

## Imunogenicidade da vacina contra hepatite B iniciada precocemente em pré-termos: implicações para a prevenção

*Immunogenicity of hepatitis B vaccination in preterm infants started soon after birth: the implications for prevention*

Marisa M. Mussi-Pinhata\*

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) que ocorre na infância, adquirida da mãe portadora desse vírus, representa 40% do total de infecções e possui grande relevância clínica e epidemiológica em todo o mundo. Apesar da infecção aguda ser sintomática em menos de 10% das crianças, o desenvolvimento da infecção crônica e de suas conseqüências, após a infecção aguda, é inversamente proporcional à idade de exposição. O risco de infecção crônica é máximo (70-90%) em crianças que adquirem a infecção durante o período perinatal, sendo que constituirão o principal reservatório do vírus para a infecção de outros indivíduos.

A transmissão do VHB da mãe portadora para o seu filho pode ocorrer no período gestacional. Entretanto, a exposição perinatal ao sangue e secreções genitais maternas é o modo mais eficiente de transmissão, podendo acometer 65 a 93% dos recém-nascidos (RN) de mães infectadas e portadoras do antígeno "e" (AgHBe), sendo menor o risco de infecção (0 a 19%) na ausência desse marcador. Mesmo não tendo adquirido infecção perinatal, as crianças permanecem sob elevado risco de adquirirem infecção por transmissão horizontal, por meio de contacto próximo com a mãe.

As medidas disponíveis para prevenção da transmissão do VHB no período perinatal são altamente eficazes. Dados originários de países asiáticos, com elevada endemicidade de infecção, indicam em RN a termo que o uso combinado de imunoglobulina humana hiperimune contra o VHB (IGHB) e vacina contra o VHB, iniciados logo após o nascimento, apresenta eficácia protetora de 85 a 95%, mesmo quando a mãe é portadora do antígeno HBe e não possui anticorpos anti-HBe. Mesmo regimes de uso isolado da vacina contra o VHB no período perinatal previnem 70 a 85% dos casos de transmissão vertical, dependendo da freqüência do marcador AgHBe na população, também conferindo proteção à aquisição de infecção pós-natal<sup>1</sup>.

A eficácia protetora da vacinação contra a hepatite B está associada ao desenvolvimento de títulos de anticorpos anti-HBs > 10 mUI/ml. Mesmo quando iniciadas logo após

o nascimento, as vacinas recombinantes atualmente disponíveis têm se mostrado eficazes, sendo que, virtualmente, todos os RN a termo, lactentes e crianças apresentam soroconversão, independentemente do esquema utilizado. Entretanto, promover a prevenção da infecção pelo VHB na infância implica em também vacinar recém-nascidos pré-termo cuja imaturidade imunológica pode interferir na eficácia protetora da vacina. Embora a vacinação de prematuros possa ser adiada, a administração da vacina pode ser necessária tão precocemente quanto as primeiras 12 horas de vida, quando a mãe é sabidamente portadora do AgHBs ou seu estado de infecção é desconhecido.

Nos últimos 13 anos, vários autores estudaram a imunogenicidade de diferentes esquemas de vacinas contra a hepatite B em recém-nascidos prematuros. Há evidências demonstrando que o adiamento da vacinação de crianças pré-termo de peso ao nascer inferior a 1.750 g, até 2.000 g<sup>2</sup>, ou até a alta hospitalar, com 1 a 3 meses de idade<sup>3</sup>, permite o desencadeamento de resposta pós-vacinal semelhante à observada em RN a termo. Essa seria uma alternativa segura de esquema imunizante para RN cujas mães não são portadoras do vírus da hepatite B, como vem sendo recomendado pela Academia Americana de Pediatria, desde 1994. Entretanto, a pesquisa sobre a imunogenicidade da vacinação precoce (iniciada nos primeiros dias de vida) em RN pré-termo não é conclusiva, existindo alguma divergência de achados em diferentes estudos disponíveis na literatura.

