

Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas

Persistência de anticorpos anti-HBs em crianças
HIV-positivas após vacinação contra hepatite B, no
Estado de Mato Grosso, Brasil, 2006.

Sérgio Júlio Fernandes

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Federal de Mato
Grosso, como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e
Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto

Cuiabá
2007

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas
Coordenação de Programas de Pós-Graduação em
Medicina
Mestrado em Ciências da Saúde

**Persistência de anticorpos anti-HBs em crianças
HIV-positivas após vacinação contra hepatite B,
no Estado de Mato Grosso, Brasil, 2006.**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Federal de Mato
Grosso, como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de Concentração: Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Sérgio Júlio Fernandes

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto

Cuiabá
Novembro/2007

Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas
Coordenação de Programas de Pós-Graduação em
Medicina
Mestrado em Ciências da Saúde

Reitor: Prof. Dr. Paulo Speller
Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Dra. Marinez Isaac
Marques

Faculdade de Ciências Médicas
Diretor: Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins
Coordenador de Ensino de Pós-Graduação: Prof. Dr. Anselmo
Verlangieri Carmo

Mestrado em Ciências da Saúde
Colegiado: Prof. Dr. Anselmo Verlangieri Carmo
Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto
Prof. Dr. José Eduardo Aguilar do Nascimento
Profa. Dra. Regilane Matos da Silva
Prof. Dr. Sebastião Freitas de Medeiros

Cuiabá
Novembro/2007

Dedico esta dissertação aos meus pais e aos meus irmãos que nos momentos difíceis sempre me ofereceram um porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Antes e acima de tudo, agradeço a Deus que me concedeu a graça de existir e a possibilidade de realizar.

À minha esposa, pelo apoio e compreensão.

Ao Prof^o Francisco José Dutra Souto, pela generosidade e enorme paciência, quem, na verdade, concebeu este projeto e com maestria orientou seu desenvolvimento.

Ao Prof^o Cor Jesus Fernandes Fontes, pelos ensinamentos e pela correção de pequenos e grandes erros.

À Prof^a Sandra Breder Assis por ter colaborado no recrutamento de pacientes do Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Júlio Muller e pelas valiosas sugestões.

À Dra. Lenir Vaz Guimarães pela leitura da dissertação e pertinentes observações.

À Prof^a Natasha Shessarenko que coordenou a execução dos exames sorológicos no laboratório CEDILAB.

À bióloga Danielle Maria Ferraz e à técnica de laboratório Simone Maria Gouveia do laboratório CEDILAB que cuidaram da estocagem das amostras e processamento dos exames.

Às funcionárias do Ambulatório Especializado de DST-AIDS do CERMAC/SES, Adriana dos Santos Rodrigues Ventura, Glória Maria de Moraes e Helena Paula Santos Souza que colaboraram na coleta de amostras e aplicação do questionário.

Aos médicos e funcionários do Centro de Saúde Jardim Vitória II que colaboraram na seleção de pacientes para a pesquisa, coleta de amostras e aplicação do questionário, e em especial à técnica de laboratório Maria da Conceição Araújo Thaines, responsável pela coleta de amostras.

À equipe do CRIE-MT, sob a gerência da enfermeira Dayze Mazzeello Mayolino, que forneceu informações sobre vacinação contra hepatite B dos pacientes HIV-positivos.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

	Pág.
Tabela 1	10
Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.	
Tabela 2	10
Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos	
Tabela 3	17
Idade da infecção por contaminação horizontal em relação à possibilidade de se tornar um portador crônico do vírus da hepatite B	
Tabela 4	47
Características gerais dos indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos	
Tabela 5	49
Contagem de linfócitos T CD4 e relação CD4/CD8 inicial e atual no grupo HIV-positivo	
Tabela 6	52
Idade dos participantes (mediana) quanto à condição de infecção pelo HIV e quanto ao resultado qualitativo do anti-HBs	
Tabela 7	53
Distribuição de indivíduos com anti-HBs positivos nos grupos HIV-positivo e HIV-negativo mediante categorização em tercís do tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal	
Tabela 8	54
Resultado da análise por regressão logística para avaliar fatores relacionados ao anti-HBs. Condicional: pareamento por sexo e idade. N na análise = 138	
Tabela 9	56
Distribuição das categorias clínicas e uso de HAART em relação ao resultado do teste anti-HBs	

Tabela 10	Resultado da análise multivariada por regressão logística para avaliar fatores associados à persistência de anti-HBs positivo em crianças portadoras do HIV	56
Figura 1	Relação entre idade no início da vacinação contra o HBV e idade no momento da pesquisa de marcadores do HBV, considerando ambos os grupos	48
Figura 2	Tempo decorrido após última dose do esquema vacinal contra o HBV em relação à idade no momento do estudo, considerando ambos os grupos	48
Figura 3	Persistência de anticorpos anti-HBs decorridos a mediana de 68 e 64 meses para os grupos HIV-positivo e HIV-negativo, respectivamente, após vacinação contra hep. B	51
Figura 4	Distribuição da positividade do anti-HBs (em número de indivíduos) por idade (em anos) nos grupos HIV-positivo (A) e HIV-negativo (B)	52
Figura 5	Dispersão dos valores de anti-HBs e linha de regressão quadrática segundo a idade, para o total de crianças (a), grupo HIV-positivo (b) e grupo HIV-negativo (c)	58
Figura 6	Dispersão dos valores de anti-HBs e linha de regressão quadrática segundo o tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal, para o total de crianças (a), grupo HIV-positivo (b) e grupo HIV-negativo (c)	59

LISTAS DE ANEXOS

Anexo I – Questionários da pesquisa para indivíduos expostos e para indivíduos não-expostos

Anexo II – Termo de aprovação ética de projeto de pesquisa

Anexo III – Termo de consentimento livre e esclarecido

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).....	2
1.2 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na infância.....	5
1.2.1 Imunopatogênese do HIV na criança.....	7
1.2.2 Diagnóstico e classificação clínica.....	8
1.2.3 Marcadores de progressão de doença e resposta à terapia.....	10
1.3 Resposta vacinal em crianças HIV-positivas.....	12
1.4 Hepatite B.....	13
1.5 Vacina contra hepatite B.....	17
1.5.1 Avaliação da resposta à vacinação contra hepatite B.....	21
1.5.2 Vacina contra hepatite B em indivíduos saudáveis.....	22
1.5.3 Vacina contra hepatite B em indivíduos adultos HIV-positivos.....	24
1.5.4 Vacina contra hepatite B em crianças HIV-positivas.....	25
1.5.5 Esquema de vacinação para indivíduos HIV-positivos.....	26
2. JUSTIFICATIVA.....	28
3. OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo principal.....	31
3.2 Objetivos secundários.....	31
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	32
4.1 Desenho do estudo.....	33
4.2 Amostragem e grupos de estudo.....	34
4.2.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2.2 Critérios de exclusão.....	36
4.3 Procedimento de coleta de dados.....	36
4.4 Questionário.....	37
4.5 Avaliação laboratorial.....	38

4.6 Variáveis dependentes.....	41
4.7 Variável independente principal.....	41
4.8 Variáveis de ajustamento.....	41
4.9 Variáveis utilizadas apenas para o grupo HIV-positivo.....	41
4.10 Procedimento de análises dos resultados.....	41
4.11 Aspectos éticos.....	43
5. RESULTADOS.....	44
5.1 Características dos participantes.....	46
5.2 Características dos participantes HIV-positivos.....	48
5.3 Persistência de anticorpos anti-HBs.....	50
5.4 Persistência de anti-HBs no grupo HIV-positivo.....	54
5.5 Avaliação da concentração de anti-HBs.....	57
6. DISCUSSÃO.....	60
7. CONCLUSÃO.....	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
9. ANEXO I.....	84
10. ANEXO II.....	88
11. ANEXO III.....	89

RESUMO

Foi conduzido um estudo de coorte histórica com o objetivo de avaliar a frequência e fatores associados à persistência do anti-HBs após imunização contra hepatite B em uma população de crianças com infecção pelo HIV por transmissão vertical em comparação com crianças HIV-negativas. O grupo de comparação foi constituído sob pareamento por sexo e idade na razão 1:2. Todos os participantes já haviam completado a vacinação básica contra hepatite B. Eram 58 crianças HIV-positivas e 116 HIV-negativas. A idade variou de 1 a 12 anos. Foram coletadas amostras de sangue para determinação de marcadores sorológicos do HBV (HBsAg, anti-HBs e anti-HBc). Para as crianças HIV-positivas foram realizadas a contagem de linfócitos T CD4 e CD8 e carga viral do HIV. Foi considerada soroproteção concentração sérica de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL. Os dois grupos foram semelhantes em relação ao peso de nascimento, tempo de amamentação, idade no início da vacinação e tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal (mediana de 5,4 anos). Para o grupo HIV-positivo a média (DP) da contagem de linfócitos CD4 foi de 831 (± 604) e da relação CD4/CD8 de 0,75 ($\pm 0,52$). A mediana do exame de carga viral do HIV foi de 8350, tendo variação de indetectável a 4.400.000 partículas virais/mL. Das 58 crianças, 14 (24,1%) foram classificadas como “C”, na classificação de SIDA pediátrica, denotando grave comprometimento clínico. Apenas 3 (5,2%) eram assintomáticos (“N”). Nove (15,5%) tinham classificação “A” e 32 (55%) tinham classificação “B”. Dos 58 pacientes do grupo HIV, 53 (91,4%) faziam uso de terapia anti-retroviral (TARV). Constatou-se que 14 (24,1%) das 58 crianças HIV-positivas apresentaram níveis protetores de anti-HBs contra 101 (87,1%) das 116 crianças HIV-negativas, decorridos em média 5 anos após o término do esquema vacinal ($P < 0,0001$). A concentração do anti-HBs teve média de 118 (± 265) mUI/mL para o grupo HIV-positivo, enquanto para o grupo HIV-negativo a média foi de 298 (± 324) mUI/mL ($p = 0,04$). Dentre as crianças que demonstraram persistência de anticorpos anti-HBs, a média geométrica do tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal foi significativamente menor entre os indivíduos HIV-positivos que entre os indivíduos HIV-negativos (43 vs. 58,9 meses; $p = 0,04$). A análise por regressão logística demonstrou que a menor proporção de persistência de anti-HBs após imunização contra hepatite B foi independentemente associada com a infecção pelo HIV. No grupo HIV-positivo, análise por regressão logística evidenciou associação inversa entre a idade e persistência de anti-HBs. Não houve associação entre a persistência de anti-HBs e a contagem absoluta de linfócitos CD4. Nenhuma criança na categoria C de SIDA pediátrica apresentou persistência de anti-HBs. O uso de HAART não assegurou persistência de anti-HBs. O presente estudo, em consonância com estudos anteriores, mostrou baixa persistência de anti-HBs em crianças HIV-positivas após imunização contra hepatite B com esquema de três doses. Os resultados obtidos reforçam a estratégia atual do Ministério da Saúde do Brasil que preconiza esquema com quatro doses dobradas da vacina recombinante contra hepatite B em crianças HIV-positivas. No futuro novos estudos deverão ser realizados para avaliação do atual esquema vacinal nesse grupo de crianças.

ABSTRACT

HIV infection is more harmful among children. The disease develops faster and the damage of immune system is more severe in this group. Vaccine response in HIV-positive children is scarce. Since a larger number of HIV-positive vertically-infected children are reaching the teenage, the risk of STD exposure increases, including hepatitis B virus infection. Anti-HBs persistence after vaccination among HIV-positive children has never been systematically studied in the state of Mato Grosso, in the central region of Brazil. A historical cohort study comparing persistence of anti-HBs between HIV-positive children and HIV-negative children was performed. The HIV-negative group was matched by age and gender in a ratio of 1:2. All participants have already completed the vaccine schedule. Groups were composed by 58 (HIV-positive) and 116 (HIV-negative) individuals. Age ranged from 1 to 12 years old. Participants had blood samples taken in order to test HBV markers. HIV-positive children had determination of HIV viral load and lymphocyte T CD4+ count determined during the approach. Seroprotection was considered when anti-HBs \geq 10UI/L. Birth weight, breastfeeding duration, age when hepatitis B vaccination was started, and time passed since the last hepatitis B vaccine dose were similar between the groups (median=5.4 years). Means of CD4+ count was 831 cell/mm³ (\pm 604) and of CD4/CD8 ratio was 0.75 (\pm 0.52). Median of HIV viral load was 8,350 copies/mL (<80-4400000). Fourteen out of 58 HIV-positive children were severely ill, classified as CDC clinical category C. Only three were asymptomatic (N), nine were A and 32 were B categories. Fifty-three out of 58 were in use of ARVT. Fourteen (24%) out of 58 HIV-positive were anti-HBs positive and 101 (87%) out of 116 HIV-negative (p <0.000). Among anti-HBs-positive individuals, the mean titres were 118 and 298 respectively to HIV-positive and -negative (p = 0.04). Logistic regression showed that negativity to anti-HBs was independently associated to be HIV-infected. Regarding the HIV group alone was demonstrated an association between early age and anti-HBs positivity. There is no association between CD4+ counts and the anti-HBs persistence. None children of the CDC clinical category C were anti-HBs positive. The present study showed, like previous studies, low persistence of seroprotection after hepatitis B vaccination with the standard schedule in HIV-positive children. These results reinforce the current recommendation of doubled four doses from Brazilian Health Ministry. Future studies should assess this new schedule in HIV-positive children.

FICHA CATALOGRÁFICA

F363p Fernandes, Sérgio Júlio
Persistência de anticorpos anti-HBs em crianças HIV-positivas após vacinação contra hepatite B, no Estado de Mato grosso, Brasil, 2006 / Sérgio Júlio Fernandes. – 2007.
xii, 90p. : il. ; color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-graduação em Medicina, Mestrado em Ciências da Saúde, Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias, 2007.

“Orientação: Prof.º Dr.º Francisco José Dutra Souto”.

CDU – 616.98:578.828-053.2

Índice para Catálogo Sistemático

1. Crianças – HIV – Vacinação Hepatite B
2. Hepatite B – Vacina – Crianças – HIV positivas
3. Vacina Hepatite B – Crianças
4. HIV – Crianças – Vacina Hepatite B
5. Crianças – HIV – Mato Grosso
6. AIDS
7. HIV

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Em 1981, os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) registravam nos Estados Unidos os primeiros cinco casos de uma doença fatal que acometia homossexuais masculinos previamente saudáveis. Esses indivíduos apresentavam infecções e neoplasias raras como causa de morte (22). A nova doença recebeu o nome de síndrome da imunodeficiência adquirida ou *acquired immunity deficiency syndrome* (SIDA), porque até então estas neoplasias eram diagnosticadas mais comumente em pessoas portadoras de imunodeficiência congênita ou causadas pelo uso de imunossupressor (57).

Em 1983, concomitantemente, os virologistas Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris, e Robert Gallo, do *National Institute Health* dos Estados Unidos, isolaram e identificaram o agente etiológico da SIDA/AIDS (58). Tratava-se de um vírus, que recebeu o nome de *human immunodeficiency virus* (HIV), pertencente à subfamília *lentivírus* dos retrovírus humanos. Como todo retrovírus, é vírus RNA, que se caracteriza por possuir uma enzima denominada transcriptase reversa, cuja função é fazer a transcrição do RNA viral em DNA. No homem a SIDA/AIDS pode ser causada por dois tipos de vírus, HIV-1 e HIV-2. No Brasil o HIV-1 é muito mais prevalente.

O HIV infecta principalmente células que apresentam como receptor a molécula CD4 em sua superfície. No homem, essas moléculas estão presentes em macrófagos e linfócitos T *helper*.

O HIV aclopa-se ao receptor CD4 do linfócito T para invadir a célula e, através da enzima transcriptase reversa, transcreve a sua fita de RNA em DNA. Após essa etapa, o DNA viral é integrado no genoma da célula hospedeira, pela atuação das enzimas integrases, alcançando o estágio de provirus. A partir dessa fase, o provirus está apto a executar a transcrição de RNAs para translação de proteínas. Mediante a ação das enzimas denominadas proteases, as proteínas virais alcançam a sua conformação final. Nesse ponto, novas partículas virais são montadas e completa-se o ciclo vital do HIV no interior do linfócito (50).

Hoje se sabe que a SIDA/AIDS é uma doença que se transmite eminentemente por via sexual, mas também por inoculação de sangue e derivados e também por transmissão materno-infantil. A transmissão materno-infantil pode ocorrer durante a gestação, no momento do parto ou através do aleitamento materno (49).

O surgimento da SIDA acrescentou um dramático capítulo à história da Medicina. Por se tratar de uma doença sexualmente transmissível (DST), com vertiginosa capacidade de disseminação, poucos anos após o seu advento, assumiria proporções de pandemia, estando presente em praticamente todos os países do globo. A UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* estimava que até o final de 2006, no mundo, 39,5 milhões de pessoas conviveriam com SIDA, sendo 37,2 milhões de adultos, 17,7 milhões de mulheres e 2,3 milhões de indivíduos com menos de 15 anos de idade (77).

Segundo informe da ONUSIDA, em 2006, no Brasil, o país mais populoso da América Latina, estima-se que 620.000 pessoas vivam com SIDA (54). Todavia, no âmbito oficial, o Ministério da Saúde informa, em sua última atualização, que até junho/2006,

compreendendo o período de 1980-2006, já haviam sido notificados um total de 433.055 casos de AIDS no Brasil. Dessa cifra, 16.071 casos estavam na faixa etária menor de 13 anos de idade. A transmissão vertical/perinatal respondeu por 81,1% dos casos em menores de 13 anos de idade, restando 6,6% para a transmissão sexual, 5,1% para a via sanguínea e, em 8,3%, o modo de transmissão não pôde ser determinado (12).

