

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO BIOMÉDICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARISA BURICHE COUTINHO LIBERATO DE MACEDO MONTEIRO

**NÍVEIS DE ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBs) EM
ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO
FUNDAMENTAL, NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, COM E SEM
HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA
POSITIVA PARA *Toxocara***

VITÓRIA

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARISA BURICHE COUTINHO LIBERATO DE MACEDO MONTEIRO

**NÍVEIS DE ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBs) EM
ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO
FUNDAMENTAL, NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, COM E SEM
HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA
POSITIVA PARA *Toxocara***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Medicina, Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira.

VITÓRIA

2006

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

M775n Monteiro, Marisa Buriche Coutinho Liberato de Macedo, 1956-
Níveis de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs) em escolares da primeira série do ensino fundamental, no município de Vitória, com e sem helmintos intestinais e/ou reação sorológica positiva para *Toxocara* / Marisa Buriche Coutinho Liberato de Macedo Monteiro. – 2006.
71 f. : il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Biomédico.

1. Hepatite B – Vacina. 2 Helminto. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro Biomédico. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A mestranda MARISA BURICHE COUTINHO LIBERATO DE MACEDO MONTEIRO, apresentou dissertação intitulada: “NÍVEIS DE ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBS) EM ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL, NO MUNICÍPIO DE VITÓIRA, COM E SEM HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA TOXOCARA CANIS” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos e a dissertação, a Comissão Examinadora da Dissertação decidiu, aprovar sem restrições, a dissertação e habilitar a médica MARISA BURICHE COUTINHO LIBERATO DE MACEDO MONTEIRO, a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória-ES, 25 de julho de 2006

Prof. Dra. Aparecida das Graças Carvalho Gomes

Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
(Orientador)

Este trabalho foi financiado pela Companhia Siderúrgica Tubarão / Hospital Cassiano Antonio Moraes – HUCAM / Fundação de Apoio ao HUCAM – FAHUCAM.

Dedico esta dissertação a uma pessoa que deixou muitas saudades. Não há um dia sequer que não me lembre de uma frase sua, um ensinamento, uma lição de vida.

Queria ser médica, mas o destino não lhe permitiu completar os estudos. Ensinou-me a sonhar e a ter determinação, sem jamais perder o foco do verdadeiro sentido de nossa existência.

Para D. Elisa,

Minha mãe

Agradecer parece fácil, mas se torna difícil quando não sabemos se conseguiremos exprimir tudo o que sentimos àquelas pessoas que foram tão importantes em nossa trajetória.

Em cada obrigado coloco meu carinho, minha admiração e um enorme agradecimento.

Obrigada Dr. Fausto. O senhor é muito especial. Congrega em sua pessoa um pouco do mestre severo, do paizão compreensivo e do orientador que estimula para que andemos com nossas próprias pernas, fazendo-nos crescer científica e profissionalmente. Tenho muito orgulho de ter o senhor como meu orientador.

Obrigada aos professores dos cursos dos créditos do mestrado. Foram aulas muito proveitosas.

Obrigada aos meus colegas do curso de mestrado: Ana Cláudia, Fabíola e Tatiana pelas valiosas explicações das técnicas de biologia molecular e ao Roberto, pela paciência e horas dispendidas, ajudando-me nas pesquisas pela internet.

Obrigada aos diretores, coordenadores, pedagogos e professores das escolas que participaram do trabalho, pela colaboração e aos alunos que fizeram parte do estudo. Sem vocês nada se realizaria.

Obrigada Fátima, sempre sorridente, solícita e nos recebendo com tanto carinho.

Obrigada Dr. Reynaldo, coordenador do Núcleo de Doenças Infecciosas, e a todos que ali trabalham, pela hospitalidade que sempre encontramos.

Obrigada Dra. Graça, chefe da divisão de pediatria e aos colegas e residentes da enfermaria de pediatria do HUCAM, pela compreensão e ajuda para que fosse liberada para as aulas do curso de mestrado.

Obrigada Dr. Silvio Folleto, sempre prestativo e gentil, pela sua valiosíssima colaboração, realizando os testes sorológicos para hepatite B.

Obrigada Carla, desde o início ajudando-me na digitação e organização dos dados.

Obrigada Dra. Roberta, já meio irmã, que abriu as portas para que eu chegasse ao Estado do Espírito Santo e me sentisse em casa. Companheira de especialidade e trabalho, estivemos juntas no curso do mestrado e na elaboração de nossos trabalhos, compartilhando o material utilizado para compor nossas amostras.

Obrigada a minha família, lugar onde encontro harmonia, amor e onde recarrego minhas energias. Ao meu marido Marcello e aos meus filhos Renata, Junior e Victor, quatro jóias preciosas que tenho. Sei do orgulho que vocês sentem por esta conquista.

A Deus mais do que obrigada. A Ele toda honra e toda a glória.

RESUMO

Introdução. Infecções helmínticas induzem imunomodulação que pode interferir nos diferentes mecanismos imunitários, inclusive na manutenção da memória imunológica, podendo, portanto, interferir na eficácia da vacinação contra o vírus B da hepatite (VHB). **Objetivos.** Avaliar, em uma amostra de escolares com 7 anos de idade, os títulos de anti-HBs e anti-HBc e a prevalência de helmintíases intestinais e de anticorpos anti-*Toxocara*. **Material e métodos.** 195 escolares, matriculados na primeira série do ensino fundamental em oito escolas de Vitória, saudáveis, vacinados ao nascer contra o VHB (vacina recombinante), nos quais foi feita a pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara* (ELISA IgG, CELISA, Cellabs Pty Ltda. Brokvale, Austrália), exame parasitológico de fezes e hemograma completo. O anti-HBs e anti-HBc foram avaliados com kits comerciais (Axsym Ausab e Axsym Core, da Abbot). **Resultados.** 103 crianças eram do sexo masculino. A média de idade foi de 7,27 anos. O estado nutricional era bom, demonstrado pelos valores das medianas da hemoglobina e dos linfócitos circulantes (respectivamente de: 12,1 g/dL e 2415/mm³). Em 40 havia pelo menos um helminto intestinal e em 90 a sorologia para *Toxocara* apresentou densidade óptica acima de 0,500, considerada como positiva para infecção com o *Toxocara*. Em 100 crianças havia ou sorologia positiva ou presença de um helminto ou ambas. A média geométrica dos títulos de anti-Hbs foi de 22,64 UI/L e 65 (33,84%) crianças apresentaram títulos abaixo de 10 UI/L. Nenhuma criança foi reagente para o anti-HBc. Não houve diferença significativa na frequência de títulos do anti-HBs menores de 10 UI/L nem na média geométrica dos títulos em relação a presença de helmintos intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara*. **Conclusão.** A presença de helmintos intestinais e ou de reação sorológica positiva para *Toxocara*, na amostra estudada, não interferiu com os títulos de anti-HBs avaliados sete anos após a vacinação com a vacina recombinante contra o vírus B da hepatite (VHB). A frequência de títulos de anti-HBs menores de 10 UI/L observada na amostra não difere do observado em outros países, onde foi investigada em amostras semelhantes em relação à idade e tempo após a vacinação.

Palavras-chaves: vacina contra hepatite B; anti-HBs; *Toxocara*; helmintos intestinais.

ABSTRACT

Background. Helminth infection induces immunomodulation that can interfere with immune mechanisms that maintain immunological memory, thus its interference in the efficacy of hepatitis B vaccine is possible. **Objectives.** To investigate the possible effects of helminth infection on the response of HBV vaccine, anti-HBs titers were evaluated in a sample of healthy seven years old school children, in whom intestinal helminthes and a positive serology for anti-*Toxocara* antibodies were investigated. **Material and methods.** One hundred ninety five school children, from 8 elementary schools at the metropolitan area of Vitoria, vaccinated after birth with recombinant HBV vaccine, were tested for anti-*Toxocara* antibodies with an ELISA IgG (CELISA, Cellabs Pty Ltda. Brokvale, Australia) and had stool examinations for detection of intestinal helminthes (sedimentation method). Anti-HBs and anti-HBc were tested with commercial kits (Axsym Ausab and Axsym Core, Abbot). Serum hemoglobin and leucocyte counts were done by routine methods. **Results.** 103 children were male and the mean of ages was 7.27 years. Nutritional status was satisfactory as demonstrated by medians of serum hemoglobin and blood lymphocytes (respectively 12.g/dL and 2415/mm³). Stool examinations demonstrated at least one helminth in 40 children and the serology for anti-*Toxocara* antibodies was positive (optical density above 0,500) in 90 children. The presence of at least one helminth and/or a positive serology for anti-*Toxocara* antibodies was present in 100 children. The geometric mean of anti HBs titers was 22,64 UI/L and 65 (33,84%) children had titers of anti-HBs lesser than 10 IU/L. All children were anti-HBc negative. There was not significant differences in prevalence of intestinal helminthes and/or a positive serology for anti-*Toxocara* antibodies between children with anti-HBs titers lower or higher than 10 IU/L. **Conclusion.** Intestinal helminthes and/or presence of anti-*Toxocara* antibodies did not interfere with the titers of anti-HBs in children vaccinated at birth with recombinant HBV vaccine, evaluated seven years after vaccination. The frequency of anti-HBs titers below 10 IU/L observed in the present study was similar to that observed in other countries, where it was investigated in similar samples in relationship to age and time after vaccination.

Key words: hepatitis B vaccine; anti-HBs; helminthiasis; *Toxocara* infection.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

- QUADRO 1** – PERSISTÊNCIA DE ANTI-HBS APÓS VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B EM DIFERENTES AMOSTRAS DE CRIANÇAS AVALIADAS EM DIFERENTES TEMPOS APÓS A VACINAÇÃO 24
- FIGURA 1** – MAPA DAS REGIÕES DE VITÓRIA E LOCALIZAÇÃO DAS ESCOLAS SELECIONADAS 38

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1** – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DOS 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS E A PRESENÇA DE HELMINTÍASES 43
- GRÁFICO 2** – IDADE DOS 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS E A PRESENÇA DE HELMINTÍASES 43
- GRÁFICO 3** – POSITIVIDADE PARA HELMINTO INTESTINAL, SOROLOGIA PARA *Toxocara* OU AMBOS EM 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS CIRCULANTE 44
- GRÁFICO 4** – RESULTADOS DOS EXAMES PARASITOLÓGICOS DE FEZES DOS 195 ESCOLARES DA 1ª SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 44

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** – FREQUÊNCIA DE HELMINTOS INTESTINAIS, SOROLOGIA PARA *Toxocara* E DE HELMINTOS INTESTINAIS E/OU SOROLOGIA PARA *Toxocara*, DISTRIBUÍDA POR SEXO, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 45
- TABELA 2** – VALORES DA HEMOGLOBINA, DE ACORDO COM O SEXO E A PRESENÇA DE INFECÇÃO COM HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 119 ESCOLARES DO PRIMEIRO ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL MATRICULADOS EM ESCOLAS PÚBLICAS DE BAIROS PERIFÉRICOS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 46
- TABELA 3** – NÚMERO DE LINFÓCITOS CIRCULANTES DE ACORDO COM O SEXO E A PRESENÇA DE INFECÇÃO COM HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 118 ESCOLARES DO PRIMEIRO ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL MATRICULADOS EM ESCOLAS PÚBLICAS DE BAIROS PERIFÉRICOS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 46
- TABELA 4** – VALORES DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS, DISTRIBUÍDOS POR SEXO, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 47
- TABELA 5** – VALORES DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS, EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE HELMINTOS INTESTINAIS, PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-*Toxocara* E PRESENÇA DE HELMINTOS E/OU ANTICORPOS ANTI-*Toxocara*, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL EM OITO ESCOLAS DE BAIROS PERIFÉRICOS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA 48
- TABELA 6** – FREQUÊNCIA DE HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO POSITIVA PARA *Toxocara* EM RELAÇÃO AOS QUARTIS DE DISTRIBUIÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA 48
- TABELA 7** – FREQUÊNCIA DE TÍTULOS DE ANTI-HBS MENORES OU MAIORES DO QUE 10 UI/L, EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE INFECÇÃO HELMÍNTICA INTESTINAL E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL PÚBLICO NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA 48
- TABELA 8** – TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE EOSINÓFILOS CIRCULANTES, EM ESCOLARES MATRICULADOS NO PRIMEIRO ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL EM VITÓRIA E VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HBc – Anticorpo contra o antígeno do “core” do vírus da hepatite B
Anti-HBs – Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
BCG – Bacilo de Calmett Guérin
C4 – Fração 4 do complemento
CVD103HgR – Vacina oral contra cólera, empregando antígeno de secreção
DO – Densidade óptica
DP – Desvio padrão
EMEF – Escola Municipal de Ensino Fundamental
FIOCRUZ – Fundação Instituto Oswaldo Cruz
HBeAg – Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA – Antígeno Leucocitário Humano (antígeno de histocompatibilidade)
HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes
IFN- γ – Interferon Gama
IgA – Imunoglobulina A
IgE – Imunoglobulina E
IgG – Imunoglobulina G
IgG1 – Subtipo 1 da imunoglobulina G
IL-5 – Interleucina 5
IL-10 – Interleucina 10
MG – Média geométrica
NK – Natural Killer
PPD – Derivado protéico purificado do *M. tuberculosis*
TES – Antígeno de excreção e secreção do *Toxocara*
Th1 – Linfócito T auxiliar do tipo 1
Th2 – Linfócito T auxiliar do tipo 2
TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa
TT – Toxóide tetânico
UFES – Universidade Federal do Espírito Santo
VHB – Vírus da hepatite B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA HEPATITE B	15
1.2	VACINA CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B	16
1.3	FATORES QUE PODEM INTERFERIR COM A RESPOSTA A VACINA CONTRA O VHB	25
1.4	DESENVOLVIMENTO DA MEMÓRIA IMUNOLÓGICA APÓS A VACINAÇÃO COM A VACINA CONTRA O VHB	26
1.5	INFECÇÃO COM NEMATÓIDES E RESPOSTA A VACINAS	29
1.6	INFECÇÕES POR NEMATÓIDES E VACINA CONTRA O VHB	33
1.7	RESUMOS DAS JUSTIFICATIVAS PARA A AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTI-HBS EM ESCOLARES DE VITÓRIA, COM OU SEM HELMINTOS INTESTINAIS OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA <i>Toxocara</i>	34
2	OBJETIVOS	36
3	MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1	AMOSTRA	37
3.2	COLETA DE INFORMAÇÕES SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA	39
3.3	EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES	40
3.4	REAÇÃO SOROLÓGICA PARA PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI- <i>Toxocara</i>	41
3.5	AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTI-HBS	41
3.6	AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTI-HBC	42
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	42
4	RESULTADOS	43
5	DISCUSSÃO	51
5.1	COMENTÁRIOS SOBRE A AMOSTRA UTILIZADA	51
5.2	TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS NA AMOSTRA ESTUDADA	52

