



Resposta imune à vacinação contra hepatite B em recém-nascidos pré-termo, iniciada no primeiro dia de vida

Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth

Lilian S. R. Sadeck¹, José L. A. Ramos²

Resumo

Objetivo: Investigar a resposta imune à vacina contra hepatite B em recém-nascidos pré-termo visando determinar a taxa de soroproteção, analisar a relação desta com a idade gestacional e o peso de nascimento.

Métodos: A vacina recombinante contra hepatite B (5 µg por dose) foi aplicada em 35 recém-nascidos pré-termo e 21 recém-nascidos a termo, no primeiro dia, a 1 mês e aos 6 meses de vida. Foram determinados os títulos de anti-HBs em todos os recém-nascidos com 6, 9 e 12 meses.

Resultados: Aos 9 meses, as taxas de soroproteção (anti-HBs > 10 mUI/ml) foram de 92,6 e 100% nos recém-nascidos pré-termo e a termo, respectivamente ($p > 0,05$). Nos recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1.500 e > 1.500 g, as taxas foram de 75 e 100%, respectivamente. Nos recém-nascidos com idade gestacional < 34 semanas, foram encontradas taxas de soroproteção menores em todos os períodos. Estudando a influência do peso de nascimento e da idade gestacional, verificou-se que o peso foi o parâmetro que mais influenciou a taxa de soroproteção, especialmente na determinação sorológica aos 6 meses. Os recém-nascidos que não responderam receberam uma quarta dose da vacina, com 100% de resposta.

Conclusões: Frente aos resultados obtidos, os recém-nascidos pré-termo apresentam resposta imunológica semelhante aos recém-nascidos a termo e, portanto, podem iniciar o esquema vacinal logo após o nascimento, seguindo o esquema aplicado aos recém-nascidos a termo. Deve-se ressaltar que os recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1.500 g, nos quais 25% não responderam com títulos protetores, deveriam ser avaliados através de sorologia após a terceira dose da vacina, ou então dever-se-ia preconizar um esquema vacinal constituído de quatro doses, aplicadas no primeiro dia de vida e a 1, 6 e 12 meses.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):113-8: Recém-nascido, vacinação, hepatite B.

Introdução

A hepatite B é uma das principais doenças infecciosas da humanidade que pode ser prevenida através da imunização. O desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra o

Abstract

Objective: To investigate the immune response of preterm infants to hepatitis B vaccination.

Methods: Three doses of recombinant hepatitis B vaccine (5 µg dose) were administered to 35 preterm and 21 full-term infants within 24 hours after birth and at one and six months of postnatal age.

Results: A protective antibody response (anti-HB > 10 mUI/mL) was observed three months after the last dose in 92.6% and 100% of preterm and full-term infants ($p > 0.05$), respectively. Newborns with gestational age below 34 weeks presented lower antibody responses in all three periods. However, gestational age was not important to determine the antibody response in the three periods analyzed. When antibody response was analyzed in terms of birth weight, it was observed that a protective response was present in 75 and 100% of newborns with birth weight $\leq 1,500$ g and $> 1,500$ g, respectively. Birth weight was shown to be a relevant factor in determining a protective antibody response at six months of postnatal age. Nonresponders received a fourth vaccine dose and an adequate antibody response was obtained in 100%.

Conclusion: The antibody response of preterm infants was similar to that of term newborns. Hepatitis B vaccination can be initiated on the first day of life in preterm newborns, following the same scheme recommended for term newborns. However, in preterm infants with birth weight less than or equal to 1,500 g, whose antibody response is lower, anti-HB titers should be monitored at nine months of age, or a four-dose vaccination scheme should be provided, with doses on the first day of postnatal life and one, six and nine months later.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):113-8: Newborn, vaccination, hepatitis B.

vírus da hepatite B (VHB) tornou teoricamente possível a erradicação deste. No entanto, o VHB ainda permanece como causa importante de morbimortalidade nos países da América Latina^{1,2}.