Para o enfrentamento desta ameaçadora doença, houve um esforço mundial nas áreas de virologia, farmacologia, biologia molecular, vacinologia, biossegurança, entre outras, resultando em avanço na profilaxia, diagnóstico e terapêutica da infecção pelo HIV. Esse avanço pôde ser sentido quando, em 1987, iniciou-se no Brasil o uso de zidovudina (AZT) em monoterapia e, no início da década de noventa, substituída pela terapia seqüencial zidovudina/didanosina (DDI), que posteriormente foi suplantada pela dupla terapia AZT/DDI. Em 1996, introduzia-se no Brasil a tripla terapia, denominada *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) que incluía os potentes e recém-sintetizados inibidores de proteases. Em 2005 inaugurava-se o uso de uma nova classe de anti-retroviral, os inibidores de fusão. Paralelamente ao advento das drogas anti-retrovirais, acrescentavam-se ao arsenal de exames laboratoriais o teste sorológico para diagnóstico da infecção pelo HIV, a contagem de CD4/CD8, a mensuração da carga viral do HIV e mais recentemente o exame de genotipagem (37).

O efeito positivo desta colossal conjunção de esforços pôde ser sentido na tendência de estabilização dos indicadores epidemiológicos, na queda da mortalidade pelo HIV e no aumento da sobrevivência dos portadores do HIV nas localidades em que estes recursos estão disponíveis (48,12). Nesse contexto, o aumento da sobrevivência em crianças que adquiriram a infecção por transmissão vertical pode ser visto como consequência do

livre acesso à terapia antiretroviral (TARV). Matida LH e cols. (2004), estudando sobrevida de crianças brasileiras acometidas pelo HIV, mostraram que mais de 75% das crianças HIV-positivas por transmissão vertical estavam vivendo quatro anos após o diagnóstico realizado entre 1997 e 1998 (48).

1.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA INFÂNCIA

A principal vulnerabilidade da criança frente à SIDA decorre não só da ominosa morbimortalidade da infecção pelo HIV nesta faixa etária, mas também pela vitimização causada pela orfandade. A perda de um ou ambos os pais acometidos pela AIDS traz para a criança um sofrimento adicional, acarretando mais dificuldade para o seu tratamento (34).

O principal modo de aquisição da infecção pelo HIV em crianças é através da exposição perinatal (infecção materno-infantil ou infecção vertical). Em sendo assim, a incidência da infecção pelo HIV na infância vai depender da prevalência da doença em mulheres em idade reprodutiva. No Brasil, estima-se que a prevalência da infecção pelo HIV em gestantes esteja abaixo de 1% (14,26). O estudo-sentinela parturiente de 2004, patrocinado pelo Ministério da Saúde do Brasil, mostrou taxa de prevalência de infecção pelo HIV em parturientes por macroregião do país. Segundo esse estudo, a prevalência de gestante HIV-positiva foi de 0,15% para a região Norte, 0,22% para a região Nordeste, 0,54% para a região Sudeste, 0,51% para a região Sul e 0,42% para a região Centro-Oeste (9). Oliveira e cols. (2005) encontraram, no estado de São Paulo, Brasil, taxas de soropositividade para o HIV em gestantes variando de 0,24% a 0,33%, no período entre 1999 a 2002 (53). Na cidade de Cuiabá, estado de Mato Grosso, local

do presente estudo, Orione e cols. (2006) encontraram prevalência de 0,5% para gestantes HIV-positivas (55).

Em relação à transmissão vertical (ou materno-infantil), pode-se dizer que o Protocolo 076 do *Pediatric Aids Clinical Trial Group* (PACTG 076), realizado em 1994, foi um marco histórico (25,49). Com esse ensaio clínico evidenciou-se que o AZT administrado à gestante por via oral durante a gravidez, por via endovenosa no momento do parto e dado ao recém-nascido (RN) nas seis primeiras semanas de vida, juntamente com outras medidas, reduzia em 67,5% a transmissão vertical do HIV (14). Sabe-se também que o provimento de HAART para a gestante, na medida em que suprime a carga viral, pode diminuir ainda mais a taxa de transmissão vertical (14). O acesso ao acompanhamento médico pré-natal, a disponibilidade da testagem para o HIV, o aconselhamento pré e pós-teste e a existência de serviços de referência para o acompanhamento da gestante HIV-positiva são medidas impactantes na redução da taxa de transmissão vertical (73). O “Projeto Nascer”, implementado pelo Programa Nacional de DST-AIDS/MS/Brasil, através da portaria 2.104, de 19 de novembro de 2002, visa prover as maternidades públicas do país com os recursos necessários à abordagem da gestante HIV-positiva, tendo como objetivo eliminar a transmissão vertical do HIV. Com base nessas ações, o Ministério da Saúde do Brasil propôs como meta reduzir a transmissão vertical para menos de 1% até 2007, conforme consta no “Protocolo para Prevenção de Transmissão Vertical de HIV e Sífilis”, editado em outubro de 2005 (15).

Já nos primeiros anos da epidemia de AIDS, percebia-se que as crianças constituíam o grupo mais vulnerável à infecção pelo HIV. Nessa faixa etária, a doença progride mais

rapidamente e o dano ao sistema imunológico é mais intenso. Apesar de ser um grande desafio o cuidado da criança com AIDS, o acesso gratuito a todas as classes de anti-retrovirais e a estruturação das unidades de Serviço de Assistência Especializada (SAE) como política do Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de DST-AIDS, trouxeram como principal resultado o aumento da sobrevivência das crianças vivendo com AIDS (48). Hoje, um expressivo contingente das crianças portadoras do HIV por transmissão vertical está chegando à adolescência e até atingindo a idade adulta. Por outro lado, o aumento do número de casos novos de infecção pelo HIV em adolescentes no Brasil é preocupante e cria novos desafios para as instituições e agentes envolvidos no enfrentamento da doença.

1.2.1 – IMUNOPATOGÊNESE DO HIV NA CRIANÇA

Diferentemente do adulto, na criança, o HIV interage com um sistema imune imaturo, ainda não experimentado, com memória imunológica ainda não elaborada. A infecção pelo HIV exige do sistema imunológico do indivíduo infectado uma robusta resposta efetora, no sentido de conter a replicação viral. É justamente o balanço entre a resposta imune e capacidade de replicação viral que irá determinar a velocidade de progressão da doença na criança (46).

A progressão da infecção pelo HIV no sentido do aparecimento de infecções oportunistas está relacionada à depleção dos linfócitos T CD4 (60). Em condições normais, o linfócito T CD4 exerce papel de intermediação entre a resposta humoral e celular interagindo com as células apresentadoras de antígenos e estimulando linfócitos

T citotóxicos e linfócitos B (56). Na medida em que a função do linfócito T CD4 entra em falência, instala-se o estado de imunodeficiência.

Em relação ao adulto, o recém-nascido apresenta um número igual ou maior de células apresentadoras de antígeno, como também de células efetoras (células *natural killer* e linfócitos T CD4 e CD8 e linfócito B). Contudo, a qualidade da resposta efetora é insuficiente para manter a replicação viral do HIV em nível baixo. A citotoxicidade mediada pelo linfócito T, a citotoxicidade dependente de anticorpo e a neutralização por anticorpos no ambiente plasmático são todos mecanismos imunológicos de defesa que funcionam precariamente na criança HIV-positiva por transmissão vertical (46).

Observa-se que a geração de memória imunológica após estímulo vacinal é defeituosa em crianças que adquiriram o HIV por transmissão materno-infantil. Comprovou-se que nos indivíduos infectados pelo HIV há redução no número de células T e B de memória. Com efeito, a elevação esperada pelo efeito *booster* (reforço vacinal) no nível de anticorpos é discreto quando comparado com crianças imunocompetentes. Está demonstrada a incapacidade do linfócito B de indivíduos HIV-positivos em proliferar sob estimulação. Clones de linfócitos T e B de memória são progressivamente destruídos com a evolução da infecção. Ocorre hipergamaglobulinemia, porém inespecífica e sem efeito protetor. Também ocorre destruição e alteração funcional das células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) (52).

1.2.2 – DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Em crianças abaixo de 18 meses de idade, o diagnóstico da infecção pelo HIV depende

de exames de biologia molecular. Na rede pública de atendimento à criança HIV-positiva lança-se mão da quantificação do RNA plasmático (carga viral do HIV). Considera-se que duas amostras com detecção de partículas virais, sendo pelo menos um exame realizado acima de 4 meses de idade, estabelecem o diagnóstico de infecção pelo HIV (8).

Em crianças com idade maior que 18 meses de idade, emprega-se o teste sorológico de triagem para detecção de HVI-1 e 2, sendo necessário, em caso de positividade, a realização do teste confirmatório (imunofluorescência indireta ou Western Blot). Havendo confirmação de positividade, solicita-se repetição do exame em nova amostra, para confirmação definitiva (13).

A classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos, utilizada na rede pública de saúde do Brasil, é baseada em parâmetros clínicos e imunológicos propostos pelo CDC, em 1994 (8,21). Trata-se de classificação alfa-numérica, que leva em conta o estadiamento clínico, graduado em N, A, B e C, conforme o grau crescente de sintomatologia. O valor numérico da classificação diz respeito à disfunção imunológica, estimada pelos valores absoluto e percentual da contagem de linfócitos T CD4 em sangue periférico, que pode assumir as categorias 1, 2 e 3, de acordo com o grau de depleção desse subtipo de linfócito, conforme mostrado na Tabela 1 (8).

Em relação à classificação clínica, a letra N significa ausência de sintomas clínicos listados na classificação; a letra A significa presença de sinais e/ou sintomas clínicos leves; a letra B significa presença de sinais e/ou sintomas clínicos moderados e a letra C significa sinais e/ou sintomas clínicos graves. A Tabela 2 mostra a classificação clínica

que leva em conta a gravidade dos sinais e sintomas em associação com o grau de disfunção imunológica (8).

Tabela 1. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração imunológica	Contagem de LT-CD4+		
	< 1 ano	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (≥ 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 – 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (<15%)	< 500 (<15%)	< 200 (<15%)

Fonte: Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças.

Tabela 2. Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração imunológica – Ausente (1)	
N1	Ausência de sinais e/ou sintomas
A1	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B1	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C1	Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Alteração imunológica – Moderado(2)	
N2	Ausência de sinais e/ou sintomas
A2	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B2	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C2	Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Alteração imunológica – Grave (3)	
N3	Ausência de sinais e/ou sintomas
A3	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B3	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C3	Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Fonte: Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças.

1.2.3 – MARCADORES DE PROGRESSÃO DE DOENÇA E RESPOSTA À TERAPIA

A contagem de linfócitos CD4 e linfócitos CD8 é um marcador fidedigno de progressão

de doença e resposta à TARV. Em vários estudos, desenhados para caracterizar a história natural da infecção pelo HIV por transmissão vertical, a contagem de linfócitos CD4 demonstrou ser preditora independente de progressão de doença e sobrevida. Em crianças saudáveis, os valores absolutos de linfócitos CD4 e CD8 no primeiro ano de vida são muitas vezes mais altos que crianças de maior idade e adultos. Com o passar dos anos, ocorre queda progressiva na contagem de linfócitos CD4, atingindo valores comparáveis aos adultos na idade de seis anos. Em crianças com SIDA por transmissão vertical, esta queda decorre tanto do esperado declínio fisiológico relacionado ao avançar da idade, como também pela depleção causada pelo HIV. A classificação do CDC considera que para crianças o sistema imune está intacto quando a contagem de linfócitos CD4 é mais alta do que 1500 cels./mm^3 no primeiro ano de vida; mais do que 750 cels/mm^3 no segundo ano de vida e mais do que 500 cels/mm^3 a partir do terceiro ano de vida (21). Segundo essa classificação, níveis de linfócitos CD4 abaixo de 750, 500, e 200 cels/mm^3 , para as referidas faixas etárias, respectivamente, refletem grave depleção imune. A tabela de categorias imunológicas utilizada pelo Programa Nacional de DST-AIDS apresenta valores ligeiramente diferentes (Tabela 1). Devido à variação dependente da idade nos primeiros anos de vida, o valor percentual da contagem de linfócitos CD4 pode ser considerado mais adequado para aferir o grau de disfunção imunológica na criança HIV-positiva. Considera-se que valores abaixo de 25% para qualquer faixa etária já demonstra repercussão no sistema imune. A contagem de linfócitos CD4 abaixo do valor percentual de 25% e/ou valores absolutos abaixo da faixa normal considerada para a idade constituem-se em critério independente para definição de AIDS/SIDA em menores de 13 anos, para fins de notificação ao Ministério da Saúde do Brasil (13).

A quantificação do RNA do HIV no compartimento plasmático (carga viral), por meio da técnica de *polymerase chain reaction* (PCR), tornou-se o principal instrumento laboratorial para acompanhamento da dinâmica da replicação viral e resposta ao tratamento anti-retroviral. A carga viral apresenta variabilidade de até 50.000 cópias/ml em seqüência de exames realizados em um mesmo dia, em um mesmo indivíduo. Isto ocorre devido a problemas na metodologia do exame e flutuações espontâneas na carga viral inerentes à relação vírus-hospedeiro. Assim, a conversão em escala logarítmica na base 10 (\log_{10}) torna-se um parâmetro mais confiável.

Na transmissão vertical pelo HIV, a carga viral atinge o pico por volta dos dois meses de idade, podendo chegar a valores maiores que 1.000.000 cópias /ml. Na ausência de tratamento anti-retroviral, a partir deste pico ocorre queda gradativa em uma taxa média de 0,6 log por ano nos dois primeiros anos de vida e 0,3 log até 4-5 anos de idade (8).

1.3 – RESPOSTA VACINAL EM CRIANÇAS HIV-POSITIVAS

Por acometer diretamente o sistema imunológico, esta síndrome infecciosa provoca grave prejuízo na resposta a agentes infecciosos e também a antígenos exógenos, entre eles, os vacinais.

A criança HIV-positiva por transmissão vertical exhibe deterioração clínica-imunológica mais rapidamente que o adulto. À medida que há uma progressiva depleção de linfócitos T CD4, observa-se ocorrência mais freqüente de infecções e pior resposta a estímulos vacinais. A resposta T-dependente ao antígeno vacinal necessita de integração harmoniosa entre as células apresentadoras de antígeno (macrófagos e células

dendríticas), linfócito T auxiliar e linfócito B. A geração de memória imunológica está prejudicada na criança infectada pelo HIV com doença avançada, seja pela redução no número dessas células, seja pela precária qualidade na resposta observada *in vitro* frente ao antígeno vacinal (52).

A resposta a vacinas na criança infectada pelo HIV é sistematicamente precária quando comparada com crianças imunocompetentes. Ademais, vacinas elaboradas com agentes vivos podem não ser inócuas frente a um sistema imunológico em falência. Não obstante, a imunização de crianças HIV-positivas é fortemente recomendada. A vacinação precoce poderia coincidir com um sistema imune ainda não tão danificado pela ação do HIV. Além disso, a vacinação da criança HIV-positiva traz o benefício de protegê-la de infecções que para ela seriam mais graves, devido ao seu estado de imunodeficiência (52).

Nesse contexto, a imunização contra hepatite B assume grande importância. À medida que um maior contingente de crianças HIV-positivas por transmissão vertical está atingindo a adolescência, o risco de aquisição de doença sexualmente transmissível (DST) torna-se uma realidade. Portanto, adequada imunização contra hepatite B pode significar melhor prognóstico para essas crianças, livrando-as da co-infecção HIV/HBV.

1.4 – HEPATITE B

A hepatite B é uma doença infecciosa de importância mundial. Ocorre em todos os continentes. Estima-se que no mundo 350 milhões de pessoas são portadoras crônicas

do vírus da hepatite B (42). O HBV pertence à família *Hepadnaviridae*. Possui um genoma constituído de DNA com fita parcialmente dupla. Diferenças no genoma do HBV implicam identificação de distintos genótipos classificados como A, B, D, E, F, e G. Há também dentro deste conjunto de genótipos surgimento de diferentes mutantes. A importância da identificação dos genótipos e seus respectivos mutantes está relacionada à gravidade do acometimento hepático, capacidade de cronificação e resistência ao tratamento disponível (42).