5.3	ANTICORPOS ANTI-HBC NA AMOSTRA ESTUDADA	56
5.4	TÍTULOS DO ANTI-HBS NAS CRIANÇAS COM OU SEM INFECÇÃO HELMÍNTICA	56
6	CONCLUSÕES	59
7	REFERÊNCIAS	60
	ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA HEPATITE B

A hepatite B continua sendo um problema mundial de saúde pública, com uma prevalência global estimada em 350 milhões de portadores crônicos, sendo responsável por cerca de um milhão de mortes anuais em consequência das complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular. No mundo, áreas de alta prevalência de portadores crônicos do HBsAg se localizam, principalmente, no Sudeste Asiático, Oeste do Pacífico, África, população de esquimós do Alasca e Bacia Amazônica, que compreende parte do norte do Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela. No Brasil, a prevalência geral de infecção pelo vírus B, avaliada pela presença do anti-HBc é de 7,9% com base em estudos epidemiológicos (TANAKA, 2000; CLEMENS et al., 2000). Dados da literatura nacional apontam as regiões norte e nordeste do Brasil como de maior prevalência para o HBsAg em relação ao sul do país, com locais como Lábrea e Rio Biá, na região amazônica, com mais de 10% da população sendo portadora crônica do HBsAg (CARRILHO & SILVA, 1995). No Espírito Santo, a distribuição é heterogênea, com alta prevalência de HBsAg (entre 5 a 8% da população) nos municípios de Afonso Cláudio, Mantenópolis, Rio Bananal, Iconha, Linhares e Vargem Alta; média prevalência (entre 2 a 5% da população) em Ibatiba, Laranja da Terra e Itarana e baixa prevalência (menor que 2%) nos demais municípios (dados obtidos na Secretaria Estadual de Saúde – ES). Em Vitória, Miranda et al., 2001, encontraram uma prevalência de portadores crônicos para o VHB, em gestantes atendidas em ambulatórios da rede pública, de 1,1%. No Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – UFES, há alta prevalência de

hepatopatias crônicas associadas a hepatite B, principalmente cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (PEREIRA, GONÇALVES & BONI, 1981; GONÇALVES & PEREIRA, 1983).

A transmissão ocorre por via parenteral, contato com sangue ou secreções de doentes ou portadores do VHB, contato íntimo, contato sexual e transmissão vertical. Marcadores sorológicos de VHB já foram isolados da saliva, secreção vaginal, fluxo menstrual, líquido seminal e exudatos serosos (ZUCKERMAN, 2006).

A apresentação clínica da infecção pelo VHB é variável com 70% dos casos agudos assintomáticos (AGGARWAL & RANJAN, 2004). O espectro da infecção crônica varia de portador assintomático à hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (AGGARWAL & RANJAN, 2004). A possibilidade de se tornar um portador crônico do vírus da hepatite B (VHB) guarda relação inversa com a idade na época que a infecção foi adquirida. Cerca de 10% dos adultos infectados e 30% dos infectados na idade pré-escolar evoluem para as formas crônicas, mas este percentual chega a 90% nos recém-nascidos de mães portadoras crônicas do VHB e positivas para o antígeno “e” do VHB (HBeAg), denotando a importância da transmissão vertical (HILLEMANN, 2001).

1.2 VACINA CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B

A magnitude das conseqüências da infecção pelo VHB, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, bem como a eficácia limitada do tratamento medicamentoso fazem da prevenção a melhor estratégia para reduzir a transmissão do vírus, sendo a vacina o melhor instrumento para esta proposição (AGGARWAL &

RANJAN, 2004). Com base no achado de anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB (anti-HBsAg), no plasma de indivíduos curados da infecção por este vírus, foi desenvolvida uma vacina, derivada do plasma, utilizando-se o antígeno de superfície do vírus (HBsAg) de portadores crônicos (HILLEMANN, 2001), sendo a primeira vacina licenciada em 1981.

Em 1986, foi licenciada a primeira vacina recombinante, produzida por biotecnologia, utilizando um sistema de expressão do gene do HBsAg em leveduras, que consiste na inserção, por meio de um plasmídeo, de um segmento de DNA, o qual codifica a proteína “s” do antígeno de superfície do VHB, contendo o determinante antigênico “a”, comum a todos os subtipos do VHB, no *Schacaromyces cereviceae*, que, então, passa a sintetizar e secretar essa proteína no meio de cultura (HILLEMANN, 2001; DERTZBAUGH, 1998).

Inicialmente, apenas grupos de risco eram vacinados, o que não se mostrou eficaz em reduzir a transmissão do VHB. Em 1991, a Organização Mundial de Saúde e outras entidades governamentais reconheceram a necessidade de incluir a vacina contra hepatite B no Programa Ampliado de Imunização (KEATING & NOBLE, 2003). No Brasil, em 1989, teve início o plano de controle da Hepatite B com realização da vacinação na Amazônia Ocidental. Em 1992, foi implantada a vacinação para grupos de alto risco de infecção pelo VHB, em todo o país, com ampliação para menores de cinco anos nos estados de Santa Catarina e Espírito Santo. Em 1996, foi realizada a Campanha Nacional de vacinação contra o VHB em escolares e odontólogos. Em 1997, foi oficializada a implantação da vacinação contra o VHB para menores de um ano, em todo o país, extensivo para menores de quinze anos em áreas de maior prevalência: Amazônia legal, Santa Catarina, Espírito Santo e algumas regiões do Paraná. Em 2001, o programa de vacinação

contra o VHB foi ampliado para menores de vinte anos em todo o país (Livro Comemorativo do Programa Nacional de Imunização – 25 anos – Ministério da Saúde, 1998; Livro Comemorativo do Programa Nacional de Imunização – 30 anos – Ministério da Saúde, 2003).

Vários esquemas já foram validados, mas o mais utilizado e recomendado é o de três doses aplicadas no músculo deltóide em adultos e crianças maiores e no vasto lateral da coxa em recém-nascidos e lactentes, nos tempos zero, um e seis meses. Para a redução da transmissão do VHB, principalmente em áreas com alta endemicidade, a primeira dose deve ser dada ao nascimento e deve haver um intervalo mais longo entre a penúltima e a última dose (BANATWALA & VAN DAMME, 2003).

Tanto a vacina derivada do plasma como a produzida por DNA recombinante demonstraram excelente imunogenicidade e eficácia protetora (POOVORAWAN et al., 2002; KEATING & NOBLE, 2003), com indução de anticorpos neutralizantes para o HBsAg (anti-HBs) em mais de 95% dos indivíduos saudáveis, corretamente vacinados.

Soroproteção nos vacinados com a vacina recombinante ou derivada do plasma é definida como nível de anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L (AGGARWALL & RANJAN, 2004). Em algumas circunstâncias, essa titulação pode não conferir proteção, por exemplo, com a produção de anticorpos reconhecendo outros determinantes antigênicos do HBsAg (d, w, y ou r), infecção com alta carga viral ou com mutantes do VHB, com modificação do determinante “a” (WEST & CALANDRA, 1996; ZUCKERMAN, 2006).

Apesar da eficácia bem documentada, a manutenção dos títulos dos anticorpos anti-HBs sofre declínio com o passar do tempo, mais rápido no primeiro ano após a imunização (WEST & CALANDRA, 1996 ; ZUCKERMAN, 2006).

Faustini et al. (2001) avaliando, em uma população de baixa prevalência para o HBsAg, a persistência de anti-HBs cinco anos após implantação do esquema de vacinação de rotina em recém-nascidos e adolescentes, encontraram títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 10UI/L em 92,9% das crianças e 94,1% dos adolescentes.

Em um coorte de escolares de região de baixa endemicidade para o VHB, vacinados entre oito e dez anos com vacina recombinante contra o VHB (três doses nos tempos zero, um e seis meses), Duval et al. (2005) encontraram, após cinco anos do esquema primário de imunização, níveis de anti-HBs maiores ou iguais a 10 UI/L em 87,4% e 81,6%, dependendo do tipo de vacina recombinante utilizada.

A persistência de anticorpos anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L, após dez anos da vacinação primária, em um seguimento de 605 crianças chinesas, filhas de mães portadoras crônicas do HBsAg e vacinadas ao nascer com três doses de vacina derivada do plasma, isolada ou em associação com gamaglobulina hiperimune para o VHB, foi de 85%. A positividade do HBeAg materno teve relação com valores mais elevados de anticorpos anti-HBs aos dez anos (WU et al., 1999).

De 42 crianças saudáveis, avaliadas aos seis anos de idade e que receberam vacinação completa contra o VHB quando recém nascidas ou lactentes, Seto, West & Virginia (2002), encontraram nível protetor de anti-HBs (maior ou igual a 10UI/L) em um quinto delas e em cerca da metade não houve detecção de anticorpos contra o HBsAg.

Willians et al. (2003) avaliaram, em uma região endêmica para o VHB, a persistência de anticorpos anti-HBs em dois grupos de crianças vacinadas nos primeiros meses de vida: um grupo recebeu vacina recombinante e o outro vacina derivada do plasma. Das crianças que receberam a vacina recombinante, 41% tinham níveis protetores de anti-HBs (maiores ou iguais a 10UI/L), os quais eram de 39% nas crianças vacinadas com vacina derivada do plasma, quando avaliadas aos cinco e nove anos respectivamente.

Ayerbe, Peres-Rivilla e IcouaHB (2001), encontraram níveis de anti-HBs maiores ou iguais a 10UI/L em 85,6% de 462 indivíduos, incluindo menores de 16 anos e maiores de 55 anos de idade, seis anos e meio após a vacinação.

Lin et al. (2003) avaliaram a imunogenicidade da vacina contra o VHB em uma amostra de 1200 escolares de sete anos vacinados ao nascer com três doses de vacina derivada de plasma, em uma região hiperendêmica para o VHB, em Taiwan, encontrando 71,1% de soroproteção (anti-HBs maior ou igual a 10UI/L).

Em 1183 crianças vacinadas quando lactentes com três doses da vacina contra hepatite B, houve um declínio na taxa de soroproteção do anti-HBs de 87,9%, no primeiro ano de vida, para 37,1% aos nove anos (LI et al., 1999). Berlioz-Arthaud, Perolat & Buisson (2003) encontraram 89% de soroproteção contra hepatite B em 593 crianças entre oito e 11 anos que tinham recebido de três a quatro doses da vacina contra hepatite B nos primeiros meses de vida.

Saffar et al. (2004) avaliaram 453 crianças entre dez e 11 anos de idade, vacinadas nos primeiros meses de vida com três doses de vacina recombinante contra hepatite B, sendo a primeira dose nos três primeiros dias de vida. Título de anti-HBs maior

que 10 UI/L foi encontrado em 57,8% das crianças. Em 18,6% o título de anti-HBs era menor que 2 UI/L, indicando, segundo os autores, ausência de proteção.

