

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA

**RESPOSTA DE CRIANÇAS PORTADORAS DE
SÍNDROME DE DOWN E DE HEPATOPATIA
CRÔNICA A UMA VACINA INATIVADA (HAVRIX)
CONTRA HEPATITE A**

Cristina Targa Ferreira

Porto Alegre

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA

**RESPOSTA DE CRIANÇAS PORTADORAS DE
SÍNDROME DE DOWN E DE HEPATOPATIA
CRÔNICA A UMA VACINA INATIVADA (HAVRIX)
CONTRA HEPATITE A**

Cristina Targa Ferreira

Orientador: Prof^a Dra. Themis Reverbel da Silveira

Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Pereira-Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutora em Gastroenterologia.

Porto Alegre

2001

Ficha Catalográfica

F383r Ferreira, Cristina Helena Targa,
Resposta de Crianças Portadoras de Síndrome de Down e de
Hepatopatia Crônica a uma vacina inativada (Havrix) contra He-
patite A. / Cristina Helena Targa Ferreira; orient. Themis
Reverbel da Silveira; co-orient. Jorge Pereira-Lima. Porto Alegre:
UFRGS, 2001.

fls. 132.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do
Sul. Faculdade de Medicina: Curso de Pós-Graduação em Medi-
cina: Gastroenterologia.

1. Hepatite A: Síndrome de Down. 2. Hepatopatia Crônica:
Síndrome de Down. 3. Hepatite A: Vacina Inativada. 4. Hepatite
A: Havrix. I. Themis Reverbel da Silveira. II. Jorge Pereira-Lima.
III. Título.

CDU: 616.362.3

*Aos meus pais, **Maria Helena e Roberto**, que sempre me incentivaram e deram-me todas as condições de ser alguém.*

*Ao **Sérgio**, que me ajuda a ser uma pessoa melhor.*

Agradecimentos

Em 1982, quando eu estava no 6º ano da Faculdade de Medicina, vim para Porto Alegre a fim de realizar meu estágio optativo, - a Gastroenterologia - por influência do **Dr. José Francisco Pereira da Silva**. Cheguei à enfermaria 42 da Santa Casa, berço da Gastroenterologia no Rio Grande do Sul, onde conheci os Professores **Dr. Jorge Pereira Lima** e **Dra. Themis Reverbel da Silveira**, com os quais comecei a trabalhar. Esses dois professores são, reconhecidamente, expoentes da Gastroenterologia do Rio Grande do Sul e referências nacionais da especialidade. Com eles eu tive a honra e o prazer de fazer a minha Tese de Doutorado.

Sabe-se que a tarefa de cursar um Pós-Graduação não é fácil, sobretudo para quem desenvolve atividade profissional concomitante. Isso só foi possível graças a inúmeras pessoas que me auxiliaram e às quais passo, com muita alegria, a agradecer.

Em primeiro lugar à minha orientadora e amiga, **Profª. Dra. Themis Reverbel da Silveira**, um admirável exemplo de médica e de mulher. A Dra. Themis com o seu contagiante entusiasmo pelo conhecimento, orientou-me e incentivou-me em todas as etapas da minha formação profissional.

Ao **Prof. Dr. Jorge Pereira Lima**, exemplo de capacidade intelectual e estímulo científico, meu orientador também no mestrado, pela paciência, apoio e dedicação constantes, não só no decorrer desta Pós-Graduação, como em todos esses 20 anos.

À **Dra. Maria Beatriz Mostardeiro Targa**, “Tia Tiza”, conselheira e amiga, pelo constante apoio e exemplo.

Ao **Dr. Júlio César Leite** que muito me ajudou com os pacientes com Síndrome de Down.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Barros** pelo incentivo e ajuda em alguns momentos difíceis durante o curso de pós-graduação.

A *GlaxoSmithKline Biologicals*, nas pessoas da **Dra. Sue Ann Costa Clemens**, **Dr. Eduardo Pernambuco** e **Aldrey Costa Oliveira**, pelo apoio dado em relação às vacinas e às titulações dos anticorpos.

Ao **Laboratório Weinmann**, nas pessoas do **Dr. Rubens Hemb** e do **Dr. Júlio Diehl**, pelo apoio e pela permissão para a realização dos exames anti-HVA.

A todo o pessoal do setor de imunologia, especialmente às bioquímicas **Rejane Oravec** e **Claudete Seadi**, pela realização dos exames anti-HVA e orientação na parte de laboratório.

Um agradecimento especial à **Eloísa Oliveira da Rosa** que participou em todas as etapas da coleta e do processamento das amostras de sangue.

Ao acadêmico de medicina **Adriano Taniguchi**, que muito me ajudou com as referências bibliográficas e trabalhos gráficos. Atualmente colabora comigo no prosseguimento do trabalho.

Às **Dras. Helena Goldani, Luciana Célia, Marília Dornelles Bastos, Fernanda Menegaz Pretto** e **Margarida Winckler** que, durante todo o período da realização do trabalho, estiveram sempre prontas a colaborar e me apoiar.

Aos, na época, acadêmicos de medicina, hoje médicos, **Valentina, Alessandra, Aristóteles, Betinho** e **Felipe**, que me auxiliaram com os pacientes nos dias de ambulatório.

Ao pessoal do GPPG – **Marta, Indara, Adriana** e **Rosa** – sempre disponíveis às minhas diversas solicitações.

À **Márcia Raymundo**, pelo carinho e atenção dispensados.

À **Vânia Hirakata** e **Dr. Mário Wagner**, pela orientação e realização da análise estatística.

À professora **Gilka Lucena Kortmann**, da Escola Ney Gomes, por me ajudar com as crianças portadoras de Síndrome de Down.

À **Lúcia Mandler**, do GPE, pelo auxílio no recrutamento das crianças da creche do HCPA.

À **Cleci** e à **Sandra**, secretárias da zona 4, do HCPA, pela ajuda com os pacientes no ambulatório.

À professora **Juçara Bueno Ricciardi** pela revisão do texto.

À **Mônica Nodari Borges** pela normalização do trabalho.

À **Clair Azevedo**, pelo trabalho de arte-finalização da tese.

À **Renata** e **Eduardo Luz** pela boa vontade e disposição constantes na preparação do material gráfico.

À **Dra. Sara Guindani**, da Secretaria da Saúde, pelo fornecimento e pelo auxílio com os dados de epidemiologia da hepatite A, no Rio Grande do Sul.

Aos **pacientes** e seus **pais**, assim como aos **funcionários** do HCPA, que trouxeram seus filhos para participar do estudo.

Finalmente, quero agradecer, de maneira muito especial e carinhosa à **Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira**, amiga de todas as horas, não só pela ajuda na realização deste trabalho, como por estar sempre pronta a colaborar, mesmo tendo, muitas vezes, aumentadas as suas tarefas diárias.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 - INTRODUÇÃO	21
1.1 - O vírus A	23
1.2 - A Hepatite Viral A e suas Características Epidemiológicas	27
1.3 - A Vacina da Hepatite A	37
2 - JUSTIFICATIVA	44
3 - OBJETIVOS	46
3.1 - Geral	46
3.2 - Específicos	46
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	48
4.1 - Delineamento do Estudo	48
4.2 - Desenho do Estudo	48
4.3 - População Estudada	48
4.4 - Critérios de Inclusão	51
4.5 - Critérios de Exclusão	53
4.6 - Logística	54
4.7 - Avaliação Laboratorial	55
4.7.1 - <i>Anti-HVA Total (HAVAB)</i>	55
4.7.1 - <i>Titulação de Anticorpos Anti-HVA (Enzygnost)</i>	57
4.8 - Vacina	58
4.9 - Efeitos Adversos	58

4.10 - Cálculo do Tamanho da Amostra.....	59
4.11 - Análise Estatística.....	59
4.12 - Considerações Éticas.....	60
5 - RESULTADOS	62
5.1 - Características da Amostra.....	62
5.1.1 - Crianças Portadoras de Síndrome de Down.....	62
5.1.2 - Crianças e Adolescentes Portadores de Hepatopatia Crônica	63
5.1.3 - Grupo Controle – Crianças Normais.....	64
5.2 - Resultados do Anti-HVA (HAVAB) e Comparação com Titulação de Anticorpos (<i>Enzygnost</i>).....	64
5.3 - Resultados da Titulação de Anticorpos e da Soroconversão	66
5.3.1 - Grupo 1 – Crianças Portadoras de Síndrome de Down	66
5.3.2 - Grupo 2 – Hepatopatas Crônicos.....	68
5.3.3 - Grupo 3 – Controles Saudáveis	71
5.4 - Comparação entre os Grupos	73
5.5 - Efeitos Adversos	75
6 - DISCUSSÃO.....	78
6.1 - Considerações Gerais.....	78
6.2 - Comparação dos Testes Convencionais Anti-HVA (HAVAB) x Titulação de Anticorpos (<i>Enzygnost</i>).....	83
6.3 - Soroconversão e Titulação de Anticorpos	85
6.3.1 - Vacina em Crianças Portadoras de Síndrome de Down	87
6.3.2 - Vacina em Crianças Hepatopatas Crônicas	90
6.3.3 - Vacina em Grupos Especiais.....	100
6.4 - Efeitos Adversos	105
6.5 - Considerações Finais.....	109
7 - CONCLUSÕES.....	113
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	116
ANEXOS	

Lista de Abreviaturas

5'NT	Região 5' não-traduzida
ACIP	Comitê Americano de práticas em imunizações (<i>Advisory Commitee in Immunization Practices</i>)
AVBEH	Atresia das vias biliares extra-hepática
CDC	Centro de Controle de Doenças nos EUA (<i>Centers for Disease Control</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
FAN	Fator anti-nuclear
GPPG	Grupo de Pesquisa Pós-Graduação do HCPA
HAVAB	Anticorpo anti-hepatite A (<i>Hepatitis A virus antibody</i>)
HbsAg	Antígeno de superfície do vírus B da hepatite
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HVA	Hepatite viral A
HVB	Hepatite viral B
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
Kb	Kilobases
LKM	anticorpo anti-microsoma de fígado e rim (<i>Liver-kidney microsome antibody</i>)
MMWR	Publicação do CDC (<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>)
nm	Nanômetros
RNA	Ácido ribonucléico
UE	Unidades Elisa
VAERS	Sistema nacional de vigilância dos efeitos adversos de vacinas dos EUA (<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>)
VHA	Vírus da hepatite A
GMT	Médias geométricas dos títulos de anticorpos anti-HVA
QNS	Quantidade não suficiente
PV1	1ª coleta pós vacina
PV2	2ª coleta pós vacina

Lista de Figuras

Figura 1 -	Estrutura do genoma do vírus A.....	24
Figura 2 -	Prevalência do anti-HVA em 2 populações economicamente diferentes de Porto Alegre, de acordo com os grupos etários.....	35
Figura 3 -	Processo de produção da vacina inativada Havrix.....	39
Figura 4 -	Taxas de soroconversão e GMT da vacina Havrix em alguns trabalhos selecionados (indivíduos saudáveis).....	74
Figura 5 -	Taxas de soroconversão e GMT de pacientes HIV positivos e negativos, vacinados contra HVA.....	103

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Casos notificados de hepatite viral A no RS, por faixa etária.....	33
Tabela 2 - Taxas de soroconversão e média geométrica (GMT) dos títulos de anticorpos da vacina Havrix (indivíduos saudáveis)	40
Tabela 3 - Agenda das visitas e procedimentos a que o paciente foi submetido durante o estudo.....	50
Tabela 4 - Escore específico ultrassonográfico para pacientes com fibrose cística.....	52
Tabela 5 - Gravidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh.....	53
Tabela 6 - Características demográficas dos indivíduos vacinados	62
Tabela 7 - Comparação entre os 2 métodos laboratoriais (1ª coleta pós-vacina).....	66
Tabela 8 - Características e resultados das crianças com Síndrome de Down (Grupo 1).....	67
Tabela 9 - Características e resultados dos pacientes cirróticos (Grupo 2).....	70
Tabela 10 - Características e resultados das crianças do grupo controle (Grupo 3).....	71
Tabela 11 - Taxas de soroconversão e GMT dos 3 grupos estudados.....	73
Tabela 12 - Resultados dos efeitos adversos as 2 doses da vacina.....	76
Tabela 13 - Comparação entre imunoglobulina e vacina inativada anti-HVA	79
Tabela 14 - Taxas de soroconversão e GMT da vacina HVA em pacientes hepatopatas crônicos e pacientes transplantados (fígado).....	94

Tabela 15 - Taxas de soroconversão e GMT da vacina HVA em crianças e adolescentes portadores de hepatopatia crônica.....	95
Tabela 16 - Comparação das taxas de soroconversão e GMT de KEEFE <i>et al.</i> (1998) e este estudo, em hepatopatas crônicos.....	96
Tabela 17 - Taxas de soroconversão e GMT de pacientes de grupos especiais vacinados contra HVA.....	102

RESUMO

RESUMO

Objetivo: A vacina inativada contra HVA (Havrix) é altamente eficaz e segura em crianças saudáveis. Não há muitos dados disponíveis na literatura sobre a resposta de crianças imunocomprometidas à essa vacina. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta de pacientes pediátricos portadores de Síndrome de Down e de Hepatopatia Crônica à uma vacina inativada contra Hepatite A, comparando suas respostas com as de crianças saudáveis.