A prevalência desta infecção varia muito nos países e continentes. Com finalidade didática, segundo a prevalência de portadores crônicos do HBV, as áreas geográficas podem ser categorizadas como de baixa endemicidade (0,5 a 2%), de endemicidade intermediária (entre 2 e 7%) e de alta endemicidade (maior ou igual a 8%) (6,38). No Brasil, a prevalência de positividade para o HBsAg varia nas diferentes macro-regiões brasileiras, sendo 0,5 a 1% na região Sul, entre 1% e 3% nas regiões Sudeste e Nordeste, e entre 5% e 15% na região Amazônica (24,78). Em município da Amazônia brasileira, no estado de Mato Grosso, Assis SB e cols. (2004) encontraram prevalência de 1,2% de portadores de HBsAg, na faixa etária de 3 a 9 anos (3). Souto FJD e cols. (2001), também na região amazônica do estado de Mato Grosso, detectaram prevalência de 2,1% de portadores crônicos do HBV em população adulta (72). De Almeida Pereira e cols. (2006), estudando adultos infectados pelo HIV residentes em diversos municípios do estado de Mato Grosso, encontraram prevalência de 3,7% para o HBsAg (28)

A doença tem como principal complicação o acometimento hepático. A hepatite que se instala pode se restringir à forma aguda com resolução completa do quadro. De modo

diverso, pode também, em 5 a 10% dos casos, prolongar-se além de seis meses e evoluir para o quadro de hepatite crônica. O portador crônico do HBV apresenta risco aumentado de evolução para cirrose e hepatocarcinoma com o passar dos anos (43). A partir do momento que ocorre a infecção pelo HBV, decorridos 30 a 45 dias, surge o HBsAg como primeiro marcador identificável no soro. Em seguida, a partir do início dos sintomas, surge o anti-HBc IgM, indicando infecção recente (ou aguda) pelo HBV. Este marcador segue sendo detectável no soro por cerca de três meses para em seguida desaparecer. Nos casos que evoluem para cura, o HBsAg desaparece do soro logo após cessada a viremia (14 a 21 dias após o início dos sintomas), iniciando-se um período denominado janela imunológica. Uma a dez semanas após o aparecimento do HBsAg, encerrando o período de janela imunológica, surge o anti-HBs, evidenciando resolução da doença. Logo após o aparecimento do HBsAg, surge o HBeAg, outro antígeno viral, podendo permanecendo detectável no soro por cerca de 10 semanas. Nos casos em que há êxito na cessação da replicação viral surge no soro o anti-HBe, denotando, juntamente com o anti-HBs, finalização da infecção. Concomitantemente ao aparecimento do anti-HBc IgM surge o anti-HBc IgG. Entretanto, este último persiste no soro por tempo indefinido, indicando infecção passada ou crônica pelo HBV. O HBV-DNA, exame realizado por PCR, técnica de biologia molecular, detecta no soro, a qualquer momento após o aparecimento dos sintomas, o DNA viral, indicando infecção atual (exame qualitativo) ou carga viral (exame quantitativo) (35).

Os pacientes com a forma aguda ou a crônica da infecção podem ser identificados pela presença, no sangue, do antígeno de superfície do HBV (HBsAg). O HBeAg está presente nos indivíduos infectados com replicação viral ativa e com alta carga viral, representando marcador de elevada infectividade. A presença dos anticorpos contra o

antígeno *c* (anti-HBc) e contra o antígeno *s* (anti-HBs) identificam os indivíduos que foram infectados e conseguiram resolver a infecção. Especialmente este último demonstra resposta imune vigorosa e efetiva contra o VHB, enquanto o primeiro está presente desde as primeiras semanas de viremia e não confere proteção eficaz (11).

A transmissão da hepatite B se dá pela exposição percutânea ou de mucosa a sangue ou a outros fluidos corpóreos do paciente-fonte. Pode ocorrer também por transmissão vertical, quando a gestante portadora do HBV transmite a doença para o concepto. Na infância, a transmissão horizontal ocorre quando a criança suscetível convive com portador do HBV (78). No adulto, o principal modo de transmissão está relacionado à atividade sexual (44). Nessa faixa etária, outras formas de transmissão importantes são as decorrentes do uso ilícito de drogas injetáveis, transfusão de sangue e acidentes com agulhas contaminadas (38).

Na epidemiologia da hepatite B há que ressaltar o crescente risco de aquisição da infecção a partir da adolescência, período coincidente com o início da atividade sexual. É de se notar que o HIV e o HBV compartilham os mesmos modos de transmissão. Daí a importância das medidas preventivas, com enfoque no conceito de sexo seguro e cuidados com material perfuro-cortante. Nesse contexto, a imunização contra hepatite B em crianças e adultos suscetíveis, infectados pelo HIV/AIDS, é fortemente recomendada, com o objetivo de prevenir a co-infecção.

A gestante HBsAg-positiva pode transmitir o HBV para o seu filho. A presença do HBeAg na gestante implica risco de transmissão vertical em torno de 70 a 90%, comparado ao da portadora HBeAg-negativa, que é cerca de 5 a 20% (61). Daí a

importância da testagem para o HBsAg no terceiro trimestre da gestação (32). Felizmente, a infecção no recém-nascido pode ser evitada pela vacina contra hepatite B associada à imunoglobulina hiperimune contra hepatite B (HBIg), administradas nas primeiras horas de vida. Esta conduta reduz a transmissão vertical do HBV em aproximadamente 90% e ao final resulta em menos de 5% de crianças portadoras crônicas do HBV (71). Não obstante a comprovada eficácia da combinação: vacina contra hepatite B e HBIg, Poovorawan e cols. demonstraram bons resultados com a utilização isolada da vacina contra hepatite B na profilaxia da transmissão vertical do HBV em localidades com difícil acesso a HBIg (62).

Quando a criança adquire a infecção por transmissão vertical a chance de cronificação pode chegar a 95%. Esse risco cai para 30% quando a infecção se dá por via horizontal, ocorrendo após o período neonatal até a idade de seis anos (71). A partir dessa idade, o risco de cronificação é gradativamente menor, conforme pode-se ver da tabela 3.

Tabela 3. Idade da infecção por contaminação horizontal em relação à possibilidade de se tornar um portador crônico do vírus da hepatite B

Idade da criança (anos)	Percentual (%) de crianças que se tornam portadoras crônicas
< 1	70-90
2 – 3	40-70
4 – 6	10-40
> 7	6-10

Fonte: Ferreira CT, Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. J Pediatr. 2006;82(3 Suppl):S55-66.

1.5 – VACINA CONTRA HEPATITE B

A vacina contra hepatite B consiste de um preparado purificado de polipetídeos de HBsAg (antígeno de superfície). A primeira geração de vacinas contra HBV surgiu na década de setenta, obtida a partir de *pool* de plasma de portadores crônicos (vacina derivada de plasma humano) (70). Esta vacina é ainda amplamente produzida e utilizada na Ásia, Coréia do Sul e China. No Brasil, embora licenciada, nunca foi utilizada pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). Apesar de ser considerada uma vacina segura e de boa eficácia, nos Estados Unidos foi retirada do mercado em 1992, pelo receio infundado de transmissão de agentes virais e pela dificuldade de obtenção de *pool* de plasma de doadores para a produção de vacina em larga escala (20).

Em 1986, chegou-se à segunda geração de vacina contra hepatite B, a partir de técnica de engenharia genética (20). Também chamada de vacina recombinante, baseia-se na inserção de plasmídeo contendo o gene do HBsAg em célula de fungo (*Saccharomyces cerevisiae*). O fungo produz o HBsAg de forma ilimitada, que é então purificado e utilizado na elaboração da vacina. Após a purificação, o HBsAg é adsorvido ao hidróxido de alumínio que atua como coadjuvante. A sua formulação final pode conter ou não timerosal como preservativo, dependendo do fabricante. A dose para a faixa pediátrica varia de 5 ou 10 mcg de HBsAg, também dependendo do fabricante. A dose preconizada para maiores de 19 anos pode conter 10 ou 20 mcg de HBsAg, variando conforme o fabricante (20,32). A partir de 2003, o Brasil passou a produzir no Instituto Butantan, São Paulo, a vacina recombinante contra hepatite B (33).

O esquema vacinal preconizado para a hepatite B consiste na aplicação de três doses com intervalo de 30 dias entre a primeira e a segunda dose. A terceira dose é dada 180

dias após a primeira (79). No Brasil, a vacinação contra hepatite B é preconizada para todas as crianças a partir do nascimento e estendida até a idade de 19 anos. Grupos em risco de hepatite B também são contemplados pelo programa de imunização oficial (10). Recomenda-se que a vacina seja aplicada por via intramuscular no músculo deltóide em adultos e crianças maiores de 2 anos (36). Deve-se evitar a região glútea, visto que se observou menor resposta anticórpica quando a vacina foi aplicada nesta localização (1). Em crianças abaixo de 2 anos a vacina deve ser aplicada no músculo antero-lateral da coxa.

Conforme levantamento feito por Ribeiro e Azevedo (1999) junto ao Ministério da Saúde do Brasil, a vacina recombinante contra hepatite B foi utilizada oficialmente pela primeira vez em 1989, durante o Dia Nacional de Vacinação, em área endêmica da região Amazônica Brasileira (63). A partir de 1992, o Ministério da Saúde do Brasil implementou a vacinação contra hepatite B, dando prioridade às áreas endêmicas, nos estados do Acre e Amazonas e também para grupos de alto risco, tais como profissionais da área da saúde, em todo o país. Os estados de Santa Catarina, Espírito Santo e Paraná implementaram o programa de imunização contra hepatite B em 1993, e o Distrito Federal em 1995. A vacina foi recomendada para todos os estados do Brasil em 1996, para crianças com menos de 1 ano de idade. Entretanto, em 1997, o estoque de vacina contra hepatite B foi insuficiente para atender a demanda, conforme meta traçada em 1996. Somente em 1998 o estoque de vacinas atingiu um adequado nível para garantir cobertura nacional e, a partir de então, a imunização foi regularmente mantida, segundo informe do Ministério da Saúde (63).

No estado de Mato Grosso, conforme informação da Secretaria Estadual de Saúde, a imunização contra hepatite B iniciou-se em 1997 na rede pública de saúde para menores

de 15 anos, de forma irregular, devido à falha no fornecimento. Somente a partir de 1999 o fornecimento regularizou-se. Informa-se que ao longo destes últimos 10 anos foram disponibilizadas (comunicação pessoal) na rede pública de saúde do estado de Mato Grosso as vacinas recombinantes dos laboratórios SmithKline Beecham (Bélgica), LG Chemical Ltd (South Korea) e Butantan (Brasil).

A exemplo da infecção pelo HIV, a transmissão do vírus da hepatite B pode ocorrer também por transmissão vertical. A vacinação precoce, iniciada no primeiro dia de vida, comprovadamente pode interromper a infecção no recém-nascido. Deste modo, preconiza-se o esquema de imunização de três doses, sendo a primeira dose administrada no primeiro dia de vida, a segunda após 30 dias, e a terceira 180 dias após a primeira.

A imunogenicidade da vacina contra hepatite B depende de vários fatores relacionados ao receptor e da própria vacina. Pessoas com mais de 40 anos, obesas, tabagistas, ou portadoras de alguma imunodeficiência respondem em menor proporção à vacina contra hepatite B (16). Deve-se levar em conta também as condições de conservação da vacina dentro do conceito de rede de frio (32). Em relação à idade, alguns estudos mostraram que crianças que iniciaram a vacinação após o primeiro ano de vida apresentaram maiores títulos de anti-HBs do que aquelas que foram vacinadas no primeiro ano de vida (68).

Uma pobre resposta ao HBsAg pode ser determinada geneticamente. Egea e cols. demonstraram que os piores respondedores apresentaram determinados haplotipos do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) (30). Neste estudo observou-se que

havia um excesso de homozigotos para o haplotipos [HLA-B8, SC01, DR-3] e [HLA-B44, PC31, DR7] no grupo dos piores respondedores, em comparação com os heterozigotos (40,45).

1.5.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B

No estudo da vacina recombinante contra hepatite B soroconversão significa viragem anticórpica, ou seja, surgimento de anti-HBs, em pessoa previamente suscetível ao HBV, após esquema vacinal completo (39). Por convenção, soroconversão ao anti-HBs é definida com detecção de anti-HBs em ensaio imunológico na faixa $\geq 2,1$ desvios padrão da leitura do controle negativo, que é usualmente ≈ 1 mIU/mL (2,1-9 mIU/mL) (66). Soroproteção significa soroconversão com nível de anticorpos anti-HBs ≥ 10 mUI/mL (mili-Unidades Internacionais/mL) (70). Considera-se que pessoas com este nível de anticorpos estão adequadamente protegidas contra a infecção pelo HBV. Deduz-se, portanto, que pode haver soroconversão sem soroproteção, quando há viragem de anticorpos na faixa entre 0 e 10 mUI/mL após esquema vacinal (65).

Em relação à soroconversão, os indivíduos podem ser classificados como não-respondedores (anti-HBs < 10 mIU/mL), respondedores (anti-HBs ≥ 10 mIU/mL), respondedores fracos (anti-HBs entre 10 e 100 mIU/mL) e bons respondedores (anti-HBs > 100 mIU/mL) (4).

A vacina recombinante contra hepatite B pode ser avaliada com relação à duração da persistência de soroproteção após a última dose do esquema vacinal. A persistência da soroproteção pós-vacinal depende do pico do nível de anticorpo anti-HBs alcançado

após a vacinação primária e de um sistema imune competente (27,57,68). No entanto, independentemente dos títulos alcançados, há tendência à queda progressiva desses títulos com o passar do tempo (31).

1.5.2 - VACINA CONTRA HEPATITE B EM INDIVÍDUOS SADIOS

Em estudo realizado no Brasil, Martins e cols., comparando dois tipos de vacina recombinante contra hepatite B (*ButaNG®* e *Engerix-B®*), encontraram taxa de soroconversão de 93,7% e 97,5%, respectivamente, em crianças vacinadas no primeiro ano de vida com esquema de 3 doses, no esquema de 0, 1 e 6 meses (47). Neste mesmo estudo, para adultos saudáveis, os autores detectaram taxa de soroconversão de 91,8% e 95,5%, respectivamente, para as vacinas *ButaNG®* e *Engerix-B®*.

Ribeiro e Azevedo constataram taxa de 89,7% de soroconversão após imunização de 174 crianças saudáveis com esquema de 3 doses realizado na cidade de São José dos Campos, São Paulo (63). Neste mesmo estudo avaliou-se a persistência de positividade para o anti-HBs pós-vacinal. Observou-se que as crianças que iniciaram o esquema vacinal após o segundo mês de vida apresentavam maior proporção de persistência de anti-HBs positivo que o grupo que iniciou a vacinação antes do segundo mês de vida (100% versus 89,7% respectivamente). Constatou-se também queda progressiva dos títulos de anti-HBs após a última dose do esquema vacinal com o passar do tempo (63).

Ozaki e cols., em estudo realizado com adultos, utilizaram o pico de anti-HBs obtido um mês após a finalização do esquema vacinal de três doses (0, 1 e 6 meses) e o tempo decorrido até nova mensuração do nível de anticorpos para definir um padrão de

declínio e desaparecimento do anti-HBs a níveis menores que 10 mUI/ml, expresso em uma equação da linha de regressão (57). Neste mesmo estudo estimou-se que, na média, para todos os indivíduos participantes, o nível de anti-HBs cairia a 10 mUI/mL em 37 meses e chegaria à soronegatividade em 75 meses. Em outro estudo demonstrou-se que a taxa de declínio no título de anti-HBs foi significativamente mais rápida nos indivíduos vacinados no primeiro ano de vida do que os vacinados entre um e quatro anos de idade (81). Das crianças saudáveis que respondem à vacinação, 15 a 50% apresentarão queda abaixo do limiar de proteção ou perderão o anti-HBs 5 a 15 anos após o esquema de vacinação contra hepatite B (19).

Entretanto a perda do anti-HBs após a imunização não significa ausência de proteção (41). Wang e cols. comprovaram persistência de linfócito T de memória específica para o antígeno vacinal, mediante resposta proliferativa *in vitro* ao HBsAg, em indivíduos que já haviam se tornado soronegativos (82). Cerca de 70% dos vacinados com queda do anti-HBs abaixo de 10 mIU/mL apresentam resposta anamnésica após dose de reforço (19,68,65). Este efeito *booster* é efetivado por clone de linfócitos B de memória em sangue periférico (41). Considera-se que a vacina induz memória imunológica de longa duração e que os vacinados estariam protegidos frente a uma eventual exposição ao HBV. Com efeito, é extremamente rara a ocorrência de doença hepática crônica pelo vírus da hepatite B em indivíduos imunizados com soroconversão inicial confirmada. É possível até aparecimento de anti-HBc em vacinados, porém sem cronificação da infecção (18).

1.5.3 - VACINA CONTRA HEPATITE B EM INDÍVIDUOS ADULTOS HIV-POSITIVOS

Em indivíduos adultos HIV-positivos a resposta à vacina recombinante contra hepatite B é considerada insatisfatória quando comparada com indivíduos sadios (75,80,84). Bruguera e cols., em extensa revisão, avaliaram a resposta à vacina recombinante contra hepatite B em pacientes adultos HIV-positivos (17). Nesta compilação a taxa de soroconversão após 3 doses de vacina (0, 1 e 6 meses) variou de 22 a 40%.

Em Curitiba, Brasil, Sasaki e cols. obtiveram taxa de soroconversão de 45,5% após esquema vacinal com 3 doses (0, 1 e 6 meses) em 22 pacientes adultos HIV-positivos (66). Neste estudo não houve associação entre soroconversão e contagem de linfócitos CD4. Diferentemente, Pasricha e cols. demonstraram que somente 47% de pacientes HIV-positivos com baixo CD4 soroconverteram após esquema de 3 doses dobradas da vacina recombinante contra hepatite B (59).

Em sua tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Fonseca estudou a resposta à vacina recombinante contra hepatite B em 191 adultos HIV-positivos, utilizando doses diferentes de HBsAg (20 e 40 mcg). Neste estudo observou-se taxa de soroconversão de 46,1% para os indivíduos que receberam dose em dobro (40 mcg) e de 34% para os que receberam dose habitual (20 mcg). Também neste estudo não se demonstrou associação entre soroconversão e contagem de linfócitos CD4 (33).