Petersen et al. (2004) avaliaram os níveis de anti-HBs em crianças de baixo risco para infecção pelo VHB, vacinadas ao nascer com vacina derivada do plasma ou recombinante, divididas em quatro grupos: dois, em que conhecia a resposta ao esquema de vacinação primária e dois, onde essa resposta não tinha sido avaliada. Das que receberam vacina derivada do plasma, 41% daquelas em que não se conhecia a resposta conferida pela vacinação primária e 24% das que se conhecia a resposta, mantiveram títulos protetores (maiores ou iguais a 10UI/L) aos nove e treze anos respectivamente. Nas crianças que inicialmente receberam vacina recombinante, 12,5% daquelas que atingiram títulos protetores após vacinação primária e nenhuma das crianças onde esta resposta era desconhecida tinham títulos de anti-HBs acima ou igual a 10UI/L aos cinco e sete anos respectivamente. Apesar da maior queda nos títulos protetores de anti-HBs nas crianças vacinadas inicialmente com vacina recombinante, a resposta a uma dose de reforço foi melhor, 90%, em comparação com 67% naquelas que receberam, inicialmente, vacina derivada do plasma.

Liu et al. (2000) em um coorte de 762 recém-nascidos vacinados com três doses de 10mg de vacina contra VHB, derivada do plasma, por um período de 12 anos, observaram que houve, nesse período, uma redução no anti-HBs de 94,44% para 51,31% nas crianças nascidas de mães HBsAg negativas e de 84,21% para 52,58% naquelas nascidas de mães HBsAg positivas.

Yuen et al. (1999) acompanharam 318 crianças de três meses a 11 anos imunizadas com vacinas e/ou esquemas diferentes. Encontraram menor soroproteção (60,4%)

no grupo que recebeu duas doses de 5 µg da vacina recombinante, após 12 anos da imunização, do que nos grupos vacinados com três doses da vacina recombinante ou derivada do plasma, sendo a soroproteção nesses grupos (anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L) de 81,4% e 79% respectivamente.

Watson et al. (2001) encontraram níveis de anticorpos anti-HBs maiores ou iguais a 10 UI/L, após 13 anos da vacinação primária com três doses de vacina recombinante, em 83% dos adolescentes e 71,3% dos adultos avaliados.

Boxall et al. (2004) avaliaram a persistência de soroproteção para o VHB (anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L) em adolescentes nascidos de mães portadoras crônicas do VHB, sendo 60% delas negativas para o HBeAg, que receberam esquema completo de vacinação ao nascer. Aos 14,5 anos, no grupo de crianças onde se conhecia a resposta protetora conferida pela vacinação primária (n= 64), níveis de anti-HBs maiores ou iguais a 10UI/L estavam presentes em 50% delas. Nas crianças onde não era conhecida a resposta imune após vacinação primária, quando avaliadas aos 11,7 anos, 46% mostraram títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 10UI/L.

Lu et al. (2004) avaliaram dois grupos de adolescentes vacinados no período neonatal com quatro doses da vacina derivada do plasma: um grupo de 78 adolescentes, filhos de mães portadoras crônicas do VHB e positivas para o HBeAg e outro de 113 indivíduos saudáveis. No primeiro grupo, 29,9% tinham, aos 15 anos, títulos de anti-HBs menores que 10 UI/L comparado com 62,4% do outro grupo.

McMahon et al. (2005) observaram que 15 anos após a primeira dose da vacina contra hepatite B, 84% dos indivíduos acompanhados tinham títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 2 UI/L e menores que 10 UI/L. O nível de anti-HBs no coorte

diminuiu de uma média geométrica dos títulos de 822 UI/L depois da vacinação para 27 UI/L aos 15 anos.

O Quadro 1 mostra o resumo dos trabalhos citados acima.

PAÍS	VACINA / ESQUEMA	Nº DE INDIVÍDUOS	TEMPO APÓS VACINAÇÃO (ANOS)	% ANTI-HBS < 10UI/L	REFERÊNCIA
Canadá	R (0, 1, 6m) EB	292	5	12,6	Duval et al., 2005
	R (0, 1, 6m) Rb	268		18,4	
Itália – crianças	R (2/3, 4/5, 11/12m)	297	5	7,1	Faustini et al., 2001
Itália – adolescentes	R (0, 1, 6m)	447	5	5,9	
Samoa americana	R (0, 1, 6m)	70	5	59	Willians et al., 2003
	P (0, 1, 6m)	41	9	61	
Alasca (não esquimós)	R (0, 1, 6m)	208	5,1	88	Petersen et al., 2004
Alasca (não esquimós) – filhos de mães HBsAg+	P (0, 1,6m)	16	12,1	69	
Havaí	R (0, 1, 6m)	42	6	80	Seto, West & Virginia, 2002
	R (0, 2, 4m)				
	R (0, 2, 6m)				
Espanha – crianças e adultos	R (0, 1,6m)	462	6,5	15,2	Ayerbe, Peres-Rivilla & Icouahb, 2001
Taiwan	P (0, 1, 2, 12m)	1200	7	21,9	Lin et al., 2003
Nova Caledônia	R (0, 1, 6m)	527	8-11	11	Berlioz-Arthaud, Perolat & Buisson, 2003
	P (0, 1, 2, 12m)				
China	P (0, 1, 6m)	1183	9	62,9	Li et al., 1999
Irã	R (0, 1,5, 9m)	453	10	42,2	Saffar & Rezai, 2004
Hong Kong	R (0, 1m)	105	12	39,6	Yuen et al., 1999
	R (0, 1, 6m)	106		18,65	
	P (0, 1, 6m)	107		21	
China	P (0, 1, 6m)	688	12	48,69	Liu et al., 2000
		74 (mães HbsAg+)		44,5	
Estados Unidos	R (0, 1, 8m)	18	13	11	Watson et al., 2001
Reino Unido	3 doses (sem referência da vacina utilizada)	64	15	50	Boxall et al., 2004
Alasca	P (0, 1, 6)	1578	15	34	McMahon et al., 2005
Taiwan	P (0, 1, 2, 12m) + HGB 1as 24h	78	15	29,9	Lu et al., 2004
	P (0, 1, 2, 12m)	113		62,4	

QUADRO 1 – PERSISTÊNCIA DE ANTI-HBS APÓS VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B EM DIFERENTES AMOSTRAS DE CRIANÇAS AVALIADAS EM DIFERENTES TEMPOS APÓS A VACINAÇÃO.

R – VACINA RECOMBINANTE CONTRA O VHB.

P – VACINA DERIVADA DO PLASMA CONTRA O VHB.

HGB – GAMAGLOBULINA HIPERIMUNE CONTRA O VHB.

Verifica-se na literatura que há queda nos títulos de anti-HBs, maior no primeiro ano após a vacinação, com grandes variações na frequência dos títulos acima de 10 UI/L.

1.3 FATORES QUE PODEM INTERFERIR COM A RESPOSTA A VACINA CONTRA O VHB

Vários fatores podem influenciar negativamente na resposta à vacina contra o VHB. Há fatores relacionados à vacinação, como o esquema utilizado e o local da aplicação e há fatores relacionados ao hospedeiro, como idade, sexo, índice de massa corpórea, tabagismo, peso ao nascer, fatores genéticos e co-morbidades.

Menor taxa de proteção após esquema vacinal completo tem sido encontrada em obesos, sexo masculino, maiores de 40 anos, prematuros ou recém-nascidos com menos de 2 kg ao nascer, fumantes, imunossuprimidos por várias causas (HIV, insuficiência renal crônica, principalmente pacientes em esquema de hemodiálise, pacientes com doenças malignas em quimioterapia) e em pacientes com hepatite C crônica (KEATING & NOBLE, 2003; AYERBE, PEREZ-RIVILLA & ICOUAHB group, 2001; FAUSTINII et al., 2001; AGGARWAL & RANJAN, 2004).

Cerca de dois e meio a cinco por cento dos indivíduos saudáveis, vacinados corretamente, falham em responder ao esquema primário de vacinação e a doses adicionais, não obtendo níveis detectáveis de anti-HBs. Falha na resposta à vacina tem sido associada a alguns tipos de HLA de classe II (DBR10301, DRB10701 e DQB10201), deficiência de C4 por deleção ou mutações inativadoras no gene C4A (HÖHLER et al., 2002; GODKIN, 2005), alterações na ativação de células T com

menor produção de citocinas Th1 e Th2 (JAFARZADEH & SHOKRI, 2003; GONÇALVES et al., 2004). A vacina recombinante contra hepatite B induz resposta Th1 e Th2 e as duas são importantes nos mecanismos de proteção (JAFARZADEH & SHOKRI, 2003). Alguns indivíduos com níveis indetectáveis de anti-HBs, após esquema de vacinação, passam, posteriormente a dose adicional da vacina contra o VHB, a ter esses títulos detectáveis, mostrando que o seu sistema imunitário foi estimulado. Uma hipótese para esse fato seria que esses indivíduos, aparentemente não respondedores, poderiam ter desenvolvido, após vacinação primária, uma resposta celular, com uma resposta humoral fraca, embora havendo instrução das células B, com produção de anticorpos, mas em níveis não detectáveis, os quais aumentariam com a dose de reforço da vacina (EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY, 2000).

Fatores ambientais, agindo após a vacinação, poderiam influenciar na resposta protetora pós-vacina, a qual depende de fenômenos de manutenção da memória imunológica, influenciáveis a cada momento pelo estado do sistema imunitário do hospedeiro.

1.4 DESENVOLVIMENTO DA MEMÓRIA IMUNOLÓGICA APÓS A VACINAÇÃO COM A VACINA CONTRA O VHB

Ao receber a vacina contra o VHB, o organismo monta uma resposta humoral e celular. O antígeno é capturado por uma célula apresentadora de antígeno, como a célula dendrítica, a qual é ativada. Isto induz sua migração para os tecidos linfóides e sua maturação, se tornando altamente efetiva em apresentar antígenos aos linfócitos T circulantes que chegam aos tecidos linfóides secundários através das

vênulas endoteliais altas. Peptídeos virais podem ser apresentados complexados tanto com moléculas MHC de classe I como as de classe II. O receptor da célula T CD8⁺ ao reconhecer o antígeno específico apresentado pela célula dendrítica através da MHC de classe I é ativada a se proliferar e se diferenciar em células efetoras citotóxicas, que secretam enzimas com função de destruir células infectadas (granzinas e perforinas) e moléculas indutoras de apoptose, como LFs, além de citocinas, IFN- γ e TNF- α , que bloqueiam a proliferação viral. Os linfócitos T CD8⁺ migram para os tecidos não linfóides. Após a fase de proliferação, a população de células T CD8⁺ entra em uma fase de contração, onde mais de 95% delas morrem por apoptose, restando uma população de memória, que se mantém por proliferação homeostática, independente do antígeno. Estudos têm demonstrado que a IL-7 e a expressão de receptores para esta IL provêm sinais importantes para a sobrevivência dessas células, provavelmente, por manter a expressão de moléculas anti-apoptóticas, como a Bcl2. A IL-15 seria importante na proliferação celular (GOURLEY et al, 2004).

Da mesma forma que as células T CD8⁺, as células T CD4⁺ são ativadas ao reconhecerem o antígeno específico complexado à molécula MHC II. São ativadas, entrando em uma fase de proliferação e diferenciação em células Th1 e Th2, que diferem quanto às citocinas que irão produzir, assim como suas ações efetoras. As células Th1 ativam macrófagos, exercem proteção contra patógenos intracelulares e clareamento viral, sendo as principais moléculas efetoras: IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , LCD40 e LFs. As células T CD4 Th2 produzem citocinas que ativam células B, como IL-4, IL-5, IL-6 e LCD40, promovendo a resposta de anticorpos de alta afinidade e proteção contra infecção extracelular. A população de memória

apresenta alta expressão de moléculas anti-apoptóticas, como Bcl2 e Bcl1, mantidas provavelmente pela IL-7 (GOURLEY et al, 2004).

