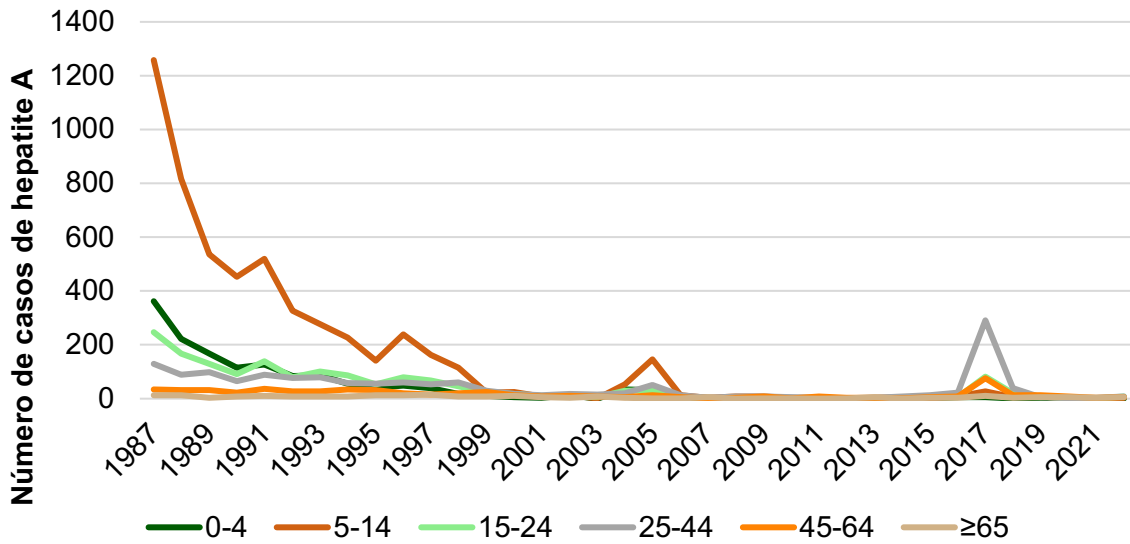


Figura suplementar 3 - Número de casos de hepatite A por grupo etário (1987-2022).

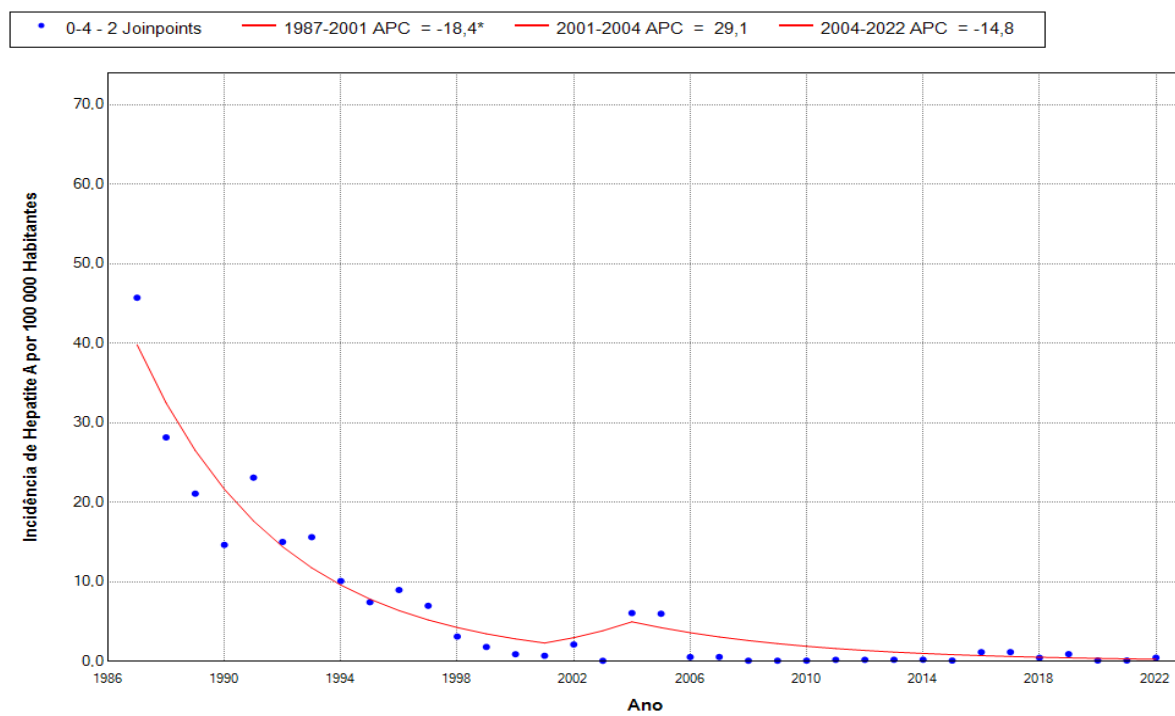
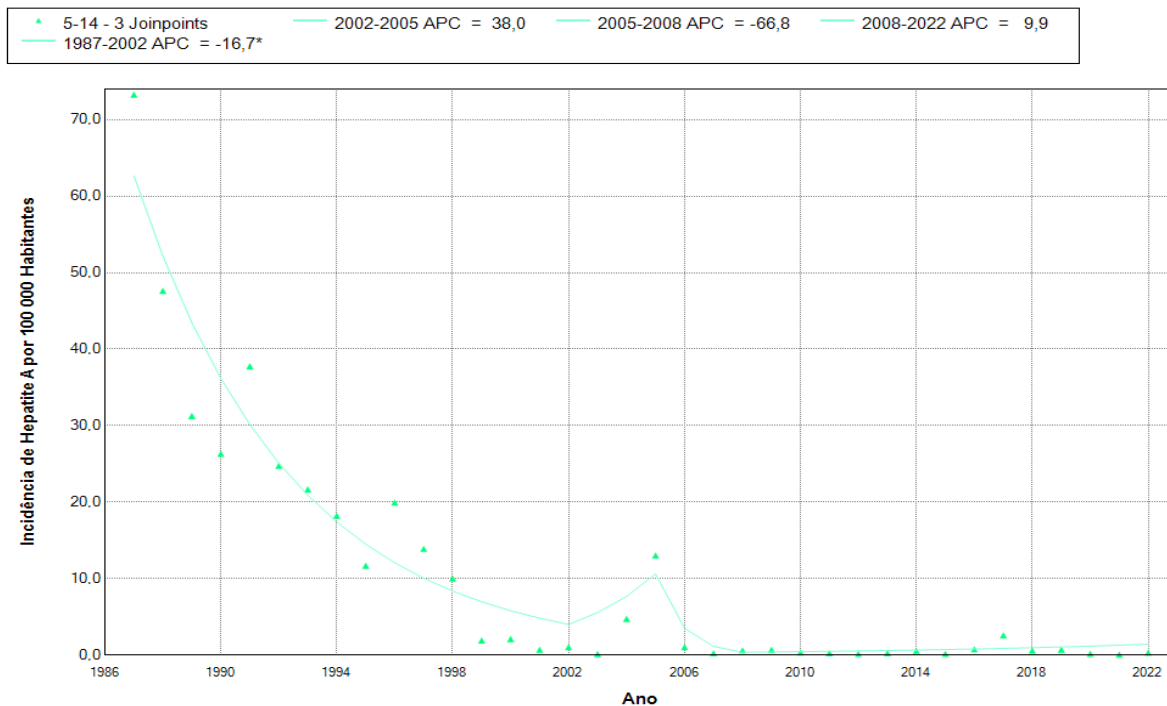
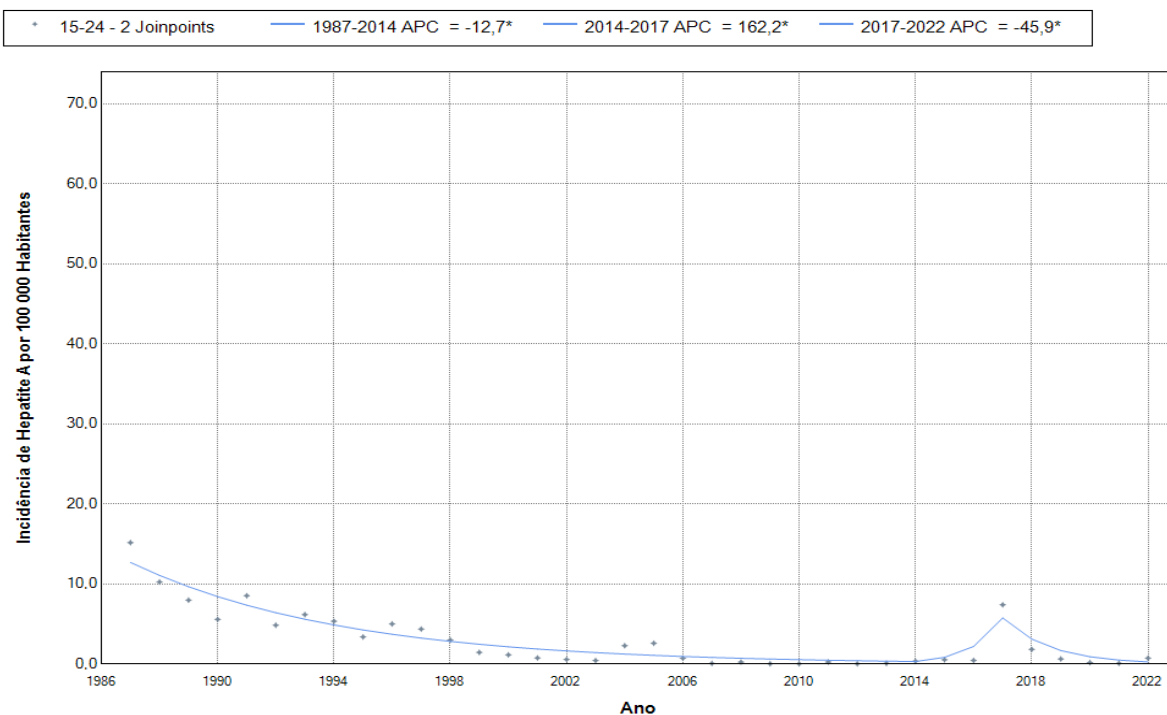