1.5.4 – VACINA CONTRA HEPATITE B EM CRIANÇAS HIV-POSITIVAS

Há poucos estudos disponíveis na literatura médica indexada avaliando a soroconversão da vacina recombinante contra hepatite B em crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. Moss e cols., analisando cinco estudos que avaliaram a resposta à imunização contra hepatite B após esquema de três doses de vacina recombinante (0, 1 e 6 meses), encontraram taxas de soroconversão que variaram de 25 a 41% utilizando-se doses convencionais de vacina e de 20 a 78% com doses dobradas (51).

Na comparação com crianças expostas (gestante HIV-positiva), mas não infectadas pelo HIV, houve sempre diferença significativa, com taxa de soroconversão para anti-HBs acima de 90% no grupo controle (2,64,76,83,85,86,). Estes estudos não foram uniformes em demonstrar associação entre soroconversão e contagem de linfócitos CD4 (2,64,83,85). Sabe-se que a magnitude do pico de anti-HBs, após o esquema completo de 3 doses é preditor da duração da soroproteção. O declínio dos títulos de anti-HBs é mais rápido em crianças HIV-positivas em comparação com crianças saudáveis (69,76). Por conseguinte a duração dos anticorpos anti-HBs em níveis protetores após imunização com a vacina recombinante é menor em crianças HIV-positivas em comparação com crianças saudáveis (23).

No Brasil já foram realizados excelentes ensaios avaliando a imunogenicidade de vacinas recombinantes contra hepatite B em adultos HIV-positivos (33,66). No entanto, a literatura nacional dispõe de poucos trabalhos abordando a duração da resposta anticórpica após imunização contra hepatite B em crianças HIV-positivas. Particularmente, no estado de Mato Grosso, ainda não há relato de estudo abordando soroproteção após vacinação contra hepatite B.

No estado de São Paulo, Succi e cols., avaliando soroconversão após vacina recombinante contra hepatite B em crianças com infecção pelo HIV por transmissão vertical em comparação com seus congêneres expostos perinatalmente, mas não-infectados, encontraram taxa de soroconversão de 44,7 vs. 96,5%, respectivamente (74).

1.5.5 - ESQUEMA DE VACINAÇÃO PARA INDIVÍDUOS HIV-POSITIVOS

Em 2002, o Ministério da Saúde do Brasil, por intermédio da Fundação Nacional de Saúde, FUNASA, editou a cartilha: “Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV”. No que concerne à vacina contra hepatite B, para a criança HIV-positiva, mudou-se o esquema para 0, 1, 2, 6-12 meses, com o dobro da dose recomendada na rotina, iniciando-se a vacinação o mais precocemente possível, idealmente no primeiro dia de vida. Esse novo esquema também passou a ser preconizado para adultos HIV-positivos em substituição ao esquema tradicional de três doses (7).

A mudança no esquema de vacinação contra hepatite B se deveu a constatação em diversos estudos de que as crianças HIV-positivas, como também os adultos, apresentam resposta vacinal sub-ótima frente ao esquema clássico com três doses (51). Contudo, na literatura médica ainda não há evidências de que o esquema de quatro doses seja superior.

Deve ser ressaltado que a vacinação contra hepatite B tornou-se regular nos serviços públicos de saúde do Brasil somente em 1998 (63). De forma que crianças HIV-positivas nascidas antes desta data podem ter recebido a vacina mais tardiamente em

suas vidas. Deste modo é importante avaliar a situação atual dessas crianças quanto à imunidade contra o HBV.

Tendo em consideração a falta de dados nacionais sobre persistência de proteção contra o HBV em crianças HIV-positivas e o fato de que muitas foram vacinadas depois dos primeiros anos de vida, decidiu-se avaliar esta situação entre as crianças HIV-positivas atendidas no serviço público de Cuiabá, Mato Grosso.

2 - JUSTICATIVA

A imunogenicidade da vacina contra hepatite B é aferida mediante a obtenção da taxa de soroconversão para anti-HBs em uma amostra da população estudada. Estimar a persistência da soroproteção conferida pela vacina recombinante contra hepatite B em crianças HIV-positivas poderá contribuir para avaliar a necessidade de reforço vacinal no futuro, uma vez que esse aspecto tem sido pouco estudado no estado de Mato Grosso.

A persistência de anticorpos após estímulo vacinal reflete a função de memória imunológica. Portanto analisar esse aspecto poderá ampliar o conhecimento sobre as variáveis implicadas na resposta imune de crianças HIV-positivas submetidas a um esquema vacinal que não as diferenciava de crianças imunocompetentes.

Por último, estudar a resposta à vacina contra hepatite B em crianças HIV-positivas por transmissão vertical será útil no sentido de identificar os indivíduos com concentração de anti-HBs abaixo do nível de proteção. Uma vez identificados, esses indivíduos serão encaminhados para vacinação de reforço e devidamente acompanhados para mensuração do nível de anti-HBs..

3 - OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a influência da infecção por transmissão vertical pelo HIV na persistência de anticorpos anti-HBs após vacinação básica contra hepatite B.

3.2 - OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1) Descrever a proporção de indivíduos positivos para o anti-HBs após a vacinação de rotina e a média geométrica da concentração sérica desse anticorpo em crianças HIV-positivas e comparar esses parâmetros com um grupo semelhante de crianças HIV-negativas.

2) Comparar a duração da resposta anticórpica após vacinação contra hepatite B entre crianças HIV-positivas com a de crianças HIV-negativas.

3) Comparar fatores associados à positividade e à concentração sérica do anti-HBs entre crianças HIV-positivas e HIV-negativas.

4- POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1 – DESENHO DO ESTUDO

Foi estudada uma coorte histórica de pacientes pediátricos infectados pelo HIV por transmissão vertical, com idade à época do estudo entre 18 meses e menos de 13 anos, que receberam vacinação contra hepatite B, com esquema básico de 3 doses preconizado pelo PNI, no período de agosto de 1995 a fevereiro de 2006, acompanhados atualmente na rede pública de saúde em Cuiabá. Foi criado um grupo para comparação retrospectiva composto por crianças HIV-negativas, igualmente vacinadas contra hepatite B, com o mesmo esquema e dentro do mesmo período mencionados para as crianças HIV-positivas. A variável central e comum aos dois grupos foi a vacinação contra hepatite B. Considerou-se como exposição de interesse a infecção vertical pelo HIV, tendo como desfecho o resultado do anti-HBs em resposta à vacinação contra hepatite B.

O limite inferior de idade foi definido pelo fato de que, até o advento de exames de biologia molecular, a confirmação de infecção pelo HIV se baseava na persistência de positividade para anticorpos anti-HIV além de 18 meses após o nascimento. Portanto, boa parte das crianças mais velhas incluídas neste estudo foi considerada portadora da infecção pelo HIV a partir dessa idade. O limite superior de idade de 13 anos foi estabelecido com a intenção de excluir a faixa etária adolescente a qual apresenta características clínicas e comportamentais distintas do grupo mais jovem.

Por força do seu desenho, o presente estudo limita-se a avaliar a vacinação básica contra hepatite B em condições habituais e não-controladas de vacinação, no âmbito dos serviços de imunização oferecidos pelo sistema público de saúde no estado de Mato

Grosso. A vacinação foi comprovada mediante registro da aplicação de pelo menos três doses da vacina recombinante na carteira de vacinação nos dois grupos estudados. Ter recebido a vacina com um mês de vida compreendeu o período entre o primeiro dia de vida e 1 mês e 29 dias. As crianças participantes receberam vacinas, disponíveis na rede pública de saúde, fabricadas pelos laboratórios SmithKline Beecham (Bélgica), LG Chemical Ltd (South Korea) e Butantan (Brasil), conforme informação da Secretaria Estadual de Saúde do estado de Mato Grosso. Como não há descrição do laboratório produtor da vacina na carteira de vacinação, não foi possível identificar a marca comercial que cada participante recebeu.

4.2 - AMOSTRAGEM E GRUPOS DE ESTUDO

No momento do planejamento do estudo, havia 76 crianças HIV-positivas infectadas por transmissão vertical, sendo acompanhadas nas duas unidades públicas de saúde no município de Cuiabá especializadas neste atendimento: o Centro Estadual de Referência em Média e Alta Complexidade de Mato Grosso (CERMAC) da Secretaria Estadual de Saúde, e o ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Júlio Muller, Universidade Federal de Mato Grosso. Aos responsáveis por essas crianças foi solicitada autorização para participação na pesquisa, formando-se assim o grupo HIV-positivo.

Com o objetivo de constituir um grupo de comparação, foram selecionadas crianças HIV-negativas, pareadas por idade e sexo com o grupo HIV, na proporção de um indivíduo HIV-positivo para dois HIV-negativos. Os participantes do grupo de comparação foram recrutados no Centro de Saúde do Bairro Jardim Vitória II, no

município de Cuiabá, onde funciona um Programa de Saúde da Família. Nessa unidade funciona também uma sala de vacinação, em conformidade com as normas técnicas do Programa Nacional de Imunização, onde as crianças da comunidade recebem as vacinas do calendário oficial.

A comprovação da transmissão vertical do HIV foi obtida mediante pesquisa em prontuário médico, com a finalidade de excluir os pacientes que porventura tivessem adquirido a infecção por outros modos de transmissão. Nessa pesquisa checava-se a infecção pelo HIV na genitora à época do diagnóstico na criança, a história clínica da criança e a possibilidade de outros modos de contágio.

A necessidade de se comparar os resultados de anti-HBs com um grupo imunocompetente (HIV-negativo) ocorreu em virtude de não se conhecer quantos pacientes HIV-positivos de fato chegaram a soroconverter após o término do esquema vacinal e tampouco a concentração de anticorpos anti-HBs que chegaram a alcançar. Comparar os resultados entre os grupos permitiria analisar os dados atuais das crianças HIV-positivas, em relação ao que se esperaria caso não tivessem adquirido a infecção vertical pelo HIV.

4.2.1 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para todos os participantes do estudo foram:

- 1) ter recebido pelo menos três doses da vacina contra o vírus da hepatite B em Unidade do sistema público de saúde;
- 2) ter o registro das doses vacinais na carteira de vacinação.

4.2.2 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para participação no estudo foram:

- 1) ter feito uso de corticosteróides ou medicação imunossupressora;
- 2) ter feito uso de imunoglobulina humana nos últimos seis meses;
- 3) ter evidências laboratoriais de infecção prévia ou vigente pelo HBV (positividade para o HBsAg e/ou positividade para o anti-HBc);
- 4) para o grupo de comparação, ter o teste anti-HIV positivo;
- 5) crianças que não eram portadoras de caderneta de vacinação;
- 6) crianças com esquema básico de vacinação contra hepatite B incompleto.

4.3 – PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

O recrutamento dos indivíduos do grupo HIV para o estudo foi feito durante o período de 09/02/2006 a 16/10/2006, aproveitando-se a oportunidade da coleta de sangue para os exames de carga viral e CD4/CD8, solicitados conforme rotina de cada serviço. O questionário para o grupo HIV foi aplicado por funcionário do próprio serviço, após receber treinamento do pesquisador principal, onde foi intensamente discutido cada item do mesmo. O responsável pela criança era informado dos objetivos da pesquisa e, após leitura e concordância (mediante assinatura) com o “termo de consentimento livre e esclarecido”, o questionário era aplicado. Não foi realizado estudo piloto, mas a qualidade das respostas obtidas nos primeiros questionários foi avaliada pelos pesquisadores e considerada satisfatória, não carecendo de ajustes.

Os prontuários médicos dos pacientes foram consultados pelo investigador principal, para obter informação sobre resultados anteriores de contagem de linfócitos T CD4, carga viral do HIV, data de início da TARV, classificação clínico-imunológica e composição da TARV atual. Considerou-se sob uso de HAART pacientes recebendo TARV com três ou quatro drogas e que incluísse pelo menos um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo e/ou inibidor de protease.

O recrutamento dos indivíduos do grupo de comparação contou com o trabalho de três agentes de saúde do programa saúde da família do centro de saúde acima referido. A essas funcionárias foi prestado esclarecimento sobre os objetivos do estudo e quais eram os critérios de inclusão/exclusão. Em seguida, receberam treinamento para aplicação do questionário. Cada item do mesmo foi discutido de modo que todas as dúvidas fossem sanadas. As crianças do grupo de comparação foram selecionadas gradativamente, conforme foram sendo incluídos os pacientes do grupo HIV, por força da estratégia de pareamento por sexo e idade. Quando havia mais de duas crianças que preenchiam os critérios de pareamento para um determinado indivíduo HIV-positivo, era realizado sorteio para definir quem participaria.

4.4 - QUESTIONÁRIO

O questionário foi elaborado de modo a abordar dados demográficos, incluindo município de domicílio, e as condições de nascimento da criança, como peso ao nascer, tempo de amamentação. O registro do número de doses de vacina contra hepatite B foi checado e as datas da aplicação das doses da vacina contra HBV foram transcritas para o formulário do questionário, tendo como fonte a carteira de vacinação. Para as crianças

HIV-positivas, dados sobre o diagnóstico inicial do HIV, contagem de linfócitos T CD4 e carga viral iniciais e à época do estudo, além de detalhes sobre a TARV completaram o questionário (Anexo I).

4.5 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Para se ter certeza de que o grupo de comparação era formado por crianças HIV-negativas, confirmou-se esta situação através de resultado negativo no teste sorológico para o HIV realizado em todos os participantes deste grupo.

Uma vez que a infecção natural pelo HBV determina maior resposta anticórpica que a ocasionada pela vacinação de suscetíveis, todos os participantes foram testados para o anti-HBc IgG, de forma a evitar que anti-HBs adquirido pela infecção natural determinasse um viés na análise da resposta à vacina. O resultado negativo nos 174 participantes demonstra que, quando detectado, o anti-HBs foi única e exclusivamente determinado pela vacinação.

Após aplicação do questionário, no mesmo dia, procedia-se à coleta da amostra de sangue. No grupo HIV a amostra de sangue foi destinada ao laboratório para detecção de anti-HBs quantitativo, HBsAg, AntiHBc total, mensuração da carga viral do HIV e contagem de CD4/CD8. No grupo de comparação, coletou-se sangue para detecção de marcadores de hepatite B (anti-HBs quantitativo, HBsAg e anti-HBc total) e do anti-HIV. A detecção dos marcadores HBsAg e anti-HBc era necessária para definir a ausência de infecção prévia pelo HBV, um dos critérios de exclusão.

Todos os testes de antígenos e anticorpos foram feitos pela técnica de imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA). Para a detecção do anti-HBs, HBsAg e anti-HBc foram utilizados os kits *Imunoensaio Elecsys® Anti-HBs* (Roche®, Mannheim, Germany); *Imunoensaio Elecsys HBsAg* (Roche®, Mannheim, Germany); *Imunoensaio Elecsys Anti-HBc* (Roche®, Mannheim, Germany); respectivamente. Para a pesquisa do anti-HIV utilizou-se *kit HIV combi* (Roche®, Mannheim, Germany).

Para a detecção dos marcadores de hepatite B (anti-HBs e anti-HBc) utilizou-se a técnica de *sandwich*, na qual a reação (eventual anticorpo da amostra + antígeno + anti-anticorpo marcado) era seguida de fixação à fase sólida, fixação à superfície do eletrodo, geração de emissão quimioluminescente, medição pelo fotomultiplicador e leitura do resultado com base em pré-calibração. O método utilizado para detecção do anti-HBs permite quantificar a concentração desses anticorpos com variação de zero a 1.000 UI/L. O teste é considerado positivo quando igual ou maior que 10 UI/L.

Para a detecção do marcador de hepatite B (HBsAg) utilizou-se a técnica de *sandwich* na qual a reação (eventual HBsAg da amostra + anticorpo monoclonal específico + anti-anticorpo marcado) era seguida de fixação à fase sólida, fixação à superfície do eletrodo, geração de emissão quimioluminescente, medição pelo fotomultiplicador e interpretação automatizada do resultado (positivo/negativo).

O teste para HIV, denominado *HIV combi®*, realizado no grupo de comparação, foi obtido pela determinação quantitativa do antígeno P24 do HIV-1 e dos anticorpos contra o HIV-1, incluindo o grupo O, e contra o HIV-2. Utilizou-se a técnica de *sandwich* na qual a reação (eventuais antígenos do HIV-1 e HIV-2 + anticorpos

monoclonais específicos + anti-anticorpos marcados) era seguida de fixação à fase sólida, fixação à superfície do eletrodo, geração de emissão quimioluminescente, medição pelo fotomultiplicador e interpretação automatizada do resultado.

A pesquisa de marcadores de hepatite B e teste HIV foram realizadas no *Laboratório Cedilab – Medicina Laboratorial*, situado em Cuiabá, Mato Grosso. À medida que as amostras de sangue iam sendo coletadas, eram encaminhadas para esse laboratório e congeladas. No dia 21/10/2006 todos os testes foram realizados, no Analisador *Sistema Elecsys® 2010* (Roche®, Mannheim/Germany).

A mensuração da carga viral do HIV e a contagem de CD4/CD8 foram realizadas em laboratório público de referência, LACEN-MT, da Secretaria Estadual de Saúde, vinculado ao Ministério da Saúde, localizado na cidade de Cuiabá. A carga viral do HIV foi quantificada pelo teste *NucliSENS® HIV-1 RNA QT*, tecnologia NASBA, com limite inferior de 80 cópias/ml (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, França). Para contagem de CD4/CD8 empregou-se a metodologia de citometria de fluxo em sangue total no sistema automatizado *BD Immunocytometry Systems - FACSCount®* (Becton, Dickinson and Company®, San José, CA, USA).