Casuística e Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo, aberto e controlado com 138 crianças e adolescentes, de 1 a 16 anos, suscetíveis à infecção pelo vírus A (anti-HVA negativo). Os indivíduos foram divididos em 3 grupos: Grupo I: portadores de Síndrome de Down (n = 49), Grupo II: Hepatopatas Crônicos (n = 34) e Grupo III: controle, composto por crianças saudáveis (n = 55). Todos os indivíduos recebiam 2 doses, nos meses 0 e 6, da vacina Havrix 720 UE, aplicada intramuscular, no deltóide. Um mês após cada dose da vacina, as crianças e os adolescentes eram submetidas à coleta de sangue para realização de titulação de anticorpos anti-HVA.

Resultados: As taxas de soroconversão, após a primeira dose da vacina, no mês 1, foram de 92%, 76% e 94% nos grupos I, II e III, respectivamente. Um mês após a segunda dose, as porcentagens de soroconversão foram de 100% x 97% x 100%, para os grupos, na mesma ordem. As médias geométricas dos títulos de anticorpos anti-HVA foram, na primeira e segunda coletas, de 164,02 e 1719,86 mUI/ml nas crianças com Síndrome de Down, de 107,77 e 812,40 mUI/ml nos cirróticos e de 160,77 e 2344,90 mUI/ml, no grupo controle. O grupo dos pacientes cirróticos apresentou diferença estatisticamente significativa em relação às taxas de soroconversão no primeiro mês, após 1 dose da vacina, e aos títulos de anticorpos anti-HVA no final do estudo, quando comparado aos controles saudáveis. Apenas 14% dos indivíduos vacinados apresentaram sintomas locais, como dor e vermelhidão. Cinco por cento

apresentaram sintomas gerais. Não ocorreu nenhum efeito adverso sério ou reação imediata à vacina. Os efeitos adversos diminuíram por ocasião da segunda dose.

Conclusões: A vacina inativada Havrix, contra Hepatite A, provoca altas taxas de soroconversão e é altamente segura em pacientes pediátricos portadores de Síndrome de Down e de Cirrose. As crianças e adolescentes com Cirrose respondem à vacina inativada anti-HVA com títulos de anticorpos mais baixos do que as crianças saudáveis e do que as portadoras de Síndrome de Down.

PALAVRAS CHAVE:

Síndrome de Down, Hepatopatia Crônica, Cirrose, Hepatite A, Vacina da Hepatite A, Vacina Inativada, Imunodeficiência, Imunocomprometidos, Anticorpo Anti-HVA.

ABSTRACT

ABSTRACT

Objective: The inactivated hepatitis A vaccine (Havrix) is highly immunogenic and safe in healthy children. However, data about the response of immunocompromised children to this vaccine are not very frequent in the literature. The objective of this study was to assess the response of pediatric patients with Down syndrome and chronic liver disease to an inactivated hepatitis A vaccine, and to compare their responses to those of healthy children.

Patients and Methods: A prospective, open-label, controlled study was performed with 138 children and adolescents susceptible to hepatitis A virus (anti-HAV negative) with ages between 1 and 16 years. Patients were divided into three groups: Group I, Down syndrome patients (n = 49); Group II, patients with chronic liver disease (n = 34); and Group III, healthy children/controls (n = 55). All patients and controls received two intramuscular doses of Havrix 720 UE in the deltoid muscle at months 0 and 6. One month after each dose, patients underwent blood collection for the assessment of anti-HAV titers.

Results: Seroconversion rates after the first dose (month 1) were 92%, 76%, and 94% in Groups I, II, and III, respectively; one month after the second dose, these percentages were 100%, 97%, and 100%. Geometric mean titers were 164.02 and 1719.86 mUI/ml in the first and second collections for Down syndrome children; 107.77 and 812.40 mUI/ml for cirrhotic patients; and 160.77 and 2344.90 mUI/ml for controls. The group of cirrhotic patients presented a statistically significant difference in seroconversion rates at month 1, and in anti-HAV titers in the end of the study when compared to healthy controls. Only 14% of the vaccinated individuals presented local symptoms, such as pain and redness; 5% presented general symptoms. No severe adverse effects or immediate reaction to the vaccine were

observed. The occurrence of adverse reactions was lower in the application of the second dose.

Conclusions: The inactivated hepatitis A vaccine (Havrix) presents high rates of seroconversion and is highly safe in pediatric patients with Down syndrome and cirrhosis. Cirrhotic children and adolescents have responded to the inactivated hepatitis A vaccine with lower antibody titers when compared to healthy children and Down syndrome.

KEY WORDS: Down Syndrome, Chronic liver disease, Cirrhosis, Hepatitis A, Hepatitis A vaccine, Inactivated vaccine, Immunodeficiency, Immunocompromised, Anti-HAV antibody.

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A icterícia infecciosa ou epidêmica tem afligido a civilização há séculos. A identificação precisa de sua causa ocorreu, há quase 30 anos, quando o vírus da Hepatite A foi descoberto nas fezes de voluntários humanos infectados (FEINSTONE *et al.*, 1973; BADER,1996). Ainda nos dias atuais, a Hepatite Viral A (HVA) permanece sendo uma das doenças infecciosas mais freqüentemente registradas em todo o mundo, apesar da existência, há várias décadas, de uma medida preventiva específica, a imunoglobulina (BELL *et al.*,1998). Como a infecção pode ser assintomática, um grande número de casos permanece sem registro.

A HVA ainda é, portanto, um problema de saúde pública no mundo inteiro. É mais prevalente nas áreas em que as condições sanitárias e de higiene são precárias e onde há pessoas mais desfavorecidas do ponto de vista socioeconômico, mas ocorre, freqüentemente, na forma de surtos, epidemias ou casos esporádicos nos países desenvolvidos (BELL, 2000b). Embora a infecção pelo vírus da Hepatite A não evolua para a cronicidade, é uma importante causa de morbidade e de eventual mortalidade nas populações (HORNG *et al.*, 1993).

Vários estudos têm demonstrado que, com as melhorias nas condições sanitárias e de higiene, ou no nível socioeconômico das populações, a prevalência de infecção pelo vírus A tem diminuído marcadamente em anos recentes, o que cria uma nova e crescente população de crianças e de adultos jovens suscetíveis à infecção (HORNG *et al.*, 1993; TAPIA-CONYER *et al.*, 1999). Como a probabilidade de o indivíduo apresentar sintomas, quando infectado pelo vírus A, é dependente da idade, as crianças maiores e os adultos apresentam mais freqüentemente doença sintomática (*Morbidity and Mortality Weekly Report – MMWR –*, 1999). Essa alteração nos padrões epidemiológicos da Hepatite A faz com que haja uma troca de uma infecção quase que universalmente assintomática nas crianças para uma doença menos comum, mas com expressão mais significativa nos adultos (BADER, 1996).

O uso de imunoglobulinas, para prevenir infecção nos contatos de HVA, funciona em casos isolados, entretanto, como a infecção pode ser assintomática, epidemias e surtos continuam ocorrendo (BADER, 1996). Visto que os suprimentos de plasma vêm apresentando quantidades decrescentes de imunoglobulinas e a proteção por elas conferida é apenas temporária, durando de 1 a 3 meses ou, no máximo, 4

a 6 meses, quando grandes doses são utilizadas, uma vacina contra HVA, segura e eficaz, foi esperada durante muitos anos (STAPLETON, 1995; KOFF, 1998; GINSBERG *et al.*, 2001). Afortunadamente, o vírus A, existente no mundo inteiro, possui um único sorotipo, com um pequeno grau de variações antigênicas (COHEN, 1989; MARGOLIS & ALTER, 1995). Esse fato e a possibilidade da propagação do vírus A em culturas de células, realizada por PROVOST & HILLEMANN (1979), tornaram possível a fabricação de uma vacina contra HVA. Atualmente existem diversas vacinas anti-HVA, altamente seguras e imunogênicas.

O desenvolvimento de uma vacina, segura e eficaz, contra HVA, possibilita o controle e, até mesmo, a erradicação da Hepatite Viral A. Entretanto, esse controle depende do uso inteligente da vacina. Quando e como ela deve ser utilizada será determinado pelos resultados de estudos dos níveis séricos e da duração da proteção, da determinação do momento da imunização e da discussão de como a vacina da HVA pode ser incorporada a programas nacionais e internacionais de imunização. A estratégia precoce para a vacinação contra HVA envolve grupos de risco e uso para deter epidemias (MARGOLIS & ALTER, 1995; KOFF, 1999). O objetivo, a longo prazo, é a vacinação universal, mas, para isso, ainda necessitamos de mais informações sobre resposta à vacina de diferentes grupos de indivíduos, sobre persistência da imunidade e de estudos de custo-benefício. Comparativamente à vacina da Hepatite B, a vantagem da vacina contra HVA é que, com apenas 2 injeções, ela produz 100% de soroconversão em indivíduos saudáveis (BADER, 1996; KOFF, 1998). Espera-se que, como ocorreu com a hepatite viral B (HVB), o preço da vacina diminua com o tempo.

A vacina da HVA deverá tornar-se muito importante nos próximos anos, em relação à prevenção da morbidade e da mortalidade ocasionadas pelo vírus A. Como resultado, espera-se que esta infecção viral ubíqua diminua cada vez mais em incidência, até o seu completo desaparecimento.

1.1 - O Vírus A

A arquitetura básica do vírus A consiste em uma partícula sem envelope, icosaédrica, de aproximadamente 27 nm de diâmetro, que contém um genoma RNA, de filamento único e sentido positivo, de 7,5 Kb, classificado como pertencente à família *Picornaviridae* (SIEGL *et al.*, 1981; LEMON, 1985; COHEN, 1989). Sendo um picornavírus tem muitas características estruturais e biológicas comuns aos póliovírus (SIEGL *et al.*, 1981; COULEPIS *et al.*, 1982). Em 1991, o vírus da hepatite A, devido a evidências moleculares, foi reclassificado em um novo gênero da família *Picornaviridae*: Hepatovírus (COHEN, 1989; HILLEMANN, 1993).

Em anos recentes, tem-se acumulado muita informação sobre a estrutura molecular do genoma do vírus A, a base molecular de sua atenuação, as variações entre as diferentes cepas, assim como aos sítios antigênicos do vírus. Em 1981, um DNA complementar clonado foi obtido de uma porção do genoma do vírus A (VON der HELM *et al.*, 1981) e, em 1983, acima de 99% desse genoma estava clonado (TICEHURST *et al.*, 1983). Esses estudos virológicos revelaram que o vírus A é um vírus RNA, de filamento positivo, composto de aproximadamente 7.500 nucleotídeos e consiste de uma região 5' não traduzida (5'NT), regiões de proteínas estruturais e não estruturais e uma região 3' não traduzida (COHEN, 1989; FUJIWARA *et al.*, 2001). A cadeia aberta de leitura codifica uma poliproteína de 2227 aminoácidos, que está organizada nas 3 regiões P1, P2 e P3 (Figura 1).