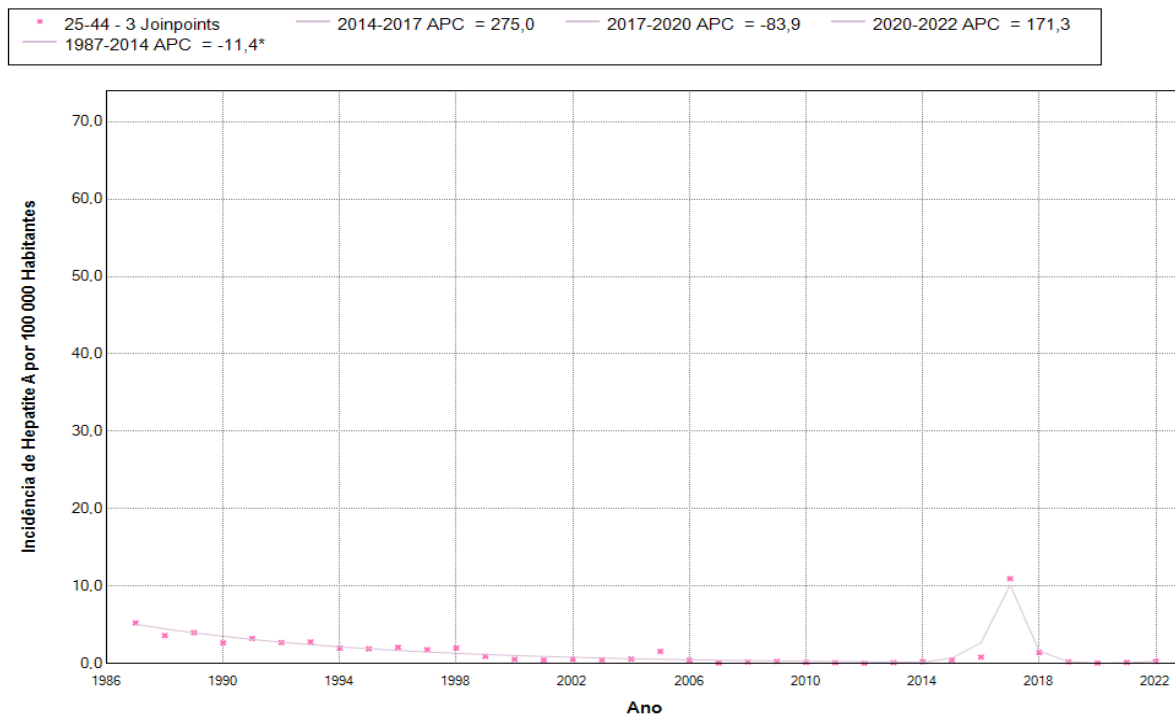
Figura suplementar 4 - Tendência da incidência de hepatite A dos 0-4 anos (1987-2022). \*p<0,05



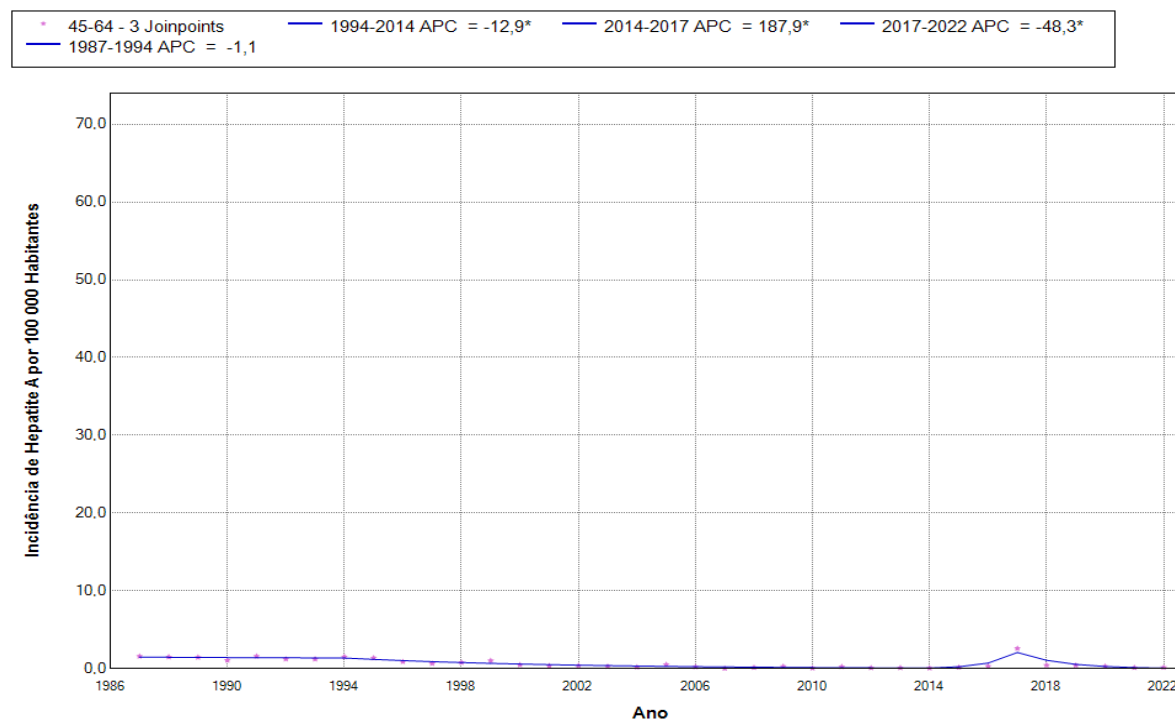
**Figura suplementar 5** - Tendência da incidência de hepatite A dos 5-14 anos (1987-2022). \*p<0,05



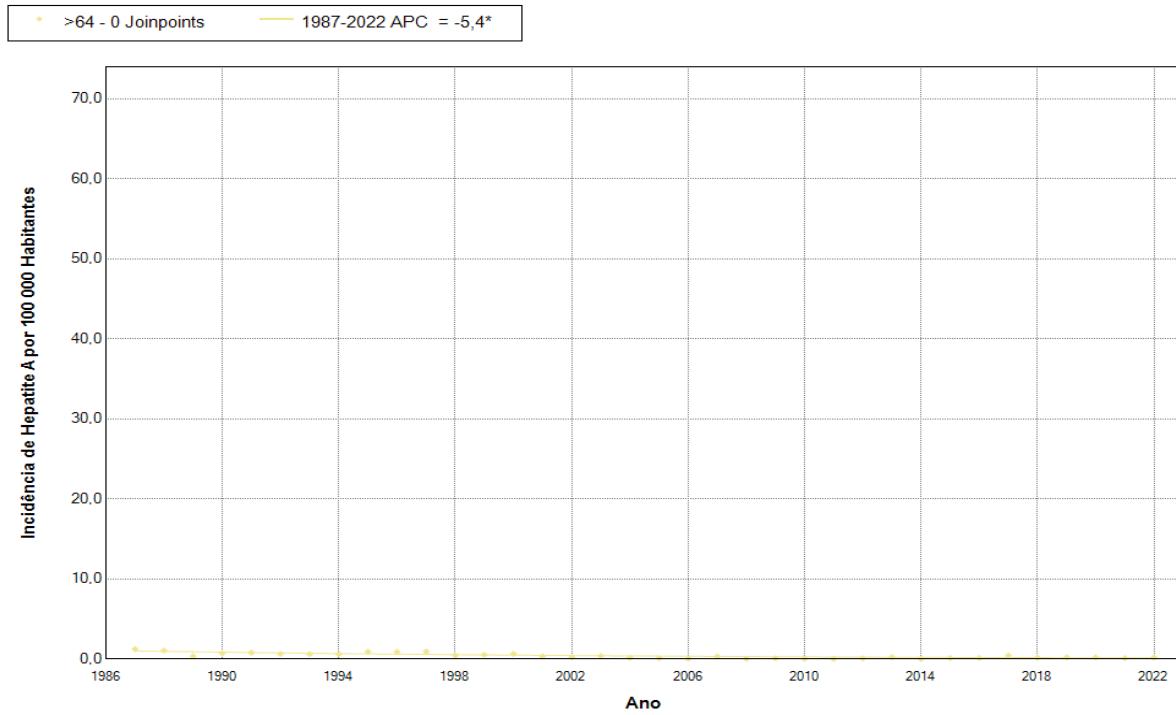
**Figura suplementar 6** - Tendência da incidência de hepatite A dos 15-24 anos (1987-2022). \*p<0,05



**Figura suplementar 7** - Tendência da incidência de hepatite A dos 25-44 anos (1987-2022). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 8** - Tendência da incidência de hepatite A dos 45-64 anos (1987-2022). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 9** - Tendência da incidência de hepatite A dos > 64 anos (1987-2022). \*p<0,05

### 9.1.3.Casos de hepatite A - Região

Tabela suplementar 4 - Número de casos e incidência de Hepatite A por região (1987-2018).