Os países em desenvolvimento apresentam condições que favorecem a ocorrência de infecção pelo VHB. Nessas regiões de endemicidade alta e intermediária, a via de transmissão perinatal desempenha um papel importante na

1. Doutora em Medicina pelo Departamento de Pediatria, FMUSP.

2. Professor titular do Departamento de Pediatria, FMUSP.

Doação das vacinas: Merck Sharp Domme.

Artigo submetido em 20.02.2003, aceito em 19.11.2003.

propagação da doença. É importante salientar que os recém-nascidos (RN) que adquirem o vírus apresentam uma chance maior de evoluir como portadores deste, transformando-se em reservatórios e mantendo-o na comunidade. Uma proporção significativa destes evoluirão, após décadas, com doenças relacionadas ao VHB. Portanto, pela gravidade do processo para o próprio indivíduo e por ser uma forma de manter o vírus na comunidade, esta via de transmissão deve ser prevenida.

Uma das estratégias para interromper a transmissão perinatal é a realização de triagem sorológica para VHB em todas as gestantes. Os RN das gestantes portadoras do antígeno de superfície do VHB (AgHBs) deverão receber a vacina e a imunoglobulina hiperimune específica preferivelmente nas primeiras 12 horas após o nascimento³. Esta imunização ativa e passiva do RN diminui acentuadamente o risco deste adquirir o vírus. No entanto, no estudo de Xu *et al.*⁴, a aplicação isolada da vacina de hepatite B nas primeiras 12 horas de vida pode contribuir substancialmente para diminuir a transmissão em recém-nascidos a termo (RNT).

Devido ao risco de infecção precoce e à maior incidência de cronificação da doença quanto mais precoce sua aquisição, a *American Academy of Pediatrics*³, assim como, no Brasil, o Ministério da Saúde⁵ e a Sociedade Brasileira de Pediatria recomendam o esquema de três doses de vacina contra hepatite B para RNT, no primeiro dia e a 1 e 6 meses de vida.

Vários estudos sobre a resposta imune à vacinação em RNT mostram porcentagens de soroproteção acima de 95% quando iniciada no primeiro dia de vida. Entretanto, ainda há dúvidas sobre a resposta imune à vacinação em recém-nascidos pré-termo (RNPT) quando iniciada nos primeiros dias de vida⁶⁻¹³. Ainda não está bem elucidado se a resposta à imunização depende de peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG), condições clínicas, idade do início da vacinação ou número de doses. Mesmo estudos mais atuais mostram resultados conflitantes. Sood *et al.*¹⁴, que analisaram a resposta sorológica à vacina contra VHB em RNPT, verificaram que apenas 55% dos RN com IG menor que 33 semanas apresentaram títulos protetores, enquanto 94% dos com mais de 34 semanas o apresentaram. Por outro lado, no estudo de Bhave *et al.*¹⁵, os resultados encontrados mostraram que os RN com IG menor que 34 semanas apresentaram as mesmas taxas de soroproteção quando comparados com os RNT.

Com base nessa controvérsia, optou-se por realizar um estudo para verificar a capacidade do RNPT de responder com produção de anticorpos contra o AgHBs após a aplicação de três doses de vacina recombinante, seguindo o esquema preconizado para o RNT.

Casuística e métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, por ensaio clínico, realizado no Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BAM-HC-FMUSP), de janeiro de 1999 a março de

2001. Foi aprovado pelas Comissões de Ética e Pesquisa do Departamento de Pediatria e do HC-FMUSP em 11 de março de 1998, protocolo 034/98.

Foram recrutados aleatoriamente 61 RN entre os admitidos no BAM-HC. Foram incluídos os casos em que se desconhecia a sorologia materna para o VHB no momento do parto, nos quais foi colhido sangue de cordão umbilical para rastreamento sorológico do VHB e HIV e cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos os RN que apresentavam malformações congênitas maiores, infecção congênita, asfixia perinatal grave ou insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica, bem como filhos de mães portadoras de AgHBs ou HIV.