O linfócito B reconhece o antígeno fora do tecido linfóide, através da imunoglobulina de superfície que funciona como receptor de antígeno. Com este reconhecimento, inicia a ativação do linfócito B, que também internaliza o antígeno e após processá-lo, o apresenta complexado à molécula do MHC II. Ela, então, migra para o tecido linfóide secundário, atingindo-o através da vênula endotelial alta, entrando na mesma zona do linfócito T. Isto facilita o contato com a célula T CD4+ Th2, que faz o reconhecimento ligado do antígeno. Deste contato, origina-se o foco primário, próximo à borda de separação entre as zonas de células T e B. A célula T ativada, ao reconhecer o antígeno apresentado pelo linfócito B, aumenta a expressão de moléculas co-estimulatórias, como LCD40 e secreta citocinas, como as IL- 4, IL- 5 e IL-6, que juntas ativam a proliferação e diferenciação das células B em células plasmáticas de vida curta. Este foco primário involui, mas uma parte da população de células B vai, junta com a células T para a zona de célula B, no folículo linfóide primário, formando o centro germinativo, onde ocorre a hipermutação somática, maturação e seleção de afinidade e o rearranjo gênico, levando a mudança de isotipo e resultando em células B de memória de alta afinidade e células plasmáticas de vida longa ou talvez, precursores dessas células plasmáticas, que se dirigem para a medula óssea. Aiolos, um membro da família Ikaros, de reguladores nucleares, parecem ter um papel importante na geração de células plasmáticas de vida longa. A manutenção dessas células B de memória e células plasmáticas parece envolver vários mecanismos. O mais importante é a re-exposição ao antígeno ou sua persistência, como nas infecções latentes ou crônicas, o que é demonstrado em estudos epidemiológicos, pelo fato de que a imunidade protetora é

mantida por períodos mais longos em pessoas vivendo em áreas onde a doença é endêmica. Apesar da importância deste mecanismo, mesmo na ausência do antígeno a memória imunológica se mantém. Uma explicação seria a persistência de células plasmáticas de vida longa, que encontraria na medula óssea um nicho adequado, com manutenção de sinais extrínsecos para a sobrevivência das células plasmáticas. Talvez Aiolos tenham alguma participação, modulando genes envolvidos na sobrevivência dessas células. Apesar do meio propício na medula óssea, o espaço finito e a competição por novas células plasmáticas leva o pool dessas células a diminuir com o passar do tempo. Um outro mecanismo, independente do antígeno e do receptor de célula B, seria a ativação policlonal, que incluiria a ativação parácrina por células T CD4+ não específicas ou a ativação por sinais inatos como LPS e CpG DNA.(GOURLEY et al., 2004)

Portanto, a manutenção da memória imunológica é um processo dinâmico, envolvendo vários mecanismos.

1. 5 INFECÇÃO COM NEMATÓIDES E RESPOSTA A VACINAS

Helminthíases, intestinais ou viscerais, têm sido apontadas como fatores que interferem com a resposta imune a várias vacinas, como tem sido demonstrado em modelos experimentais e em observações em crianças infectadas com diferentes helmintos.

Em ratos infectados com *Fasciola hepatica* há quase completa abolição da resposta Th1 à toxina pertussis ou à bactéria *Bordetella pertussis* (BRADY et al., 1999).

Sabin et al. (1996) estudaram a resposta imune específica para o toxóide tetânico (TT) em crianças e adultos infectados com *Schistosoma mansoni*. A quantidade de IFN- γ (resposta Th1) produzida pelas células mononucleares do sangue periférico após estímulo com TT guarda relação inversa com o grau de infestação parasitária, sendo quase nula naqueles indivíduos altamente infestados. Nesses, a resposta predominante foi Th2, com maior produção de IL-5.

Elias et al. (2001) avaliaram a resposta do PPD “in vivo” e “in vitro” (células do sangue periférico) em 60 escolares da Etiópia portadores de helmintíases intestinais, que foram separados aleatoriamente em dois grupos: um que recebeu tratamento com albendazol e o outro placebo. Dez escolares persistentemente sem helmintos nas fezes, PPD reatores, foram incluídos no estudo como controles. A resposta ao PPD antes e após vacinação com o BCG foi menor no grupo com helmintíase. O tratamento das helmintíases resultou em aumento significativo da resposta proliferativa e na secreção de IFN- γ pelas células mononucleares do sangue periférico quando estimuladas com PPD.

Malhotra et al. (1999) mostraram que crianças nascidas de mães com *Wuchereria bancrofti* ou *Schistosoma hematobium* apresentaram resposta “in vitro” ao BCG diferente das crianças nascidas de mães sem essas helmintíases, produzindo menos interferon - gama (IFN- γ). O estudo prospectivo entre dez e 14 anos após a vacinação com BCG mostrou que a resposta imune, através do INF- γ , foi cerca de 26 vezes maior nas crianças filhas de mães sem helmintíase, ou seja, que não foram sensibilizadas no útero com antígenos de helmintos. Esses dados demonstram que a sensibilização com antígenos de helmintos no útero é também capaz de persistir após o nascimento e poderia induzir desvio da resposta à vacinas que são aplicadas logo ao nascimento.

Comparando a resposta imunitária “in vitro” induzida por uma segunda vacinação BCG em sete crianças com e em sete crianças sem parasitose intestinal, em uma escola em Juiz de Fora, Brasil, Ferreira et al. (2002), observaram que a produção de IFN- γ (resposta Th1), 30 dias após a vacinação, estava significativamente aumentada em ambos os grupos, mas somente as crianças não infectadas mantiveram títulos crescentes de IFN- γ quando avaliadas, noventa dias após a vacinação BCG. Além disso, o nível de IL-10 após estímulo com PPD (resposta Th2) estava marcadamente elevado no grupo com helmintíase. Os autores sugerem que a indução de resposta Th2 pelos parasitas intestinais pode interferir na resposta Th1 induzida pela vacinação BCG.

Em crianças parasitadas com *Ascaris lumbricoides*, houve redução na resposta imunitária à subunidade B da toxina colérica após vacinação contra cólera (CVD 103 HgR). Nas crianças tratadas com albendazol, mas não nas que receberam placebo, houve produção significativa de IFN- γ , demonstrando que a helmintíase interfere com a resposta Th1 que é normalmente estimulada pelos antígenos da vacina (COOPER et al., 2001).

Nookala et al. (2004) avaliaram a resposta proliferativa de células mononucleares de sangue periférico ao toxóide tetânico antes e após vacinação anti-tetânica, em indivíduos assintomáticos microfilarêmicos, pacientes com obstrução linfática crônica e indivíduos saudáveis de área endêmica. A resposta proliferativa foi significativamente menor no grupo com microfiliariemia do que nos outros dois grupos, antes e após vacinação. Nos indivíduos saudáveis o estímulo com TT elevou a secreção de INF- γ (resposta Th1) em 400% seis meses após vacinação anti-tetânica, enquanto no grupo com microfiliariemia a IL-10 (resposta Th2) foi a citocina predominante.

Percebe-se que a presença dos helmintos pode modular o sistema imune inibindo, em parte, a resposta Th1 e desta forma, interferido com a resposta imune a patógenos intracelulares.

A resposta imune do hospedeiro aos helmintos no trato gastrointestinal é bem definida, sendo geralmente distinta para os antígenos presentes nos diferentes estágios do ciclo de vida do parasito. Resposta ao parasito que vive no trato gastrointestinal é tipicamente Th2 e é caracterizada por eosinofilia periférica e da mucosa, mastocitose da lâmina própria, hiperplasia das células calciformes e produção de IgE, IgG1 e IgA. Um dos efeitos desta resposta é o estímulo da musculatura lisa do trato gastrointestinal, aumento da motilidade, alteração na secreção de muco e de fluidos pelo epitélio intestinal levando a diarreia, o que muitas vezes resulta na expulsão do parasita. Quando isso não ocorre, ou quando o parasita não fica restrito ao trato gastrointestinal, migrando para outros tecidos, ele induz uma modulação do sistema imunitário do hospedeiro, na tentativa de evadir-se dos mecanismos de defesa montados pelo hospedeiro e ao mesmo tempo diminuir, por ação anti-inflamatória, a lesão tecidual que ele próprio, ou os mecanismos de defesa provocaram, mantendo uma certa harmonia, que o permita preservar seu habitat e ciclo de vida. Para isso, os parasitas utilizam células imunomoduladoras, que agem bloqueando a apresentação de antígenos pelo MHC de classe II, modulam as células apresentadoras de antígenos, que passam a ter um fenótipo inibidor, produzem proteínas semelhantes à citocinas que podem interagir com receptores de citocinas do hospedeiro e inibidores de mecanismos efetores do hospedeiro, como inibidores da ativação do complemento, enzimas anti-oxidantes e inibidores de proteases (MAIZELS & YAZDANBAKHS, 2003; MULCAHY et al., 2004).

Informações mais detalhadas sobre a resposta imunitária aos nematóides têm sido obtidas do estudo de modelos experimentais em roedores (MAIZELS et al., 2004; HAYES, BANCROFT & GRENCIS, 2004). Nesses modelos demonstra-se que a resposta protetora é Th2, embora os mecanismos efetadores possam variar de espécie para espécie. Essa resposta Th2, em algumas infecções helmínticas é tão potente, que a resposta imunitária a outros antígenos não-relacionados aos nematóides se altera, desviando-se para o braço Th2. (MULCAHY et al., 2004; MAIZELS et al., 2004). Há demonstrações de associação de infecções helmínticas com formas multibacilares da hanseníase, formas progressivas de tuberculose, com estafilococcias em crianças e em portadores de abscessos piogênicos de várias naturezas (DINIZ et al., 2001; LAMBERTUCCI et al., 2001; TRISTÃO-SÁ et al., 2002; MOREIRA-SILVA et al., 2000; MOREIRA-SILVA et al., 2002).

Em modelos experimentais e em humanos infectados com nematóides, demonstra-se que há aumento na indução de células T reguladoras, com efeito supressor, tanto CD4+CD25+ como CD8+, as quais equilibram a resposta ao parasito, podendo inibir a resposta Th1 por ação da IL-10 (MAIZELS et al., 2004)

1.6 INFECÇÕES POR NEMATÓIDES E VACINA CONTRA O VHB

Em relação à resposta à vacina contra hepatite B em portadores de helmintíases, existem poucas observações.

Ghaffar et al. (1990) avaliaram os títulos de anti-HBs em 41 crianças com esquistossomose e 39 controles, três e nove meses após vacinação contra hepatite B, com vacina recombinante. Aos nove meses, o nível de anti-HBs foi maior no

grupo controle, sem esquistossomose. Não houve relação entre os títulos de anti-HBs e o número de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes.

Bassily et al. (1997) não observaram diferença significativa nos títulos de anti-HBs em crianças de mães infectadas com *Schistosoma mansoni* em relação aos controles, não havendo, pelo estudo, nenhum efeito aparente da infecção materna pelo *Schistosoma mansoni* na resposta imune dos recém-nascidos à vacinação contra o VHB.

1.7 RESUMOS DAS JUSTIFICATIVAS PARA A AVALIAÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTI-HBS EM ESCOLARES DE VITÓRIA, COM OU SEM HELMINTOS INTESTINAIS OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*

Há, portanto, evidências de que as infecções helmínticas reduzem a resposta TH1 a algumas vacinas e existem poucas informações quanto a possíveis alterações da resposta imunológica à vacina contra o VHB associada a infecções helmínticas. Embora as infecções helmínticas tenham sua prevalência em crianças após o primeiro ano de vida, quando já foram vacinadas contra o VHB, a presença do helminto, induzindo imunomodulação, poderia interferir com as manifestações da memória imunológica, indispensável para a manutenção da proteção induzida pela vacina. Admite-se inclusive que uma memória duradoura é mantida após a vacinação por sucessivos contactos com os epitópos do antígeno da vacina, devido ao contacto com o patógeno ou com outros patógenos com antígenos semelhantes (GOURLEY et al., 2004).

Como no Estado do Espírito Santo a vacinação rotineira de recém-nascidos vem sendo feita há 13 anos e não existe nenhuma investigação publicada e relacionada nas fontes de referência consultadas (PUBMED) sobre os títulos de anticorpos protetores nas crianças vacinadas, o que seria importante se conhecer, tendo em vista que nas áreas de baixa prevalência para o HBsAg, como o município de Vitória, onde ficam localizadas as escolas que participaram do trabalho, a principal via de propagação do VHB é o contato sexual, sendo, portanto, necessário que na faixa etária de adolescente e adulto jovem esta proteção perdure e, não existindo, também, informação sobre o possível impacto de helmintíases sobre os títulos desses anticorpos após a vacinação, planejamos avaliar os níveis de anti-HBs em escolares de sete anos de idade, vacinados ao nascer, portadores ou não de nematóides intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara*.

2 OBJETIVOS

Avaliar os títulos de anti-HBs no soro em uma amostra de escolares da 1ª série do ensino fundamental, matriculados em oito escolas de bairros onde vivem população de baixa renda, no município de Vitória.

Avaliar a prevalência de helmintos intestinais e de anticorpos anti-*Toxocara* na mesma amostra e verificar se o parasitismo com helmintos pode estar correlacionado com variações nos títulos do anti-HBs.

Pesquisar os anticorpos anti-HBc totais para verificar a exposição ao vírus da hepatite B nas crianças da amostra na qual se avaliou o anti-HBs.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

A amostra utilizada foi parte de outra, do projeto "Estudo de Prevalência e Incidência de Reação Positiva para *Toxocara* em Escolares de Baixa Renda Matriculados na Primeira Série do Ensino Fundamental Público no Município de Vitória-ES", desenvolvido pela Dra. Roberta Paranhos Fragoso, mestranda do programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas do Centro Biomédico.