No artigo escrito por Sadeck & Ramos, nesse número do *Jornal de Pediatria*, os autores investigam a imunogenicidade do esquema vacinal de três doses de vacina recombinante, na dose rotineiramente preconizada, administradas no primeiro dia, no primeiro mês e aos 6 meses de vida, em RN a termo e pré-termo (idade gestacional < 37 semanas)<sup>4</sup>. Os dois grupos foram comparados por meio da verificação da produção de níveis protetores de anticorpos anti-HBs (> 10 mUI/ml) antes da terceira dose de vacina, aos 9 meses e aos 12 meses de idade. Embora tendo identificado uma tendência de menor freqüência de crianças pré-termo apresentando níveis de anticorpos protetores antes da terceira dose do esquema vacinal, devido à menor resposta às primeiras doses entre aquelas de idade gestacional < 34 semanas

---

**Veja artigo relacionado na página 113**

---

\* Livre-docente em Pediatria. Professora associada, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

e/ou, principalmente, peso ao nascer < 1.500 g, os dados apresentados por esses autores não demonstram diferenças significativas entre os grupos de estudo após o esquema vacinal ter sido completado. Após a análise global desses resultados, poderíamos concluir, assim como fizeram os autores, que esse é um estudo que indica que RN pré-termo atingem níveis protetores de anticorpos pós-vacinais satisfatoriamente. Entretanto, devem-se observar as características metodológicas desse e de outros estudos que obtiveram resultados semelhantes. De maneira geral, nesses estudos foram incluídos RN de ampla faixa de idade gestacional e peso ao nascer, tendo a maioria dos componentes dos grupos de estudo idade gestacional próxima a 36 semanas ou peso ao nascer próximo a 2.000 g<sup>5,6</sup>. Por outro lado, outros estudos que vacinaram precocemente maior número de RN pré-termo de peso ao nascer < 1.500 g ou de idade gestacional < 32 semanas<sup>2,3,7-9</sup>, incluindo-se aí um estudo por nós realizado em crianças brasileiras<sup>10</sup>, identificaram imunogenicidade do esquema vacinal completo significativamente menor em RN pré-termo (60-77%) do que em RN a termo (98-100%). O próprio estudo de Sadeck & Ramos, apesar de não ter sido desenhado com essa finalidade, identificou menor frequência de níveis de anticorpos, conferindo proteção pós-vacinal em um subgrupo de RN pré-termo de peso ao nascer < 1.500 g<sup>4</sup>.

Quais são as implicações da menor imunogenicidade do esquema vacinal em RN pré-termo de peso ao nascer < 1.500-1.800 g e/ou idade gestacional < 32-34 semanas para a prevenção da infecção pelo VHB na infância?

A primeira implicação, já comentada por Sadeck & Ramos na conclusão de seu artigo, é a necessidade da realização de testes sorológicos após a vacinação primária com três doses, caso o pré-termo seja vacinado na primeira semana de vida, pela possibilidade da criança necessitar de doses de reforço vacinal para alcançar níveis satisfatórios de anticorpos anti-HBs. Quando não for possível a verificação desses níveis, preconiza-se a instituição rotineira de esquema de quatro doses, visando-se que um maior número de RN pré-termo atinja níveis de anticorpos protetores para prevenção da infecção pós-natal. Entretanto, ao nosso ver, esse aspecto, apesar de importante, não é o principal e pode ser compensado pelo adiamento da vacina, quando possível.

É na profilaxia pós-exposição perinatal de RN pré-termo que a menor imunogenicidade da vacina levanta questões importantes. Os estudos que indicam a elevada eficácia protetora do esquema profilático da transmissão perinatal do VHB foram feitos em RN a termo. Não há estudos que avaliem essa eficácia em RN pré-termo, além de não haver informações detalhadas sobre a importância da imunogenicidade das diferentes doses vacinais na eficácia protetora precoce e tardia do esquema profilático. Dos estudos em RN de elevado risco de aquisição de infecção pelo VHB que demonstram que doses elevadas de antígenos vacinais, administradas precocemente, permitiram atingir rapidamente níveis mais elevados de anticorpos e proporcionaram eficácia protetora de 98%, mesmo sem administração de IGHB<sup>1</sup>, pode-se concluir que imunogenicidade da vacina,