Ano	R. Norte		R.Centro		R.LVTejo		R.Alentejo		R.Algarve		R.A.Açores		R.A.Madeira	
	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.
1987	577	18,28	917	38,35	445	13,22	68	13,89	68	19,93	0	0,00	32	11,79
1988	280	8,82	576	24,10	259	7,65	64	13,21	65	18,96	136	53,63	10	3,66
1989	306	9,59	306	12,82	174	5,11	96	20,02	96	27,83	19	7,51	32	11,64
1990	310	8,98	218	12,65	205	6,20	21	4,38	28	8,24	12	5,06	11	4,34
1991	261	7,43	366	16,09	187	7,36	12	1,53	26	7,50	11	4,58	7	2,76
1992	261	7,42	176	7,74	169	6,65	11	1,41	12	3,43	6	2,50	2	0,79
1993	140	3,96	197	8,66	235	9,24	25	3,20	18	5,10	12	5,01	1	0,40
1994	67	1,89	151	6,62	108	4,23	43	5,52	100	27,97	21	8,76	0	0,00
1995	62	1,74	103	4,50	99	3,87	19	2,44	28	7,74	28	11,68	0	0,00
1996	78	2,17	118	5,14	166	6,45	10	1,29	16	4,36	83	34,59	0	0,00
1997	67	1,86	58	2,51	120	4,64	65	8,38	9	2,41	37	15,42	3	1,24
1998	42	1,16	57	2,46	120	4,61	19	2,45	22	5,81	4	1,66	5	2,06
1999	31	0,85	23	0,99	49	1,87	7	0,90	6	1,56	0	0,00	2	0,82
2000	22	0,60	28	1,19	33	1,24	3	0,39	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2001	8	0,22	15	0,64	22	0,82	0	0,00	3	0,75	3	1,24	1	0,40
2002	23	0,62	14	0,59	20	0,74	2	0,26	0	0,00	4	1,64	1	0,40
2003	13	0,35	6	0,25	17	0,63	0	0,00	1	0,24	1	0,41	0	0,00
2004	12	0,32	2	0,09	21	0,77	72	9,31	37	8,84	0	0,00	0	0,00
2005	13	0,35	23	0,98	152	5,54	45	5,84	47	11,10	0	0,00	0	0,00
2006	5	0,13	9	0,38	30	1,09	1	0,13	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2007	2	0,05	3	0,13	10	0,36	0	0,00	2	0,46	0	0,00	0	0,00
2008	10	0,27	4	0,17	5	0,18	1	0,13	1	0,23	0	0,00	0	0,00
2009	2	0,05	4	0,17	14	0,50	4	0,52	3	0,67	0	0,00	0	0,00
2010	4	0,11	1	0,04	7	0,25	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2011	4	0,11	1	0,04	9	0,32	1	0,13	2	0,44	1	0,40	0	0,00
2012	0	0,00	1	0,04	7	0,25	1	0,13	0	0,00	1	0,41	0	0,00
2013	4	0,11	4	0,17	7	0,25	1	0,14	1	0,22	0	0,00	0	0,00
2014	6	0,17	1	0,04	11	0,39	2	0,27	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2015	12	0,33	6	0,27	8	0,28	3	0,41	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2016	4	0,11	6	0,27	40	1,41	0	0,00	1	0,22	0	0,00	0	0,00
2017	83	2,31	29	1,30	310	10,88	15	2,10	42	9,21	8	3,35	2	0,80
2018	14	0,39	7	0,31	51	1,78	4	0,56	5	1,09	0	0,00	2	0,80

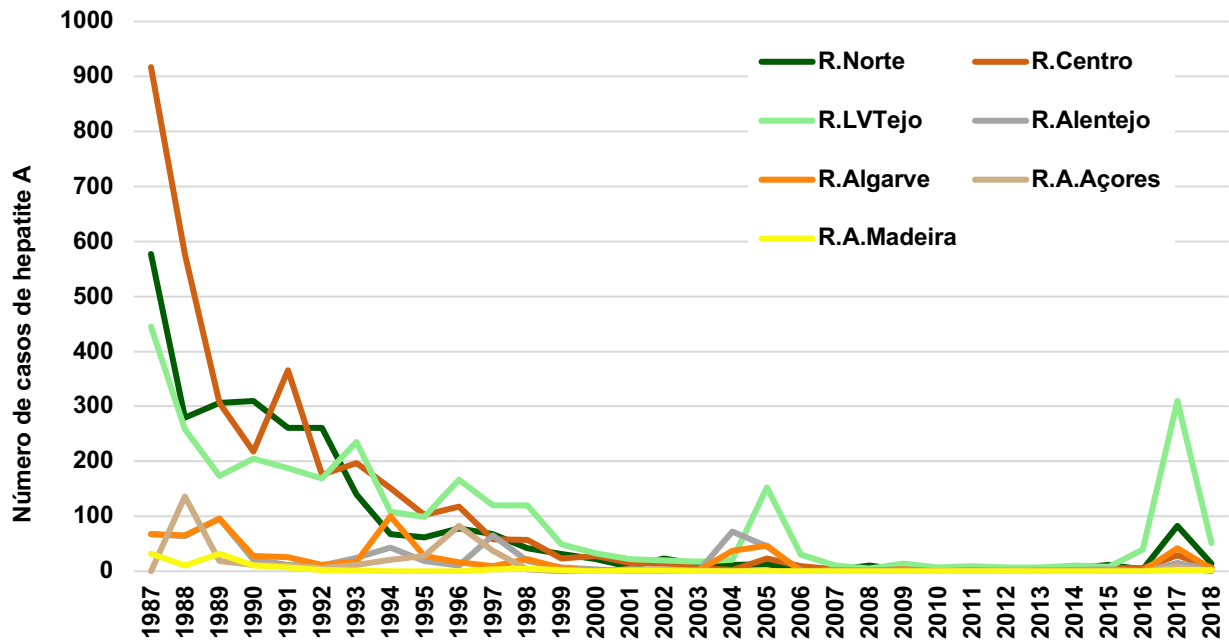


Figura suplementar 10 - Número de casos de hepatite A por região (1987-2018).