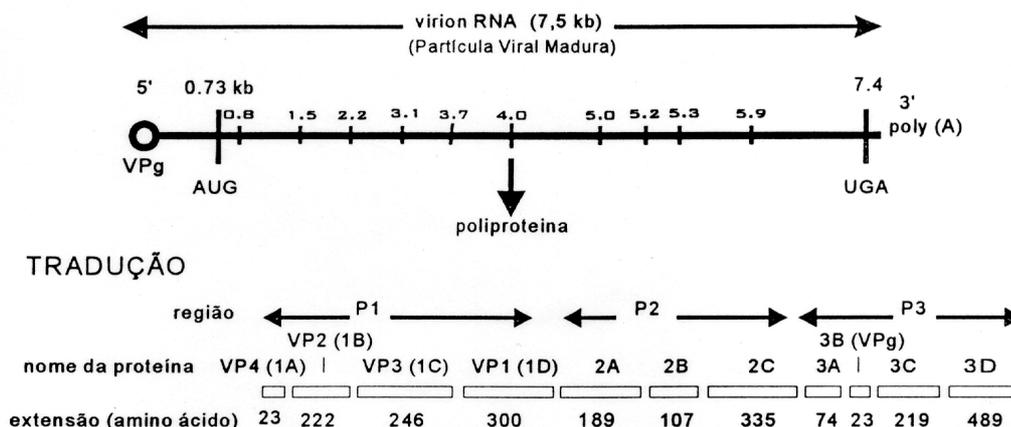


Fig. 1 - Estrutura do genoma da vírus A (adaptado de Cohen, 1989)

Sete genótipos do vírus A têm sido identificados, cada um diferindo dos outros em 15 a 25% na posição das bases na região P1 (LEMON, 1985). Os genótipos do vírus A têm sido identificados pelo seqüenciamento da região de junção da proteína viral 1 e da proteína não estrutural 2 A (VP1/ 2 A) (ROBERTSON *et al.*, 1992; FUJIWARA *et al.*, 2001). Cada genótipo é dividido em subgenótipos, diferindo um do outro em 7,5% na junção VP1/2 A. Os isolados humanos (genótipos I, II, III e VII) têm uma estrutura antigênica bastante conservada. Os vírus recuperados de espécies de macacos do Velho Mundo (genótipos IV, V e VI) têm diferenças antigênicas significativas, mas, mesmo assim, induzem imunidade cruzada contra os humanos (LEMON, 1985; LEMON *et al.*, 1992). Embora as diferentes localizações geográficas do vírus A, e mesmo após diversas passagens desse vírus em culturas de células, há um alto grau de identidade entre as seqüências dos nucleotídeos das diferentes cepas. Essa identidade é maior do que aquela vista entre os poliovírus e é similar a dos diferentes coxsackievírus (COHEN, 1989). Estudos documentam um considerável grau de divergências genéticas entre as cepas nativas do vírus da hepatite A, recuperadas de diferentes localizações geográficas (ROBERTSON *et al.*, 1992; LEMON *et al.*, 1992). Um estudo recente da análise filogenética de cepas isoladas na América do Sul (Uruguai, Argentina e Chile) demonstrou que elas pertencem ao sub-genótipo IA (COSTA-MATTIOLI *et al.*, 2001). Esses mesmos autores viram que cepas isoladas, durante um período de surto de HVA, mostram um alto grau de heterogeneidade e circulação concomitante de diferentes isolados. Essa variabilidade genética entre cepas isoladas nessa região parece ser maior do que em outras regiões do mundo. Mesmo assim, há fortes evidências de que a maioria das cepas humanas do vírus A, senão todas, está estreitamente relacionada antigenicamente, ou seja, uma única especificidade antigênica tem sido associada ao vírus A (COHEN, 1989; LEMON, 1992; PING & LEMON, 1992; EMERSON *et al.*, 1996). O vírus A possui um único sítio de neutralização imunodominante (COHEN, 1989). Assim, estudos clínicos demonstram que a imunoglo-

bulina sérica protege os indivíduos de infecção pelo vírus A em qualquer lugar do mundo (COHEN, 1989; LEMON, 1992). Da mesma maneira, vacinas de vírus inativados ou atenuados, produzidas com o genótipo I das cepas humanas (HM175, CR326), são capazes de desenvolver proteção contra todas as outras cepas humanas conhecidas (LEMON *et al.*, 1992).

Sabe-se que o vírus A penetra no organismo, na grande maioria das vezes, pela via oral, mas ainda não é bem conhecido o modo como ele atinge o fígado, após a ingestão de material contaminado (LEMON, 1985; COHEN *et al.*, 1989). Qualquer que seja a maneira de atingir o fígado, o vírus é liberado do hepatócito e, através da bile, atinge as fezes (LEMON, 1985; COHEN *et al.*, 1989). O ciclo de replicação do vírus A, no fígado, não está completamente esclarecido; algumas etapas desse ciclo são inferidas daquelas do poliovírus e de outros picornavírus (COHEN, 1989). Sabe-se, entretanto, que o vírus entra no hepatócito, replica e o deixa logo após, podendo infectar hepatócitos adjacentes ou ser liberado nos canalículos biliares. Ao contrário de outros picornavírus, o vírus A, tipo nativo, não provoca lise celular durante a infecção *in vivo*. Replicação do vírus A e lesão hepatocitária parecem ser fenômenos dissociados (KOFF, 1998). Embora cepas citopáticas de vírus A tenham sido relatadas (CROMEANS *et al.*, 1987; VALLBRACHT *et al.*, 1989), esses vírus se adaptam e crescem em culturas de células e não está bem claro como eles provocam as infecções *in vivo* (LEMON, 1985; FEINSTONE, 1986; COHEN, 1989). Ao contrário de outros picornavírus, o vírus A, tipo nativo, cresce pouco em culturas de células, não causa efeitos citopáticos e tende a estabelecer infecções persistentes nas células, o que contrasta com sua aparente ausência de infecção persistente *in vivo* (FEINSTONE, 1986; VALLBRACHT *et al.*, 1989). O vírus A tampouco interrompe a síntese protéica da célula do hospedeiro por ele infectada (FEINSTONE, 1986; COHEN, 1989). O seu ciclo de replicação é geralmente muito mais lento do que o dos outros picornavírus. Enquanto a síntese das proteínas do vírus A e o seu RNA podem ser detectados em horas após a infecção de culturas de células, a síntese das partículas virais maduras infectantes pode necessitar de dias (COHEN, 1989).

Ainda não é bem conhecido o mecanismo pelo qual o vírus A, após infectar os hepatócitos, causa doença. O dano hepatocelular associado com o vírus A po-

deria ser uma lesão citopática direta, causada pelo próprio vírus, ou o resultado da resposta imune do hospedeiro. O vírus A foi detectado no tecido hepático de sagüis e chimpanzés (MATHIESEN *et al.*, 1980); entretanto, nenhuma alteração citopática foi observada em culturas de tecido hepático dos sagüis (PROVOST & HILLEMANN, 1979). Linfócitos foram encontrados nas proximidades dos hepatócitos lesados, sugerindo que uma resposta imunocelular possa ser responsável pelas alterações no fígado. Linfócitos T CD8 positivos e células *natural killer* têm sido implicados na patogênese da HVA. Necrose dos hepatócitos pode ocorrer por apoptose (KOFF, 1998).

VALLBRACHT *et al.* (1986) demonstraram que a HVA, em pacientes com sintomas clínicos, é associada ao aparecimento de reações imunocelulares. A resposta imunológica à infecção pelo vírus A é complexa, envolvendo tanto a imunidade celular como a humoral. A indução das células T citotóxicas é importante na patogênese da HVA. Tais células, provavelmente, têm uma função de causar lesão hepática aguda, característica da HVA, e também contribuem significativamente para curar a infecção e garantir a imunidade contra a reinfecção (LEMON, 1983). Na fase aguda da doença, uma resposta imune IgG e IgM, predominante contra VP1, a maior proteína do capsídeo, já foi identificada. No soro de pacientes, na fase de convalescença tardia, há anticorpos às proteínas VP3 e VP0 (WANGH *et al.*, 1996; KOFF, 1998). A resposta imune do hospedeiro está, certamente, envolvida na patogênese da lesão do hepatócito, sendo pouco provável que o vírus A seja citopático (FUJIWARA *et al.*, 1997).

A HVA pode ocorrer em diferentes graus de intensidade, desde uma doença aguda, autolimitada, passando por formas mais graves até a forma fulminante, freqüentemente fatal. Ainda não está determinado por que alguns pacientes desenvolvem formas mais graves e fulminantes. Considera-se que a intensidade da doença pode depender de fatores individuais do paciente (FUJIWARA *et al.*, 2000; FUJIWARA *et al.*, 2001). Há estudos revelando que a idade e a doença hepática crônica subjacente são fatores que estão associados com Hepatite A mais grave, embora pacientes jovens e sem hepatopatia também desenvolvam HVA fulminante (WILLNER *et al.*, 1998). Como a região 5'NT parece conter sinais importantes para o reconhecimento e a ligação do vírus A aos ribossomos do hospedeiro, pequenas subs-

tituições nessa região podem influenciar a capacidade de replicação viral e, conseqüentemente, a sua virulência (FUJIWARA *et al.*, 2001).

FUJIWARA *et al.* (2001) têm estudado as possíveis causas relacionadas à gravidade da infecção HVA. Em um primeiro trabalho, eles não encontraram fatores clínicos, incluindo idade, que diferenciassem os pacientes com HVA autolimitada daqueles com formas graves e daqueles com hepatite fulminante. Baseados nisso, iniciaram o estudo dos fatores virais que poderiam estar envolvidos na evolução da doença. Nesse trabalho, em que eles estudaram somente a região 5'NT, os achados indicaram a possibilidade de associação entre a gravidade da HVA e as seqüências de nucleotídeos em uma parte dessa região 5'NT (FUJIWARA *et al.*, 2000). Em um trabalho posterior, eles estudaram toda a extensão dos genomas dos vírus A de 6 pacientes adultos, 3 com a forma fulminante e outros 3 com hepatite aguda autolimitada, com o objetivo de examinar a possibilidade de diferenças nos vírus, em diferentes tipos clínicos de HVA. Encontraram possíveis associações entre a gravidade da doença e substituições nos nucleotídeos da região 5' não traduzida e substituições de aminoácidos na proteína 2B da região P2 não estrutural.

1.2 - A Hepatite Viral A e suas Características Epidemiológicas

A Hepatite Viral A

A HVA tem distribuição universal e é transmitida basicamente pela via fécal-oral, sendo a água e os alimentos contaminados os grandes veículos de propagação da doença. O contágio pessoa-a-pessoa se faz através do contato íntimo e prolongado do doente com um indivíduo suscetível à infecção. Conseqüentemente, os fatores de risco são o convívio familiar, os agrupamentos de pessoas, as creches, as escolas infantis e as instituições para deficientes mentais (LEHMANN *et al.*, 1978; HADLER *et al.*, 1980; QUEIROZ *et al.*, 1995; STAES *et al.*, 2000). A maioria dos casos resulta da transmissão pessoa-a-pessoa, durante surtos em comunidades (VILLAREJOS *et al.*, 1982). A fonte de infecção mais freqüentemente relatada (12 a 26%) é o contato familiar ou sexual com um indivíduo com Hepatite A (BELL *et al.*, 1998;

MMWR, 1999). Além disso, 11 a 16% dos casos registrados ocorrem entre crianças ou empregados de creches ou entre seus contatos, entretanto, esta estimativa pode estar exagerada (MMWR, 1999). Apenas 2% a 3% dos casos nos Estados Unidos são associados com alimentos ou água contaminados (MMWR, 1996; MMWR, 1999). O Boletim do ACIP (*Advisory Committee in Immunization Practices - Centers for Disease Control - EUA*), de 1999, relata que, aproximadamente, 50% das pessoas com HVA não possuem uma fonte identificada para a sua infecção (BELL *et al.*, 1998; MMWR, 1999).

O período médio de incubação da doença é de 28 dias (15 a 50 dias). Os pacientes, tipicamente, apresentam um início abrupto de sintomas gerais, como febre, mal-estar, anorexia, náuseas, dor abdominal, seguidos de colúria e icterícia. Nas crianças menores de 6 anos, a maioria (70%) das infecções é assintomática, e quando ocorre doença sintomática, não é acompanhada de icterícia, na grande maioria das vezes. Entre as crianças mais velhas e entre os adultos, a infecção é usualmente sintomática, com icterícia aparecendo em mais do que 70% dos pacientes (KEMMER & MISKOVSKY, 2000). Os sinais e sintomas usualmente não duram mais do que 2 meses, embora 10 a 15% dos indivíduos apresentem doença sintomática ou recidivante durante um período maior do que 6 meses (MMWR, 1999).