O programa de Saúde Escolar da Secretaria Municipal de Vitória realiza, anualmente, em todas as crianças que ingressam na primeira série do ensino fundamental a coleta de sangue para hemograma e de fezes para exame parasitológico; além de triagem auditiva e oftalmológica. Em 2003, foram selecionadas, aleatoriamente, oito escolas da rede municipal de Vitória (E.M.E.F. Maria Estella Novaes, E.M.E.F. José Áureo Monjardim, E.M.E.F. Padre Anchieta, E.M.E.F. Tancredo Neves, E.M.E.F. Suzete Cuendet, E.M.E.F. Orlandina de Almeida Lucas, E.M.E.F. Marieta Escobar e E.M.E.F. Isaura Marques), localizadas em áreas de baixa renda (regiões de Maruípe, São Pedro, Santo Antônio e Bento Ferreira) para realização desse estudo (fig. 1).



ESCOLA	REGIÃO	ESCOLA	REGIÃO
Maria Estela Novaes	Santo Antonio (1)	Suzet Cuendet	Maruípe (5)
José Áureo Monjardim	Bento Ferreira (2)	Orlandina D'Almeida Lucas	Maruípe (6)
Padre Anchieta	Bento Ferreira (4)	Marieta Escobar	Maruípe (7)
Tancredo de Almeida Neves	São Pedro (3)	Isaura Marques da Silva	Maruípe (8)

FIGURA 1 – MAPA DAS REGIÕES ADMINISTRATIVAS DE VITÓRIA COM A LOCALIZAÇÃO DAS ESCOLAS SELECIONADAS.

Fonte: Prefeitura Municipal de Vitória, 2006.

A direção das escolas foi informada sobre os dois projetos tendo sido solicitada uma comunicação aos pais para que comparecessem no dia agendado para a coleta de sangue de seus filhos, munidos dos respectivos cartões de vacinação.

No dia marcado para a coleta de sangue e recebimento das amostras fecais pelo projeto de Saúde Escolar, os pais ou responsáveis receberam explicações sobre os projetos e foram informados sobre o termo de consentimento (ANEXO A), tendo sido

tomada a assinatura daqueles que aceitaram participar dos projetos. Foram tomadas informações sócio-demográficas sobre cada criança com os pais ou responsáveis.

Dos 396 escolares que compareceram para a coleta de sangue, 211 trouxeram amostras de fezes para exame parasitológico e, nas informações contidas nos seus questionários, nove crianças tinham registrado em seus cartões de vacinação apenas duas doses da vacina contra o VHB, duas não tomaram a vacina contra o VHB, em quatro havia a informação de perda do cartão e uma criança era portadora do vírus HIV. Os responsáveis por todas as crianças sem vacinação completa ou sem cartão de vacinação foram orientados a procurar o Posto de Saúde da sua região para regularizarem a situação. Portanto, dezesseis crianças não preencheram os critérios de inclusão, sendo excluídas.

Das 195 crianças que tinham as informações completas sobre vacinação ou não foram excluídas por outros motivos, 100 tiveram exame parasitológico de fezes positivo para um helminto intestinal e/ou sorologia positiva para *Toxocara*.

3.2 COLETA DE INFORMAÇÕES SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Para coleta das informações foi utilizado um questionário (ANEXO B), comum aos dois projetos, no qual foram anotados dados sobre peso ao nascimento, história patológica pregressa ou atual de hepatite viral, alergia, doença crônica (HIV, nefropatia crônica, hepatopatia crônica, neoplasia), tratamento imunossupressor, história familiar de hepatite e número de doses da vacina contra o VHB, com as datas em que foram aplicadas. Crianças com peso de nascimento menor que 2500g,

portadora de uma das doenças crônicas citadas, em tratamento imunossupressor e com registro no cartão de vacinação de menos de três doses da vacina contra hepatite B foram excluídas da amostra.

À época da vacinação desses escolares a vacina utilizada foi vacina recombinante contra o VHB dos laboratórios Glaxo Smith Kline, LG Chemical e Green Cross Korea (informações obtidas junto à Secretaria Estadual de Saúde).

Os responsáveis que não puderam esperar para o preenchimento do questionário e/ou não trouxeram o cartão de vacinação foram contactados posteriormente através de visita domiciliar, reuniões nas escolas ou agendamento para comparecerem no ambulatório de gastropediatria do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), onde a autora trabalha.

Em todas as crianças foi realizada uma avaliação nutricional subjetiva global, considerando-se o tônus muscular, tecido celular subcutâneo, fâneros e história de perda de peso recente, apetite e presença de diarreia crônica.

3.3 EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

As fezes, acondicionadas em vasilhames próprios para este fim, previamente entregue aos pais, foram recebidas, etiquetadas com o nome do aluno e enviadas para o Laboratório Central da Prefeitura de Vitória para realização de exame parasitológico. Em cada caso, o exame parasitológico foi realizado pelo método de sedimentação (método de Hoffmann).

3.4 REAÇÃO SOROLÓGICA PARA PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-*Toxocara*

Os soros para realização dos testes sorológicos para *Toxocara* foram obtidos da alíquota da amostra do sangue utilizado para o hemograma, armazenado em freezer a 20° C negativos.

Foi utilizado um kit comercial, *Toxocara* IgG CELISA (Cellabs, Austrália), que emprega antígeno de secreção e excreção (TES) de larva do segundo estágio do *Toxocara canis*. Foi considerado positivo o teste com densidade óptica (DO) superior a 0,500, conforme recomendações do fabricante.

3.5 AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTI-HBS

A avaliação dos anticorpos anti-HBs foi feita nas amostras de soro armazenadas a -20° C, utilizando kits comerciais IMMULITE 2000 Anti-HBs da DPC – Diagnostic Products Corporation – USA. Os casos com títulos inferiores a 2 mUI/mL, limite de detecção do kit, foram reavaliados com o kit comercial Axsyn AUSAB – Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., divisão diagnósticos, para confirmação dos resultados.

O kit IMMULIT é um imunoenensaio em dois passos, em fase sólida quimioluminescente. O kit Axsym AUSAB – Abbott é um imunoenensaio enzimático de micropartículas.

3.6 AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTI-HBc

Foi utilizado o kit Axsyn System Core (ABBOTT Laboratórios do Brasil Ltda. – divisão diagnóstico), que consiste em um imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA) para determinação qualitativa do anticorpo contra o antígeno core da hepatite B (anti-HBc).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Os dados obtidos foram lançados em planilha EXCEL e foram analisados com auxílio do programa SPSS para Windows versão 9.0. Todas as estatísticas foram calculadas com os respectivos intervalos de confiança a 95%. Para comparação de títulos de anti-HBs entre os portadores ou não de parasitoses foi utilizado o cálculo da razão de chances (*Odds ratio*) considerando a presença ou ausência de parasitoses e títulos acima ou abaixo de 10 UI/L. A comparação foi complementada pela separação dos valores dos títulos de anti-HBs em quartís e comparação da presença ou ausência de parasitas entre o primeiro e o quarto quartis. Também foram tomadas e comparadas as médias geométricas dos títulos de anti-HBs nos grupos com ou sem parasitas. Como alguns títulos do anti-HBs têm valor zero, para o cálculo da média geométrica dos títulos os valores zero foram considerados igual a um, como tem sido utilizado por alguns autores (AYERBE, PÉRES-RIVILLA & ICOVAHB, 2001). Foram considerados significativos os valores de p menores que 0,05, considerando os testes como bicaudais.

4 RESULTADOS

Das 195 crianças avaliadas, 103 (52,8%) eram do sexo masculino e 92 (47,2%) do sexo feminino (GRÁFICO 1). A média de idade foi de 7,27 anos, variando de seis a dez anos, com mediana de sete anos. Não houve diferença significativa da idade em relação ao sexo (GRÁFICO 2).

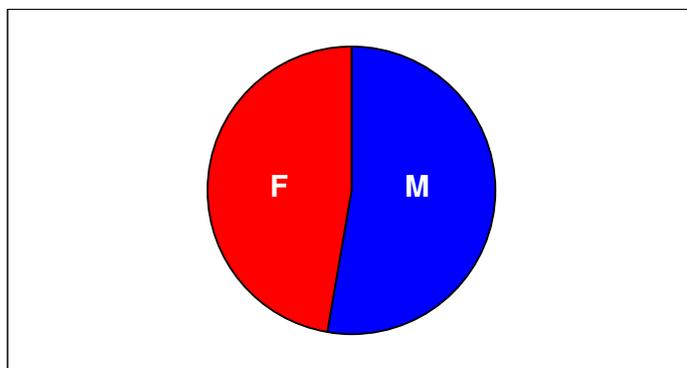


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DOS 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS E A PRESENÇA DE HELMINTÍASES.

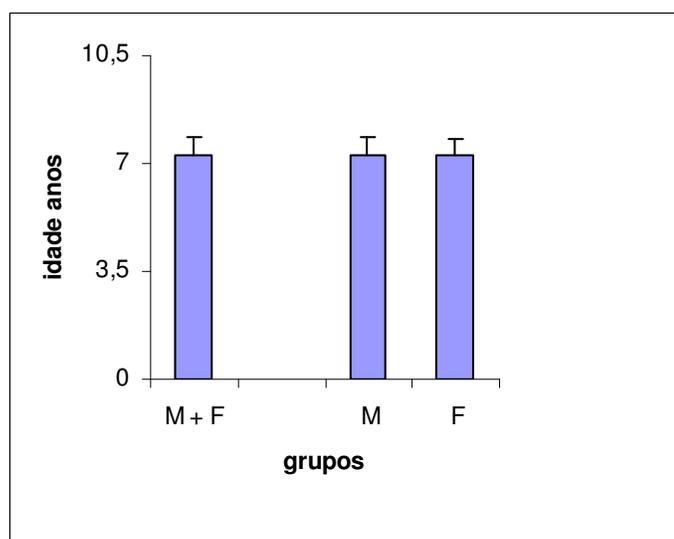


GRÁFICO 2 – IDADE DOS 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS E A PRESENÇA DE HELMINTÍASES.

O exame parasitológico de fezes foi positivo para algum tipo de helminto intestinal em 40 (20,5%) escolares, sendo 19 (18,4%) do sexo masculino e 21 (22,8%) do sexo feminino (TABELA1 e GRÁFICO 3), sem diferença significativa entre os sexos ($p=0,564$). *Ascaris lumbricoides* foi o parasito mais freqüente (GRÁFICO 4).

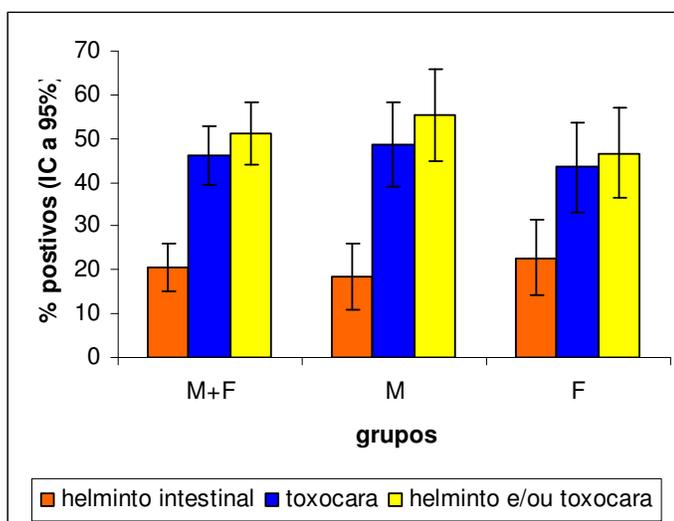


GRÁFICO 3 – POSITIVIDADE PARA HELMINTO INTESTINAL, SOROLOGIA PARA *Toxocara* OU AMBOS EM 195 ESCOLARES DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, NAS QUAIS SE AVALIOU O TÍTULO DE ANTI-HBS CIRCULANTE.