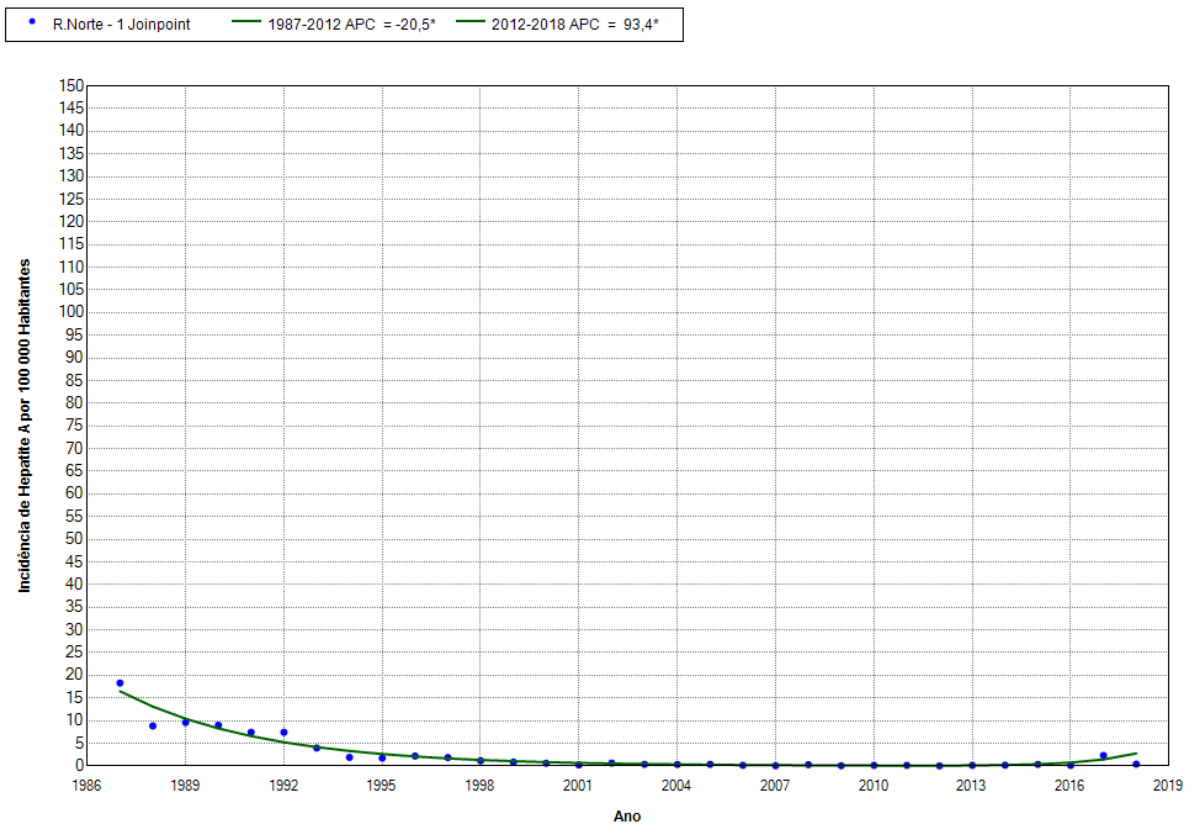
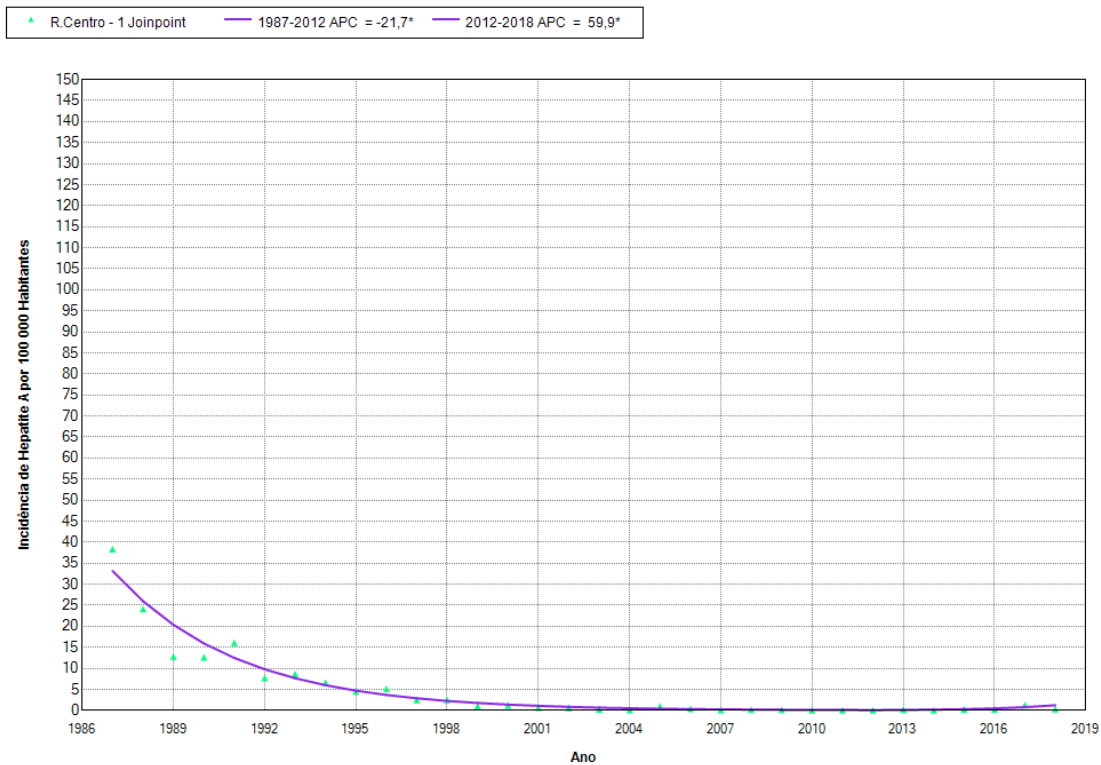
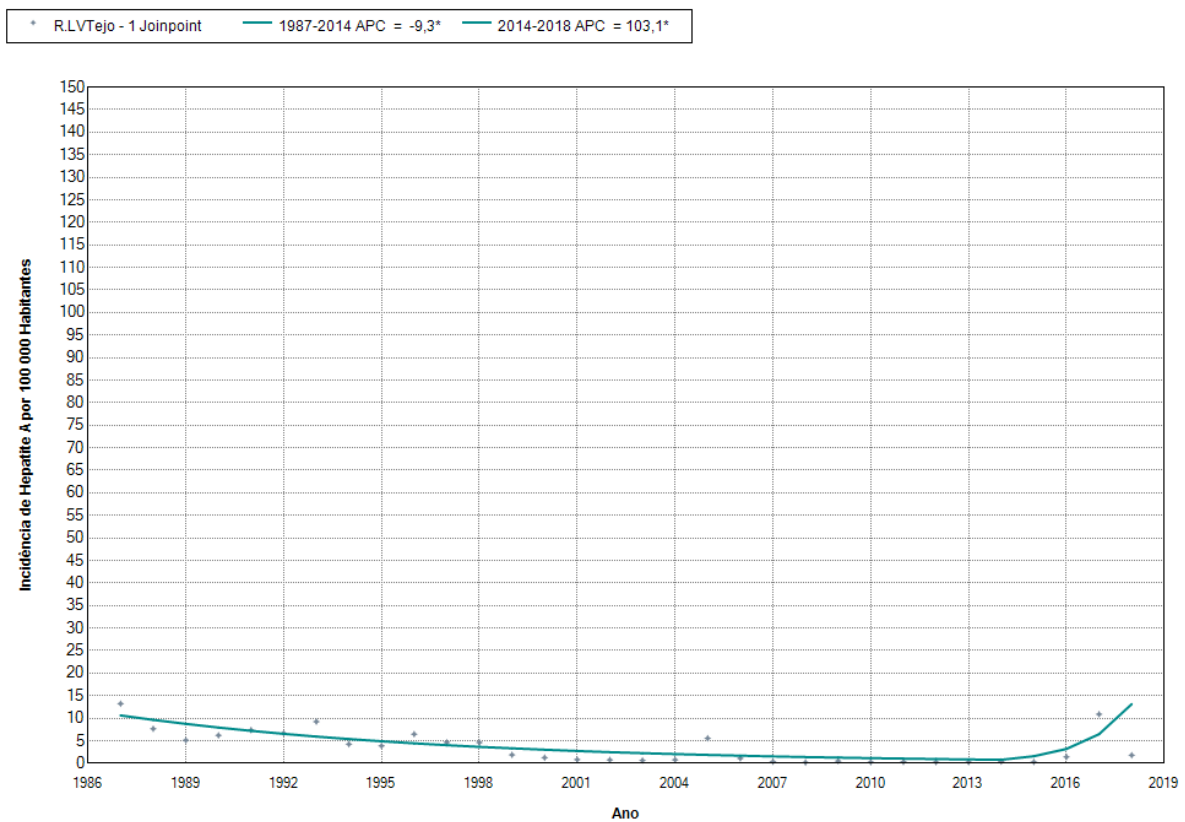


Figura suplementar 11 - Tendência da incidência de hepatite A da Região Norte (1987-2018). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 12** - Tendência da incidência de hepatite A da Região Centro (1987-2018). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 13** - Tendência da incidência de hepatite A da Região LVTejo (1987-2018). \* $p < 0,05$

■ R.Alentejo - 0 Joinpoints      — 1987-2018 APC = -6,9\*

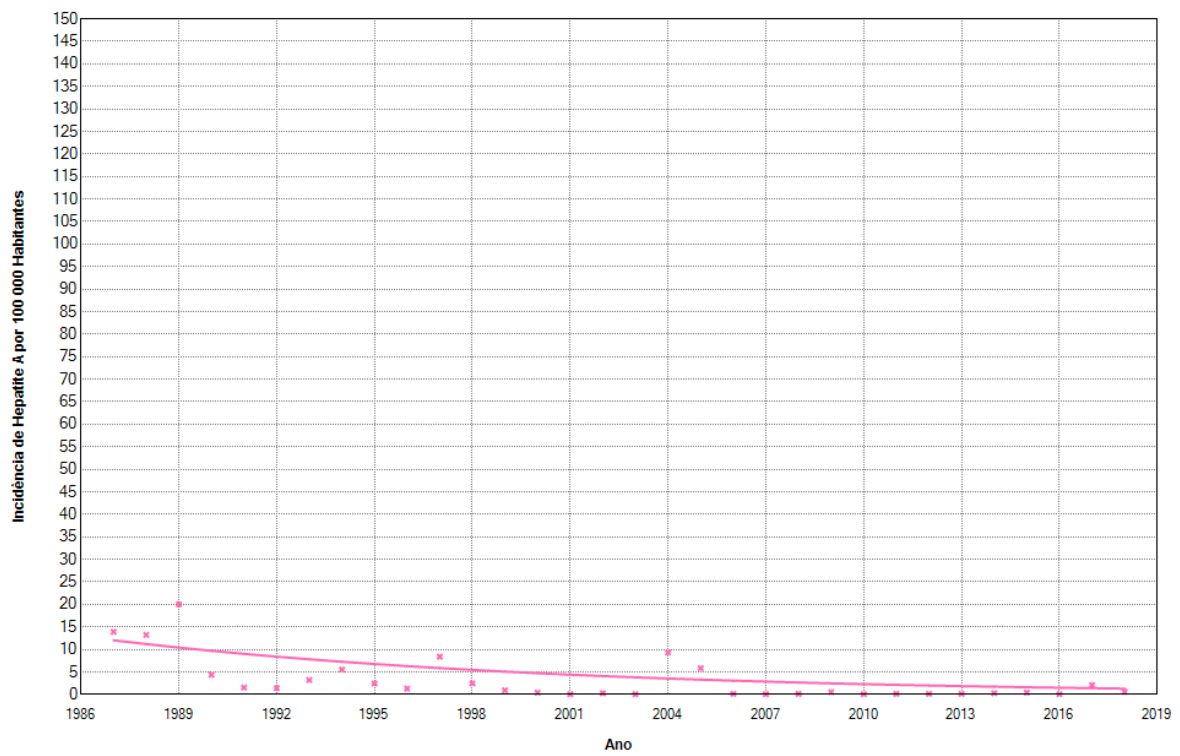


Figura suplementar 14 - Tendência da incidência de hepatite A da Região do Alentejo (1987-2018). \* $p < 0,05$