A contagiosidade não está relacionada com o fato de a hepatite ser ou não sintomática (LEMON, 1998; KOFF, 1999; MALAY *et al.*, 2000). Nas pessoas infectadas, o vírus A se replica no fígado, é excretado na bile e espalha-se através das fezes. O pico de infectividade ocorre antes do início da icterícia ou da elevação das enzimas hepáticas, momento em que há a mais alta concentração de vírus nas fezes. Os lactentes e as crianças maiores podem apresentar excreção fecal do vírus por períodos mais prolongados do que os adultos (ROSENBLUM *et al.*, 1991). Não ocorre excreção crônica do vírus A nas fezes, mas 6% dos pacientes com HVA apresentam uma recidiva clínica, com excreção fecal prolongada do vírus A (SJOGREN *et al.*, 1987). A viremia ocorre logo após a infecção e persiste durante todo o período de elevação das enzimas. FUJIWARA *et al.* (1997) demonstraram a presença do RNA-HVA no soro de pacientes na fase de convalescença da doença. A doença resolve espontaneamente, na grande maioria das vezes, e o paciente se recupera completamente (KEMMER & MISKOVSKY, 2000; MALAY *et al.*, 2000). Por outro lado, há estudos que mostram

que, durante algumas epidemias, a HVA pode causar doença séria e até mortes (WILLNER *et al.*, 1998). A HVA pode causar doença hepática grave, principalmente em adultos, ou uma série de complicações extrahepáticas, e pode também desencadear doença autoimune em indivíduos suscetíveis (CHALASANI & GITLIN, 1998).

Não há nenhuma comprovação de que hepatite crônica possa ser causada pelo vírus A (BELL, 2000b). As recidivas são, ocasionalmente, documentadas de 1 a 3 meses depois do início da doença, mas isso parece ser raro, ocorrendo em 0,14% dos pacientes, cuja doença foi suficientemente severa para necessitar hospitalização (GUST & FEINSTONE, 1990). Em termos gerais, 6% dos pacientes com HVA apresentam uma recidiva clínica, com excreção fecal prolongada de vírus A (MMWR, 1999). Outra evolução possível é a forma fulminante da infecção, que pode ocorrer em 0,1 a 0,35% dos casos de HVA em pacientes hospitalizados, e a incidência parece ser maior nos pacientes com menos de 20 ou com mais de 50 anos (KEMMER & MISKOVSKY, 2000). DEBRAY *et al.* (1997) reportaram, na França, 11 crianças de 24 (46%) que morreram ou foram transplantadas de urgência devido à hepatite fulminante pelo vírus A.

Durante os anos de 1992 a 1997, em Vitória, no Espírito Santo, houve 41 casos de insuficiência hepática grave em crianças ($5,8 \pm 3,3$ anos). Trinta (73%) foram causadas pelo vírus A e 13 (43%) evoluíram para a morte. Doze das crianças que morreram tinham menos de 5 anos de idade (MOREIRA-SILVA *et al.*, 1998).

Na Argentina, em um centro de referência, a insuficiência hepática aguda tem a HVA como causa em 64% dos casos e a Hepatite A é responsável por 20% dos transplantes hepáticos realizados em crianças (CIOCCA *et al.*, 1998). CIOCCA *et al.* (1998) apresentaram 27 casos de crianças com insuficiência hepática aguda, entre janeiro de 1997 e março de 1998, dos quais 15 foram causados pelo vírus A. Dados semelhantes foram encontrados também no Chile, onde 71% dos casos de hepatite fulminante em crianças era causado pelo vírus A e 45% dos pacientes morreram (ZACARIAS *et al.*, 1987).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é um hospital terciário, de referência para hepatopatias na infância, tivemos, durante os anos de 2000 e 2001, 10 pacientes pediátricos, acima de 1 ano de idade, com insuficiência hepática. Desses, 4

eram decorrentes de hepatite fulminante pelo vírus A. Dois desses pacientes foram transplantados, 1 recebeu alta, sem transplante, e 1 morreu (dados não publicados).

O transplante de fígado tem diminuído a taxa de mortalidade por Hepatite A Fulminante. Em Israel, essa diminuição foi de 58,3%, em 1987/88, para 29,5%, em 1994/96. Nessa população, a porcentagem de sobrevivida de 1 ano dos pacientes que receberam um transplante por Hepatite Fulminante foi de 88%, de 1994 a 1996, comparada com 46% dos que não foram submetidos ao transplante (GINSBERG *et al.*, 2001).

Do ponto de vista laboratorial, o diagnóstico de hepatite viral aguda A é estabelecido através da detecção de IgM anti-HVA. Esse teste sorológico identifica anticorpos que reagem contra as proteínas do capsídeo do vírus A, sendo positivo em, virtualmente, 100% das pessoas que foram infectadas pelo vírus A. O anticorpo IgM persiste por 3 a 6 meses na grande maioria dos casos e é raramente detectado após a vacina (KOFF, 1998).

As vacinas inativadas contra HVA podem induzir a formação de IgM anti-HVA, detectável por testes laboratoriais convencionais, principalmente se o teste for realizado logo após a vacinação (MMWR, 1999). IgM anti-HVA tem sido detectado 2 a 3 semanas após administração de uma dose da vacina em 8 a 20% dos adultos (SHOUVAL *et al.*, 1993). Entretanto, quando realizado 1 mês após a vacina, apenas 1% de 311 adultos tinha IgM detectável (SJOGREN, 1993).

IgG anti-HVA, que persiste por longos períodos, talvez por toda a vida após a infecção, em títulos decrescentes, é responsável pela imunidade que segue a infecção natural e confere proteção contra a doença. O anticorpo IgG é a maior fração do anti-HVA total. Baixos títulos de anticorpos neutralizantes podem ser detectados em algumas pessoas, embora apresentem resultados negativos ao radioimunoensaio convencional (LEMON, 1985; STAPLETON *et al.*, 1985). Os testes de imunoenaios disponíveis são sensíveis e específicos para detectar anti-HVA total ou IgG e anti-HVA IgM.

Já existem testes que detectam anti-HVA na saliva (KOFF, 1998). OBA *et al.* (2000) encontraram uma sensibilidade de 100 e de 82,1% e especificidade de 100%, na detecção de anti-HVA IgM e total, quando comparados com o teste sérico.

Características Epidemiológicas da HVA

O vírus A replica no fígado e é eliminado nas fezes (SHAPIRO & MARGOLIS, 1993). A sua resistência à inativação pela bile e por enzimas proteolíticas intestinais permite que o vírus apareça intacto nas fezes, facilitando a transmissão fecal-oral (KOFF, 1998). A característica epidemiológica da doença está condicionada ao fato de altos títulos de vírus serem detectados nas fezes de pacientes na fase aguda da infecção. O vírus aparece nas fezes dos pacientes infectados durante a fase tardia do período de incubação, alcança um pico que coincide com o início dos sintomas e, depois, declina em uma ou duas semanas. A infecciosidade é maior na semana anterior ao início da doença clínica e nos poucos dias que lhe seguem. Um padrão similar de infecciosidade é provável nos pacientes com infecção subclínica ou inaparente, nos quais o pico ocorre cerca de 4 semanas após a exposição ao vírus. Há estudos mostrando que, na segunda semana da doença, as crianças apresentam RNA HVA fecal (46%) mais freqüentemente do que os adultos (19%), sugerindo que elas propagam o vírus por um período mais longo de tempo (TASSOPOULOS *et al.*, 1986). Como a maioria das crianças apresenta infecções assintomáticas e não diagnosticadas, elas representam um papel importante na transmissão da HVA, servindo de fonte de infecção para outras pessoas (MMWR, 1996). Existem estudos, realizados durante surtos ou epidemias de HVA, em que a maior parte dos indivíduos não apresenta fator de risco identificado, o que leva a pensar que as crianças com menos de 6 anos possam ser essa fonte de infecção (MMWR, 1999). STAES *et al.* (2000), na tentativa de identificar fontes potenciais de infecção de pessoas com HVA, sem fatores de risco, durante um surto em uma comunidade nos EUA, estudaram seus familiares e as pessoas que viviam nas mesmas casas e também indivíduos que faziam ou serviam alimentos nos lugares que essas pessoas freqüentavam. Eles concluíram que infecção não reconhecida entre contatos domiciliares, particularmente crianças pequenas, pode ser a fonte de infecção em uma proporção significativa de casos, que não têm um fator de risco identificado. Transmissão esporádica por alimentos não foi comum nessa população. BELL *et al.* (1998) estudaram, durante 13 anos, a incidência e os fatores de risco entre casos notificados nos EUA. Durante surtos em comunida-

des, as taxas de infecção aumentaram de 4 a 13 vezes, em todas as idades e grupos raciais, levando-os a concluir que, durante esses surtos, a HVA não é limitada a grupos especiais de alto risco.

A HVA é raramente fatal mas, como é facilmente transmitida e o vírus é bastante resistente, ocasiona uma significativa morbidade. A taxa de caso/fatalidade entre pessoas de todas as idades é de aproximadamente 0,1 a 0,3%, mas essas taxas aumentam entre adultos com mais de 50 anos de idade, para 1,8% (MMWR, 1999).

Os custos associados com HVA são substanciais. Entre 11 e 22% dos indivíduos que têm HVA são hospitalizados (MMWR, 1999). Adultos que contraem a infecção e ficam doentes perdem, em média, 27 dias de trabalho. Custos diretos e indiretos com HVA variam, segundo o *Centers for Disease Control* (CDC), entre 1817 e 2459 dólares por caso para os adultos e entre 433 e 1492 dólares por caso para os indivíduos, abaixo de 18 anos de idade (MMWR, 1999). Se ainda for feita a profilaxia pós-exposição com imunoglobulinas, esses gastos aumentam consideravelmente. Um trabalho, realizado em Denver, no Colorado, e publicado em 1996, estimou um custo total de 800.000 dólares, em um surto de fonte comum, envolvendo 43 pessoas (DALTON *et al.*, 1996). Os custos estimados, diretos e indiretos, com HVA nos EUA, foram de mais do que 200 milhões de dólares para 1989 e o equivalente a mais de 300 milhões, em 1997 (MMWR, 1999).

Os custos médicos e não médicos associados à HVA em adolescentes e adultos, em 1997, foram estimados em 488.8 milhões de dólares por ano nos Estados Unidos (BERGE *et al.*, 2000).

O vírus da HVA apresenta uma distribuição mundial, e é o agente etiológico de hepatite viral mais freqüente na América Latina e no Brasil (TAPIA-CONYER *et al.*, 1999). Um estudo na cidade de São Paulo, em 1996, realizado por meio de sorteio aleatório, por amostragem domiciliar estratificada por faixa etária e nível sócio-econômico, mostrou anticorpos anti-HVA em 35% da população até os 14 anos, 56% até os 18, 65% até os 30, 90% até os 50 e 98% de prevalência até os 60 anos de idade (CONCEIÇÃO & FOCACCIA, 1997). Também na cidade São Paulo, no início da década de 80, esses mesmos autores encontraram, em adolescentes e adultos jovens,

uma prevalência de anticorpos anti-HVA de 91%, variando entre 94%, nos adultos com instrução primária, a 87%, em universitários.

No estado do Rio Grande do Sul (RS), no ano de 1999, 38% dos casos de hepatite viral notificados à Secretaria da Saúde eram causados pelo vírus A. Essa cifra foi 56%, em 2000. A Tabela 1 mostra a frequência de HVA no RS, através dos casos notificados e distribuídos por faixa etária. Pode-se verificar que a grande maioria dos casos notificados (84%) ocorre na faixa etária pediátrica, entre 1 e 19 anos de idade (Guindani, 2001)*.

Tabela 1 - Casos notificados de Hepatite Viral A no RS, por faixa etária

Faixa etária/Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
< 1 ano	2	4	4	6	10	24	50
1-4	25	88	146	64	264	425	1.012
5-9	45	138	294	139	527	875	2.018
10-14	20	88	169	97	271	538	1.183
15-19	20	42	81	44	156	321	664
20-29	13	43	69	39	118	213	495
30-39	9	24	28	118	53	88	220
40-49	8	4	5	7	17	39	80
50-59	0	7	4	7	6	14	38
60 e +	2	3	5	2	3	19	34
Ignorado	1	3	44	18	11	0	77
Total	145	444	849	441	1.436	2.556	5.871

(Fonte: Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul)

Diferentes padrões de prevalência do anticorpo anti-HVA têm sido descritos, com variações que refletem o nível de desenvolvimento econômico (ALTER & MAST, 1994). Em áreas de alta endemicidade, 90% das crianças são infectadas por volta dos 10 anos de idade. As infecções são assintomáticas, e a hepatite viral A não é

* (comunicação pessoal)

um problema clínico. Nas áreas de endemicidade intermediária, as taxas de soroprevalência de 90% não são atingidas até o início da idade adulta. Nessas comunidades, a doença ocorre em faixas etárias variáveis (crianças, adolescentes e adultos jovens). Essas populações apresentam grandes epidemias, em intervalos regulares, que persistem por longos períodos de tempo ou têm taxas elevadas, sustentadas de doença, por muitos anos (MMWR, 1999). Nos países mais desenvolvidos, a endemicidade é baixa. Taxas maiores de prevalência de anticorpos são atingidas só em coortes de pessoas adultas, mais velhas, refletindo exposição histórica, embora nesses locais com baixa endemicidade, os surtos e as epidemias não sejam infreqüentes (FERREIRA *et al.*, 1996; TAPIA-CONYER *et al.*, 1999).