4.6 - VARIÁVEIS DEPENDENTES

A persistência do anti-HBs foi analisada tanto de forma qualitativa, em que a variável dependente dicotômica foi positiva ou não para o anti-HBs, quanto de forma quantitativa, em que a variável dependente contínua foi a concentração de anti-HBs entre os indivíduos positivos.

4.7 - VARIÁVEL INDEPENDENTE PRINCIPAL

Ser ou não infectado pelo HIV.

4.8 - VARIÁVEIS DE AJUSTAMENTO

- 1) peso ao nascimento;
- 2) tempo de amamentação;
- 3) idade no início do esquema vacinal;
- 4) tempo decorrido desde a última dose do esquema vacinal;

4.9 - VARIÁVEIS UTILIZADAS APENAS PARA O GRUPO HIV-POSITIVO

- 1) classificação clínica atual;
- 2) contagem de linfócitos T CD4 inicial e recente;
- 3) carga viral inicial e recente;
- 4) composição da terapia anti-retroviral.

4.10 - PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Foi criado banco de dados, para armazenamento dos mesmos e posterior análise, utilizando-se o *software* Epi-Info 6.04 (CDC, Atlanta, EUA, 1996).

Características principais de ambos os grupos foram descritas em percentuais, quando categóricas. Quando se tratava de variáveis contínuas, foram descritas as medidas de

tendência central e de dispersão, conforme apresentassem distribuição simétrica ou assimétrica.

Para as variáveis categóricas foram calculados o chi-quadrado e o risco relativo (com os respectivos intervalos de confiança a 95%), utilizando-se o mesmo *software* acima citado. As diferenças que se mostraram associadas à positividade para o anti-HBs com probabilidade de erro alfa inferior a 0,2 foram incluídas em modelos multivariados de regressão logística. Esses modelos foram criados utilizando-se o *software* STATA 8.2 (Statacorp, College Station, Texas, EUA, 2005). Para tal, consideraram-se as análises condicionadas ao sistema de pareamento criado no desenho do estudo, através do comando <clogit> do STATA 8.2. Os modelos logísticos foram criados por modo não-automático e as *odds ratios* expressadas com os respectivos intervalos de confiança a 95%.

Para análise da variável dependente contínua foi utilizado o teste *t* de Student e, no caso de variáveis de distribuição assimétrica, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Análise de regressão linear (STATA 8.2) foi realizada para avaliar a possível efeito de variáveis contínuas na determinação da concentração de anti-HBs. Todas as diferenças observadas foram consideradas significantes quando a probabilidade de erro alfa foi menor que 0,05.

Para normatização bibliográfica seguiram-se as normas de Vancouver. As referências foram obtidas no período de 01/07/2005 a 30/04/2007, utilizando-se as bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO.

4.11 – ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo desta pesquisa foi submetido e registrado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller, da Universidade Federal de Mato Grosso, sob o nº 349, em 05/10/2005 sendo devidamente aprovado em 18/01/2006 (Anexo II).

Os responsáveis pelas crianças participantes receberam informações sobre os objetivos do estudo, seus possíveis riscos, benefícios e garantia de sigilo através de leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo III) e de explicação verbal feita pelo pesquisador.

5 – RESULTADOS

De fevereiro a outubro de 2006, foram colhidas informações dos participantes do presente estudo mediante preenchimento de questionário e obtidas amostras de sangue para testagem de marcadores sorológicos do HBV, exames de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4 e CD8. Das 76 crianças HIV-positivas infectadas por transmissão vertical, 58 se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão, e compuseram a coorte de expostos (HIV-positivos).

Ao todo, 18 crianças não preencheram os critérios de inclusão. Dez crianças não foram submetidas a questionário porque não possuíam carteira de vacinação. Oito crianças foram excluídas após o preenchimento do questionário, pelos seguintes motivos: três porque estavam em uso de corticosteróide; uma porque recebera apenas uma dose de vacina contra hepatite B; três porque haviam perdido a carteira de vacinação; uma porque tinha 15 anos de idade.

Doze dos 58 indivíduos do grupo HIV-positivo eram atendidos no Ambulatório de Pediatria do Hospital Universitário Júlio Muller. Os outros 46 eram atendidos no ambulatório especializado de DST-AIDS, localizado no CERMAC.

Para o grupo de comparação, foram selecionadas 116 crianças sadias, todas elas atendidas e registradas no Centro de Saúde do Bairro Jardim Vitória II. O grupo de comparação foi constituído de forma pareada por idade e sexo com o grupo HIV-positivo, sendo incluídos no mesmo período que durou a arregimentação do grupo HIV-positivo, na proporção de um indivíduo HIV-positivo para dois HIV-negativos.

A pesquisa do HBsAg e do anti-HBc resultou negativa para todos os participantes. A pesquisa do anti-HIV, realizada no grupo HIV-negativo, também resultou negativa para todos os participantes deste grupo.

5.1 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

A idade variou de 18 meses a 12 anos, com média de 6,8 anos e mediana de 7 anos para os dois grupos. Do total de participantes, 51,7% eram do sexo masculino. Das 58 crianças HIV-positivas, 33 (57%) viviam em Cuiabá ou no município vizinho de Várzea Grande. As outras 25 residiam em outras 18 cidades de Mato Grosso. Todos os participantes do grupo HIV-negativo residiam no bairro Jardim Vitória, em Cuiabá.

O tempo de amamentação foi computado em intervalos de meses. A mediana do tempo de amamentação foi de três meses para o grupo HIV-positivo e seis meses para o grupo HIV-negativo. Quatorze (24,1%) dos 58 HIV-positivos não foram amamentados, enquanto 16 (13,7%) do grupo HIV-negativo também não. Genitoras de 16 (27,6%) indivíduos HIV-positivos e de 20 (17,2%) HIV-negativos tinham relato de vacinação contra hepatite B, mas sem comprovação em registro de carteira de vacinação. Informação sobre o peso de nascimento foi obtido de 46 (79,3%) das crianças HIV-positivas e de 108 (93,1%) das HIV-negativas. Seis (13%) das HIV-positivas tinham baixo peso ao nascimento (peso abaixo de 2500 gramas) e nove (8,3%) das HIV-negativas. A mediana da idade no momento da primeira dose da vacina contra hepatite B, foi de três e dois meses, respectivamente para os indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos. A moda para esta variável foi de um mês (78 observações, considerando todos os participantes) em acordo com o calendário vacinal vigente no país. Apenas um

paciente do grupo HIV-positivo recebeu uma dose dobrada da vacina. Apenas dois pacientes do grupo HIV-positivo receberam uma quarta dose da vacina. Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, peso de nascimento, tempo de amamentação, idade no início do esquema vacinal e tempo acumulado após última dose do esquema vacinal (Tabela 4).

Tabela 4 – Características gerais dos indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos.

	GRUPO		p*
	HIV-positivo	HIV-negativo	
Número de participantes	58	116	
Sexo masculino	51,7%	51,7%	1,0
Mediana da idade (anos)	7	7	1,0
- Amplitude	(1 a 12)	(1 a 12)	
Mediana do peso de nascimento (gramas)	3100	3150	0,6
- Amplitude	(2040 a 3950)	(2000 a 5005)	
Mediana do tempo de amamentação (meses)	3	6	0,3
- Amplitude	(0 a 36)	(0 a 42)	
Mediana da idade no início do esquema vacinal (meses)	3	2	0,4
- Amplitude	(1 a 58)	(1 a 69)	
Mediana do tempo acumulado após última dose do esquema vacina (meses)	68	64,5	0,7
- Amplitude	(1 a 120)	(1 a 91)	

*Teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas

De modo geral, as crianças com mais de 5 anos de idade iniciaram o esquema vacinal contra hepatite B quando tinham mais de 1 ano de vida. Essa tendência foi fortemente significativa ($r^2 = 0,52$; $p < 0,0001$) (Figuras 1 e 2).

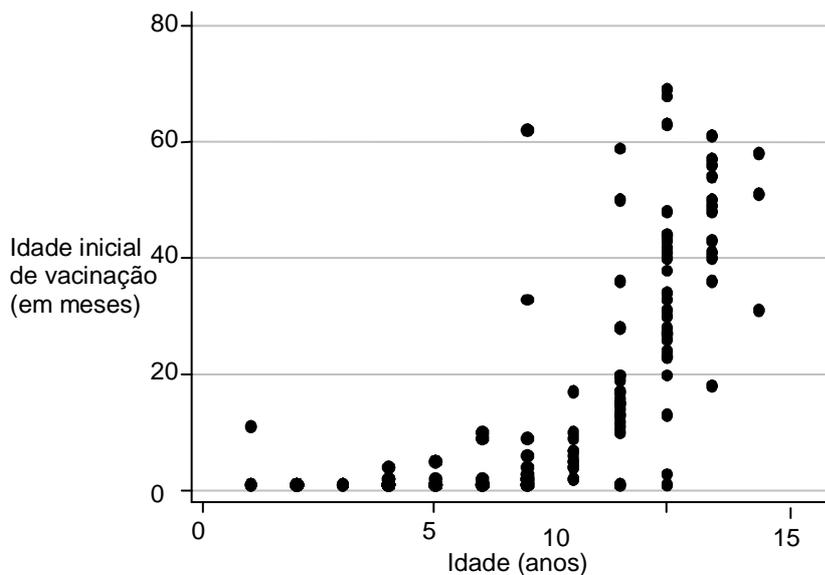


Figura 1. Relação entre idade no início da vacinação contra hepatite B e idade no momento da pesquisa de marcadores do HBV, considerando ambos os grupos.

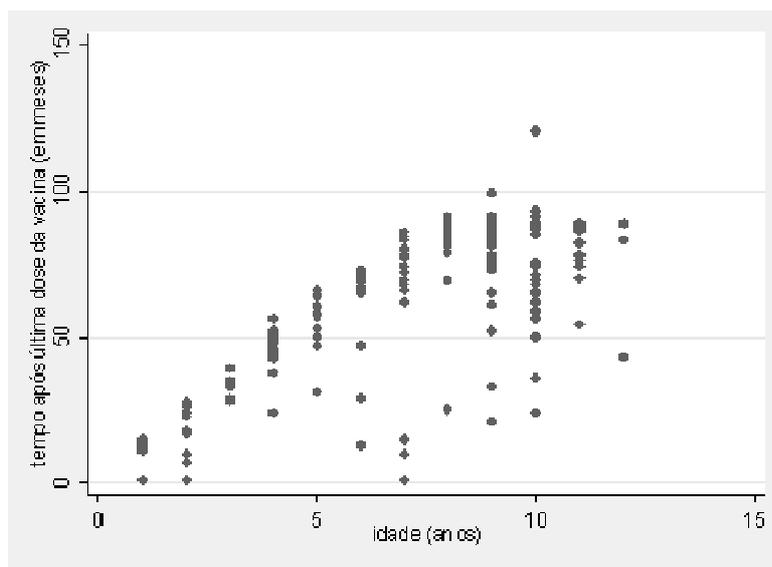


Figura 2. Tempo decorrido após última dose do esquema vacinal contra hepatite B em relação à idade no momento do estudo, considerando ambos os grupos.

5.2 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES HIV-POSITIVOS

Mediante busca no prontuário médico, foram obtidos os valores da primeira contagem de linfócitos T CD4 realizada pelos indivíduos do grupo HIV-positivo, observando-se média (DP) de 770 (728) linfócitos T CD4 e mediana (Q1-Q3) de 585 (364,5–981)

linfócitos T CD4. Nesse mesmo exame a média (DP) da relação CD4/CD8 foi de 0,52 (0,50) e mediana (Q1-Q3) de 0,36 (0,18-0,61). Notou-se que 70,7% do pacientes apresentavam relação CD4/CD8 maior que 0,25, compatível com função imunológica normal, quando de sua admissão no serviço.

A contagem de linfócitos T CD4, realizada em concomitância com a pesquisa dos marcadores do HBV, teve média (DP) de 831 (604) e mediana (Q1-Q3) de 718 (392,75-1039,5) linfócitos. Neste mesmo exame, a relação CD4/CD8 teve média (DP) de 0,75 (0,52) e mediana (Q1-Q3) de 0,62 (0,388-1,03). Das 58 crianças HIV-positivas, 52 (89,7%) tinham relação CD4/CD8 maior do que 0,25, compatível com função imune normal quando foram incluídas no estudo. A Tabela 5 compara a média e mediana das contagens de linfócitos T CD4 e relação CD4/CD8 do primeiro exame realizado ao longo do acompanhamento médico dos pacientes e de exame realizado quando da inclusão no estudo. Houve aumento significativo de ambos os parâmetros.

Tabela 5. Contagem de linfócitos T CD4 e relação CD4/CD8 inicial e atual no grupo HIV-positivo

Contagem de linfócitos T CD4	INICIAL	ATUAL	P*
Média (DP)	770 (728)	831 (604)	0,000
Mediana	585	718	
Relação CD4/CD8			
Média (DP)	0,52 (0,50)	0,75 (0,52)	0,000
Mediana	0,365	0,62	

*Teste Kruskal-Wallis para comparação de médias e medianas

A mediana dos valores do exame mais recente da carga viral, realizada no momento da abordagem do paciente foi de 8350 cópias/ml, tendo variação de indetectável a 4.400.000 partículas virais/mL. Treze (22,4%) das 58 crianças apresentavam carga viral

indetectável. Os valores desta carga viral em escala logarítmica mostraram mediana de 3,92 log, e variação de indetectável a 6.59 log.

Mediante busca em prontuário médico, obteve-se a classificação clínica dos pacientes HIV-positivos. Das 58 crianças, 14 (24,1%) foram classificadas como “C”, denotando grave comprometimento clínico. Apenas três (5,2%) eram assintomáticos (“N”). Nove (15,5%) tinham classificação “A” e 32 (55%) tinham classificação “B”.

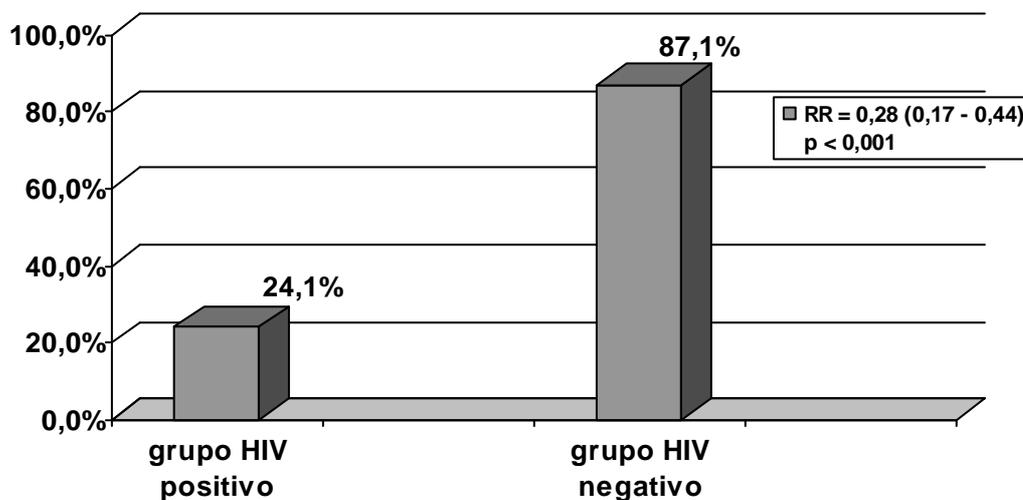
Dos 58 pacientes do grupo HIV-positivo, 53 (91,4%) faziam uso de TARV. Quanto aos cinco restantes, quatro pacientes não estavam sob uso de TARV por abandono do tratamento e um paciente, com diagnóstico recente de infecção pelo HIV, ainda não iniciara a TARV. A mediana da idade em que o grupo HIV-positivo iniciou a TARV foi de 27 meses, variando de dois meses a 10 anos. O tempo em que se fazia uso de TARV, a partir do primeiro esquema, teve mediana de 53 meses, variando de 4 a 118 meses. A mediana do tempo de uso do esquema atual da TARV foi de 23 meses, com variação de 3 a 104 meses.

Trinta e seis (62%) crianças faziam uso de HAART, com 3 ou 4 medicações anti-retrovirais, enquanto que 17 (29,3%) usavam esquema com 2 drogas. No seu conjunto as drogas usadas na TARV foram zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, abacavir, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, ritonavir, amprenavir e a associação lopinavir/ritonavir. A droga mais usada foi a zidovudina, fazendo parte de 33 (62,2%) dos 53 esquemas empregados.

5.3 – PERSISTÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HBS

Dos 174 participantes da pesquisa, 115 (66,1%) apresentaram positividade para o anti-HBs. Constatou-se que 14 (24,1%) das 58 crianças HIV-positivas apresentaram níveis protetores de anti-HBs contra 101 (87,1%) das 116 das crianças HIV-negativas, o que significou um risco relativo de 0,28 (0,17 – 0,44) das crianças HIV-positivas serem anti-HBs-positivas quando comparadas às crianças HIV-negativas ($p < 0,001$), figura 3. A concentração sérica do anti-HBs teve média (DP) de 118 (265) e mediana (Q1-Q3) de 27,74 (11,88-50,34 mIU/mL) para o grupo HIV-positivo, enquanto para o grupo HIV-negativo a média foi de 298 (324) e a mediana (Q1-Q3) de 145,1 (66,9-409,6 mIU/mL), respectivamente ($p = 0,04$).