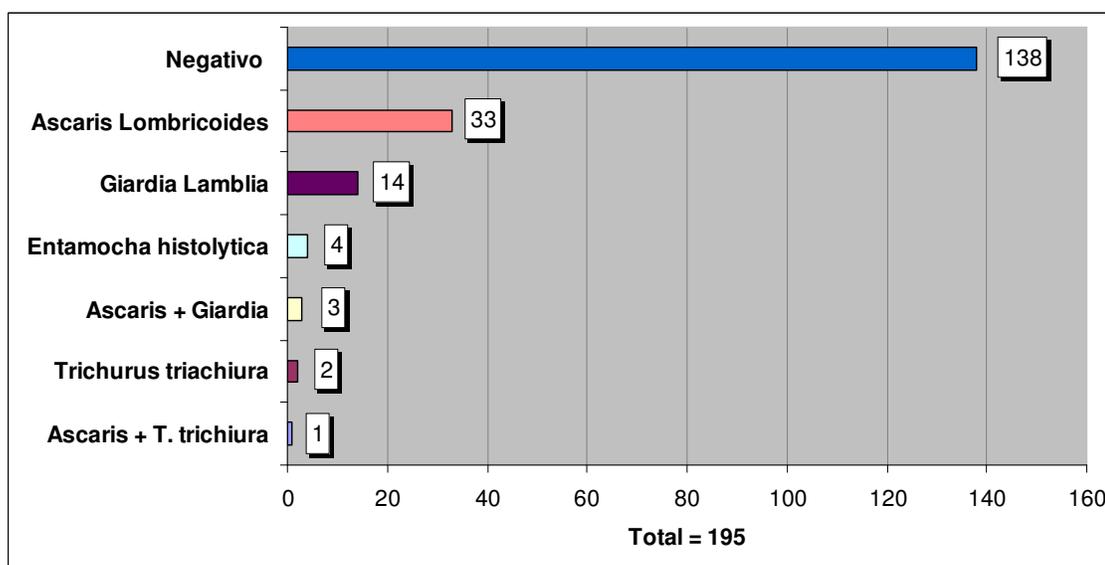


GRÁFICO 4 – RESULTADOS DOS EXAMES PARASITOLÓGICOS DE FEZES DOS 195 ESCOLARES DA 1ª SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Das 195 crianças, 90 (46,15%) apresentaram sorologia positiva para *Toxocara* (DO maior que 0,500), sem diferença significativa em relação ao sexo (TABELA1 e GRÁFICO 3).

Considerando a presença de helmintos intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara*, 100 (51,3%) dos 195 escolares apresentaram resultado positivo para ambos ou para um deles, também sem diferença significativa em relação ao sexo ($p=0,292$; TABELA 1 e GRÁFICO 3).

TABELA 1 - FREQUÊNCIA DE HELMINTOS INTESTINAIS, SOROLOGIA PARA *Toxocara* E DE HELMINTOS INTESTINAIS E/OU SOROLOGIA PARA *Toxocara*, DISTRIBUÍDA POR SEXO, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Grupos	Helmintos Intestinais					Sorologia para <i>Toxocara</i> ^a					Helmintos ^b				
	Positivo		Negativo		p	Positivo		Negativo		p	Positivo		Negativo		p
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
M	19	18,1	8	81,6		50	48,5	53	51,4		57	55,3	46	44,6	
F	21	22,8	71	77,2	0,564	40	43,5	52	56,5	0,565	43	46,7	49	53,3	0,292
M + F	40	20,5	155	79,5		90	46,2	105	53,8		100	51,3	95	48,7	

a Positivo – sorologia com DO > 0,500

b Helmintos intestinais e/ou sorologia para *Toxocara*

O valor da hemoglobina e o número absoluto de linfócitos circulantes, utilizados como indicadores indiretos do estado nutricional das crianças, estão resumidos nas tabelas dois e três. A hemoglobina variou de 10,10 a 14,10 g/dl, com média de 12,07g/dl (DP=0,75) e mediana de 12,1g/dl. O número de linfócitos variou de 1120 a 4100/mm³ com mediana de 2415. Para as duas variáveis não houve diferença em relação ao sexo ou a presença de infecção helmíntica.

TABELA 2 - VALORES DA HEMOGLOBINA, DE ACORDO COM O SEXO E A PRESENÇA DE INFECÇÃO COM HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 119 ESCOLARES DO PRIMEIRO ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL MATRICULADOS EM ESCOLAS PÚBLICAS DE BAIROS PERIFÉRICOS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Variáveis	Hemoglobina (g/dL)		p
	Média ± DP	Mediana	
Helmintos^a			
Positivo (N=59)	11,95 ± 0,74	12,00	0,097
Negativo (N=60)	12,18 ± 0,75	12,25	
Total (N=119)	12,07 ± 0,75	12,10	
Sexo			
Masculino (N=63)	11,98 ± 0,78	12,00	0,188
Feminino (N=56)	12,17 ± 0,71	12,20	

^a Presença de helminto intestinal e/ou reação sorológica positiva para *Toxocara*.
DP – Desvio Padrão.

TABELA 3 – NÚMERO DE LINFÓCITOS CIRCULANTES DE ACORDO COM O SEXO E A PRESENÇA DE INFECÇÃO COM HELMINTOS INTESTINAIS E/OU SOROLOGIA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 118 ESCOLARES DO PRIMEIRO ANO DO ENSINO FUNDAMENTAL MATRICULADOS EM ESCOLAS PÚBLICAS DE BAIROS PERIFÉRICOS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Variáveis	Linfócitos (Cel/mm ³)		p
	Média ± DP	Mediana	
Helmintos^a			
Positivo (N=59)	2625,08 ± 667,01	2440,00	0,934
Negativo (N=59)	2522,88 ± 608,46	2400,00	
Sexo			
Masculino (N=63)	2528,57 ± 640,08	2500,00	0,985
Feminino (N=55)	2518,72 ± 636,44	2400,00	
Total (N=118)	2523,98 ± 635,67	2415,00	

^a Presença de helminto intestinal e/ou reação sorológica positiva para *Toxocara*.
DP – Desvio Padrão.

A média geométrica dos títulos de anti-HBs, foi de 22,91 UI/L (média aritmética 150,97; DP=345,34), com mediana de 31,30 UI/L (calculada considerando-se os valores 0 igual a 1,00). Sessenta e seis crianças (33,84%) apresentaram títulos abaixo de 10 UI/L, sendo em 41 menor que 2 UI/L (TABELA 4). Considerando apenas os valores do anti-HBs maiores do que 2 UI/L (limite do teste, que fornece resultados 0 para valores inferiores), a média geométrica dos títulos foi de 53,59 UI/L (média de 189,69 e DP de 378,86), com mediana de 48,00 UI/L.

Não houve diferenças na distribuição dos valores dos títulos do anti-HBs em relação ao sexo (TABELA 4).

TABELA 4 - VALORES DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS, DISTRIBUÍDOS POR SEXO, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Grupos	Título do anti-HBs (UI/L)				p
	Média ± DP	Mediana	MG ^a		
Todos os títulos (N=195)	150,97	345,34	31,30	22,91	
Masculino (N=103)	174,54	392,20	32,00	25,66	
Feminino (N=92)	124,59	283,72	29,80	20,18	0,315
Títulos <10UI/L (N=66)	2,59	2,48	1,00	1,64	
Masculino	2,58	2,59	1,00	1,52	
Feminino	2,60	2,41	1,00	1,78	0,977

^a MG - média geométrica.

DP – Desvio Padrão.

Os resultados da avaliação dos títulos de anti-HBs nas crianças com helmintos intestinais, com sorologia positiva para *Toxocara* ou com helmintos intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara* estão resumidos na tabela 5. Verifica-se que não há diferença significativa em relação à presença de helmintíase e os títulos de anti-HBs. Para tentar verificar se alguma diferença poderia aparecer nas crianças com menores valores para os títulos de anti-HBs, foi feita a distribuição das freqüências de helmintos (helminto intestinal e ou reação positiva para *Toxocara*) em relação aos quartis de distribuição daqueles títulos (TABELA 6). Verificou-se que a distribuição das freqüências de helmintíase foi muito semelhante nos diferentes quartis.

TABELA 5 - VALORES DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS, EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE HELMINTOS INTESTINAIS, PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-*Toxocara* E PRESENÇA DE HELMINTOS E/OU ANTICORPOS ANTI-*Toxocara*, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL EM OITO ESCOLAS DE BAIROS PERIFÉRICOS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA.

Variáveis	Títulos do anti-HBs (UI/L)			p
	Média ± DP	MG ^b	Mediana	
Helmintos intestinais				
Positivo (N=40)	109,67 ± 212,15	19,67	21,65	0,398
Negativo (N=155)	161,63 ± 371,78	23,83	33,90	
Anticorpos anti-<i>Toxocara</i>				
Positivo (N=90)	164,45 ± 376,98	22,95	31,65	0,615
Negativo (N=105)	139,42 ± 316,98	22,87	30,10	
Helmintos^a				
Positivo (N=100)	154,35 ± 359,14	24,07	32,95	0,889
Negativo (N=95)	147,42 ± 331,92	21,75	31,30	

^a Helmintos intestinais e ou sorologia positiva para *Toxocara*.

^b Média Geométrica.

TABELA 6 - FREQUÊNCIA DE HELMINTOS INTESTINAIS E/OU REAÇÃO POSITIVA PARA *Toxocara* EM RELAÇÃO AOS QUARTIS DE DISTRIBUIÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL DE OITO ESCOLAS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA, VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA.

Anti-HBs (UI/L)	Helmintos ^a	
	Positivo (%)	Negativo (%)
<3,9	32 (49,2)	33 (50,8)
3,9 a 31,3	25 (45,4)	23 (54,6)
31,4 – 103	27 (51,8)	24 (48,1)
>103	11 (45,8)	13 (54,2)

^a Helmintos intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara*.

Teste do qui-quadrado: p=0,876.

A tabela 7 mostra a frequência de títulos de anti-HBs menores do que 10 UI/L em relação à presença ou ausência de infecção helmíntica intestinal e/ou reação sorológica positiva para *Toxocara*.

TABELA 7 - FREQUÊNCIA DE TÍTULOS DE ANTI-HBS MENORES OU MAIORES DO QUE 10 UI/L, EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE INFECÇÃO HELMÍNTICA INTESTINAL E/OU REAÇÃO SOROLÓGICA POSITIVA PARA *Toxocara*, EM 195 ESCOLARES DA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL PÚBLICO NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA.

Helmintos ^a	Anti HBs (UI/L)		OR (IC 95%)	p
	< 10	>10		
Positivo	33	67	0,93 (0,49 –1,75)	0,916
Negativo	33	62		

^a helmintos intestinais e ou sorologia positiva para *Toxocara*.

OR – Odds ratio.

IC – Intervalo de confiança.

Considerando que a eosinofilia nos portadores de helmintíase é um dos indicativos de maior resposta Th2, e que essa resposta possa ter maior influência nos mecanismos de memória à vacina, procurou-se correlacionar o número de eosinófilos circulantes nas crianças com helmintos intestinais e/ou sorologia positiva para *Toxocara*, com os títulos de anti-HBs, considerando a freqüência de títulos menores do que 10 UI/L ou as médias geométricas dos títulos. Foi feita a comparação dos títulos de anti-HBs entre os grupos com eosinófilos acima ou abaixo de 600/mm³ e foi feita a mesma comparação entre os quartis de distribuição dos eosinófilos (TABELA 8). Verifica-se que não há diferenças significativas, embora no quarto quartil a média dos títulos seja menor. Quando comparamos a freqüência de títulos acima ou abaixo de 10 UI/L ou a média geométrica dos títulos entre o primeiro e o quarto quartil do número de eosinófilos, a diferença ainda não é significativa (respectivamente, $p=0,486$ e $p=0,531$; TABELA 8), mesmo que no quarto quartil a média dos títulos seja bem menor.

Mesmo considerando as crianças com sorologia positiva para *Toxocara* e/ou presença de um helminto intestinal, com mais de 600 eosinófilos/mm³ de sangue, comparadas com crianças com sorologia negativa, sem helmintos intestinais e sem eosinofilia, a prevalência de títulos inferiores a 10 UI/L não é significativamente diferente (respectivamente 37,2% e 32,3%; $p = 0,750$).

TABELA 8 - TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE EOSINÓFILOS CIRCULANTES, EM ESCOLARES MATRICULADOS NA PRIMEIRA SÉRIE DO ENSINO FUNDAMENTAL EM VITÓRIA E VACINADOS COM TRÊS DOSES DA VACINA CONTRA HEPATITE B NO PRIMEIRO ANO DE VIDA.

Eosinófilos/mm ³			Títulos do anti-HBs (UI/L)				
	> 10	< 10	p	Média ± DP	MG	Mediana	p
Abaixo de 600	69	36		162,48 ± 369,72	22,43	31,30	
Acima de 600	41	21	0,547	156,79 ± 348,09	23,76	32,00	0,464
0 – 240	4	7*		197,04 ± 436,14**	27,57	31,30	
241 – 450	7	13		171,11 ± 372,92	22,00	29,50	
451 – 795	7	14		126,34 ± 261,73	23,26	38,20	
> 795	13	17*	0,558	144,14 ± 352,95**	19,51	22,90	0,827

* e ** Comparação entre o primeiro e o quarto quartis: p= 0,486 (teste exato de Fisher) e p=0,531 (ANOVA)

DP – Desvio Padrão.

MG – Média Geométrica.