Embora seja conveniente pensar nesses diferentes padrões como mutuamente exclusivos, eles simplificam uma epidemiologia muito complexa. Em muitos países, os três padrões podem ocorrer entre diferentes grupos de uma mesma comunidade (GUST, 1992). Então, esses padrões gerais de endemicidade podem variar dentro de um mesmo país, de uma mesma cidade ou de mesmas regiões. No ano de 1994, estudamos a prevalência de HVA em 387 crianças e adolescentes, de 1 a 19 anos de idade, de Porto Alegre. Encontramos uma diferença muito significativa de prevalência entre as crianças de baixo nível socioeconômico e as de alto nível (51% x 11%) (Figura 2). Isso mostra que, ao mesmo tempo que a HVA é endêmica em nosso meio, existe um número significativo de pessoas suscetíveis à infecção: 89% das crianças até os 19 anos, de alto nível socioeconômico, e 49% daquelas que vivem em condições econômicas mais desfavorecidas (FERREIRA *et al.*, 1996).

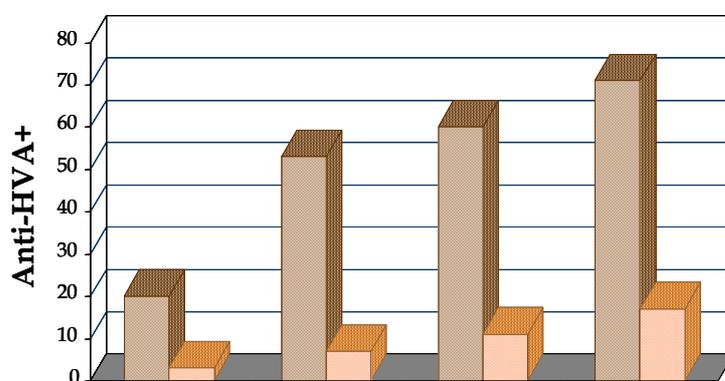


Fig. 2 - Prevalência do anti-HVA em duas populações economicamente diferentes de Porto Alegre, de acordo com os grupos etários (FERREIRA *et al.*, 1996)

Um trabalho semelhante, realizado em Campinas, São Paulo, em 1995 e 1996, mostrou prevalências de 95 e 20% em grupos de baixo e alto nível socioeconômico, respectivamente, de 18 a 30 anos (PINHO *et al.*, 1998). Há outros estudos brasileiros, mais antigos, que já mostravam uma distribuição heterogênea do anti-HVA entre populações de diferentes níveis socioeconômicos (PANNUTI *et al.*, 1985; ABUZWAIDA *et al.*, 1987).

COSTA-CLEMENS *et al.* (2000) estudaram a prevalência de HVA em quatro centros no Brasil (Manaus, Fortaleza, Rio de Janeiro e Porto Alegre), entre abril de 1996 e maio de 1997. A soroprevalência geral para o vírus A, no Brasil, foi de 64,7%, mas o seu padrão foi muito heterogêneo entre as regiões, variando de 92,8% na Região Norte a 55% no sul e sudeste do país. Além disso, a prevalência encontrada atingiu níveis superiores a 90% somente em coortes mais velhas, indicando um desvio do Brasil para um padrão de endemicidade intermediária (COSTA-CLEMENS *et al.*, 2000). Esses autores afirmam que crianças, adolescentes e adultos jovens soronegativos para o anti-HVA, no Brasil, têm um risco similar ao de viajantes para regiões de alta endemicidade, considerando-se que eles não estão protegidos, porém estão sob risco contínuo de exposição.

As melhorias que ocorrem, nos programas de saúde pública e nas condições sanitárias e de higiene das populações, apresentam um impacto significativo nos padrões epidemiológicos da infecção por HVA (STRUCHINER *et al.*, 1999). Assim, estudos prévios que mostram uma virtual infecção universal, antes dos 10 anos de

idade, de populações determinadas, podem variar com o tempo e com o desenvolvimento da economia de certos países. Isso parece ser verdade para vários países da América Latina. TAPIA-CONYER *et al.* (1999) estudaram a prevalência de HVA, em 12000 indivíduos, estratificados por idade, em 6 diferentes países da América Latina e chegaram à conclusão de que a epidemiologia dessa infecção, nesses países, está mudando de alta para intermediária endemicidade. Juntamente com isso, a população suscetível à infecção está mudando de crianças para adultos e adolescentes (ZANETTA *et al.*, 1996). A consequência direta é que as crianças continuam sendo uma fonte comum de transmissão e os adultos se tornam suscetíveis, sendo que eles apresentam mais frequentemente doença sintomática e mais grave. Isso faz com que essas populações de endemicidade intermediária sejam o principal alvo da vacinação (TAPIA-CONYER *et al.*, 1999).

Experiências anteriores, baseadas em melhorias das condições sanitárias e de higiene e no uso de imunoglobulinas, têm demonstrado que somente essas medidas são insuficientes para prevenir a transmissão da infecção em epidemias e fora delas. A vacinação das comunidades é a maneira mais efetiva de proteger essas populações e evitar epidemias (TAPIA-CONYER *et al.*, 1999; KOFF, 1999).

Um estudo de custos, realizado em Israel, recentemente publicado, mostrou que a adoção de um programa nacional de vacinação das crianças é médica e economicamente justificável (GINSBERG *et al.*, 2001). Eles calcularam que, para Israel, um país de endemicidade intermediária, a implementação de um programa de vacinação em massa, para os anos de 1997-2014, diminuiria cerca de 134.000 casos sintomáticos de HVA nos próximos 45 anos. Isso significa uma economia de 66,5 milhões de dólares, valor que financiaria 170 transplantes de fígado e cerca de 2000 cirurgias de *by-pass* coronariano. Além disso, continuariam economizando dinheiro com os casos evitados após 2014. Por esses motivos, Israel foi o primeiro país a financiar a vacinação universal contra HVA, de suas crianças, a partir de dezembro de 1998 (GINSBERG *et al.*, 2001).

1.3 - A Vacina da Hepatite A

Desde a identificação do vírus A, em 1973, muito progresso tem sido feito no entendimento dos eventos virológicos, imunológicos e epidemiológicos da Hepatite A. Já em 1978, PROVOST e HILEMANN (1978) demonstraram a habilidade de uma vacina, inativada por formalina, em produzir anticorpos protetores contra HVA, em estudos animais. A possibilidade de cultivar o vírus em culturas de células tornou possível a fabricação em grandes quantidades da vacina contra HVA e o uso de imunoenaios sensíveis e de testes de anticorpos neutralizantes viabilizaram o reconhecimento da capacidade imunogênica das diferentes vacinas fabricadas (STAPLETON, 1995).

Afortunadamente, o vírus da HVA existe, no mundo todo, como um único sorotipo, com um pequeno grau de variações antigênicas (MARGOLIS & ALTER, 1995). As evidências atuais mostram que a imunidade, adquirida naturalmente ou através de vacinas inativadas, protege contra todas as diferentes cepas do vírus A (LEMON *et al.*, 1992). Os anticorpos ao vírus A, resultantes da vacina, têm a mesma capacidade neutralizante dos anticorpos naturalmente produzidos, após a infecção (LEMON & BINN, 1983). O epítipo molecular do vírus A, que estimula a formação de anticorpos protetores, tem uma conformação tridimensional, resultante da justaposição de zonas de ligação de 2 polipeptídeos do capsídeo – VP1 e VP3, codificados pelo segmento P1 da cadeia aberta de leitura (ANDRÉ, 1995; BADER, 1996). O desenvolvimento de uma vacina recombinante contra a hepatite A é impedido pelo fato de os polipeptídeos do capsídeo, resultantes, não tomarem a conformação tridimensional, necessária para provocar a resposta protetora de anticorpos (ANDRÉ, 1995; BADER, 1996). Embora haja heterogeneidade genética entre as diferentes cepas do vírus A, parece não haver nenhuma variação significativa na conformação do epítipo que determina a neutralização do vírus, pois anticorpos policlonais neutralizam o vírus de todos os genótipos (ANDRÉ, 1995). Como a imunidade da HVA é, principalmente, mediada por anticorpos, a vacina necessita apresentar, ao sistema imune do indivíduo, a conformação epitópica em uma dose suficiente para induzir a formação de anticorpos neutralizantes. Para conferir proteção durável, os níveis desses anti-

corpos devem ser consideravelmente maiores do que aqueles que se conseguem com imunoglobulinas (ANDRÉ, 1995).

Várias vacinas contra HVA já foram fabricadas, de vírus vivos, atenuados e de vírus mortos, inativados. Todas foram testadas em primatas e/ou em seres humanos, mas apenas as vacinas inativadas têm sido avaliadas em estudos clínicos controlados, de grandes proporções (MMWR, 1999; MALAY *et al.*, 2000).

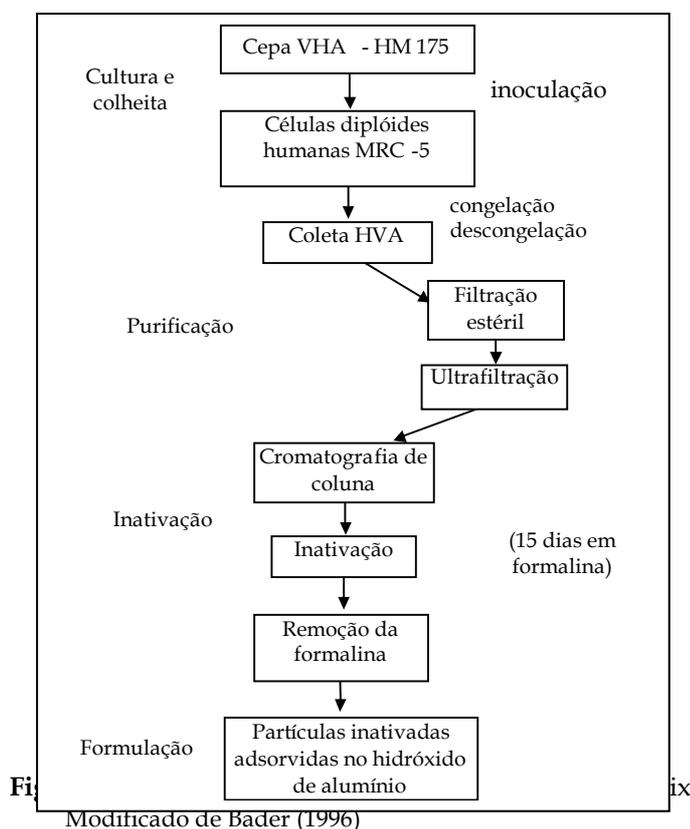
As vacinas de vírus vivos, atenuados, têm o problema de necessitar de grandes quantidades de vírus, pois eles replicam muito pouco em seres humanos. Além disso, a reversão à forma virulenta em seres humanos não pode ser completamente excluída, pois a mutação exata que determina a atenuação não é conhecida (ANDRÉ, 1995).

As vacinas produzidas com vírus inativados por formalina, seguras e altamente eficazes, estão há alguns anos disponíveis no mercado. Artigos publicados, na literatura médica, baseados em milhões de doses administradas em estudos clínicos controlados têm confirmado a tolerabilidade e a eficácia protetora dessas vacinas (FLEHMIG *et al.*, 1989; ENG *et al.*, 1993; LEE *et al.*, 1993; SANDMAN *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 1996). O seu licenciamento adiciona um novo benefício no armamentário das vacinas e, certamente, mudará o paradigma da prevenção da Hepatite A. A viabilidade das vacinas da HVA, com um excelente perfil de segurança e eficácia, deveria alargar o seu foco de aplicação e incluir populações epidemiologicamente importantes na transmissão da infecção, ou seja, crianças e adultos jovens (ANDRÉ *et al.*, 1992; SJÖGREN, 1993; GARDNER, 1998).

A vacina inativada é feita através de métodos similares àqueles utilizados para a fabricação da vacina inativada da poliomielite (MMWR, 1999; BADER, 1996). Já existem várias vacinas inativadas no mercado, de diferentes laboratórios: Havrix (GlaxoSmithKline); Vaqta (Merck); Avaxim (Aventis Pasteur); Epaxal (Suíça).