■ R.Algarve - 0 Joinpoints      — 1987-2018 APC = -5,2\*

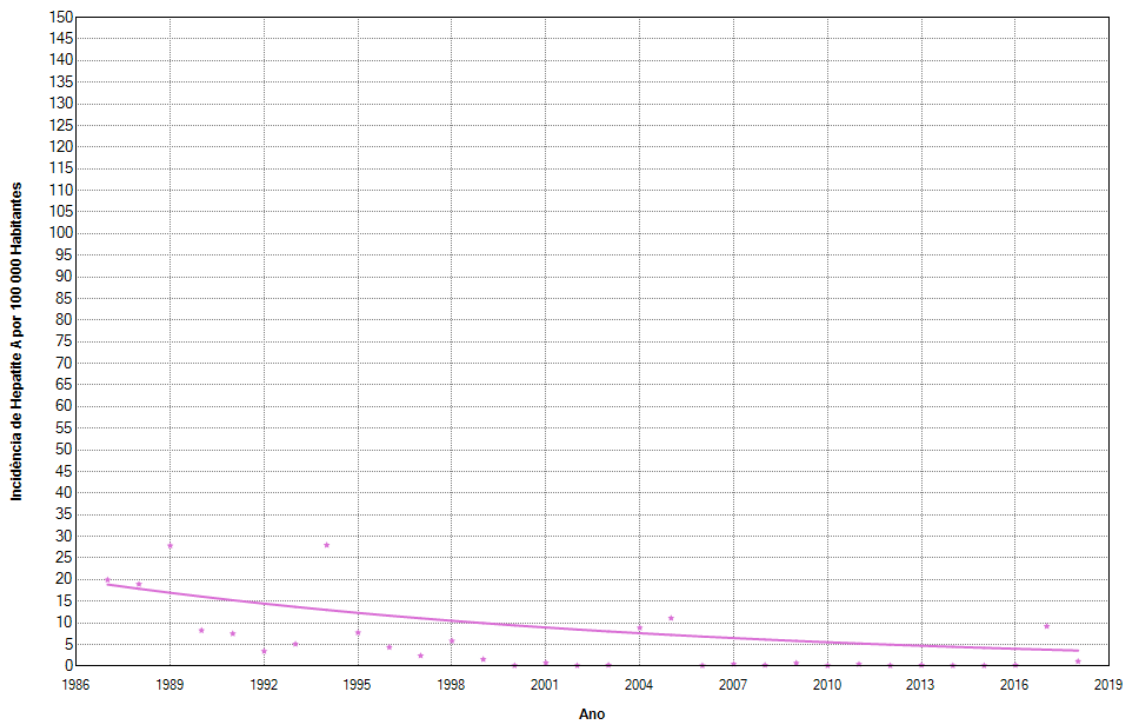
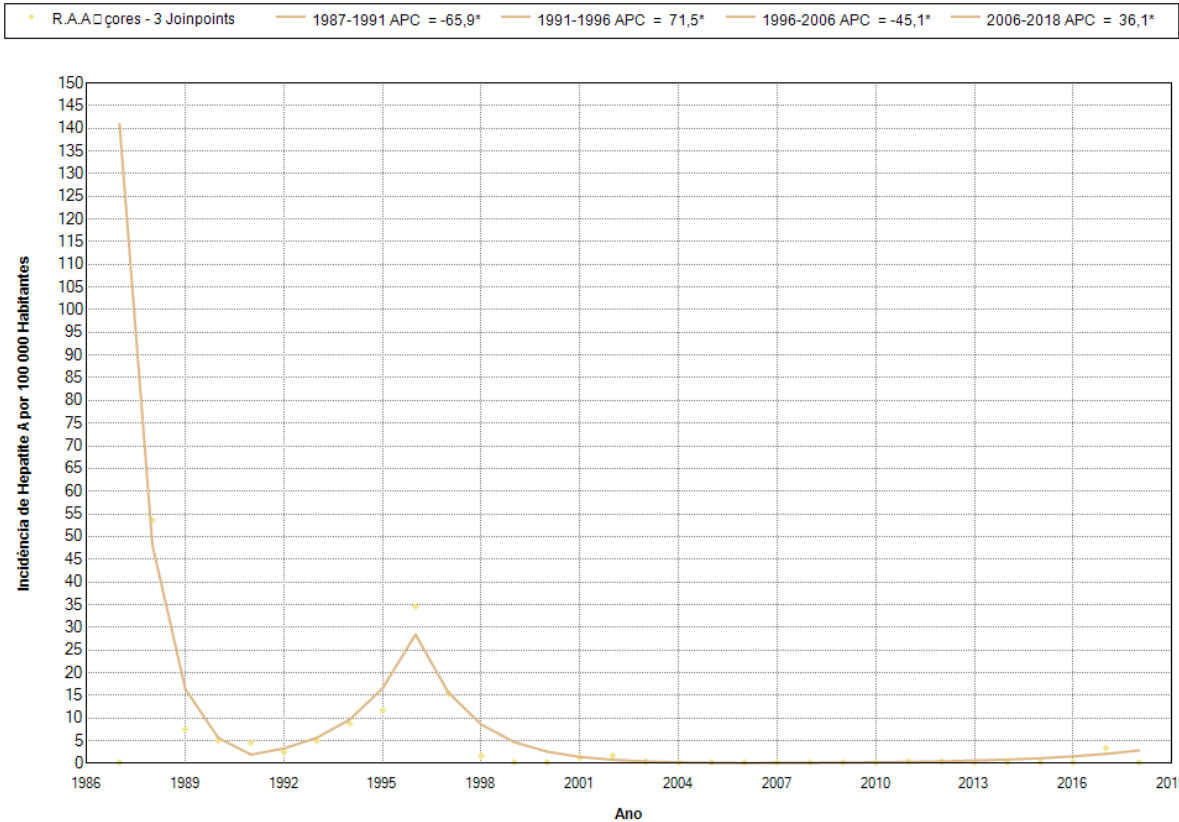
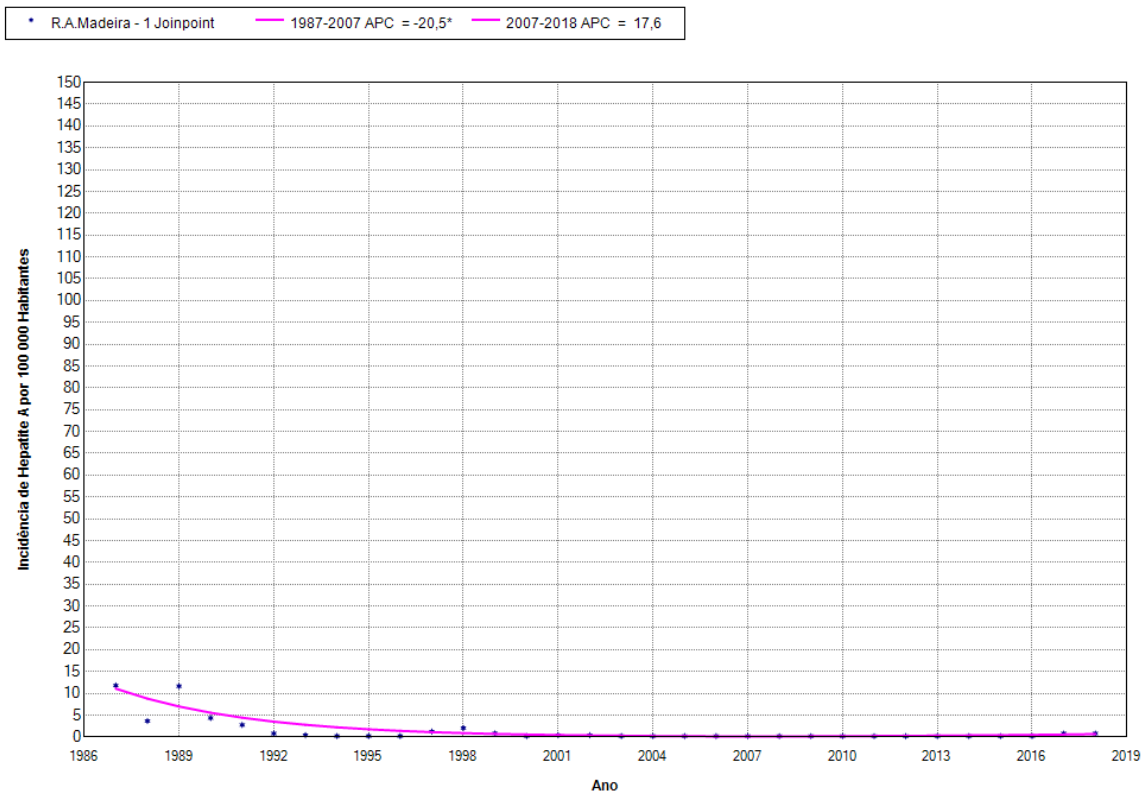


Figura suplementar 15 - Tendência da incidência de hepatite A da Região do Algarve (1987-2018). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 16** - Tendência da incidência de hepatite A da Região Autónoma dos Açores (1987-2018). \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 17** - Tendência da incidência de hepatite A da Região Autónoma da Madeira (1987-2018). \* $p < 0,05$