5 DISCUSSÃO

5.1 COMENTÁRIOS SOBRE A AMOSTRA UTILIZADA.

Para se estudar a resposta da vacina contra hepatite B, avalia-se o título de anticorpos anti-HBs considerado marcador de proteção quando igual ou acima de 10 UI/L. No entanto, sabe-se que os títulos do anti-HBs declinam progressivamente após períodos variáveis, sendo este declínio mais rápido no primeiro ano após vacinação primária (WEST & CALANDRA, 1996; ZUCKERMAN, 2006). Estudos realizados em diversas regiões demonstram que, nas crianças vacinadas ao nascer, os títulos do anti-HBs entre os sete e dez anos de idade são inferiores a 10 UI/L, em frequência variando de 15 a 50%. Considerando uma frequência esperada de 30% de crianças com títulos abaixo de 10UI/L, o número de crianças avaliadas na amostra estudada é suficiente para avaliar a queda dos títulos do anti-HBs, com erro alfa menor de 0,05 e erro beta menor do que 0,20. Mesmo para os grupos com ou sem helmintíases (100 e 95 respectivamente), os valores de N são suficientes para identificar a prevalência dos títulos abaixo de 10 UI/L com a mesma força estatística. As comparações feitas entre os dois grupos têm também boa força estatística já que cada grupo tem um N suficiente para avaliar a prevalência do desfecho estudado com erro alfa de 0,05 e erro beta de 0,20.

Embora não tenha sido feita uma avaliação nutricional utilizando-se dados antropométricos, podemos admitir que o estado nutricional das crianças era bom, fato corroborado não só pela avaliação clínica como também pelos valores das taxas de hemoglobina e linfócitos circulantes.

5.2 TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-HBS NA AMOSTRA ESTUDADA

Os resultados mostraram que 33,84% das 195 crianças avaliadas tinham títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/L, sem diferença entre meninos e meninas. Não encontramos durante revisão da literatura (PUBMED) relatos sobre valores dos títulos de anti-HBs em crianças, no Brasil, vacinadas ao nascer, avaliadas após sete a oito anos da imunização primária. Esses resultados são semelhantes aos observados em outras regiões do mundo, em crianças com faixa etária semelhante (LIU et al., 2000; SAFFAR & REZAI, 2004; HUL et al., 1999). A média geométrica dos títulos observada na amostra estudada é semelhante à observada em crianças vacinadas ao nascer, sete a dez anos após a vacinação em outras regiões do mundo (SAFFAR & REZAI, 2004).

Em relação à queda dos anticorpos anti-HBs em regiões de alta ou baixa endemicidade, os resultados são conflitantes. Há relatos de que em regiões mais desenvolvidas, com menor índice de prevalência da infecção, a redução de títulos do anti-HBs para valores inferiores a 10 UI/L, cinco anos após vacinação primária, foi entre 7,1% e 18% (FAUSTINI et al., 2001; DUVAL et al., 2005). No entanto, outros estudos feitos em regiões de baixa endemicidade mostraram resultados diferentes: 50% dos adolescentes com 14,5 anos com títulos abaixo de 10UI/L em um estudo no Reino Unido (BOXALL et al., 2004) e 88% em um estudo feito no Alasca (PETERSEN et al., 2004). Mesmo que as amostras utilizadas nos diferentes estudos não sejam semelhantes, os resultados mostram grande variação na manutenção dos títulos do anti-HBs. A análise dos diferentes estudos na tentativa de identificar fatores associados com o declínio dos títulos de anti-HBs é difícil, devido as

diferenças no tipo de vacina, se recombinante ou derivada do plasma, dose e esquema utilizados, assim como a idade na época em que se iniciou a vacinação. No entanto, em todos os trabalhos, há concordância de que a persistência de anticorpos anti-HBs guarda relação com os níveis que esses anticorpos alcançaram após vacinação primária (WU et al., 1999; FAUSTINI et al., 2001; AYERBE, PERES-RIVILLA & ICOUAHB group, 2001; SETO, WEST & VIRGINIA, 2002; WILLIAMS et al., 2003). Nas regiões de alta endemicidade se esperaria maior persistência dos títulos de anti-HBs, em função do efeito booster representado pelo contacto com o vírus. Em população com alto risco de exposição ao VHB há relato de maior probabilidade de persistência de títulos de anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L, após dez anos da vacinação primária, nas crianças de mães portadoras crônicas do HBsAg, com positividade para o HBeAg, portanto, com maior infectividade (WU et al., 1999; LU et al., 2004). No entanto, Liu et al. (2000) não encontraram diferença nos títulos de anti-HBs em crianças chinesas, vacinadas ao nascer, filhas de mães portadoras crônicas do VHB, em relação as nascidas de mães HBsAg negativas, quando avaliadas doze anos após.

Não existe uma idéia plausível sobre qual seria o fator que, nas regiões mais endêmicas, estaria atuando na redução mais acentuada dos títulos do anti-HBs. Seria a tolerância natural que o recém nascido adquire através da informação imunitária recebida da mãe que vive em ambiente com grande chance de contacto com o vírus? Ou seriam outros fatores ambientais como nutrição e infecções concomitantes? Quanto à possível influência do estado nutricional, não encontramos nenhuma investigação. Já em relação à presença de infecções helmínticas, os resultados aqui apresentados indicam que elas não interferem na manutenção dos títulos de anti-HBs avaliados após sete anos da vacinação primária. Boxall et al.

(2004) levantam a hipótese de que o uso de gamaglobulina hiperimune ao nascer (mais comum nas zonas endêmicas) possa ser um fator que reduza a resposta à vacinação, contribuindo para menores títulos (portanto queda mais rápida dos mesmos) como também para má resposta à revacinação.

Seria importante investigar as respostas mais precoces das crianças após a vacinação, nas regiões mais endêmicas e menos desenvolvidas, para verificar se a resposta inicial é mais baixa ou igual àquela observada nas crianças de zonas de baixa endemicidade e mais desenvolvidas, levando em consideração a presença de infecção pelo VHB na mãe e o uso de gamaglobulina hiperimune para o VHB ao nascer.

A queda do título de anticorpos anti-HBs ocorre sempre após a vacinação sendo mais rápida nos primeiros seis meses após a vacinação (WILLIANS et al., 2003). Quanto maior o título após a vacinação primária, maior o tempo de persistência de títulos mais elevados. No entanto, há evidências de que os vacinados cujos títulos de anti-HBs caem para valores menores do que 10 UI/L também estão protegidos da infecção, razão pela qual não se recomenda revacinação. Essa proteção, possivelmente, se deve ao fato de que, após o contacto com o VHB, a memória imunológica é estimulada e os mecanismos protetores se instalam antes da infecção viral progredir. Em três a cinco dias há aumento do número de linfócitos B de memória, específicos para o HBsAg, mesmo nos indivíduos com níveis baixos ou indetectáveis de anti-HBs, acompanhado pela expansão da população de linfócitos T helper sensibilizados, que se formou após a vacinação primária, os quais estimulam a ativação de células T citotóxicas e células Natural Killer (NK). Essas células montam um ataque direto aos hepatócitos infectados ou secretam citocinas (INF- γ e TNF- α) que controlam a replicação viral. O longo período de incubação do VHB (45

a 180 dias) favorece essa resposta anamnésica do anti-HBs. Dessa forma, aborta-se a infecção sintomática e mesmo que o vírus tenha replicado no hepatócito, com produção do HbsAg, a sua erradicação será completa (BANATVALLA & VAN DAMME, 2003).

Considerando as várias investigações feitas em crianças vacinadas com títulos inferiores a 10 UI/L, mas que se mostraram protegidas, o Grupo Europeu de Consenso em Imunização contra hepatite B (2000) não recomenda doses de reforço da vacina contra o VHB para lactentes, crianças e adolescentes saudáveis, corretamente imunizados. Esta recomendação também é válida para os vacinados na idade adulta, se confirmada a imunocompetência após a vacinação completa (três doses). Naqueles que não atingiram níveis considerados protetores de anti-HBs (maior ou igual a 10 UI/L), o consenso recomenda: pesquisar marcadores sorológicos de infecção presente ou passada pelo VHB (anti-HBc e HbsAg), administrar uma dose adicional da vacina, dosar o anti-HBs com um kit diferente e considerar imunização passiva com imunoglobulina específica para o VHB em caso de exposição. Os imunodeprimidos, por terem uma resposta imune deficiente deverão dosar os níveis de anti-HBs periodicamente (a cada seis a doze meses), recebendo doses de reforço da vacina contra o VHB para manter níveis de anti-HBs maior ou igual a 10 UI/L.

Os resultados mostraram ainda que algumas crianças têm títulos muito elevados do anti-HBs, embora nenhuma delas tenha apresentado positividade para o anticorpo anti-HBc. Portanto, fica difícil explicar esses títulos elevados de anti-HBs por re-exposição ao vírus, já que se isso tivesse ocorrido, o anti-HBc apareceria na circulação. Possivelmente essas crianças tinham valores elevados do anti-HBs logo após a vacinação. Outra possível explicação seria a estimulação da memória através

de estímulos não relacionados que estimulariam células T CD4+ cujas citocinas ativariam as células B de memória para o HbsAg (bystander stimulation).

5.3. ANTICORPOS ANTI-HBc NA AMOSTRA ESTUDADA

A pesquisa do anti-HBc foi negativa em todas as crianças. Esse dado não deve ser interpretado como indicativo de proteção, pois pode estar relacionado com a baixa exposição ao VHB nas comunidades onde vivem as crianças.

5.4. TÍTULOS DO ANTI-HBs NAS CRIANÇAS COM OU SEM INFECÇÃO HELMÍNTICA

Quanto à possível interferência de parasitoses intestinais e/ou infecção com o *Toxocara* na manutenção de títulos de anti-HBs, os resultados mostraram claramente que não há diferença significativa entre os títulos de anti-HBs nas crianças com ou sem helmintíase. Mesmo quando separamos as crianças com maior eosinofilia (quarto quartil) e comparamos com a prevalência de títulos menores que 10 UI/L ou com a média geométrica dos títulos, as diferenças não são significativas nas crianças do primeiro quartil.

As infecções helmínticas de diversas naturezas induzem imunomodulação importante nos hospedeiros, alterando a resposta imunitária de antígenos não relacionados aos parasitas, sendo portanto razoável admitir que possam interferir na resposta aos antígenos de vacinas. De fato, resposta reduzida após a imunização com diferentes vacinas como BCG, toxóide tetânico, toxóide diftérico, anti-pertussis

tem sido relatada tanto em humanos como em animais de laboratório (SABIN et al., 1996; BRADY et al., 1999; MALHOTRA et al., 1999; ELIAS et al., 2001; COOPER et al., 2001; NOOKOLA et al., 2004). Um trabalho realizado em Juiz de Fora, Brasil, avaliou a resposta a uma segunda vacinação com BCG em crianças portadoras ou não de verminoses intestinais, que receberam BCG ao nascer. A avaliação do IFN, trinta dias após a vacinação, não mostrou diferença significativa entre os dois grupos, mas, aos 90 dias, a produção desta citocina era menor no grupo com verminose. Também observaram que a produção de IL-10 após estímulo com PPD foi maior no grupo com verminose intestinal (FERREIRA et al., 2002). Essa observação demonstra que uma resposta de memória pode ser alterada pela presença de infecção helmíntica.

A possibilidade de que uma infecção helmíntica possa alterar a memória imunológica é plausível já que os mecanismos da memória, embora mal conhecidos, parecem envolver processos dinâmicos, sendo pouco provável que as células de memória sejam realmente de longa vida, persistindo enquanto existir a proteção. A manutenção da memória na produção de anticorpos (memória B) pode depender de mecanismos ligados à presença do antígeno ou não. Uma memória independente da re-estimulação antigênica dependeria da existência de células plasmáticas de vida longa na medula óssea, proliferação policlonal de células B de memória produzida por estímulos diversos ou, de estimulação parácrina (bystander stimulation) das células de memória por citocinas produzidas por células T CD4+ ativadas por antígenos não relacionados ou estimulação através de idiotipos. A manutenção da memória por estimulação antigênica estaria relacionada à re-exposição ao antígeno ou a antígenos com epitopos semelhantes. Admite-se a possibilidade de persistência

do antígeno através de imunocomplexos aderidos a células dendríticas foliculares nos centros germinativos (GOURLEY et al., 2004).

A imunomodulação induzida pelos helmintos poderia influenciar nesses diferentes mecanismos de manutenção de memória, especialmente através de células reguladoras, quer sejam CD4+CD25+ ou células supressoras CD8+.