A vacina Havrix é fabricada inoculando-se a cepa HVA HM 175 em uma linha de células diplóides humanas, conhecida como MRC-5 (Figura 3). O vírus se multiplica nessas células e é, então, isolado através de filtração estéril e concentrado através de cromatografia de coluna. Nessa etapa, formaldeído é utilizado para inativá-lo. O tempo total de inativação é 3 vezes maior que o tempo estimado para matar

o vírus A, e esse processo leva 15 dias. Testes, para ver se há vírus viáveis nas amostras, são realizados nos dias 10 e 15. A formalina é removida, e as partículas inativadas são adsorvidas no hidróxido de alumínio. A linha de células MRC-5, usada para a multiplicação do vírus, é livre de agentes estranhos, mostra características normais e é livre de propriedades tumorais (BADER, 1996). A vacina Havrix usa fenoxietanol como preservativo. O conteúdo final de antígeno da preparação aquosa é determinado pela reatividade em um imunoenensaio quantitativo de antígenos HVA, e a potência final, por dose, é expressa em unidades Elisa (UE) (MMWR, 1999). A vacina Havrix existe com 360, 720 e 1440 UE. Atualmente, a formulação de 360 UE não está mais sendo comercializada. A vacina de 720 UE é indicada para crianças (até 18 anos); a de 1440 UE, para adultos.



Estudos clínicos, baseados em milhões de doses administradas em pessoas saudáveis, têm mostrado a eficácia protetora e a tolerabilidade das vacinas inativas, principalmente Havrix e Vaqta (GINSBERG *et al.*, 2001). Esses estudos foram realizados em diferentes lugares como: Tailândia (INNIS *et al.*, 1994); Nova Iorque (WERZBERGER *et al.*, 1992); Eslováquia (PRÍKAZSKÝ *et al.*, 1994); Alaska (McMAHON *et al.*, 1995); Tennessee (CRAIG *et al.*, 1998); Líbano (AARHAUG, 1992); Islândia

(BRIEM & SAFARY, 1994). Mesmo esquemas de imunização com 1 só dose da vacina fornecem proteção imediata (VAN DAMME *et al.*, 1994b; GINSBERG *et al.*, 2001). A Tabela 2 mostra taxas de soroconversão e médias geométricas de títulos de anticorpos (GMT) da vacina Havrix em alguns trabalhos selecionados.

Tabela 2 - Taxas de Soroconversão e GMT da Vacina Havrix em alguns trabalhos selecionados (indivíduos saudáveis) Modificado de MMWR (1996)

Faixa etária (anos)	Dose (UE)	Esquema (mês)	Nº indivíduos	% soroconversão (GMT) após a 1ª dose da vacina	
				1 mês	7 meses
Crianças e adolescentes (2-18 anos)	720	0,6	336	99% (253)	100% (2576)
Adolescentes (11-17)	1440	0,6	91	98% (294)	100% (5406)
Adultos	1440	0,6	450	99% (466)	100% (4383)

LOPÉZ *et al.*(2001) estudaram a resposta de 537 crianças argentinas à vacina Avaxim (Aventis Pasteur), tendo encontrado excelentes taxas de soroconversão.

Os efeitos colaterais são similares ou até menos intensos que os causados por placebo ou aqueles ocasionados pela vacina da Hepatite B. Além disso, os efeitos adversos, exceto febre, diminuem de frequência com doses sucessivas (INNIS *et al.*, 1994; FISCH *et al.*,1996; LEMON & THOMAS, 1997). Efeitos adversos potencialmente fatais, incluindo anafilaxia e Síndrome de Guillian Barré, já foram descritos, entretanto, atribuir a causa desses eventos à vacina inativada é difícil, pois eles foram relatados em viajantes que haviam recebido várias outras vacinas concomitantemente (LEMON & THOMAS, 1997; GINSBERG *et al.*, 2001;).

De acordo com modelos de cinética viral, a proteção da vacina inativada dura pelo menos de 5 a 10 anos, podendo continuar protegendo até 20 anos pós-vacina (VAN DAMME *et al.*, 1994a; BERGE *et al.*, 2000). VAN HERCK *et al.* (2000) desenvolveram modelos matemáticos para calcular a diminuição dos anticorpos anti-

HVA, após administração de 2 vacinas inativadas (Havrix e Avaxim). As 2 vacinas mostraram cinética de anticorpos similares a longo prazo. Foi estimado que, quando os níveis de anticorpos são maiores do que 20 mUI/ml, duram pelo menos 10 anos após completar o esquema de vacinação. Os indivíduos respondedores, que apresentam títulos decrescentes e mesmo indetectáveis, podem seguir protegidos pela resposta anamnésica antiviral, durante o período de incubação da HVA, que é relativamente longo (INNIS *et al.*, 1994; GINSBERG *et al.*, 2001). A duração da proteção induzida pela vacina, na verdade, ainda não foi determinada. Considera-se que os indivíduos vacinados possuem memória imunológica, pois respostas anamnésicas de anticorpos são detectadas quando há reexposição ao antígeno (CEDERNA *et al.*, 2000).

Vários estudos mostram que a vacina anti-HVA induz a imunidade humoral, com níveis de até 100% de soroconversão. CEDERNA *et al.* (2000) demonstraram proliferação celular em resposta à vacina em 10 pacientes. A vacina induziu uma resposta precoce de proliferação das células T, que persiste por pelo menos 5 meses, e é acompanhada pela produção de gama-interferon. Essa resposta das células T vírus-específica sugere que os indivíduos vacinados apresentam uma resposta imune anamnésica rápida, quando na presença do vírus, produzindo rapidamente e em altos níveis anticorpos neutralizantes. Assim, cada vez que o indivíduo encontra o vírus, esse fato pode agir como se fosse uma dose de reforço da vacina (CEDERNA *et al.*, 2000). Os dados de Cederna *et al.* (2000) sugerem, então, que a memória imunológica, para lembrar o antígeno do vírus A, está presente nos indivíduos que recebem a vacina inativada contra HVA.

A imunidade celular, portanto, é necessária para que exista memória imunológica e ela pode estar envolvida na proteção contra doenças (CEDERNA *et al.*, 2000). A resposta imune à infecção por HVA é complexa, mas, claramente, envolve imunidade celular e humoral. A eficácia da imunoglobulina é relacionada somente a anticorpos circulantes; portanto, à imunidade humoral (STAPLETON, 1995). CEDERNA *et al.* (2000) demonstraram que a imunidade celular também está envolvida na resposta à vacina, em conseqüência, a vacina, provavelmente, fornece proteção a

longo prazo, devido à memória imunológica, o que não acontece com a imunoglobulina.

2 - JUSTIFICATIVA

2 - JUSTIFICATIVA

Até muito recentemente, os métodos utilizados para prevenir HVA vinham sendo a melhoria das condições higiênicas e a imunização passiva, através das imunoglobulinas, que fornecem proteção por um período curto de tempo. O desenvolvimento de técnicas para propagar o vírus A em culturas de células tornou possível a fabricação de vacinas anti-HVA, altamente imunogênicas e com raros efeitos colaterais.

As recomendações propostas para o uso da vacina da HVA incluem as populações que apresentam risco para contrair a infecção e, também, para as consequências adversas da mesma (MMWR, 1999; Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP –, 2000; *Centers for Disease Control.* – CDC –, 2001). Entre essas populações estão as crianças que vivem em áreas com altas e intermediárias prevalências do vírus A e as que freqüentam comunidades onde o risco de infecção e de epidemias é significativo. Crianças portadoras de Síndrome de Down e de Hepatopatias Crônicas estão, portanto, entre esses grupos com indicação de receber a vacina contra HVA. A resposta de pacientes pediátricos imunocomprometidos à vacina da HVA ainda não é bem conhecida na literatura médica. Não se conhece a resposta à vacina da HVA de crianças com trissomia do cromossoma 21 e nem a de portadores de doenças crônicas do fígado, quando comparada àquela de crianças imunocompetentes.

Considerando-se esses aspectos, propusemos este estudo para avaliar a resposta de pacientes pediátricos portadores de Síndrome de Down e Hepatopatas Crônicas a uma vacina inativada contra Hepatite A (Havrix), comparando as suas respostas à de crianças saudáveis.

3 - OBJETIVOS

3 - OBJETIVOS

3.1 - Geral

- Avaliar a resposta de 2 grupos de crianças e adolescentes imunocomprometidos: Síndrome de Down e Hepatopatia Crônica, a uma vacina inativada contra HVA (Havrix)

3.2 - Específicos

- Avaliar os títulos de anticorpos anti-HVA pós-vacina das crianças portadoras de Síndrome de Down e de Hepatopatia Crônica e compará-los aos de crianças saudáveis.
- Comparar os resultados obtidos por um teste convencional de laboratório para detecção de anti-HVA com um teste modificado, quantitativo, de titulação de anticorpos anti-HVA
 - Avaliar a eventual relação entre a resposta à vacina e a gravidade da doença nos Hepatopatas Crônicos
 - Avaliar a eventual relação entre causa da hepatopatia e resposta à vacina
 - Avaliar a eventual relação da idade com a resposta à vacina nas crianças portadoras de Síndrome de Down
 - Avaliar a eventual relação entre gravidade da doença e efeitos adversos à vacina nos hepatopatas crônicos
 - avaliar a eventual relação entre idade e efeitos colaterais da vacina nas crianças com Síndrome de Down.

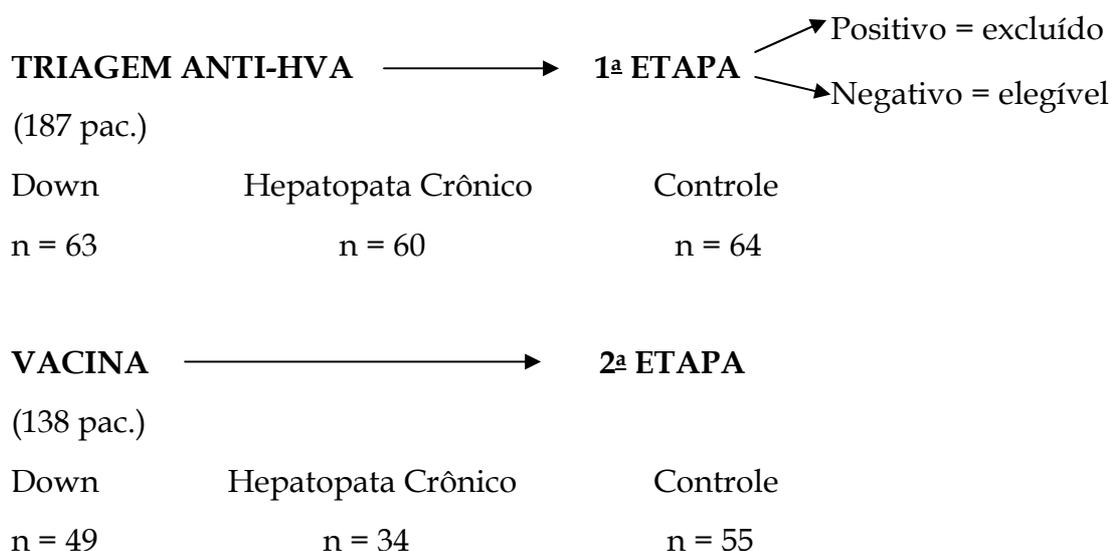
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - Delineamento do Estudo

Este é um estudo prospectivo, aberto e controlado.

4.2 - Desenho do Estudo



4.3 - População Estudada

Este estudo foi realizado durante um período de 2 anos e 4 meses (maio de 1999 a setembro de 2001), no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Foram estudadas alíquotas de sangue de 3 grupos de crianças e adolescentes, de 1 a 16 anos de idade:

- **Grupo I: crianças com síndrome de Down**

As crianças com Síndrome de Down eram provenientes do Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e de uma Escola Especial para indivíduos com retardo mental, escola Brigadeiro Ney Gomes da Silva, em Canoas. Todos os pacientes freqüentavam creches e escolas especiais da rede pública por, no mínimo, 4 horas por dia. Além disso todas essas crianças freqüentavam a APAE (Associação dos Pais e Amigos de Excepcionais), pelo menos 2 vezes por semana, para atividades em grupos. Essas crianças viviam em casa, com seus pais, não sendo, portanto, institucionalizadas. O diagnóstico de Síndrome de Down, previamente estabelecido, baseou-se em critérios clínicos e estudo cromossômico.