Os RN foram divididos em dois grupos, de acordo com a IG: Grupo I, 40 RNPT (IG < 37 semanas); e Grupo II, 21 RNT (IG ≥ 37 semanas). A IG foi definida segundo a data da última menstruação, desde que confirmada pelo exame ultra-sonográfico realizado em até 20 semanas de gestação. Nos casos em que isso não era possível, a IG foi calculada através dos métodos pós-natais de Capurro nos RNT¹⁶ e de New Ballard¹⁷ nos RNPT.

Os RN foram caracterizados de acordo com PN, sexo, tipo de parto e adequação do PN para IG (curva de Alexander *et al.*¹⁸). Esses dados foram obtidos do prontuário da mãe e do RN. Os casos que, posteriormente à inclusão no estudo, apresentaram sorologia de sangue de cordão positiva para AgHBs ou HIV e os que realizaram exsanguíneo-transfusão foram excluídos.

Os RN receberam três doses da vacina recombinante Recombivax[®] HB (Merck & Co, Inc, Rahway, NY), de 0,5 ml (5 µg/dose), por via intramuscular, na face ântero-lateral da coxa. As vacinas foram doadas pelo laboratório Merck Sharp Domme. A dose inicial foi aplicada no primeiro dia de vida, a segunda a 1 mês de vida, e a terceira aos 6 meses. Procuraram-se alterações locais (eritema, nódulo, calor), sistêmicas (febre, erupção cutânea, choro incessante) ou eventuais manifestações clínicas não bem explicadas até 5 dias após cada uma das três doses de vacina, conforme a literatura¹⁹.

Foram colhidas amostras de sangue da criança aos 6 meses (antes da aplicação da terceira dose), aos 9 e aos 12 meses de vida. O volume de sangue colhido foi de 1,5 ml. A amostra era centrifugada logo após a colheita, sendo em seguida separado o soro e armazenado no freezer a -20 °C. Todas as amostras foram analisadas simultaneamente, sendo realizada pesquisa de AgHBs, anti-HBs e anti-HBc por ensaio imunoenzimático (Abbott Laboratories). Nas amostras com resultados positivos para anti-HBs, realizou-se a titulação deste anticorpo através do método quantitativo *AUSAB Quantitation Panel* (Abbott Laboratories). Foram considerados como protetores os níveis de anticorpos acima de 10 mUI/ml (*Advisory Committee on Immunization Practices*)²⁰.

Todos os RN foram acompanhados no Ambulatório de Seguimento do Instituto da Criança. Os casos que não

apresentaram níveis protetores de anti-HBs aos 12 meses receberam uma quarta dose da vacina aos 15 a 18 meses de idade, sendo determinado o título de anti-HBs 1 mês após.

Os dados foram apresentados por medidas de tendência central, de dispersão, intervalo de confiança de 95% para as variáveis contínuas e cálculo da distribuição da frequência para as variáveis categóricas. As taxas de soroproteção com 6, 9 e 12 meses de vida nos dois grupos foram determinadas e comparadas usando-se o intervalo de confiança de 95%. Com o número de RN acompanhados em cada grupo, foi possível discriminar uma diferença maior do que 15% (100% *versus* 85%) nas taxas de soroproteção entre os RNT e os RNPT, usando-se um nível de significância de 5%, com poder de teste de 80%.