### 9.1.4. Hospitalizações por Hepatite A

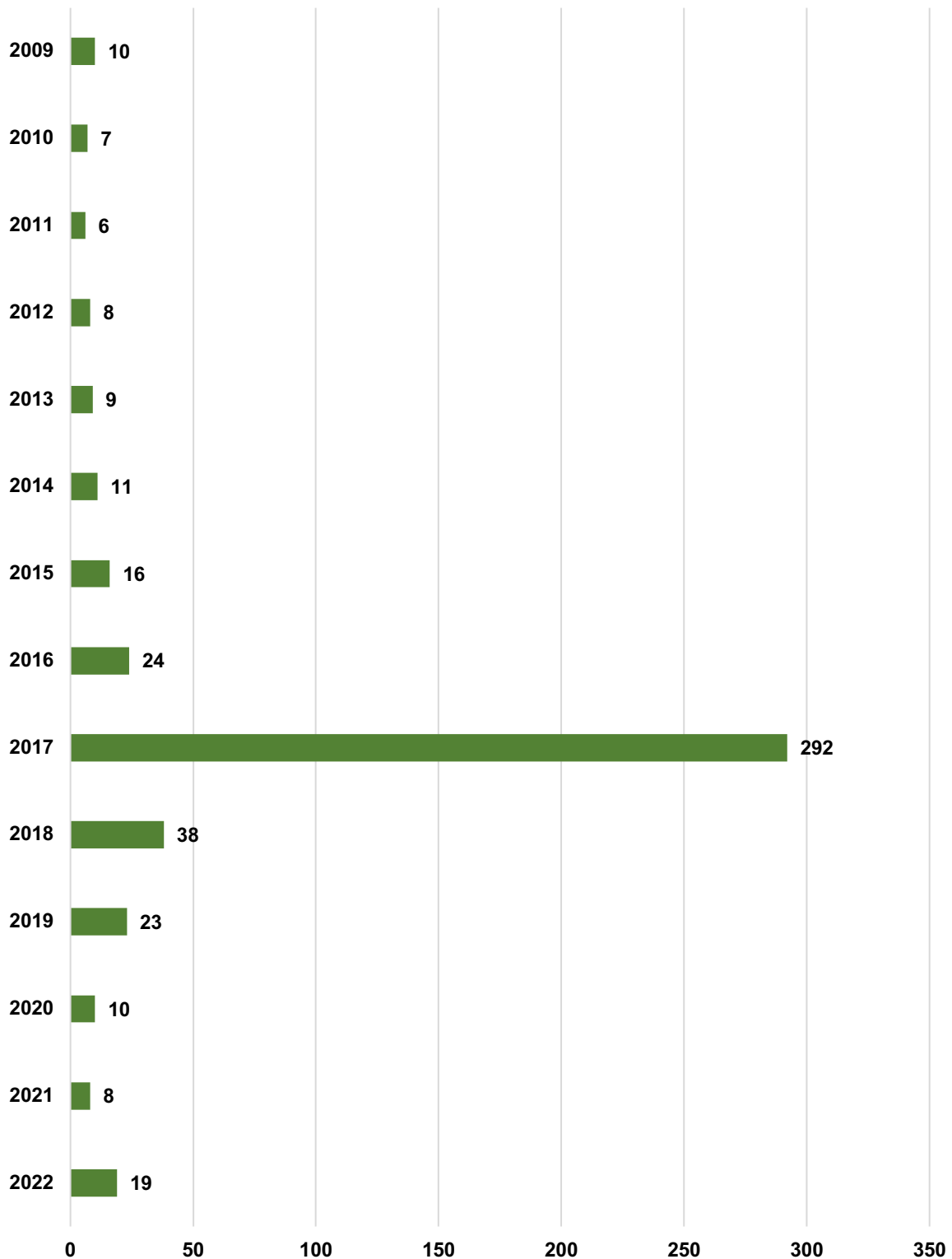
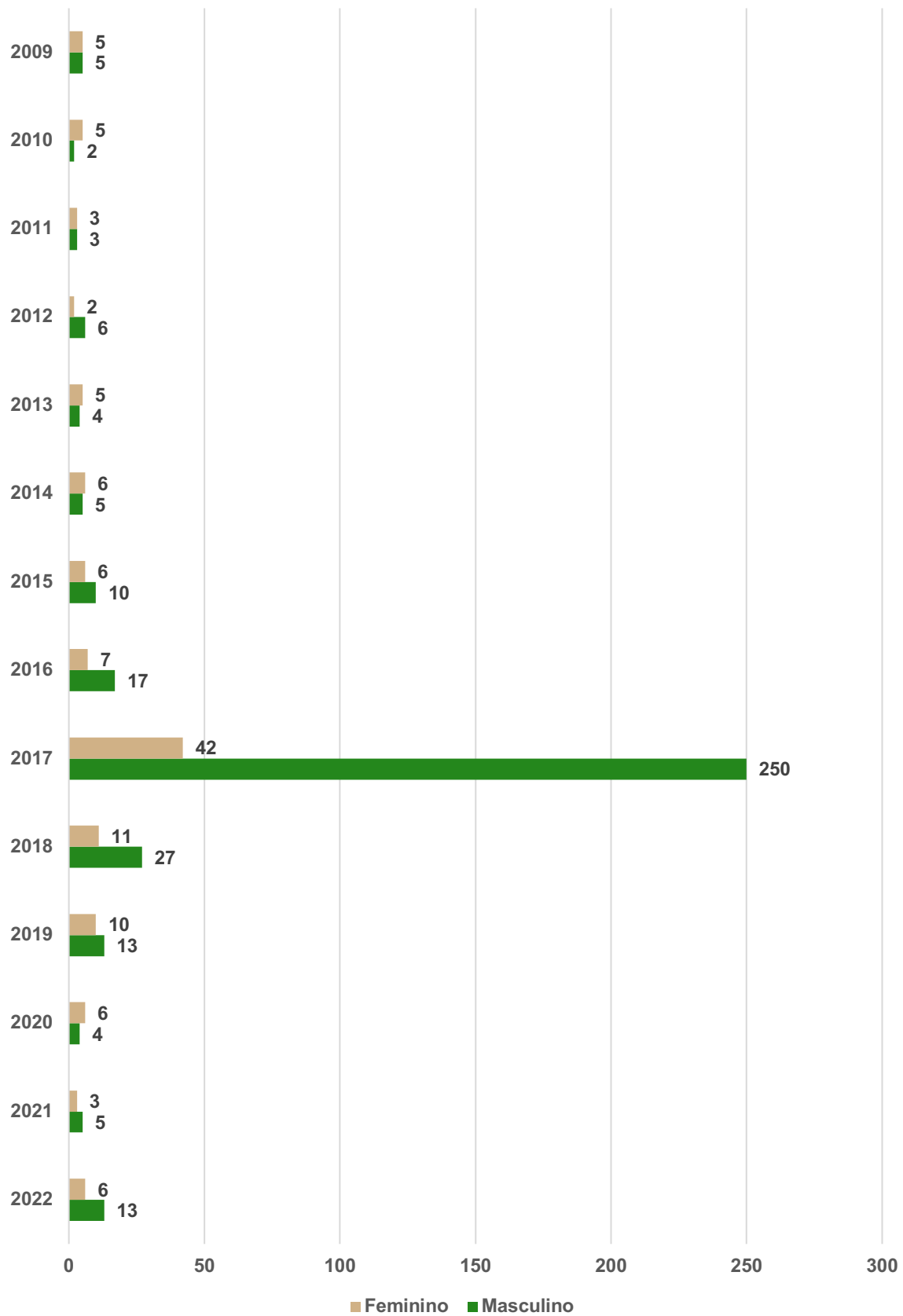


Figura suplementar 18 - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal (n=481) (2009-2022).