- **Grupo II: crianças e adolescentes portadores de hepatopatias crônicas**

Foram estudadas alíquotas de sangue de pacientes, entre 1 e 16 anos, portadores de hepatopatias crônicas, provenientes da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica e Programa de Transplante Hepático Infantil do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

- **Grupo III: grupo controle - crianças saudáveis**

O grupo controle era formado por crianças saudáveis, filhos de funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e por irmãos de pacientes deste hospital. Todas as crianças até os 6 anos de idade freqüentavam a creche do HCPA ou outras creches e, as crianças maiores, escolas públicas.

As crianças dos 3 grupos eram atendidas no ambulatório do HCPA, onde eram feitas a história, o exame físico, a assinatura do consentimento informado, além das coletas de sangue e aplicação das vacinas. A explicação do estudo assim como esclarecimentos, que fossem necessários, eram dados no momento das visitas ao ambulatório. (Tabela 3)

Tabela 3 - Agenda das visitas e procedimentos a que o paciente foi submetido durante o estudo

Consultas Procedimentos	Dia -15 Consulta 1 Triagem	Mês 0 Consulta 2	Mês 1 Consulta 3	Mês 6 Consulta 4	Mês 7 Consulta 5
Anti-HVA	X		X		X
Vacina		X		X	
Títulos			X		X

Após essa separação dos indivíduos em 3 grupos, o estudo pode ser dividido em 2 etapas:

1ª Etapa: triagem das crianças suscetíveis à infecção pelo vírus A, ou seja, daquelas anti-HVA negativas

2ª Etapa: vacinação daqueles indivíduos suscetíveis.

1ª etapa: triagem - avaliação da prevalência de anti-HVA

Desta etapa participaram 187 crianças e adolescentes, assim divididas:

- Grupo I: Síndrome de Down - 63 indivíduos
- Grupo II: Hepatopatas Crônicos - 60 indivíduos
- Grupo III: Controles - 64 indivíduos

Todas essas crianças, depois da verificação da elegibilidade para o estudo e após os pais ou responsáveis terem assinado o consentimento informado, foram submetidas a uma coleta de sangue para a realização do anti-HVA total. Após a obtenção dos resultados, foi oferecida a vacina contra HVA àqueles suscetíveis à infecção por vírus A (anti-HVA negativos). As crianças que recebiam a vacina passavam, então, à segunda etapa do estudo.

2ª etapa: vacinação dos suscetíveis

Da etapa de vacinação, participaram 138 indivíduos, de 1 a 16 anos, assim distribuídas:

- Grupo I: Down – 49 indivíduos
- Grupo II: Hepatopatas Crônicos – 34 indivíduos
- Grupo III: Controles – 55 indivíduos

Crianças que não participaram do estudo

Das 187 crianças, avaliadas inicialmente, 49 não participaram do estudo: 23 apresentavam anti-HVA positivo (6 com Síndrome de Down, 14 Hepatopatas Crônicos e 3 Normais) e 1 foi excluída por apresentar, em 2 coletas, resultados indeterminados (Hepatopata Crônico). Não sendo o objetivo desta tese, os dados relacionados à prevalência de anti-HVA constituem os artigos “Soroprevalência da Hepatite A em crianças normais e portadoras de Síndrome de Down” e “Prevalência da Hepatite Viral A em crianças com Hepatopatia Crônica”, enviados para publicação.

As outras 25 crianças, suscetíveis à infecção (anti-HVA negativas), não foram vacinadas pelos seguintes motivos:

- Não voltaram à consulta na data marcada (próximos 15 dias após a coleta de triagem): 6 portadores de Síndrome de Down, 5 Hepatopatas Crônicos e 3 controles.
- Familiares desistiram de participar no estudo: 3 portadores de Síndrome de Down, 1 Hepatopata Crônico e 3 controles
- Descompensação da doença de base e hospitalização, com posterior evolução ao óbito: 3 Hepatopatas Crônicos
- Transplante Hepático: 1 Hepatopata Crônico

4.4 – Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes de 1 a 16 anos de idade, de ambos os sexos, com as seguintes características:

Grupo I: portadores de síndrome de Down

Crianças com Síndrome de Down, previamente diagnosticados, não institucionalizadas, que freqüentassem o Serviço de Genética Clínica do HCPA ou a Escola Brigadeiro Ney Gomes da Silva.

Grupo II: portadores de hepatopatias crônicas

Pacientes da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA, portadores de Doenças Hepáticas Crônicas com confirmação histopatológica, através de biópsia de fígado, ou ultrassonografia e exames laboratoriais.

Na ultrassonografia foram considerados os seguintes aspectos:

- Fígado com ecogenicidade heterogênea, contornos irregulares
- Presença de Hipertensão Porta e/ou ascite

Nos pacientes portadores de Hepatopatia Crônica da Fibrose Cística foi utilizado o escore específico ultrassonográfico (SILVEIRA *et al.*, 2001) (Tabela 4).

Tabela 4 - Escore específico ultrassonográfico para pacientes com Fibrose Cística (SILVEIRA *et al.*, 2001)

Pontos Características	1	2	3
Parênquima Hepático	Normal	Grosseiro	Irregular
Borda	Lisa	–	Nodular
Fibrose Peri-portal	Nenhuma	Nenhuma	Severa

Escore A (3 pontos); B (4/7); C (8/9).

Os pacientes cirróticos foram classificados de acordo com os critérios de Child-Pugh para avaliação da gravidade da Cirrose (PUGH *et al.*, 1973) (Tabela 5).

Tabela 5 - Gravidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh (PUGH *et al.*, 1973)

Avaliação clínica e bioquímica	Pontuação 01	Pontuação 02	Pontuação 03
Encefalopatia (grau)	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina (mg%)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumina (g%)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
TP (prolongamento em segundos)	1 a 4	4 a 6	> 6

Intensidade: A (leve) < 6; B (moderada) 7 - 9; C (grave) > 10

Grupo III: controle

Crianças consideradas normais, que frequentassem a Creche Vera Fabrício Carvalho do HCPA; portanto, filhos de funcionários do hospital, ou crianças saudáveis, sem doença aguda no momento da vacinação e sem doença crônica e/ou tratamento imunossupressor.

4.5 - Critérios de Exclusão

Foram excluídas do estudo as crianças e adolescentes que apresentassem qualquer 1 dos itens abaixo relacionados:

- Pacientes hospitalizados ou necessitando de auxílios médicos contínuos (grupos I e III).
- Febre ou infecção aguda, no momento da vacinação, ou uso de antimicrobianos nos 15 dias anteriores.
- Hepatoesplenomegalia no exame físico (Grupos I e III).
- História de HIV positivo.
- História de/ou aplicação de outra vacina com menos de 15 dias de intervalo.
- História de Doença Hepática prévia (Grupos I e III).

- Doenças crônicas associadas com tratamento imunossupressor (Grupos I e III).
- História prévia de Hepatite Viral Aguda A.
- História de vacinação prévia contra HVA.
- Não assinatura do consentimento informado pelos pais ou responsáveis das crianças.

4.6 - Logística

A seqüência dos diferentes passos do trabalho vem relacionada como segue:

- Recrutamento de crianças normais, portadoras de Síndrome de Down e Hepatopatas crônicos.
- Contato com os pais ou responsáveis, explicação do estudo e leitura do consentimento informado.
- Assinatura do termo de consentimento (Anexo 1).
- História e exame físico.
- Coleta de sangue para triagem (anti-HVA).
- Identificação do material e encaminhamento imediato ao laboratório.
- Centrifugação do sangue, por 5 minutos e a 3.500 giros/minuto.
- Armazenamento do soro no *freezer* do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica – HCPA – com posterior encaminhamento ao Laboratório Weinmann para processamento do anti-HVA Total.
- Contato com os familiares para chamar a criança para vacinar ou para informar a positividade do exame.
- Aplicação da 1ª dose da vacina.
- Observação do paciente por 30 minutos.
- Fornecimento do cartão de efeitos adversos (Anexo 2).
- Fornecimento dos números de telefone para contato se efeitos adversos tardios.

- Retorno no ambulatório 1 mês após a 1ª dose da vacina com cartão de efeitos adversos.
 - Coleta de sangue venoso.
 - Centrifugação do sangue.
 - Armazenamento do soro em *freezer* a - 20° C.
 - Retorno no ambulatório 6 meses após a 1ª dose da vacina.
 - Aplicação da 2ª dose da vacina.
 - Observação do paciente por 30 minutos.
 - Fornecimento do cartão de efeitos adversos (Anexo 2).
 - Fornecimento dos números de telefone para contato se efeitos adversos tardios.
- Retorno no ambulatório 1 mês após a 2ª dose da vacina com cartão de efeitos adversos.
 - Coleta de sangue venoso.
 - Centrifugação do sangue.
 - Armazenamento do soro em *freezer* a - 20° C.
 - Término do estudo para o indivíduo.
 - Envio do material congelado para a realização das titulações na Bélgica (Glaxo SmithKline - Rixensart).
 - Análise dos resultados.

4.7 - Exames Laboratoriais

4.7.1 - *Anti-HVA Total (HAVAB)*

Os exames anti-HVA total foram todos realizados no mesmo laboratório de análises clínicas – LABORATÓRIO WEINMANN –, após coleta, centrifugação e congelamento dos soros. Várias amostras eram levadas de cada vez para processamento. Os anticorpos anti-HVA total foram detectados usando um teste comercialmente disponível da Abbott: Método MEIA, enzimaímunoensaio por micropartículas

em fase sólida, baseado no princípio competitivo (HAVAB – SISTEMA AXSYM – Abbott Laboratories). A amostra é incubada, em uma única etapa, com micropartículas de poliestireno, revestidas com antígenos do vírus da hepatite A. Anticorpos anti-HVA, presentes na amostra, ligam-se aos antígenos do HVA, formando um complexo antígeno-anticorpo. Imediatamente após, anticorpo anti-HVA é adicionado, marcado com uma enzima (Fosfatase Alcalina), que se liga aos sítios antigênicos do HVA presentes nas micropartículas e que não foram ligados ao anti-HVA da amostra. Após um passo de lavagem, para retirar o material não ligado às micropartículas, é adicionado o substrato da enzima (4-metilumbeliferil fosfato). O produto fluorescente formado é medido pelo sistema óptico do aparelho. Os resultados são validados pelos controles positivos e negativos da reação e o valor de corte (*cut off*) é determinado pela calibragem prévia do aparelho. Se a taxa de formação de produto fluorescente na amostra é menor ou igual ao valor de corte, a amostra é considerada positiva para anti-HVA. Se for maior, a amostra é considerada negativa para anti-HVA. Em geral, os valores positivos vão de 0 a 0,9, os negativos são acima de 1,1 e os indeterminados ficam entre 0,9 e 1,1, na dependência dos controles do dia do processamento das amostras.

Nesse método, então, os resultados são comparados com controles positivos e negativos. Calcula-se o valor de corte (*cut off*), abaixo do qual a amostra será considerada positiva e acima do qual, será negativa. Os testes com absorvância dentro da zona cinza (indeterminados), que corresponde a mais ou menos 10% do valor de corte, deverão ser submetidos a uma nova determinação.

Todas as alíquotas de sangue foram inicialmente submetidas a esse método, como triagem para ser ou não randomizado. Nas coletas de 1 mês, após cada vacinação, somente alguns pacientes tiveram esse método realizado, já que o mais importante era a realização do método quantitativo (Titulação de anticorpos – *Enzygnost*).

4.7.2 – Titulação dos Anticorpos Anti-HVA (*Enzygnost*)

As titulações dos anticorpos anti-HVA foi realizada no Laboratório da Glaxo SmithKline Biologicals, em Rixensart, na Bélgica. Todos os soros foram enviados, para a Bélgica, em uma única remessa, congelados.

O método usado para a realização das titulações de anticorpos foi o “*Enzygnost Anti-HAV*” do laboratório Dade-Behring, de Marburg, na Alemanha. É um método de enzimaímmunoensaio, baseado no princípio competitivo.