Figura 3. Persistência de anticorpos anti-HBs decorridos a mediana de 68 e 64 meses para os grupos HIV-positivo e HIV-negativo, respectivamente, após vacinação contra hep. B.



A mediana da idade das crianças anti-HBs-positivas foi significativamente inferior a das crianças anti-HBs-negativas (6 anos vs. 8 anos; $p = 0,008$). Essa diferença foi maior e estatisticamente significativa entre os indivíduos HIV-positivos, quando comparado ao grupo HIV-negativo (Tabela 6).

Tabela 6. Idade dos participantes (mediana) quanto à condição de infecção pelo HIV e quanto ao resultado qualitativo do anti-HBs.

Grupo	Anti-HBS				p*
	Positivo		Negativo		
	n	Idade Mediana (Q1-Q3)	n	Idade Mediana (Q1-Q3)	
HIV-positivo	14	4 (2-6)	44	8 (5-10)	0,000
HIV-negativo	101	7 (4-9)	15	9 (4-10)	0,250
Total	115	6 (4-9)	59	8(5-10)	0,008

* Kruskal-Wallis

A distribuição por idade do resultado do teste anti-HBs no grupo HIV-positivo mostra que os resultados positivos concentraram-se na faixa etária de 1 a 4 anos, enquanto que no grupo de HIV-negativo houve distribuição uniforme (Figura 4), com significância estatística ($p = 0,02$).

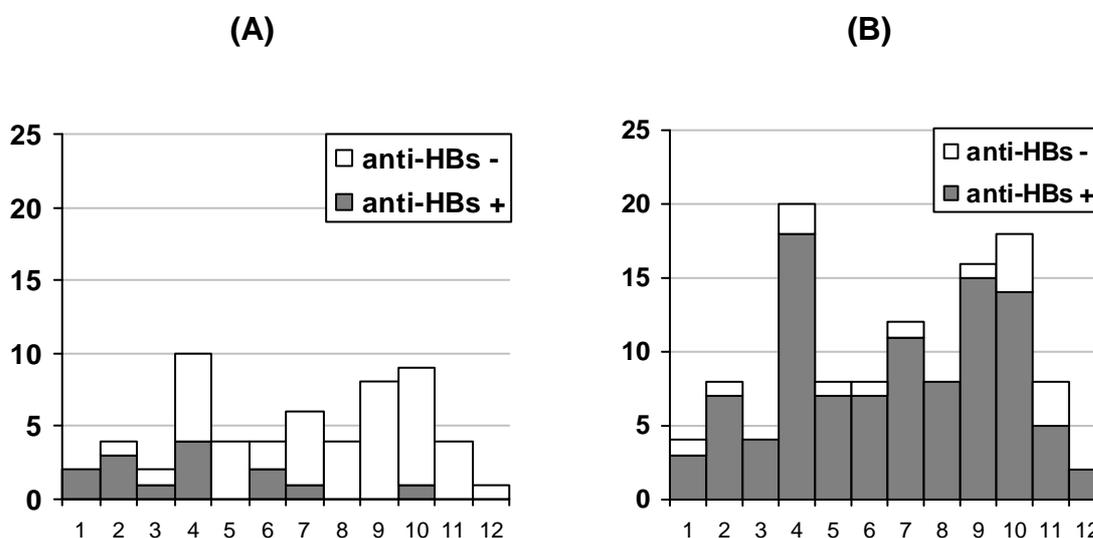


Figura 4. Distribuição da positividade do anti-HBs (em número de indivíduos) por idade (em anos) nos grupos HIV-positivo (A) e HIV-negativo (B).

Dentre as crianças anti-HBs positivas, a média do tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal foi significativamente menor entre os 14 indivíduos HIV-positivos que entre os 101 indivíduos HIV-negativos (43 vs. 58,9 meses; $p = 0,04$).

A Tabela 7 compara a proporção de indivíduos com anti-HBs positivos entre os grupos HIV-positivo e HIV-negativo, mediante categorização em tercís do tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal. Nesta comparação observa-se que há diferença significativa entre os dois grupos nos três tercís.

Tabela 7. Distribuição de indivíduos com anti-HBs positivos nos grupos HIV-positivo e HIV-negativo mediante categorização em tercís do tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal.

Tempo (meses) após última dose do esquema vacinal	GRUPO		HIV-negativo		p
	HIV-positivo		Anti-HBs +	total	
< 50	9 (42,9%)	21	36 (92,3%)	39	0,000
50 – 75	4 (23,5%)	17	30 (78,9%)	38	0,002
> 75	1 (5,0%)	20	35 (89,7%)	39	0,000
Total	14 (24,1%)	58	101 (87,1%)	116	0,000

Em relação à idade no início do esquema vacinal para os indivíduos com positividade do anti-HBs, não houve diferença entre os grupos, observando-se mediana de um e dois meses, respectivamente ($p = 0,08$).

Não houve associação de gênero com o resultado do anti-HBs, considerando-se o conjunto dos participantes ($p = 1$). Quanto ao tempo de amamentação, constatou-se mediana de 6 meses para os indivíduos com anti-HBs positivo e 4 meses para aqueles com anti-HBs negativo ($p = 0,48$). Em relação ao peso de nascimento, observou-se que baixo peso ($< 2500g$) não foi associado a resultado negativo de anti-HBs.

Análise multivariada, condicionada ao pareamento por idade e sexo, e ajustada por “idade ao iniciar vacinação” e “tempo decorrido desde o término do esquema vacinal”,

mostrou que a única variável associada com anti-HBs positivo foi ser HIV-negativo (Tabela 8). Significância do modelo não se alterou retirando as variáveis “idade ao iniciar o esquema vacinal” e “tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal”. Do mesmo modo, não houve alteração quando estas variáveis foram estratificadas e analisadas como variáveis categóricas.

Tabela 8. Resultado da análise por regressão logística* para avaliar fatores relacionados ao anti-HBs. Condicional: pareamento por sexo e idade. N na análise = 138.

Anti-HBs-positivo	Odds Ratio	IC95%	p
Infecção pelo HIV	0,02	(0,005 – 0,12)	0,000
Tempo após esquema vacinal**	0,99	(0,94 – 1,04)	0,8
Idade ao iniciar a vacinação**	0,98	(0,90 – 1,07)	0,7

*Significância do modelo: $X^2 = 64,9$; pseudo- $r^2 = 0,64$.

**Variáveis analisadas como contínuas.

5.4 - PERSISTÊNCIA DE ANTI-HBS NO GRUPO HIV-POSITIVO

Dentre as 58 crianças HIV-positivas, a mediana de idade foi menor nos indivíduos anti-HBs positivos que nos anti-HBs negativos (4 anos vs. 8 anos, $p = 0,00$). A Figura 3a apresenta a proporção de indivíduos anti-HBs positivos por idade no grupo HIV-positivo. Também a idade da criança quando do início da aplicação do esquema vacinal foi inferior entre os anti-HBs positivos (1 vs. 4,5 meses; $p = 0,04$). Do mesmo modo, houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) entre os indivíduos anti-HBs positivos e os negativos quanto ao tempo decorrido desde a última dose do esquema vacinal, medida em meses (41,5 vs. 74).

Para a primeira contagem de linfócitos T CD4 realizada pelas crianças HIV-positivas ao longo do acompanhamento médico, o valor médio para as crianças com anti-HBs positivo foi de 1331 e de 591 para as com anti-HBs negativo. Esta diferença teve significância estatística ($p = 0,0001$). A relação $CD4/CD8 \geq 0,25$, considerada normal, foi observada em 41 (70,7%) dos 58 pacientes HIV-positivos nesta primeira contagem, porém, não houve associação com o *status* do anti-HBs ($p = 0,19$).

A contagem atual de linfócitos T CD4 teve média de 1063 para os indivíduos com resultado de anti-HBs positivo e 757 para aqueles com resultado negativo ($p = 0,42$). Da mesma forma, a relação $CD4/CD8 \geq 25\%$ não esteve associada ao resultado do anti-HBs ($p = 0,32$).

A carga viral atual do HIV, expressa em escala logarítmica de base 10, teve média de 3,86 para os indivíduos com anti-HBs positivo e 3,14 para aqueles com anti-HBs negativo ($p = 0,08$). Dos 13 indivíduos com resultado indetectável apenas 2 (15,4%) apresentavam anti-HBs positivo.

Para as variáveis tempo de amamentação e peso ao nascimento não houve associação significativa com o resultado do anti-HBs ($p = 0,55$ e $0,49$, respectivamente).

As crianças do grupo HIV-positivo foram classificadas clinicamente em quatro categorias: N, A, B, C, conforme o grau da sintomatologia.

A tabela 9 mostra a frequência das categorias clínicas e uso de HAART em relação ao resultado do teste anti-HBs.

Tabela 9. Distribuição das categorias clínicas e uso de HAART em relação ao resultado do teste anti-HBs

Anti-HBs	Classificação Clínica*				Uso de HAART**	
	N	A	B	C	SIM	NÃO
Positivo	1 (33,3%)	4 (44,4%)	9 (28,1%)	0	4 (11,1%)	10 (45,4%)
Negativo	2 (66,7%)	5 (55,6%)	23 (71,9%)	14 (100%)	32 (88,9%)	12 (54,6%)
Total	3 (100%)	9 (100%)	32 (100%)	14 (100%)	36 (100%)	22 (100%)

*p = 0,07; **p = 0,003

O uso de HAART não esteve associado à positividade do anti-HBs pós-vacinal. Ao contrário, o uso de HAART esteve associado a resultado negativo no teste do anti-HBs, com significância estatística (p = 0,003).

Foi construído modelo de regressão logística apenas considerando o grupo HIV-positivo, o que evidenciou a associação inversa com a idade (p = 0,04), mesmo quando controlada pelas covariáveis idade no início do esquema vacinal, tempo decorrido após a última dose da vacinação e o mais recente valor percentual da contagem de linfócitos T CD4 (relação CD4/CD8), não tendo, estas covariáveis, significância estatística (Tabela 10). Quando se substituiu o valor percentual da contagem de linfócitos T CD4 atual pela mais antiga, a variável idade manteve isoladamente associação inversa com anti-HBs positivo.

Tabela 10. Resultado da análise multivariada por regressão logística para avaliar fatores associados à persistência de anti-HBs positivo em crianças portadoras do HIV.

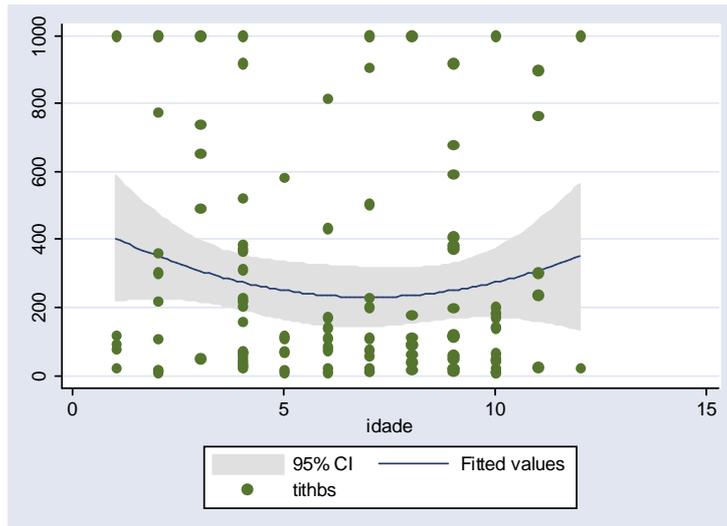
Anti-HBs-positivo	Odds Ratio	IC 95%	p
Idade	0,18	0,04 – 0,89	0,03
Idade no início da vacinação	1,13	0,97 – 1,32	0,11
Tempo após última dose do esquema vacinal	1,09	0,96 – 1,24	0,16
Linfócitos T CD4 atual*	0,59	0,12 – 2,97	0,53

*Valor percentual da relação linfócitos T CD4/CD8 em exame realizado em concomitância com a testagem de marcadores sorológicos do HBV.

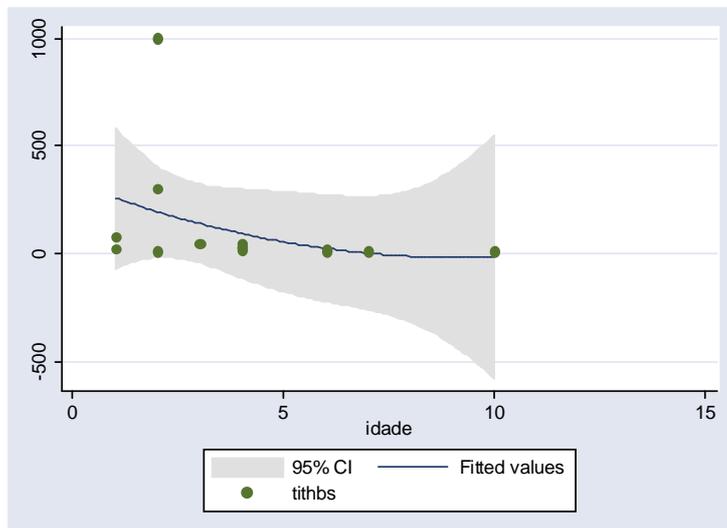
5.5. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ANTI-HBS

Por regressão linear pelos mínimos quadrados foi avaliada a magnitude da concentração sérica de anti-HBs no total de indivíduos e para cada grupo em separado em relação à idade no momento do estudo. Constatou-se queda da concentração de anti-HBs com o avançar da idade em todas as análises, embora sem se encontrar significância estatística (Figura 5).

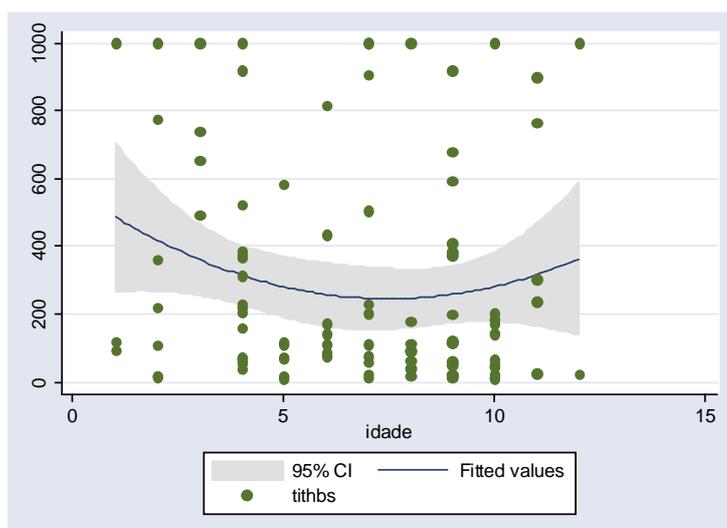
Houve associação inversa entre o tempo decorrido desde a administração das vacinas com a concentração de anti-HBs, considerando os participantes dos dois grupos com persistência de anticorpos. Quando repetida a regressão linear com cada grupo em separado, esta associação se manteve no grupo HIV-negativo (Figura 6). Esses modelos apresentaram baixa precisão ($r^2 < 0,10$), mesmo quando a concentração de anti-HBs foi analisada em escala logarítmica (dados não apresentados). Provavelmente isso se deveu à distribuição não-gaussiana da queda da concentração de anti-HBs ao longo do tempo. Como o *kit* utilizado para quantificação do anti-HBs tinha um valor máximo de detecção (1000 UI/L, não obtivemos o valor real de 13 indivíduos (1 HIV-positivo e 12 HIV-negativos). Esta limitação também pode ter influenciado a pouca precisão dos modelos lineares. Repetição da análise sem os indivíduos com concentração sérica de anti-HBs ≥ 1000 UI/L melhorou discretamente a precisão dos modelos ($r^2 = 0,16$).