**Figura suplementar 19** - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal por sexo (2009-2022).

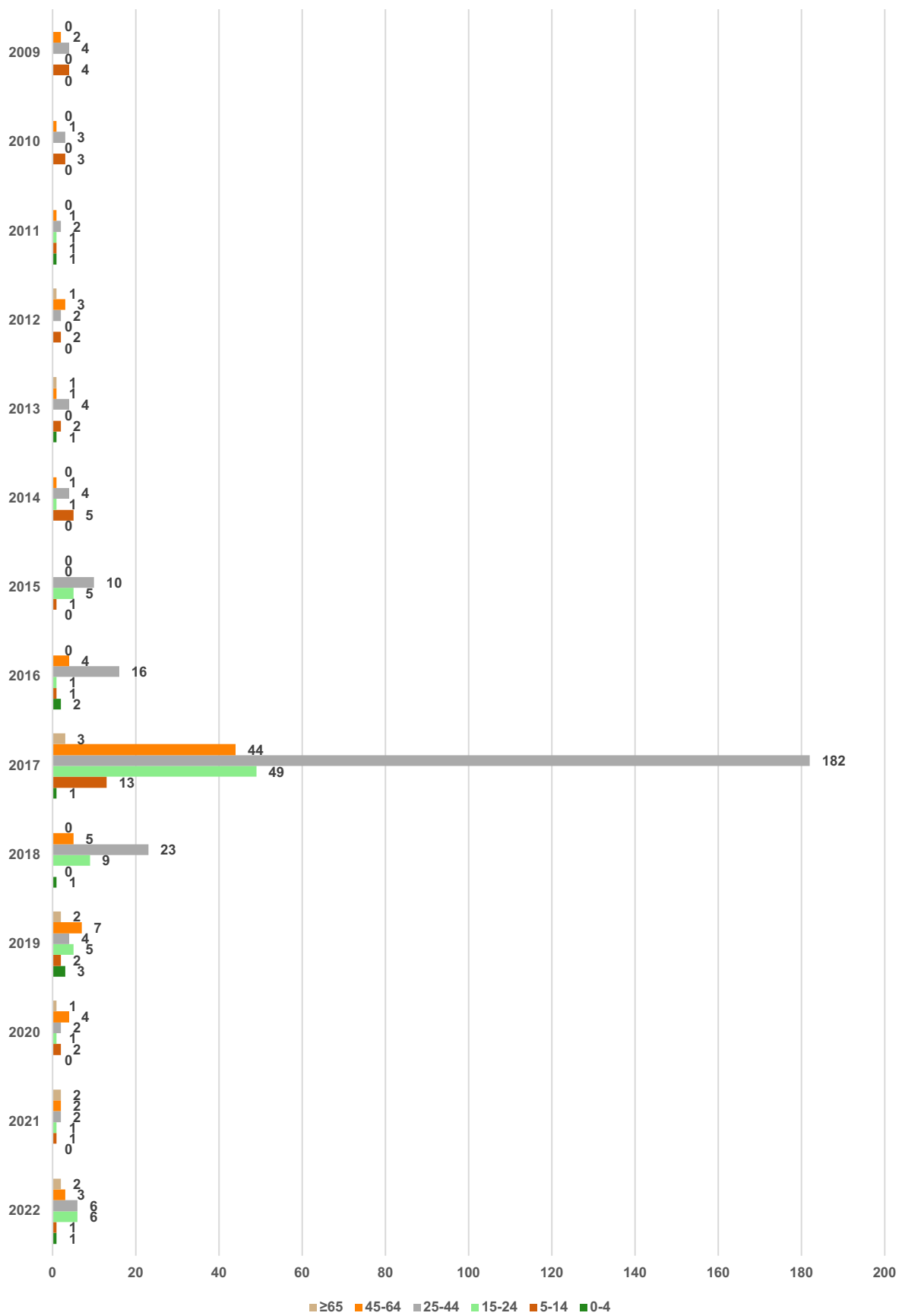


Figura suplementar 20 - Número de hospitalizações por hepatite A em Portugal por grupo etário (2009-2022).

Tabela suplementar 5 - Número e incidência de hospitalizações por Hepatite A por grupo etário (2009-2022).

Ano	0-4		5-14		15-24		25-44		45-64		≥65	
	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.
2009	0	0,00	4	0,36	0	0,00	4	0,13	2	0,07	0	0,00
2010	0	0,00	3	0,27	0	0,00	3	0,10	1	0,04	0	0,00
2011	1	0,20	1	0,09	1	0,09	2	0,07	1	0,04	0	0,00
2012	0	0,00	2	0,19	0	0,00	2	0,07	3	0,11	1	0,05
2013	1	0,21	2	0,19	0	0,00	4	0,14	1	0,04	1	0,05
2014	0	0,00	5	0,48	1	0,09	4	0,14	1	0,03	0	0,00
2015	0	0,00	1	0,10	5	0,45	10	0,36	0	0,00	0	0,00
2016	2	0,47	1	0,10	1	0,09	16	0,59	4	0,14	0	0,00
2017	1	0,24	13	1,30	49	4,48	182	6,87	44	1,51	3	0,13
2018	1	0,23	0	0,00	9	0,83	23	0,88	5	0,17	0	0,00
2019	3	0,69	2	0,21	5	0,46	4	0,16	7	0,24	2	0,08
2020	0	0,00	2	0,21	1	0,09	2	0,08	4	0,13	1	0,04
2021	0	0,00	1	0,11	1	0,09	2	0,08	2	0,07	2	0,08
2022	1	0,23	1	0,11	6	0,55	6	0,24	3	0,10	2	0,08

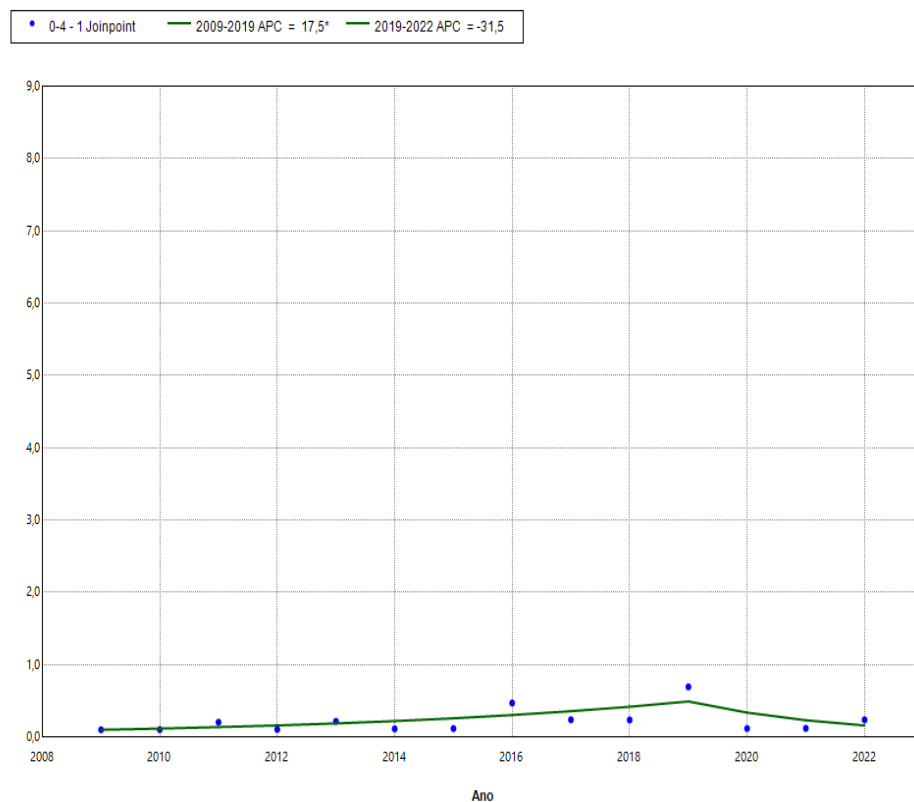
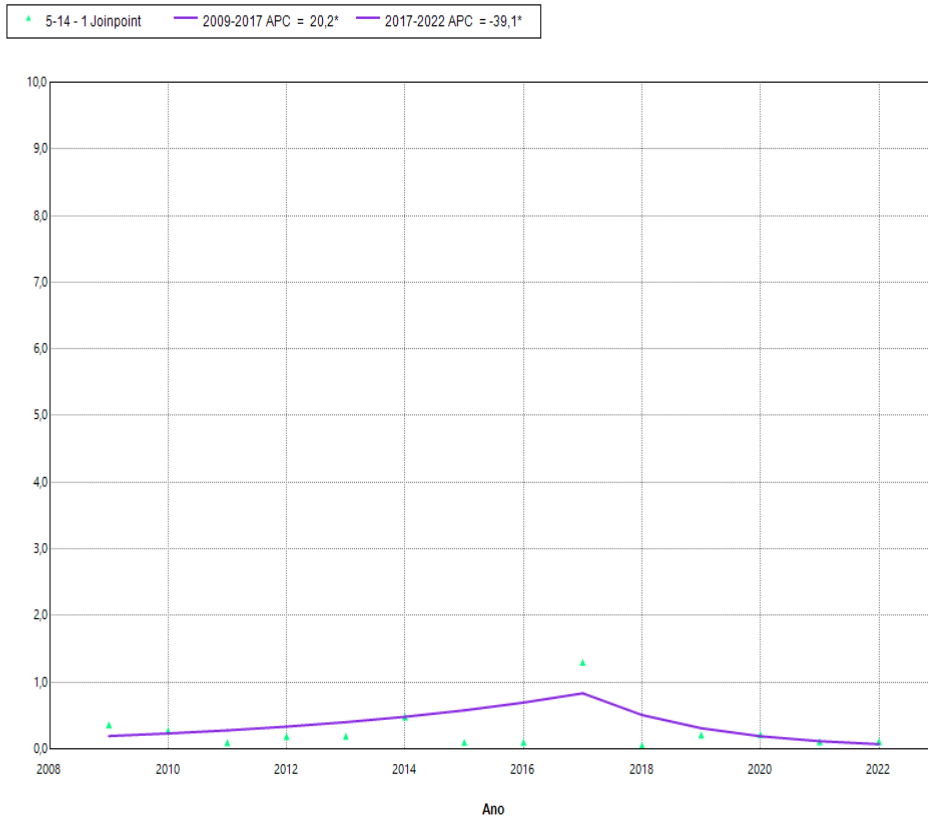
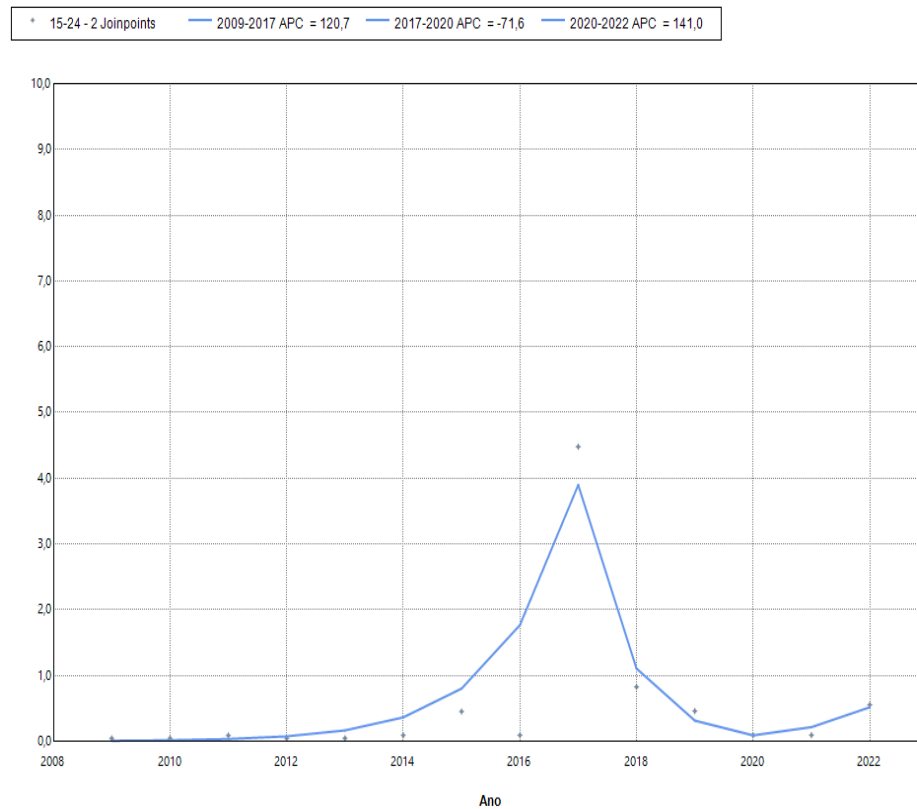