No grupo de RNPT, a comparação entre as médias das variáveis contínuas, PN e IG nos que responderam ou não com níveis protetores de anticorpos foi realizada pelo teste de variância para dados não-paramétricos (teste de Mann-Whitney). Construíram-se tabelas 2 x 2 para as variáveis categóricas, como tipo de parto, sexo e adequação de peso para IG, dicotomizadas entre os que responderam com níveis protetores de anti-HBs e os que não responderam, e utilizou-se o teste exato de Fisher para compará-las. Para avaliar a associação entre peso e IG ao nascer em relação à ocorrência de soroproteção, utilizou-se um modelo de regressão logística. Estudou-se também a frequência de eventos clínicos adversos decorrentes da vacina em cada um dos grupos. Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Sessenta e um RN iniciaram o estudo, sendo 40 no Grupo I (RNPT) e 21 no Grupo II (RNT). Dos 40 casos do grupo de RNPT, cinco casos (12,5%) foram excluídos após receberem a primeira dose da vacina. Destes, dois casos evoluíram para óbito no primeiro mês de vida, dois realizaram exsanguíneo-transfusão e em um caso foi detectado anti-HBs no sangue do cordão umbilical.

Dos 56 casos (91,8%) que permaneceram no estudo, 27 (77%) do Grupo I e 18 (86%) do Grupo II completaram o estudo. Em nenhum grupo foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os RN que completaram e os que não. As perdas foram em decorrência das dificuldades inerentes ao seguimento de 1 ano.

Todos os RNPT e RNT receberam a primeira dose da vacina contra VHB antes de 24 horas de vida, a segunda dose com 32,2 dias (3,9) e 31,7 (3,3) dias e a terceira dose com 184,1 (13,7) e 187,7 (13,0) dias, respectivamente.

Nas três amostras de sangue, com 6, 9 e 12 meses, foram determinadas as taxas de soroproteção em cada grupo (Tabela 1). Comparando-se os RNPT e os RNT de acordo com o período de coleta e a resposta à vacinação com títulos de soroproteção, não se encontrou diferença estatisticamente significativa em nenhum período. O número de casos estudados permitiu um poder de teste de 80% para discriminar diferenças maiores de 15%.

Aos 6 meses de idade, dos 27 RNPT estudados, 20 (74%, IC 95% = 55-87%) apresentaram títulos de anti-HBs > 10 mUI/ml, e dos 18 RNT, 17 (94%, IC 95% = 74-99%). Aos 9 e 12 meses, essas taxas foram de 92,6% (IC 95% = 77-98%) nos RNPT e de 100,0% (IC 95% = 82-100%) nos RNT. Pode-se observar que existe uma sobreposição dos intervalos de confiança de 95% entre os grupos nos três períodos estudados, não se encontrando diferença significativa.

Na Figura 1, observa-se que os RNPT abaixo de 34 semanas de gestação responderam em menor proporção quando comparados aos RNPT de 34 a 36,9 semanas e os RNT, mas a diferença só foi estatisticamente significativa aos 6 meses.

Na Figura 2, observa-se que os RNPT com PN ≤ 1.500 g responderam em menor proporção do que os outros dois grupos, sendo a diferença estatisticamente significativa apenas aos 6 meses.

Na Tabela 2, pode-se observar que, após duas doses da vacina, o PN, a IG e a adequação para IG foram os parâmetros relacionados com títulos de soroproteção. Aos 9 e 12 meses, permanece uma diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao PN.

A avaliação da associação entre peso e IG ao nascer e a resposta positiva com títulos de anti-HBs > 10 mUI/ml foi realizada através de modelo de regressão logística. Aos 6 meses, o modelo de equação proposto para prever a resposta da soroproteção mostrou uma concordância estatisticamente significativa entre os valores observados e os valores preditivos quando se utilizaram as duas variáveis por meio do teste qui-quadrado de Pearson ($p = 0,91$). Esta análise inicial em que as duas variáveis foram incluídas no modelo mostrou que o PN é um fator mais importante ($p = 0,04$) do que a IG ($p = 0,53$) relativamente à ocorrência de soroproteção.