inclusive de suas doses iniciais, é um dos fatores primordiais para o sucesso da prevenção da transmissão vertical do VHB. Considerando-se que, mesmo nos RN pré-termo que respondem à vacinação, os níveis de anticorpos pós-vacinais são menores e mais lentamente produzidos<sup>8,10</sup> (como também demonstrado por Sadeck & Ramos no subgrupo de menor peso e idade gestacional), pode-se supor que a eficácia protetora do esquema profilático classicamente utilizado seja inadequada para RN pré-termo. Existe a clara indicação que são necessárias informações adicionais para melhor avaliação da profilaxia ideal para esses RN, o que torna mandatário o uso de IGHB nesses casos, para que se possa compensar a menor resposta às doses iniciais da vacina.

As orientações atuais do Ministério da Saúde do Brasil para prevenção da hepatite B indicam apenas a administração sistemática da vacina contra a hepatite B, nas primeiras 12 horas após o parto. Adicionalmente, embora recomendem a administração concomitante da IGHB contra a hepatite B em RN com peso < 2.000 g ou idade gestacional < 34 semanas, esses órgãos dispensam a indicação da realização sistemática de teste sorológico materno. Essa recomendação, apesar de poder ser satisfatória para RN a termo, parece-nos inadequada sob o ponto de vista de otimização das medidas de prevenção, uma vez que inviabiliza a realização da profilaxia ideal para RN pré-termo. Sabemos que a maioria das gestantes infectadas não é identificada quando se utilizam somente indicadores clínicos de maior risco de infecção. Poder-se-ia argumentar que, em regiões brasileiras de baixa endemicidade da infecção, como a Região Sul, não haveria repercussões importantes da falta da identificação sorológica materna, pois a infecção por VHB nessas regiões ocorre primariamente em adolescentes e adultos. Entretanto, considerando-se que a prevalência de portadores de VHB aumenta no sentido Sul-Norte do país e que, em regiões de endemicidade intermediária e elevada, a infecção ocorre primariamente na infância, a não identificação de gestantes e a não administração de IGHB em RN pré-termos pode estar deixando de proteger muitas crianças dessas regiões.

Haverá alternativas no futuro? Ainda não estudada em RN pré-termo, a nova vacina recombinante de três antígenos, com inclusão das proteínas pré-S1 e pré-S2, além da proteína S, que induz títulos mais elevados e mais rapidamente atingidos em pessoas com baixa resposta ou não responsivas à vacina recombinante de um único antígeno<sup>11</sup>, pode ser uma alternativa viável também para RN pré-termo, pois esses necessitam de uma rápida proteção contra a infecção do VHB após exposição perinatal.

## Referências

1. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapeliere P, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:816-21.
2. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr.* 1992;121:962-5.

3. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, Perrone A, Sabatini MR, Vancini A, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1998;16:1646-9.
4. Sadeck LSR, Ramos JLA. Resposta imune à vacinação contra hepatite B em recém-nascidos pré-termo, iniciada no primeiro dia de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:113-8.
5. Del Canho R, Grosheide PM, Gerards LJ, Heijntink RA, Schalm SW. Hepatitis B vaccination and preterm infants. *Pediatr Infect Dis. J* 1993;5:407-8.
6. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Ronidini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998;87:336-8.
7. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1997;131:641-3.
8. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpfer K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999;103:E14

9. Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol*. 2002;21:52-4.
10. Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002;20:1557-62.
11. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Recombinant hepatitis B triple antigen vaccine: Hepacare. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1:141-4.

Correspondência:

Marisa M. Mussi-Pinhata

Departamento de Puericultura e Pediatria

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Univ. de São Paulo

CEP 14049-900, Campus USP, Ribeirão Preto, SP

Tel.: (16) 602.2479 – Fax: (16) 602.2700

E-mail: mmpinha@fmrp.usp.br