(a) Total de crianças (n = 101, coef. da reta = -11,9, IC95%: -33,8 – 10,1, p = 0,28)

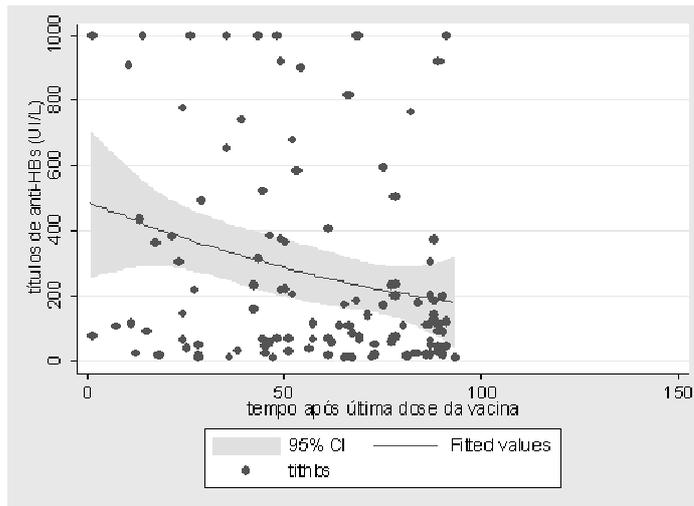


(b) Grupo HIV-positivo (n = 115, coef. da reta = - 7,0, IC95%: -26,9 – 12,9, p = 0,69)

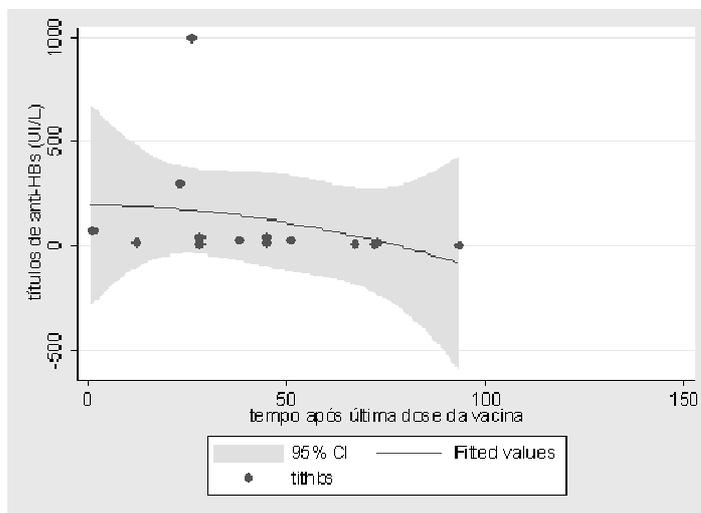


(c) Grupo HIV-negativo (n = 14, coef. da reta = - 33,7, IC95%: -95,7 – 28,3, p = 0,26)

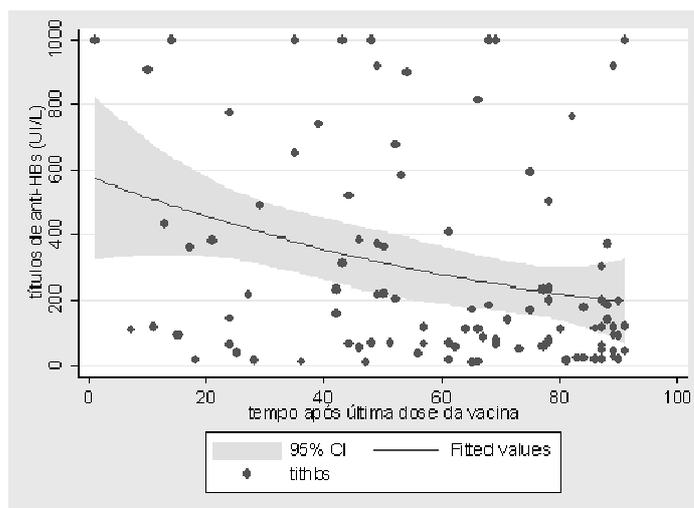
Figura 5. Dispersão dos valores de anti-HBs e linha de regressão quadrática segundo a idade, para o total de crianças (a), grupo HIV-positivo (b) e grupo HIV-negativo (c).



(a) Total de crianças (n = 115, coef. da reta = -3,1, IC95% = -5,3 – -0,87, p = 0,007)



(b) Grupo HIV-positivo (n = 14, coef. da reta = -3,0, IC95%: -9,1 – 3,1, p = 0,31)



(c) Grupo HIV-negativo (n = 101, coef. da reta = -3,82, IC95%: -6,2 - -1,4, p = 0,002)

Figura 6. Dispersão dos valores de anti-HBs e linha de regressão quadrática segundo o tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal, para o total de crianças (a), grupo HIV-positivo (b) e grupo HIV-negativo (c).

6 - DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a frequência e os fatores associados à positividade e persistência do anti-HBs em crianças HIV-positivas, infectadas por transmissão vertical, que receberam esquema completo da vacina recombinante contra hepatite B no passado, em comparação com crianças saudáveis, pareadas por idade e sexo. Praticamente, todas as crianças HIV-positivas com menos de 13 anos em tratamento no serviço público de Cuiabá, Mato Grosso, foram incluídas no estudo. Os dois grupos eram semelhantes em relação ao peso de nascimento, tempo de amamentação, idade em que se iniciou a vacinação contra hepatite B e tempo decorrido após última dose do esquema vacinal. Desta forma, evidencia-se que os grupos diferiram basicamente quanto à condição de infecção ou não pelo HIV.

Foi encontrada uma marcante diferença entre os dois grupos em relação à frequência de positividade para o anti-HBs (24% no grupo HIV-positivo versus 87,1% no grupo HIV-negativo). Além disso, a concentração sérica média do anti-HBs foi significativamente maior no grupo HIV-negativo. Estes resultados coadunam-se com estudos de delineamento semelhante, conduzidos em várias regiões do mundo, os quais têm demonstrado pobre resposta à vacinação contra hepatite B em crianças HIV-positivas (49). Este fato pode estar relacionado à deficiência na resposta T-dependente, na resposta T-independente e na formação de memória imunológica que ocorrem na criança HIV-positiva (52). Em estudo de soroconversão após vacinação contra hepatite B, Watanaveeradej e cols. (2002) encontraram 33% de positividade para o anti-HBs em crianças HIV-positivas contra 95% em crianças saudáveis, três meses após a última dose da vacina (83). Considerando que, no estudo de Watanaveeradej e cols., o tempo decorrido desde a última dose do esquema vacinal foi de apenas três meses, o resultado de 24% versus 89,1% de persistência de anti-HBs nos grupos HIV-positivo e HIV-negativo,

respectivamente, pode ser visto como plausível e até animador, porquanto no presente estudo a média geométrica do tempo decorrido desde a última dose do esquema vacinal foi bem maior, atingindo os valores de 43 e 58,9 meses para os grupos HIV-positivo e HIV-negativo, respectivamente.

No presente estudo, a média de tempo decorrido desde a última dose do esquema vacinal foi igual nos dois grupos. No entanto, quando considerados apenas os que ainda eram anti-HBs positivo, o tempo no grupo HIV-positivo foi significativamente inferior ao do grupo HIV-negativo. Este achado pode indicar que a duração ou persistência da soroproteção com anti-HBs positivo após imunização com a vacina recombinante contra hepatite B é menor nas crianças infectadas pelo HIV em comparação com crianças saudáveis. Este resultado está em concordância com outros estudos avaliando a resposta à vacina recombinante contra hepatite B em crianças HIV-positivas (29,67,85,86).

O nível de 87,1% de soroproteção no grupo HIV-negativo, decorridos cinco anos e quatro meses (mediana) desde o término do esquema vacinal contra hepatite B, demonstra efetividade da estratégia de vacinação implementada em nossas unidades de saúde. Também trabalhando com crianças saudáveis, na Espanha, Llop e cols. (2001) descreveram 75% de soroproteção cinco anos após a primeira dose do esquema vacinal contra hepatite B, usando vacinas recombinantes (45). Em estudo semelhante, Da Villa e cols. (1996), na Itália, encontraram uma cifra de 97,% de níveis protetores de anti-HBs cinco anos após três doses de vacina recombinante administradas no primeiro ano de vida (27). Saffar e Rezai (2004) encontraram em crianças saudáveis, 57,8% de soroproteção dez anos após três doses de vacina recombinante contra hepatite B aplicadas no primeiro ano de vida (65).

O baixo índice de persistência de positividade no anti-HBs (24,1%) decorridos cinco anos e oito meses (mediana) após a última dose do esquema vacinal no grupo HIV-positivo, embora exíguo, está de acordo com estudos semelhantes. Zuin e cols. (1992) mostraram que apenas 25% das crianças HIV-positivas apresentavam nível de anti-HBs maior que 10 mIU/ml, dois anos após a última dose do esquema vacinal (85). Em outro estudo, realizado na Tailândia, envolvendo 75 crianças HIV-positivas, Siriaksorn e cols. (2006) observaram que apenas uma criança apresentava persistência de positividade para o anti-HBs, embora não houvesse informação sobre tempo decorrido após a última dose do esquema vacinal (69).

Análise multivariada de possíveis determinantes de maior índice de persistência do anti-HBs positivo, considerando todos os participantes, demonstrou que o fator mais fortemente associado com uma melhor resposta vacinal foi não ser infectado pelo HIV. De modo que, a imunossupressão determinada pelo HIV é basicamente a responsável pela má resposta ao esquema padrão de vacinação contra a hepatite B.

Positividade para o anti-HBs foi associada com menor idade no grupo HIV-positivo em separado, mas não para o grupo HIV-negativo. Considerando que os dois grupos do estudo apresentavam características semelhantes e que foram pareados por idade e sexo, a razão para esta discrepância parece ser consequência da imunodeficiência ocasionada pelo HIV. À medida que se avança na idade, há menor probabilidade de persistência de anti-HBs no grupo de crianças HIV-positivas. Este achado está coerente com o fato de que, em SIDA por transmissão vertical, o avançar da idade está relacionado com dano progressivo ao sistema imunológico, mais especificamente à capacidade de manter memória imunológica e produção de anticorpos após desafio com antígenos vacinais

(52). Além disso, deve-se considerar que, mesmo em indivíduos imunocompetentes, com o passar do tempo, os títulos de anti-HBs diminuem, podendo até negativar, (31,38). A análise por regressão linear confirmou a tendência de queda progressiva na concentração de anti-HBs com o passar do tempo no grupo HIV-positivo. No entanto, não houve significância estatística. Possivelmente porque eram poucos os indivíduos anti-HBs-positivos neste grupo.

No grupo HIV-positivo, todos os 14 indivíduos com anti-HBs positivo apresentavam valor de CD4 normal na contagem mais recente de linfócitos T CD4 e CD8. Na contagem mais antiga, o valor absoluto de linfócitos T CD4 apresentou média significativamente superior entre as crianças anti-HBs-positivas em comparação com as negativas, na análise univariada. No ajustamento de covariáveis por regressão logística, essa associação perdeu significância, independente de se analisar a contagem de CD4 em valor absoluto ou em valor percentual, talvez pelo pequeno número de indivíduos anti-HBs-positivos nesse grupo. Em conformidade com outros estudos, não se pôde, nesta pesquisa, evidenciar associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a persistência de anti-HBs após vacinação (2,64,67,85). No estudo de Zuin e cols. (1992), embora 78% das crianças HIV-positivas apresentassem resposta à vacinação contra hepatite B, não houve associação desse resultado com a contagem de linfócitos T CD4 (85).

Não se demonstrou associação entre classificação clínica e persistência de anti-HBs. Da mesma forma, Scolfaro e cols. (1996) não encontraram associação entre a soroconversão após imunização contra hepatite B e classificação clínica (67). Observe-se, porém, no presente estudo, que dos 14 pacientes classificados na categoria C de

SIDA pediátrica, nenhum apresentou persistência de anti-HBs, enquanto que quatro (44%) dos nove pacientes classificados na categoria A demonstraram-na. Esta tendência não pôde ser estatisticamente confirmada porque eram poucas as crianças com melhor classificação clínica (N e A). De modo semelhante, Succi e cols. (2000) verificaram maior taxa de soroconversão após vacinação contra hepatite B em crianças HIV-positivas com classificação clínica N e A do que nas de classes B e C (74). Estes achados podem indicar que o agravamento clínico configura menor possibilidade de persistência de anti-HBs após vacinação contra hepatite B (51,52).

Neste estudo, uso de HAART não esteve associado à persistência de anti-HBs após vacinação contra hepatite B, não obstante a alta frequência (89,7%) de contagem de linfócitos T CD4 expressando reconstituição imune. Situação semelhante foi observada por Bekker e cols. (2006) estudando resposta à vacina MMR em crianças HIV-positivas sob HAART (5). Nesse estudo, a despeito dos indivíduos terem alcançado recuperação imune (normalização da contagem de linfócitos T CD4), foi observado desaparecimento de anticorpos específicos para os três componentes da vacina em até 40% dos participantes.

As crianças incluídas no presente estudo foram vacinadas entre agosto de 1995 e fevereiro de 2006. Neste período, três diferentes marcas da vacina recombinante contra hepatite B foram utilizadas pelo serviço público em Mato Grosso. Por se tratar de um estudo de coorte histórica, não foi possível identificar qual das três marcas cada participante recebeu, pois esta informação não está disponível na carteira de vacinação. Não podemos, portanto, avaliar se as diferentes marcas de vacina influenciaram os resultados encontrados. Contudo, estudos realizados, inclusive no Brasil, comprovam

eficácia semelhante entre as vacinas utilizadas (1,63). A vacina Butang®, produzida nos últimos anos no Brasil, foi testada em crianças e teve sua eficácia confirmada e comparável com a Engerix B® (47)

Em suma, o presente estudo avaliou um grupo de crianças, que compreendeu a quase totalidade da população pediátrica HIV-positiva em tratamento anti-retroviral no serviço público de Mato Grosso, em relação à persistência de anticorpos anti-HBs gerados por vacinação. A comparação com um grupo HIV-negativo pareado por sexo e idade, mostrou que a manutenção da resposta anticórpica é muito menor entre a população HIV-positiva, tanto qualitativa, quanto quantitativamente. Foi demonstrado que as crianças HIV-positivas mais velhas tiveram pior resposta anticórpica, provavelmente pela evolução mais adiantada de disfunção imunológica. Esses resultados mostram um quadro preocupante de suscetibilidade à infecção pelo HBV nesta população e a falência do esquema vacinal padrão de três doses, utilizado até recentemente pela saúde pública brasileira. Fica evidente a necessidade de se avaliar, em futuro próximo, o novo esquema vacinal proposto (quatro doses dobradas), assim como a necessidade de reforço vacinal periódico para a população pediátrica HIV-positiva.

7 - CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo com crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical que receberam três doses da vacina recombinante contra hepatite B em unidades públicas de saúde, no Estado de Mato Grosso, em comparação com crianças HIV-negativas, permitem concluir que:

1. Infecção pelo HIV por transmissão vertical foi determinante de menor persistência de anticorpos anti-HBs, independente de outros fatores analisados.
2. Dentre os participantes anti-HBs-positivos, a concentração média de anticorpos foi significativamente menor no grupo HIV-positivo.
3. Em crianças HIV-positivas, quanto maior a idade, menor a persistência de positividade do anti-HBs.
4. Não foi possível demonstrar associação entre a persistência de anti-HBs e a contagem absoluta de linfócitos CD4 em crianças HIV-positivas e nem entre a persistência de anti-HBs e a classificação clínica de SIDA pediátrica.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves ASR, Nascimento CMR, Granato CH, Sato HK, Morgato MF, Pannuti CS. Hepatitis B vaccine in infants: a randomized controlled trial comparing gluteal versus anterolateral thigh muscle administration. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2001;43:139-43.
2. Arrazola MP, Juanes JR, Ramos JT, Aragón AJ, García de Codes A. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol*. 1995;45:339-41.
3. Assis SB, Valente JG, Fontes CJF, Gaspar AMC, Souto FJD. Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15:26-34.
4. Baldy JLS, Lima GZ, Morimoto HK, Reiche EMV, Matsuo T, Mattos ED, Suda LCP. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2004;46:103-7.
5. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers T. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics*. 2006;118:e315-22.
6. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 5. ed., Brasília (DF); 2002.

7. _____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília (DF); 2002.

8. _____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. [Série Manuais nº 18]. 3ª ed. Brasília (DF); 2006. Disponível em <www.aids.gov.br> [Acessado em 15/06/2007].

9. _____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Relatório: primeiros resultados do estudo-sentinela parturiente 2004. Disponível em: <www.aids.gov.br> [Acessado em 03/07/2007].

10. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 6ª ed. rev. Brasília (DF); 2005.

11. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais: o Brasil está atento. 2ª ed. Brasília (DF); 2005.

12. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST – Ano III – Nº 1 – 01ª - 26ª de 2006 – semanas epidemiológicas janeiro a junho de 2006. Brasília (DF); 2006.

13. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças [Série Manuais nº 60]. Brasília (DF); 2004.
14. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Disponível em <www.aids.gov.br> [Acessado em 10/05/2007]. Brasília. 2006.
15. _____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para Prevenção de Transmissão Vertical de HIV e Sífilis. Brasília. Ministério da Saúde, 2005. Disponível em <www.aids.gov.br> [Acessado em 20/04/2007]
16. Bruguera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:649-56.
17. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine in HIV-Infected Persons. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14:27-30.
18. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. *Clin Infec Dis*. 1998;26:933-7.

19. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:RR-16.
- 20.____ Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee update on hepatitis B prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987;36:353-66.
- 21.____ Centers for Disease control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994, 43(RR-12):1-17. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm#00000703.htm>> [Acessado em 13/07/2007]
- 22.____ Centers for disease control and prevention. The HIV/AIDS epidemic: the first 10 years. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991;40:357.
23. Choudhury SA, Peters VB. Responses to hepatitis B vaccine boosters in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:65-7.
24. Coelho HSM. Hepatites por vírus. In: Schechter M, Marangoni DV, editores. *Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica.* 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.

25. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment [Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group]. *N Engl J Med.* 1994;331:1173-80.
26. Cremonez D, Mesquita PE, Romão MM, Prestes-Carneiro LE. Prevalence of indeterminate human immunodeficiency virus Western Blot results in pregnant women attended at a public hospital in Presidente Prudente, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:506-9.
27. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine.* 1996;14:1503-5.
28. De Almeida Pereira RA, Mussi AD, Silva VCA, Souto FJD. Hepatitis B virus infection in HIV-positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. *BMC Infect Dis.* 2006;6:34.
29. Diamant EP, Schechter C, Hodes DS, Peters VB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infect Dis J* 1993;12:877-8.

30. Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, Schlossman SF, Alper CA, Yunis EJ. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med.* 1991;173:531-8.
31. El Khouri M, Santos VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004;59:216-24.
32. Ferreira CT, Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediatr.* 2006;82(3 Suppl):S55-66.
33. Fonseca MO. Uso da vacina contra hepatite B em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. São Paulo; 2003. [Tese de doutorado–Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
34. França-Junior I, Doring M, Stella IM. Crianças órfãs e vulneráveis pelo HIV no Brasil: onde estamos e para onde vamos? *Rev Saúde Pública.* 2006;40(Supl):23-30.
35. Gonçalves Júnior FL, Gonçalves NSL. Imunodiagnóstico. In: Focaccia R, editor. *Tratado de Hepatites Virais.* 1ª ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2003:189-92.
36. Gutierrez EB, Lopes MH. Profilaxia vacinal. In: Focaccia R, editor. *Tratado de Hepatites Virais.* 1ª ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2003:189-92.

37. História da aids. Disponível em
<<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS5232EC481PTBRIE.htm>> [Acessado em
26/06/2007]
38. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci.* 2005;2:50-7.
39. Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VSJ, Miyaki C, Raw I, Granovski N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1999;41:191-3.
40. Júnior JXS, Neto JTM, Castro JAF, Andrade HM, Monte SJH. Associação dos antígenos leucocitários humanos com a ausência de resposta humoral à vacina da hepatite B em pacientes renais crônicos hemodialisados. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:15-7.
41. Kane M, Banatvala J, Da Villa G, Esteban R, Franco E, Goudeau A, Grob P, Jilg W, Rizzetto M, Van Damme P, Hattum JV, West D, Zuckerman J. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B Immunity? [Consensus statement]. *Lancet.* 2000;355:61-65.
42. Kiffer CRV, Viana GB, Cheinquer H. Epidemiologia. In: Focaccia R, editor. *Tratado de Hepatites Virais.* 1ª ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2003:127-32.
43. Kenneth WL, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician.* 2004;69:75-82.

44. Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician*. 2004. 69:75-82.
45. Llop LAG, Alcoverro AA, Más PC, Benedito MAR, Juan CG. Títulos de anti-HBs tras um programa de vacunación em niños y adolescentes: revacunar? *An Esp Pediatr*. 2001;54:32-7.
46. Luzuriaga K, Sullivan JL. Viral and immunopathogenesis of vertical HIV-1 infection. In: *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, an adolescents*. Pizzo PA, Wilfert CM, editors. 3^a ed. Baltimore. 1998:89-104.
47. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LAB . Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:865-71.
48. Matida LH, Marcopito LF, Succi RCM, Marques HHS, Negra MD, Grangeiro A, Hearst N. Improving survival among brazillian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:419-23.
49. McGowan JP, Shah SS. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:657-68.
50. Mofenson LM. Human Retrovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, editores. 4^a ed. Philadelphia. WB Saunders. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 1998:2169-226.

51. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. [Bull WHO] 2003;81(1):61-70.
52. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis. 2004;4:510-18.
53. Oliveira CAF, Ueda M, Yamashiro R, Rodrigues R, Sheppard HW, Brígido LFM. Rate and incidence estimates of recent human immunodeficiency virus type 1 infections among pregnant women in São Paulo, Brazil, from 1991 to 2002. J Clin Microbiol. 2005;43:1439-42.
54. ONUSIDA. Situación de la epidemia de SIDA: diciembre de 2006. Disponível em <http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/01_Front_Matter_2006_EpiUpdate_Es.pdf> [Acessado em 12/05/2007].
55. Orione MAM, Assis SB, Souto FJD. Perfil epidemiológico de puérperas e prevalência de anticorpos para infecção pelo HIV e vírus da hepatite C em Cuiabá, Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39:163-8.
56. Ortigão-de-Sampaio MB, Castello-Branco LRR. Imaturidade imunológica fetal e neonatal: implicações na evolução clínica da infecção pelo HIV-1 em crianças. Rev Ass Med Brasil. 1997;43:29-34.

57. Ozaki T, Mochizuki H, Ichikawa Y, Fukuzawa Y, Yoshida S, Morimoto M. Persistence of hepatitis B surface antibody levels after vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine: A 3-year follow-up study. *J Oral Sci.* 2000;42:147-50.
58. Oyafuso LKM. Aspectos epidemiológicos. In: Lacaz CS, Martins JEC, Martins EL, coordenadores. 2ª ed. São Paulo. Sarvier. AIDS/SIDA. 1990.
59. Pasricha N, Usha D, Chawla Y, Singh S, Arora SK, Sud A, Minz RW, Saikia B, Singh H, James I, Sehgal S. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect Dis.* 2006;6:65.
60. Paranjape RS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Indian J Med Res.* 2005;121:240-55.
61. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, MacMillan JA, editores. Reed Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27ª ed., American Academy of Pediatrics, Elk Grove, Illinois, 2006.
62. Poovorawan Y, Sanpavats, Ponqunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapelière P, Safary A. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:816-21.
63. Ribeiro TM, Azevedo RS. Seroconversion of hepatitis B vaccine in infants related to the mother's serostatus in a community of São José dos Campos, State of São Paulo, Brazil. *Clinics.* 2006;61:387-94.

64. Rutstein RM, Rudy B, Codispoti C, Watson B. Response to hepatitis B immunization by infants exposed to HIV. *AIDS*. 1994;8:1281-4.
65. Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Indian Pediatrics*. 2004;41:1232-37
66. Sasaki MGMS, Mello RS, Siciliano RF, Wang L. Response of HIV/AIDS patients to hepatitis B recombinant vaccine. *Braz J Infect Dis*. 1998;2:236-40.
67. Scolfaro C, Flammengo P, Balbo L, Madon E, Tovo P-A. Hepatitis B vaccination in HIV-1 children: double efficacy doubling the paediatric dose. *AIDS*. 1996;10:1169-82.
68. 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; 21:793-4.
69. Siriaksorn S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2006;24:3095-9.
70. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol*. 2003;39:S70-76.

71. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:296-305.
72. Souto FJD, Fontes CJF, Oliveira SS, Yonamine F, Santos DRL, Gaspar AMC. Situação atual da hepatite B e D na região de Cotriguaçu, Amazônia Mato-grossense, 2001. *2002 Inf Epidemiol Sus.* 11:241-43.
73. Souza Júnior PRB, Szwarcwald CL, Barbosa Júnior A, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: estudo-sentinela parturiente, Brasil, 2002. *Rev Saude Publica.* 2004;38:764-72.
74. Succi RCM, Machado DM, Nunes AMB, Weckx LY. Soroconversão após vacina recombinante contra hepatite B em crianças expostas ao HIV. XII Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica; 2000 jun; Rio de Janeiro, Brasil.
75. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS,* 1994;8:558-59.
76. Thaithumvanon P, Punnahitananda S, Praisuwanna P, Thisvakorn U, Ruxrungham K. Antibody response to hepatitis B immunization in infants born to HIV-infected motheres. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:277-82.
77. [UNAIDS] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2006 Report on the global AIDS epidemic. Disponível em <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/2006_GR-ExecutiveSummary_en.pdf> [Acessado em 01/07/2007].

78. Vallada MG, Sakane PT, Marques HHS, Baggio VL. Hepatites virais na infância. In: Focaccia R, editor. 1ª ed. São Paulo. Editora Atheneu. Tratado de Hepatites Virais. 2003:647-59.

79. Vespa GNR, Martins, NC. Hepatite B. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM, coordenadores. Imunizações. 4ª ed. São Paulo. Editora Atheneu. 2000.

80. Veiga APR, Casseb J, Duarte AJS. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine*. 2006;24:7124-8.

81. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, Macmahon BJ. Protection Provided by Hepatitis B Vaccine in a Yupik Eskimo Population – Results of a 10-year Study. *J Infect Dis*. 1997;175:793-5.

82. Wang R, Boland GJ, Hattum JV, De Gast GC. Long term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol*. 2004;10:260-3.

83. Watanaveeradej V, Samakoses R, Kerdpanich A, Aree C, Nitayabhan S, Viputtikul K, Sukwit S, Simasathien S. Antibody response to hepatitis B vaccine in infants of HIV-positive mothers. *Int J Infect Dis*. 2002;6:240-41.

84. Wong EKL, Bodsworth NJ, Slade MA, Mulhall BP, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*. 1996;7:490-4.

85. Zuin G, Principi N, Tornaghi R, Paccagnini S, Re M, Massironi, Ragni MC. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine*. 1992;10:857-60.

86. Zuccotii GV, Riva E, Flumine P, Locatelli V, Fiocchi A, Tordato G, Giovannini M. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1994;125:70-2.

ANEXO I

Questionários

Persistência de anticorpos anti-HBs em crianças HIV-positivas após vacinação contra hepatite B, no Estado de Mato Grosso, Brasil, 2006.

QUESTIONÁRIO DOS INDIVÍDUOS CASOS

1. Data da entrevista: ____/____/____			
2. Nome:			
3. Local de residência		_____ Município	_____ Estado
4. Idade:		____ anos	
5. Data de nascimento:		____/____/____	
6. É portador de alguma outra imunodeficiência?		Sim	Não
7. Qual?			
8. Faz uso de corticóide?	Sim	Não	
9. Faz uso de algum imunossupressor?	Sim	Não	
10. Por quanto tempo foi amamentado?	____ meses		
11. A mãe recebeu vacinas contra hepatite B?		Sim	Não
		Não lembra	
12. Quantas doses		____ doses	
13. Peso da criança ao nascer		____ gramas	
14. Data da 1ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança		____/____/____	
15. Data da 2ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança		____/____/____	
16. Data da 2ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança		____/____/____	
17. Recebeu alguma dose dobrada da vacina contra o VHB?		Sim	Não
		Não sabe	
18. Quais?			
19. Recebeu mais de 3 doses da vacina contra a hepatite B?		Sim	Não
		Não sabe	
20. Quantas doses mais?			
21. 1ª Carga Viral Data: ____/____/____		Resultado:	
22. 1º CD4 Data ____/____/____		Resultado:	
23. Mais recente carga viral Data: ____/____/____		Resultado:	Log:
24. Mais recente CD4 Data: ____/____/____		Resultado: CD4:	CD8: Rel.:

25. Em uso de TARV? Sim Não	Desde: __/__/__
26. TARV atual? _____	Desde: __/__/__
27. Classificação imunológica atual? _____	
28. Recebeu vacina contra hepatite B no CRIE?	Sim Não
29. Quantas? Quais? 1ª? 2ª? 3ª? 4ª?	

Exames

HBsAg	Positivo	Negativo
Anti-HBc IgG	Positivo	Negativo
Anti-HBs	Positivo	Negativo
Título anti-HBs	_____ mU/mL	

Outras informações que achar importante.

Persistência de anticorpos anti-HBs em crianças HIV-positivas após vacinação contra hepatite B, no Estado de Mato Grosso, Brasil, 2006.

QUESTIONÁRIO DOS INDIVÍDUOS CONTROLES

2. Data da entrevista: ____/____/____			
2. Nome:			
		Código. Não preencher.	
3. Local de residência	_____	Município	_____ Estado
4. Idade:	_____ anos		
5. Data de nascimento:	____/____/____		
6. É portador de alguma outra imunodeficiência?	Sim	Não	
7. Qual?			
8. Faz uso de corticóide?	Sim	Não	
9. Faz uso de algum imunossupressor?	Sim	Não	
10. Por quanto tempo foi amamentado?	_____ meses		
11. A mãe recebeu vacinas contra hepatite B?	Sim	Não	Não lembra
12. Quantas doses	_____ doses		
13. Peso da criança ao nascer	_____ gramas		
14. Data da 1ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança	____/____/____		
15. Data da 2ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança	____/____/____		
16. Data da 2ª dose da vacina contra a hepatite B dada à criança	____/____/____		
17. Recebeu alguma dose dobrada da vacina contra o VHB?	Sim	Não	Não sabe
18. Quais?			
19. Recebeu mais de 3 doses da vacina contra a hepatite B?	Sim	Não	Não sabe
20. Quantas doses mais?			

Exames

HBsAg	Positivo	Negativo
Anti-HBc IgG	Positivo	Negativo

ANEXO II

Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller
Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA

REFERÊNCIA: Projeto de protocolo Nº 349 /CEP-HUJM/06
"COM PENDÊNCIAS"

APROVADO "ad referendum"

APROVAÇÃO FINAL

NÃO APROVADO

O projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação da resposta anticórpica à vacinação contra Hepatite B em crianças com e sem infecção pelo HIV com base em informação documentada em cartão vacinal no âmbito do sistema público de saúde no Estado de Mato Grosso", encaminhado pelo(a) pesquisador(a) **Sérgio Júlio Fernandes**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, em reunião realizada dia 18/01/2006 que concluiu pela aprovação final, tendo em vista que atende a Resolução CNS 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 18 de janeiro de 2006.


Profa. Dra. Maria Aparecida Munhoz Gaiva
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM

Hospital Universitário Júlio Müller
Rua L, SN. Jardim Alvorada. CEP 78048-790 Cuiabá - MT, Brasil
Fone: 65-615-7302. e-mail: cephujm@cpd.ufmt.br
http://www.ufmt.br/cep_hujm

ANEXO III

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Avaliação da resposta anticórpica à vacinação contra hepatite B em crianças com e sem a infecção pelo HIV com base em informação documentada em cartão vacinal no âmbito do sistema público de saúde, no Estado de Mato Grosso/Brasil.

Pesquisador: Sérgio Júlio Fernandes

Orientador: Doutor Francisco José Dutra Souto

Instituições envolvidas:

- Universidade Federal de Mato Grosso/Faculdade de Ciências Médicas/Coordenação de Programas de Pós-Graduação em Medicina
- Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade de Mato Grosso - CERMAC/SES-MT
- Unidades básicas da rede municipal de saúde de Cuiabá – FUSC: Fundação de Saúde de Cuiabá

ESCLARECIMENTO

A participação nesta pesquisa é voluntária. O atendimento da criança será mantido da melhor maneira possível independente da aceitação ou recusa em participar desta pesquisa.

O responsável que assina este documento poderá a qualquer tempo, mesmo com a pesquisa em andamento, decidir pela retirada da criança da pesquisa, sem que isto venha trazer qualquer penalidade ou prejuízo ao seu atendimento ou tratamento.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficácia da vacina contra hepatite B que o seu filho(a) recebeu, conforme consta no cartão de vacinas.

Para fazer esta avaliação será necessário:

- que seja encaminhado para o laboratório pequeno volume de sangue para realização de exames;
- que o responsável pela criança responda um questionário.

Farão parte desta pesquisa dois grupos de crianças. O grupo 1 será constituído de crianças saudáveis. O grupo 2 de crianças portadoras da infecção pelo HIV.

Para a realização dos exames será usada uma amostra de sangue, aproveitando-se a oportunidade desta coleta que está sendo feita hoje conforme solicitação médica. Este sangue será encaminhado para o laboratório onde serão realizados os exames para verificar a eficácia da vacina contra hepatite B. Os exames têm os seguintes nomes: HBsAg, Anti-HBc e Anti-HBs.

Devido à necessidade do estudo de excluir com toda a certeza a infecção pelo HIV, será realizado no grupo de crianças saudáveis o exame para descartar esta infecção. O nome deste exame é sorologia para HIV. Em caso de resultado positivo na sorologia para HIV o resultado será comunicado sob total sigilo ao responsável

ou responsáveis pela criança. Não só para o exame para HIV como para os demais exames será mantido sigilo absoluto.

A coleta de sangue será feita por profissional capacitado e autorizado a realizar este procedimento. Para a coleta de sangue necessita-se usar agulha com seringa. A picada da agulha poderá provocar leve dor ou desconforto.

O questionário constará de perguntas referentes a características da criança participante do estudo. O questionário será aplicado por pessoa autorizada pelo autor da pesquisa.

As informações obtidas com este questionário serão mantidas sob total sigilo quanto à identidade da criança. A identidade da criança não será revelada na publicação da pesquisa ou através de qualquer outro meio.

Esta pesquisa trará como benefício o conhecimento sobre a eficácia da vacina contra hepatite B. Após o estudo poderá se saber se as crianças participantes do estudo estão protegidas contra o vírus da hepatite B.

Na eventualidade de se constatar através dos exames realizados falta de eficácia da vacina contra hepatite B, o responsável pela criança será informado e a criança terá a oportunidade de ser encaminhada para receber vacinação de reforço em unidade de saúde da rede básica. Este encaminhamento será feito com justificativa médica por escrito assinada pelo autor da pesquisa.

Qualquer informação sobre esta pesquisa, incluindo resultado de exames, poderá ser solicitada ao autor da pesquisa (Dr. Sérgio Júlio Fernandes, tels. 96016869 e 36243515, ou pessoalmente no Serviço de Atendimento Especializado em DST-AIDS, situado à Rua Thogo da Silva Pereira n. 53, Bairro Porto, em Cuiabá.

Eu, _____ declaro ter lido (ou ter sido lido para mim) e entendido todo o termo de consentimento escrito acima.

Considero-me satisfeito(a) com o esclarecimento prestado e concordo em, voluntariamente, permitir a participação nesta pesquisa da criança: _____, sob minha responsabilidade, na condição de _____ (pai, mãe, outros).

Como tenho dificuldade para ler [()sim ()não] o escrito acima, atesto que o documento foi lido pausadamente para mim pelo Sr. (Sra.) _____, e que esclareceu minhas dúvidas.

Como estou de acordo em permitir a participação da criança acima identificada nesta pesquisa coloco minha assinatura abaixo (ou impressão digital).

Assinatura _____ do _____ responsável pelo participante _____

Impressão datiloscópica (se for o caso) (polegar direito)

Cuiabá, de _____ de 2006.

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](#)