Tabela 1 - Distribuição dos RNPT* e RNT† que responderam à vacinação com títulos de anticorpos anti-HBs acima de 10 mUI/ml, nos três períodos de coleta

	Responderam		Não responderam		p‡
	N	%	N	%	
6 meses					
RNPT	20	74,0%	7	26,0%	0,08
RNT	17	94,4%	1	5,5%	
9 meses					
RNPT	25	92,6%	2	7,4%	0,35
RNT	14	100,0%	0	0,0%	
12 meses					
RNPT	25	92,6%	2	7,4%	0,35
RNT	18	100,0%	0	0,0%	

* RNPT = recém-nascidos pré-termo.

† RNT = recém-nascidos a termo.

‡ p = teste exato de Fisher.

Tabela 2 - Comparação entre os RNPT* que responderam e não responderam com elevação dos títulos de anticorpos contra anti-HBs (> 10 mUI/ml), aos 6 meses de idade

	Responderam	Não responderam	p
Nº de RN vacinados	20 (74,0%)	7 (26,0%)	
Peso de nascimento (g)			
Média (DP)	2.111,2 (597,8)	1.314,2 (236,7)	< 0,01 [†]
Mediana	2.040,0	1.380,0	
Máximo	3.300,0	1.550,0	
Mínimo	1.200,0	950,0	
IC 95%	1.831,5-2.391,0	1.095,4-1.533,2	
Idade gestacional (semanas)			
Média (DP)	33,7 (1,9)	31,4 (1,6)	< 0,01 [†]
Mediana	34,0	31,0	
Mínimo	30,0	29,0	
Máximo	36,0	33,0	
IC 95%	32,8-34,6	29,9-32,9	
Sexo M/F ‡	12/8	3/4	0,66§
Adequação PN AIG/PIG	16/4	2/5	0,02§
Tipo de parto C/V ¶	18/2	5/2	0,26§

* RNPT = recém-nascidos pré-termo.
[†] teste de Mann-Whitney.
[‡] M = masculino F = feminino.
[§] teste exato de Fisher.
^{||} AIG = adequado para idade gestacional; PIG = pequeno para idade gestacional.
[¶] C = cesárea; V = vaginal.

Aos 9 e 12 meses, o modelo de equação proposto para prever a resposta de soroproteção não mostrou uma concordância estatisticamente significativa entre os valores observados e os valores preditivos ao se utilizar as duas variáveis por meio do teste qui-quadrado de Pearson (p = 0,84). As duas variáveis independentes incluídas no modelo, PN (p = 0,20) e IG (p = 0,97), não apresentaram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de soroproteção.

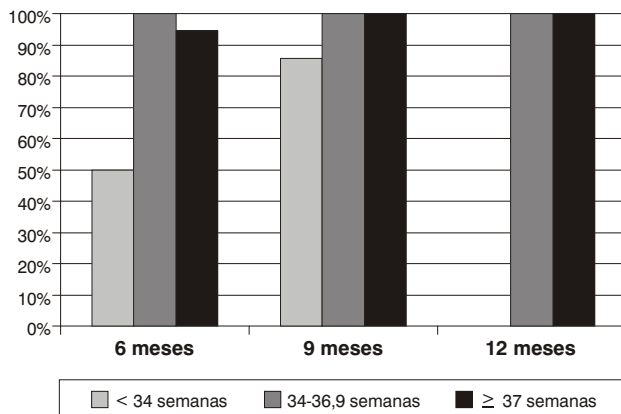


Figura 1 - Distribuição dos RN que responderam com títulos de anticorpos anti-HBs acima de 10 mUI/ml segundo a idade gestacional (< 34 semanas, de 34 a 36,9 semanas e ≥ 37 semanas) e o período de coleta