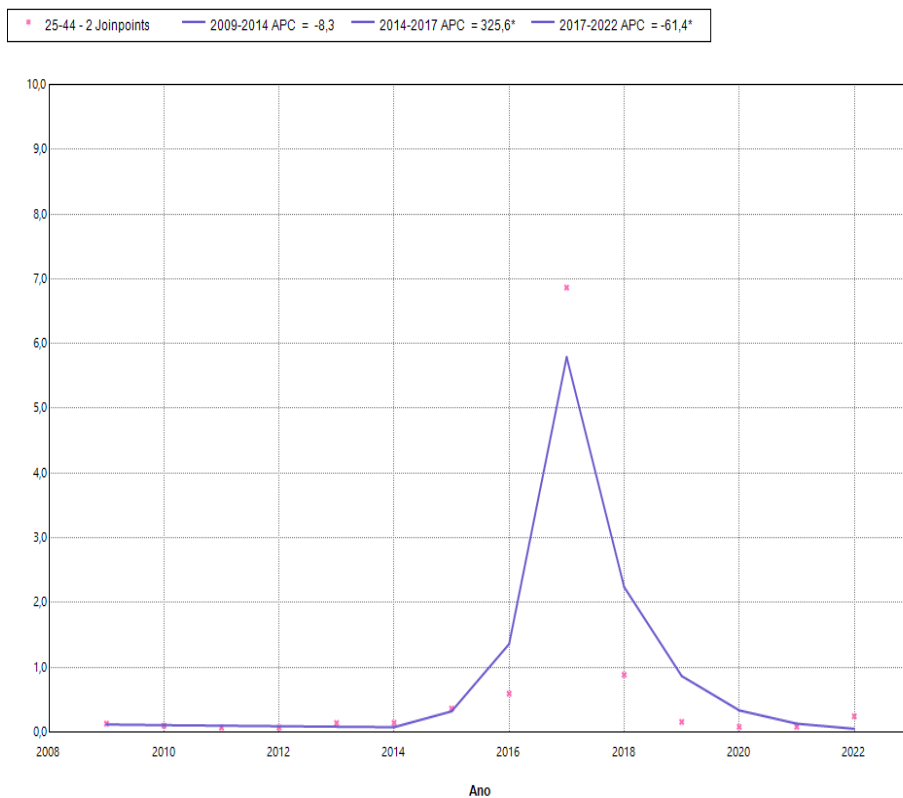
Figura suplementar 21 - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 0-4 anos (2009-2022). \*p<0,05



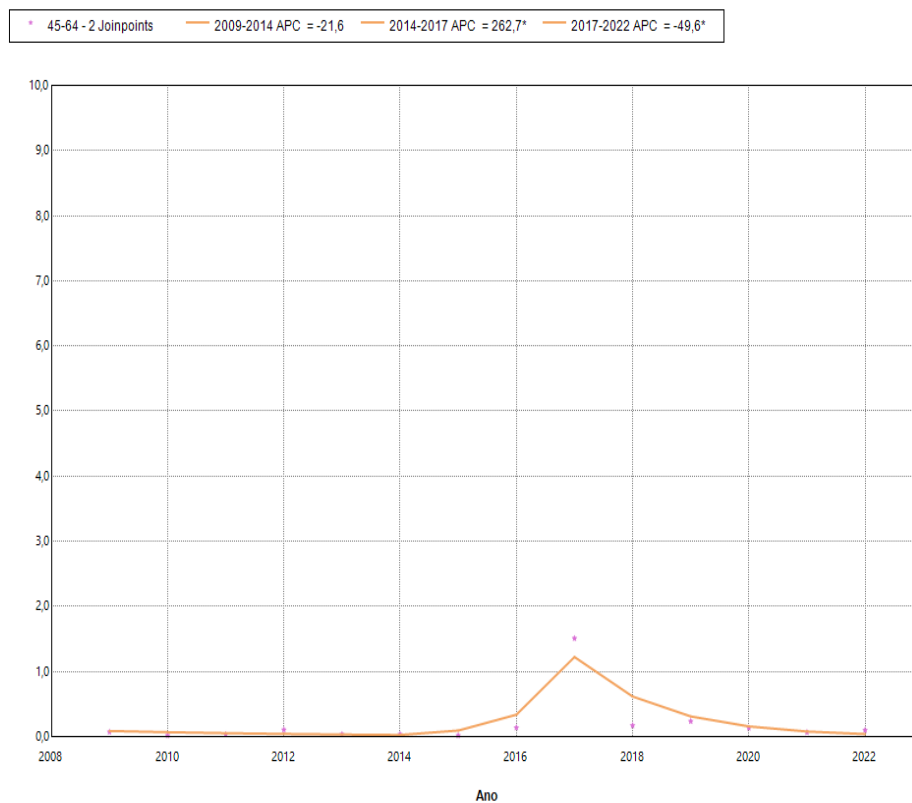
**Figura suplementar 22** - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 5-14 anos (2009-2022). \* $p < 0,05$



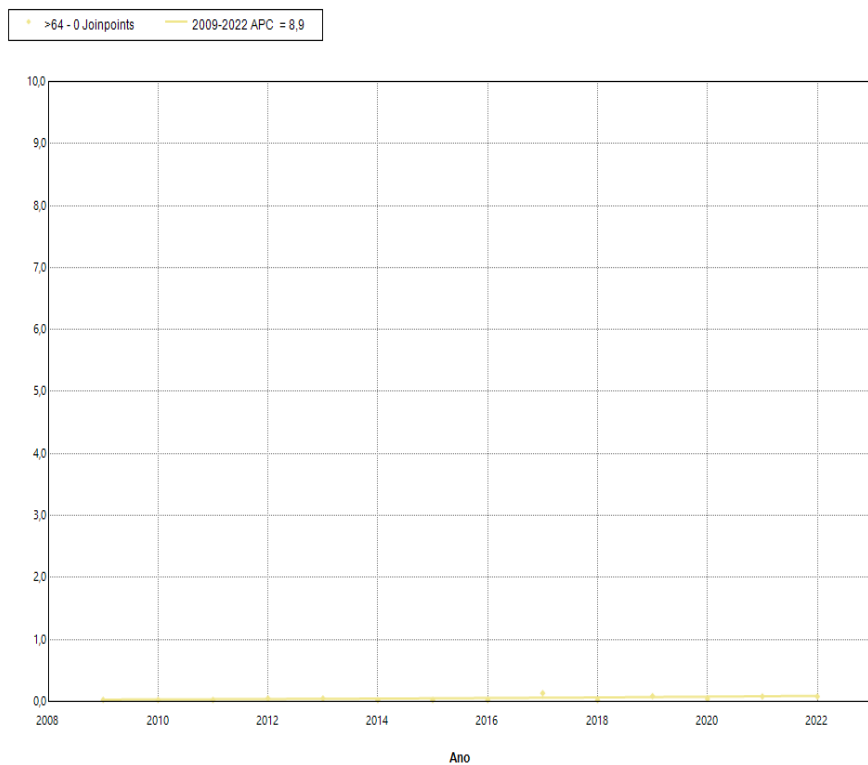
**Figura suplementar 23** - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 15-24 anos (2009-2022).. \* $p < 0,05$



**Figura suplementar 24** - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 25-44 anos (2009-2022). \*p<0,05



**Figura suplementar 25** - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos 45-64 anos (2009-2022). \*p<0,05



**Figura suplementar 26** - Tendência da incidência de hospitalizações por hepatite A no grupo etário dos >64 anos (2009-2022). \*p<0,05