A não observação de qualquer efeito da presença de infecção helmíntica sobre os títulos do anti-HBs poderia estar relacionada ao fato de que essa interferência poderia ocorrer na presença de grandes cargas parasitárias, onde os efeitos imunomoduladores são mais evidentes. A carga parasitária não foi avaliada, mas provavelmente não era alta já que essas crianças têm acesso à vermifugação. De fato, na observação aqui relatada, há um dado que pode indicar que grandes cargas parasitárias poderiam interferir nos títulos do antiHBs: quando se compara esses títulos em crianças parasitadas, com eosinofilia mais pronunciada, os títulos são menores, embora sem significância estatística.

No entanto há necessidade de estudos posteriores para se investigar uma possível influência da infecção com nematóides sobre a resposta celular ao VHB nas crianças vacinadas e com títulos baixos de anti-HBs.

6 CONCLUSÕES

- a) Os títulos de anticorpos anti-HBs foram menores do que 10 UI/L em 33,84% dos escolares entre sete e oito anos da rede municipal no município de Vitória, nos quais a média geométrica foi de 22,64 UI/L.
- b) A presença de helmintos intestinais e/ou reação sorológica positiva para o *Toxocara* não teve qualquer relação com a redução dos títulos de anti-HBs na amostra estudada.
- c) Nenhuma das crianças da amostra apresentou positividade para o anticorpo anti-HBc, o que pode refletir baixa exposição ao vírus ou boa proteção conferida pela vacina contra o VHB.

7 REFERÊNCIAS

Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ*. 2004; 329(7474): 1080-6.

Ayerbe MC, Perez-Rivilla A; ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17(2): 150-6.

Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J Viral Hepat*. 2003; 10(1): 1-6.

Bassily S, Kotkat A, Hyams KC, Youssef FG, El-Masry NA, Arthur R, Imam IZ, Brown FM. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine among infants of mothers with active schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 57(2): 197-9.

Berlioz-Arthaud A, Perolat P, Buisson Y. 10 year assessment of infant hepatitis B vaccination program, in the Loyalty Islands (New Caledonia). *Vaccine*. 2003; 20; 21(21-22): 2737-42.

Boxall E H, Sira J A, El-Shuhkri N, Kelly D A. Long term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *JID* 2004; 190: 1264 - 9.

Brady MT, O'Neill SM, Dalton JP, Mills KH. *Fasciola hepatica* suppresses a protective Th1 response against *Bordetella pertussis*. *Infect Immun*. 1999; 67(10): 5372-8.

Carrilho FJ, Silva LC. Epidemiologia. Em Silva LC [editor]. Hepatites Agudas e Crônicas 1995, 2ª edição, Sarvier, São Paulo; p:73 – 95.

Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Soroprevalência da hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33(1): 1-10.

Cooper PJ, Chico M, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Levine MM, Griffin GE, Nutman TB. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. Infect Immun. 2001;69(3): 1574-80.

Dertzbaugh MT. Genetically engineered vaccines: an overview. Plasmid. 1998; 39(2): 100-13.

Diniz LM, Zandonade E, Dietze R, Pereira FE, Ribeiro-Rodrigues R. Short report: do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy? Am J Trop Med Hyg. 2001; 65(6): 852-4.

Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G, De Serres G. Comparativa long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. Pediatr Infect Dis J. 2005; 34: 213 - 218.

Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. Clin Exp Immunol. 2001; 123(2): 219-25.

European Consensus Group. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561 –565.

Faustini A, Franco E, Sangalli M, Spadea T, Calabrese RM, Cauletti M, Perucci CA. Rela. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine*. 2001; 19(20-22): 2812-8.

Ferreira AP, Aguiar AS, Fava MW, Correa JO, Teixeira FM, Teixeira HC. Can the efficacy of bacille calmette-guerin tuberculosis vaccine be affected by intestinal parasitic infections? *J Infect Dis*. 2002 Aug 1; 186(3): 441-2.

Ghaffar YA, Kamel M, Abdel Wahab MF, Dorgham LS, Saleh MS, el Deeb AS. Hepatitis B vaccination in children infected with *Schistosoma mansoni*: correlation with ultrasonographic data. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 43(5): 516-9.

Godkin A, Devenport M, Hill A V S. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005; 41: 1383-1390.

Gonçalves CS, Pereira FE. Estudo comparativo de carcinomas hepatocelulares HbsAg positivos e negativos diagnosticados no Estado do Espírito Santo (Brasil). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1983; 38(3): 126-9.

Gonçalves L, Albarran B, Salmen S, Borges L, Fields H, Montes H, Soyano A, Diaz Y, Berrueta L. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology*. 2004; 326(1): 20-8.

Gourley TS, Wherry EJ, Masopust D, Ahmed R. Generation and maintenance of immunological memory. *Semin Immunol*. 2004; 16(5): 323-33.

Hayes KS, Bancroft AJ, Grencis RK. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunol.* 2004; 201: 75-88.

Hilleman MR. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. *Vaccine.* 2001; 19(15-16): 1837-48.

Hohler T, Stradmann-Bellinghausen B, Starke R, Sanger R, Victor A, Rittner C, Schneider PM. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. *J Hepatol.* 2002; 37(3): 387-92.

Jafarzadeh A, Shokri F. The antibody response to HBs antigen is regulated by coordinated Th1 and Th2 cytokine production in healthy neonates. *Clin Exp Immunol.* 2003; 131(3): 451-6.

Janeway et al. A resposta imune adaptativa,.In Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark Shlomchik. *Imunologia: o sistema immune na saúde e na doença* 2002.: Trad Cristina Bonorono et al, 5ª edição, Artmed, São Paulo; p 319-447.

Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs.* 2003; 63(10): 1021-51.

Lambertucci JR, Rayes AA, Serufo JC, Nobre V. Pyogenic abscesses and parasitic diseases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001; 43(2): 67-74.

Lawrence CE. Is there a common mechanism of gastrointestinal nematode expulsion? *Parasite Immunol.* 2003; 25(5): 271-81.

Li H, Li RC, Liao SS, Gong J, Zeng XJ, Li YP. Long-term effectiveness of infancy low-dose hepatitis B vaccine immunization in Zhuang minority area in China. *World J Gastroenterol.* 1999; 5(2): 122-124.

Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis.* 2003; 187(1): 134-8.

Liu HB, Meng ZD, Ma JC, Han CQ, Zhang YL, Xing ZC, Zhang YW, Liu YZ, Cao HL. A 12-year cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. *World J Gastroenterol.* 2000; 6(3): 381-383.

Livro comemorativo dos 25 anos do Programa Nacional de Imunização (PNI) – Ministério da Saúde, 1998.

Livro comemorativo dos 30 anos do Programa Nacional de Imunização – Ministério da Saúde, 2003.

Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1415-20.

Maizels RM, Balic A, Gomez-Escobar N, Nair M, Taylor MD, Allen JE. Helminth parasites--masters of regulation. *Immunol.* 2004; 201: 89-116.

Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(9): 733-44.

Malhotra I, Mungai P, Wamachi A, Kioko J, Ouma JH, Kazura JW, King CL. Helminth- and Bacillus Calmette-Guerin-induced immunity in children sensitized in utero to filariasis and schistosomiasis. *J Immunol.* 1999; 162(11): 6843-8.

McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, Khristova M, Zanis C, Peters H, Margolis HS. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med.* 2005; 42(5): 333-41.

Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR, Gerbase AC. Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitoria, Brazil. *Sex Transm Dis.* 2001; 28(12): 710-3.

Moreira-Silva SF, Leite AL, Brito EF, Pereira FE. Nematode infections are risk factors for staphylococcal infection in children. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97(3): 395-9.

Moreira-Silva SF, Pereira FE. Intestinal nematodes, *Toxocara* infection, and pyogenic liver abscess in children: a possible association. *J Trop Pediatr.* 2000; 46(3): 167-72.

Mulcahy G, O'Neill S, Donnelly S, Dalton JP. Helminths at mucosal barriers--interaction with the immune system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56(6): 853-68.

Nookala S, Srinivasan S, Kaliraj P, Narayanan R B, Nutman T B. Impairment of tetanus-specific cellular and humoral response following tetanus vaccination in human lymphatic filariasis. *Infect Immun* 2004; 72 (5): 2598-2604.

Pereira FE, Goncalves CS, Boni ES. The association of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) with hepatocellular carcinoma in Espirito Santo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 1981; 14(4-5): 277-80.

Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 650 – 655.

Poovorawan Y, Chatchatee P, Chongsrisawat V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17 Suppl: S155-66.

Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM, Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis.* 1996; 173(1): 269-72.

Saffar MJ, Rezai MS. Long-term Antibody Response and Immunologic Memory in Children Immunized with Hepatitis B Vaccine at Birth. *Indian Pediatr.* 2004; 41(12): 1232-1237.

Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(8): 793-5.

Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 16: 817-9.

Tristao-Sa R, Ribeiro-Rodrigues R, Johnson LT, Pereira FE, Dietze R Intestinal nematodes and pulmonary tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(5): 533-5.

Vitória, 2006. www.vitoria.gov.br – acesso em maio de 2006.

Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2001; 30; 19(23-24): 3164-8.

West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*. 1996; 14(11): 1019-27.

Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(2): 157-63.

Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis*. 1999; 79(6): 1319-25.

Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis b recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology*. 1999; 29: 924-927.

Zuckerman JN. Protect efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccine. *J Med Virol*, 2006,78: 169-177.

8 ANEXOS

ANEXO A – MODELO DE CONSENTIMENTO**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Por este instrumento de autorização por mim assinado, dou pleno consentimento ao Projeto de Pesquisa intitulado: **Níveis de anticorpos anti-HBs em crianças com e sem helmintíases (helmintíase intestinal e/ou Toxocara), matriculadas na primeira série do ensino fundamental no município de Vitória-ES**, para utilizarem o resultado do exame Parasitológico de fezes e o excedente do sangue coletado no (a) meu (minha) filho (a) quando do seu ingresso na 1ª série do ensino fundamental, assim como realizarem exame clínico.

Concordo, também, em responder ao questionário formulado pela pesquisadora.

Fui devidamente informado da inexistência de riscos para meu (minha) filho (a).

Fui informado que ficarei ciente dos resultados dos exames clínicos e laboratoriais realizados no (a) meu (minha) filho (a) e que receberei a orientação adequada caso algum tipo de tratamento se faça necessário.

Concordo que os resultados serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

Vitória-ES, de de

Assinatura do Responsável

Aluno (a)

ANEXO B – QUESTIONÁRIO QUESTIONÁRIO

NOME:

1. Questionário número:

2. Data do nascimento:

..... / /..... – Idade: anos

3. Sexo:

masculino feminino

4. Cor:

branco negro

não branco não negro

5. Nome da unidade escolar:

.....

6. Região da unidade escolar:

.....

SÓCIO-ECONÔMICO E CULTURAL:

7. Bairro onde mora:

.....

8. Sua família mora em:

casa apartamento

9. O imóvel é:

próprio financiado

alugado outros

10. Número de cômodos do imóvel:

.....

11. Número de pessoas que moram no imóvel:

.....

12. Renda familiar em Reais:

< 100 201-400 >800

101-200 401-800

13. Escolaridade materna:

não estudou 2° Grau

1° Grau superior

14. Escolaridade paterna:

não estudou 2° Grau

1° Grau superior

A RESIDÊNCIA POSSUI

15. Água encanada?

sim não

16. Esgoto coletado/encanado?

sim não

não sei

17. Esgoto tratado?

sim não

não sei

18. Qual a fonte de água utilizada para beber?

filtrada torneira

fervida poço

- 19.** Possui o hábito de lavar as mãos antes das refeições?
 sim não
- 20.** Possui o hábito de lavar frutas e legumes antes de comê-los?
 sim não
- 21.** Possui gato?
 sim não
- 22.** Possui cão:
 sim não
- 23.** Qual a idade do seu cão ou gato:
- 24.** O cão ou gato mantém contato direto com a criança?
 sim não
- 25.** Seu cão ou gato recebe tratamento regular com vermífugo?
 sim não

A CRIANÇA:

- 26.** Tem asma ou bronquite:
 sim não
- 27.** Tem alergia na pele:
 sim não
- 28.** Tem dor na barriga:
 sim não
- 29.** Já ficou internado:
 sim não
 Por que?
- 30.** Tem ou teve verminose?
 sim não
- 31.** Frequenta praças públicas?
 sim não
- 32.** Come terra?
 sim não
- 33.** Possui alguma doença que esteja ou esteve em acompanhamento prolongado?
 sim não
 Qual?
- 34.** Já teve Hepatite?
 sim não
- 35.** Qual?
 A C
 B não sabe
- 36.** Cartão de Vacina:
 Hepatite B
 01 dose 03 doses
 02 doses
- 37.** Usou algum medicamento por tempo prolongado?
 sim não
 Qual?
- 38.** EPF:
 positivo negativo
 Qual?
- 39.** Sorologia para Toxocara (primeira amostra)
 positivo negativo
- 40.** Sorologia para Toxocara (segunda amostra)
 positivo negativo

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)