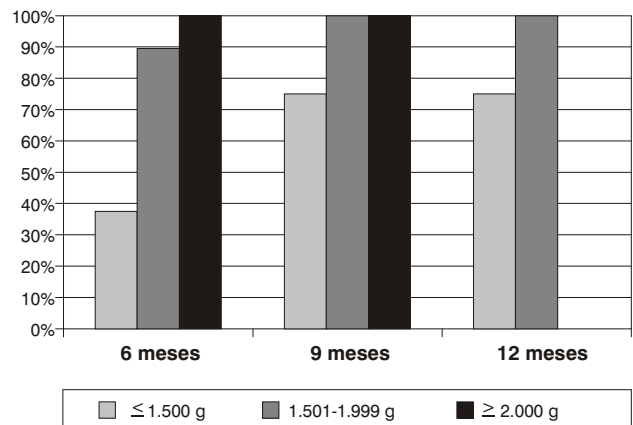


Figura 2 - Distribuição dos RN que responderam com títulos de anticorpos anti-HBs acima de 10 mUI/ml segundo o peso de nascimento (≤ 1.500 g, 1.501 a 1.999 g e ≥ 2.000 g) e o período de coleta

Apenas um RNT apresentou evento adverso atribuível à vacina, caracterizado por um episódio de hipertermia e choro intenso, que cederam com antitérmico. Os RNPT não apresentaram qualquer evento adverso. Os dois únicos casos que não responderam às três doses de vacina o fizeram 1 mês após a quarta dose.

Discussão

Os resultados obtidos não detectaram diferença estatisticamente significativa nas taxas de soroproteção dos RNT e RNPT, mas é interessante ressaltar que no mínimo 55% dos RNPT e 74% dos RNT apresentaram níveis de anti-HBs acima daquele considerado protetor após duas doses da vacina, diminuindo o risco desses RN adquirirem o VHB através da transmissão perinatal. Por outro lado, deve-se salientar que os RNPT apresentaram uma elevação dos títulos de anti-HBs mais lenta do que os RNT, mantendo-os susceptíveis ao VHB por um período mais prolongado. Esses dados devem ser levados em consideração quando se discute estratégias de imunização e impacto sobre a transmissão perinatal.

Outro dado a ser ressaltado é sobre a dose utilizada, que pode ter influenciado a resposta imune, quando comparada com outros estudos. A magnitude da resposta imune à vacina é influenciada pela dose de vacina utilizada. West²⁰ estudou a resposta imune após a vacinação em RN e crianças com diferentes doses (1,25, 2,5 e 5 µg/dose da Recombivax®), sendo que o grupo que recebeu 5 µg/dose apresentou títulos mais elevados.

Dois estudos^{7,21} que analisaram a resposta imune em RNPT após três doses de 10 µg/dose (Engerix®), iniciadas no primeiro dia de vida, encontraram taxas de soroproteção ao redor de 90%. Em outro estudo¹⁰, utilizando quatro doses de 10 µg/dose, a taxa foi de 100%. Entretanto, Linder et al.²² encontraram taxas de soroproteção em 65 e 79% após duas e três doses da vacina, respectivamente, em RNPT com PN abaixo de 2.000 gramas.

Em uma pesquisa realizada no Brasil²³, também utilizando 10 µg/dose iniciada na primeira semana de vida em RNPT com PN < 1.800 g, foram observadas taxas de soroproteção de 77,4% (IC 95% = 64,7-87,1%) após três doses. Esta taxa mais baixa do que a encontrada em nosso estudo provavelmente é decorrente da diferença da população estudada, pois, no estudo de Motta et al.²³, a proporção de crianças abaixo de 1.500 g de PN foi de 67%, enquanto que neste foi de 26%.

No estudo de Lobonsky et al.¹³, a porcentagem de RN de muito baixo peso foi de 30%, e eles encontraram taxas de soroproteção bem menores, de 21 e 69,6% após duas e três doses de vacina, respectivamente. Os dois estudos aplicaram a vacina recombinante (Recombivax®), mas no nosso utilizou-se o dobro da dose, o que pode justificar nossas taxas de soroproteção mais elevadas^{10,20,24}.

Em relação à IG, pôde-se observar que os RNPT com menos de 34 semanas apresentaram maior chance de não responder após o esquema de três doses de vacina (Figura 1). Comparando esses dados com os poucos estudos que analisaram a resposta imunológica de acordo com a IG, pode-se observar que Chawareewong et al.²¹ encontraram taxas de soroproteção semelhantes, sendo de 78% nos RN com IG < 32 semanas e de 100% nos com 33 a 37 semanas, enquanto Belloni et al.⁶ as encontraram em 100% dos RN com IG < 32 semanas, sendo que quase 40% destes apresentavam IG abaixo de 30 semanas.

Analisando os RNPT com PN < 1.500 g, observou-se que 37,5 e 75% (Figura 2) responderam com soroproteção após a segunda e a terceira dose de vacina. Já os RN com peso > 1.500 g responderam com taxas de soroproteção mais elevadas. Todos os RNPT com PN > 2.000 g apresentaram soroproteção nos três períodos. Patel et al.²⁴, estudando a resposta imune em RNPT com PN < 1.500 g, encontraram taxas de soroproteção bem mais baixas. No nosso estudo, utilizou-se a mesma vacina recombinante, mas com o dobro da dose, e, como já citado anteriormente, a produção de anticorpos está diretamente relacionada à dose aplicada^{10,20,22}. Outros dois estudos^{10,13} encontraram taxas de soroproteção baixas nos RN com peso < 1.000 g, enquanto nos RN com PN de 1.000 a 1.500 g, as taxas variaram de 67 a 71%, e nos acima de 1.500 g, foram maiores que 90%.

Todos esses estudos, assim como esta pesquisa, sugerem que os RN que respondem menos à vacinação contra o VHB são os que apresentam PN < 1.500 g. Apenas Belloni et al.⁶ encontraram taxas de soroproteção de 100% nos RN com PN < 1.500 g e de 98% nos > 1.500 g.

Quando foram comparados os RNPT que responderam com títulos de soroproteção e os que não responderam, pôde-se observar que, aos 6 meses, o PN, a IG e a adequação do peso para IG foram variáveis relacionadas estatisticamente com a soroproteção (Tabela 2). Os RN que não responderam tinham PN e IG menores do que os RN que responderam, e, em relação à adequação, pôde-se observar que os RN pequenos para IG responderam menos do que os RN adequados para IG. Posteriormente, utilizando uma análise multivariada, foi possível excluir a IG como variável relacionada à falta de resposta, observando-se relação apenas com o PN. Estes achados estão de acordo com o estudo de Losonsky et al.¹³, que também analisaram inúmeras variáveis relacionadas com a resposta à vacinação.

Em relação aos casos que não responderam com soroproteção após três doses, pôde-se observar que todos responderam após a quarta dose. Outros dois estudos^{10,11} também observaram que 100% dos pacientes que receberam a dose suplementar responderam com títulos de soroproteção. No entanto, no estudo de Losonsky et al.¹³, essa resposta só foi encontrada em 50% dos casos. Nos dados de Motta et al.²³, pode-se observar que os RNPT que receberam três ou quatro doses de vacina apresentaram taxa de soroproteção de 90%. No estudo de Ballesteros-Trujillo et al.²⁵, observou-se que, após quatro doses da vacina, 29 RNPT tiveram boa resposta (89,7%), e essa resposta protetora não se correlacionou nem com o PN e nem com a IG.

Neste estudo, acompanhando os títulos de anti-HBs até 12 meses nos RNPT e RNT, verificou-se que os RN com títulos de soroproteção após as três doses da vacina mantiveram títulos > 10 mUI/ml no primeiro ano de vida. Em dois estudos^{26,27} que avaliaram o comportamento dos títulos de anti-HBs por um período de 3 anos em RNPT e RNT, observou-se queda nos níveis de anticorpos nos dois grupos, não sendo estatisticamente diferentes entre eles.

Os achados deste estudo sugerem que a aplicação de três doses de vacina contra hepatite B em RNPT clinicamente estáveis, iniciada no primeiro dia de vida, é capaz de estimular a produção de anticorpos anti-HBs com títulos protetores, inclusive nos RN com PN < 1.500 g. Entretanto, nestes, as taxas de soroproteção foram mais baixas, assim como em vários estudos recentes^{10,13,23,24}. Portanto, neste grupo específico, os títulos de anti-HBs deveriam ser monitorados por 1 a 3 meses após o término da vacinação. Aqueles que não responderem com soroproteção deverão receber uma dose suplementar da vacina recombinante. Outra opção, principalmente nos locais de maior dificuldade para a realização de determinações sorológicas, seria a padronização, para estes RN, de um esquema vacinal contra o VHB de quatro doses, aplicadas no primeiro dia de vida, e a 1, 6 e 9-12 meses de idade pós-natal, pois houve um aumento expressivo das taxas de soroproteção tanto neste estudo como em outros^{10,11,23,25}.

Referências

1. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000;18 Suppl 1:17-9.
2. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*. 1996;38 Suppl 2:48-55.
3. Saari TN and Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112(1):193-8.
4. Xu Z-Y, Liu C-B, Francis DP, Purcell RH, Gun Z-L, Duan S-C, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics*. 1985;76(5):713-8.
5. Manual de Normas de Vacinação – Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 25-26.
6. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998;87:336-8.
7. Blondhein O, Bader D, Abend M, Peniakow M, Reich D, Posteman I, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1998;79:F206-8.
8. Chirico G, Belloni C, Gasparoni A, Cerbo RM, Rondini G, Klersy C, et al. Hepatitis B immunization in infants of hepatitis B surface antigen-negative mothers. *Pediatrics*. 1993;92:717-9.
9. Del Canho R, Grosheide P, Gerards L, Heijntink R, Schalm S. Hepatitis B vaccination and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(5):407-8.
10. Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1999;158:293-7.
11. Kim S, Chung E, Hodinka R, Demaio J, West D, Jawad A, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics*. 1997;99:534-6.
12. Lau Y-L, Tam A, Ng K, Tsoi N, Lam B, Lam P, et al. Clinical and laboratory observations - response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 1992;12:962-5.
13. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumper K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999;103(2):1-7.
14. Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis b vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol*. 2002;21(2):52-4.
15. Bhavé S, Bhive S, Chavan SC, Naik SS, Pusapati RV, Bavdekar A, et al. Hepatitis B vaccination in premature and low birth weight (LBW) babies. *Indian Pediatr*. 2002;39(7):625-31.
16. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1978;93(1):120-2.
17. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Ellers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.
18. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United State national reference for fetal growth. *Obstetr Gynecol*. 1996;87(2):163-8.
19. Nui MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:771-6.
20. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control*. 1989;17:172-80.
21. Charareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis B vaccine in premature infants. *Am J Trop Med Public Health*. 1991;22:39-40.
22. Linder N, Handsher R, German B, Sirota L, Bachman M, Zinger S, et al. Controlled trial of immune response of preterm infants to recombinant hepatitis B and inactivated poliovirus vaccines administered simultaneously shortly after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;83:F24-7.
23. Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and fullterm infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002;20:1557-62.
24. 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;130:641-3.
25. Ballesteros-Trujillo A, Vargas-Origel A, Alvarez-Munoz T, Aldana-Valenzuela C. Response to hepatitis B vaccine in preterm infants: four dose schedule. *Am J Perinatol*. 2001;18(7):379-85.
26. Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, McMahon B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:116-9.
27. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 1998;101(4):597-603.

Correspondência:

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck
Rua Dr. Augusto de Miranda, 1092/83
CEP 05026-001 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 3679.7708 – Fax: (11) 3069.6081
E-mail: liliansadeck@uol.com.br