A amostra é incubada, em uma única etapa, com anticorpos anti-HVA, monoclonais, marcados com peroxidase e com antígenos do HVA. Os anticorpos anti-HVA, presentes na amostra, e os marcados com peroxidase, competem pela ligação com os antígenos do HVA. O complexo imune formado liga-se aos anticorpos anti-HVA, fixados na microplaca, formando um complexo anticorpo-antígeno-anticorpo. Após um passo de lavagem, para remoção do material não ligado, é adicionado o substrato TMB (tetrametilbenzidina). Ácido sulfúrico interrompe a reação e a absorbância da solução colorida resultante é medida a 450 nm, no fotômetro. A reação é validada pelos resultados dos controles. É construída uma curva de referência: abscissa = standard 10, 20, 40 e 80 mUI/ml de anti-HVA; ordenada = respectivas absorbâncias. A curva de referência é usada para calcular a concentração de anticorpos anti-HVA nas amostras, a partir das absorbâncias encontradas. Se as amostras forem diluídas, as concentrações encontradas na curva devem ser multiplicadas pelo fator de diluição apropriado.

Os resultados são fornecidos em mUI/ml, de acordo com os valores da padronização da Organização Mundial da Saúde. O valor de corte (soroconversão), por nós utilizado, foi de 33 mUI/ml, ou seja, valores iguais ou maiores do que 33 mUI/ml foram considerados positivos para anticorpos anti-HVA (nível de soroconversão). Foi realizada a média geométrica dos títulos de anti-HVA encontrados (GMT – *geometric mean titres*).

O valor mínimo de detecção do método (*Enzygnost*) foi de 15 mUI/ml. Todos os valores menores do que 15 mUI/ml foram considerados igual a 15 mUI/ml,

isto é, um valor de 15 mUI/ml foi dado, para cálculo dos títulos, para aqueles casos que apresentavam resultados abaixo desse limite de detecção.

4.8 - Vacina

A vacina utilizada neste estudo foi HAVRIX 720 Júnior, uma vacina inativada contra HVA, produzida com a cepa HM 175, pela GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart - Bélgica). Essa vacina contém 720 unidades Elisa do vírus inativado em cada 0,5 ml de dose. Ela contém também 0,25 mg de hidróxido de alumínio como adjuvante.

A vacina foi administrada de acordo com o esquema de 2 doses, composto de uma dose única primária, seguida de outra dose de reforço 6 meses mais tarde, ambas por via intramuscular, no deltóide.

4.9 - Efeitos Adversos

No dia de cada dose da vacina e nos 3 dias subseqüentes, sinais no local da aplicação da injeção e sintomas gerais, assim como qualquer outra intercorrência, eram anotadas, pelos pais ou responsáveis pela criança, em cartões de efeitos adversos, fornecidos pelo investigador (Anexo 2). Cada vez que os indivíduos recebiam uma dose da vacina, eles recebiam também orientações de como preencher a ficha de efeitos adversos.

Para avaliação do perfil de segurança (efeitos adversos) das 2 doses da vacina, as crianças foram divididas em 2 grupos de acordo com a idade: 1 a 6 anos e 7 a 16 anos.

Os efeitos adversos foram classificados em Locais e Gerais.

Os sintomas locais incluíam dor, vermelhidão e inchaço no braço, onde havia sido administrada a dose da vacina. Esses sintomas eram classificados em uma escala de 0 a 3, sendo:

0 = nenhuma (nenhuma experiência adversa)

1 = branda (experiência adversa facilmente tolerada)

2 = moderada (experiência adversa causando mal-estar suficiente para interferir com as atividades diárias)

3 = grave (experiência adversa que impede as atividades diárias normais e requer atenção médica).

Os sintomas gerais, eram classificados de 0 a 3, usando os mesmos critérios dos sintomas locais, e incluíam cefaléia, mal-estar, fadiga, náusea e/ou vômito. Além disso, deveria ser verificada a temperatura axilar da criança 6 horas após a vacinação e 1 vez por dia nos 3 dias que seguiam a aplicação da injeção. Nas crianças pequenas, abaixo de 2 anos, sintomas como choro, irritabilidade e/ou anorexia eram anotados no item mal-estar e escritos na folha de efeitos adversos.

Os responsáveis pelas crianças eram instruídos a escrever detalhadamente o que acontecia, caso não soubessem preencher a ficha de efeitos adversos. Nesse mesmo momento eram fornecidos também todos os números de telefone, caso houvesse algo com a criança durante todo o estudo.

4.10 - Cálculo do Tamanho da Amostra

Para uma diferença mínima detectável de pelo menos 25%, entre as taxas de soroconversão, foram estimados, inicialmente, em torno de 50 pacientes para cada grupo, mantendo-se $\alpha = 0,005$ e $\beta = 0,20$.

4.11 - Análise Estatística

Os dados foram descritos através da média geométrica (GMT) dos títulos de anti-HVA, sendo esta calculada pelo anti-logaritmo da média dos logaritmos (log títulos-anti-HVA). A GMT é uma medida que, diferente da média aritmética, tem proteção para observações assimétricas, observadas nesse tipo de dados que envol-

vem títulos de vacinas. Com o objetivo de poder comparar os nossos resultados com os obtidos na literatura, optamos por essa medida descritiva, já que é o observado em artigos publicados.

A comparação dos Log (títulos-anti-HVA) entre os grupos foi feita pela análise de variância de um critério de classificação (ANOVA oneway) com localização de diferenças pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Adicionalmente, proporções de soroconversão foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Epi-Info v6.04c e SPSS versão 10.0

4.12 - Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado, sob o número 97262, pela Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecida pela Resolução número 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996) e as Resoluções Normativas do GPPG/HCPA.

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 - Características da Amostra

As principais características demográficas das crianças que receberam a vacina contra HVA são descritas a seguir e estão na Tabela 6.

Tabela 6 - Características demográficas dos indivíduos vacinados

	(1) Down N = 49	(2) Hepatopatas Crônicos N = 34	(3) Controles Normais N = 55
Média de idade (DP)	3,96 (± 3,08)	7,18 (± 4,86)	4,78 (± 2,70)
Cor (branca)	46 (94%)	30 (88%)	46 (84%)
Sexo Masculino	24 (49%)	14 (41%)	21 (38%)

5.1.1 - Crianças Portadoras de Síndrome de Down

Foram vacinadas 49 crianças portadoras de Síndrome de Down, com idades que variaram de 1 a 11 anos. A média (± desvio padrão) de idade foi de 3,96 anos (± 3,08).

Das 49 crianças trissômicas, 24 (49%) eram meninos e 46 eram brancas (94%).

5.1.2 - Crianças e Adolescentes Portadores de Hepatopatia Crônica

Este grupo foi composto por 34 pacientes, vacinados contra HVA. A média (\pm desvio padrão) de idade foi de 7,18 anos (\pm 4,86). As idades variaram de 1 a 16 anos.

Quarenta e um por cento das crianças (14) eram do sexo masculino e 30 (88%) eram brancos.

Em relação aos diagnósticos da hepatopatia crônica, 17 pacientes (50%) eram portadores de Cirrose Biliar secundária à Atresia de Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH), 7 (20%), de Hepatopatia Autoimune e 6 (18%) crianças eram portadoras de Cirrose Criptogênica. Apenas 2 (6%) pacientes eram portadores de Cirrose associada à Fibrose Cística, 1 (3%), de Colangite Esclerosante e 1, de Cirrose pelo vírus B.

Os pacientes com AVBEH tiveram diagnóstico estabelecido por colangiografia transoperatória e biópsia, realizadas no momento da cirurgia de Kasai, no HCPA ou em outros hospitais. Um paciente teve diagnóstico após o transplante hepático, já que não havia sido submetido a cirurgia de Kasai.

Todas as pacientes portadoras de hepatopatia autoimune haviam sido submetidas à biópsia hepática. Todas eram portadoras de Cirrose, no momento da biópsia e usavam tratamento imunossupressor no momento da vacinação (corticóide e/ou Azatioprina). Os critérios usados para diagnóstico de hepatopatia auto-imune foram aqueles propostos pelo Grupo Internacional de Hepatite Auto-Imune (JOHNSON & McFARLANE, 1993).

Os pacientes eram classificados como portadores de Cirrose Criptogênica quando, na investigação da causa da hepatopatia, não apresentavam resultados diagnósticos de nenhuma doença específica. A investigação incluía marcadores virais de hepatite B, hepatite C e Citomegalovírus, marcadores de autoimunidade (FAN, Músculo Liso e LKM), triagem metabólica, análise molecular do alelo PiZ, eletrólitos no suor, exame oftalmológico, cobre sérico e urinário e biópsia hepática.

Os 2 pacientes portadores de hepatopatia crônica da Fibrose Cística não possuíam biópsia hepática e o diagnóstico de cirrose foi estabelecido através de exames laboratoriais e ecografia, mostrando hipertensão porta e escore 8 e 9.

Uma paciente de 15 anos apresentava Cirrose Biliar secundária a Colangi-te Esclerosante, associada a Retocolite Ulcerativa, diagnosticados por biópsia hepática e colangiografia transendoscópica retrógrada. Um outro paciente, de 15 anos, era portador de Cirrose pelo vírus B, diagnosticada por biópsia e marcadores virais.

Considerando que todos os hepatopatas eram cirróticos, diagnosticados por biópsia ou por exames e ultrassonografia, aplicamos os critérios de Child-Pugh, para classificação de gravidade da doença (Tabela 5). Tivemos, então, 18 crianças que eram Child A, 14, B e somente 2, que eram Child C. Durante o período de estudo, 2 crianças apresentaram uma piora significativa da doença, tendo mudado de Child B para C, por ocasião da segunda dose da vacina. Esses 2 pacientes, que coletaram quando já estavam hospitalizados, morreram logo após. Os 2 pacientes apresentaram descompensação hepática desencadeada por infecção (pacientes 38 e 126).

5.1.3 - Grupo Controle – Crianças Normais

O grupo controle foi composto por 55 crianças consideradas normais, com idades que variaram de 1 a 11 anos, com uma média (\pm desvio padrão) de 4,78 anos ($\pm 2,70$).

Neste grupo, 21 (38%) eram meninos e 46 (84%), brancos.

5.2 - Resultados do Anti-HVA (HAVAB) e Comparação com as Titulação de Anticorpos (*Enzygnost*)

Os testes de anticorpos anti-HVA não foram realizados em todos os pacientes, após cada dose da vacina, dependendo da quantidade de soro que se obtinha após as coletas. Tivemos, então, 122 alíquotas de sangue que foram submetidas aos 2 métodos laboratoriais (*Enzygnost* e HAVAB), que podem ser comparados, assim distribuídas:

- 48 amostras de soro de crianças portadoras de Síndrome de Down.
- 26 amostras de hepatopatas.
- 48 amostras de crianças do grupo controle.

Os valores de anti-HVA (HAVAB) variaram de 0,0062 a 2,888. Em geral, valores abaixo de 0,9 eram positivos e acima de 1,1, negativos, mas dependia dos controles do dia do processamento das amostras.

Os resultados negativos ou indeterminados do anti-HVA, pelo método convencional HAVAB, dos 3 grupos foram:

- Após a primeira coleta:
 - Down - 10 negativos ou indeterminados (20,83%).
 - Hepatopatas - 10 negativos ou indeterminados (38,5%).
 - Controles - 10 negativos ou indeterminados (20,83%).
- Em relação às titulações (*Enzygnost*):
 - Down - 4 negativos (8,33%).
 - Hepatopatas - 6 negativos (23%).
 - Controles - 3 negativos (6,25%).

Na segunda coleta pós-vacina, todos foram positivos pelos 2 métodos laboratoriais (100% de soroconversão). Não houve nenhum resultado negativo pelo método quantitativo (*Enzygnost*) e positivo pelo anti-HVA convencional, simultaneamente.

• Quando comparamos as taxas de soroconversão dos 2 métodos, temos, na primeira coleta pós-vacina:

- Down - 79% (HAVAB) x 92% (*Enzygnost*)
- Hepatopatas - 61,5% (HAVAB) x 77% (*Enzygnost*)
- Controles - 79% (HAVAB) x 94% (*Enzygnost*)

Os valores que não foram coincidentes variaram de 33 mUI/ml a 140 mUI/ml. A grande maioria (80%) dos valores em que o anti-HVA (HAVAB) foi negativo ou indeterminado, mas era positivo pelo teste quantitativo (*Enzygnost*), eram valores que estavam abaixo de 100 mUI/ml.

Levando-se em conta os resultados da primeira coleta pós-vacina, tivemos uma sensibilidade de 84% (IC 75,9 - 90,4) e especificidade de 100% (IC 71,7 - 100) do teste convencional anti-HVA (HAVAB). Encontrou-se uma taxa de 16% de falsos negativos com o teste comercial HAVAB, da Abbott, e nenhum falso positivo. Os resultados dos 2 métodos laboratoriais estão na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os dois métodos laboratoriais (1ª coleta pós-vacina)

	HAVAB conv. Neg.(%)	Titulações (<i>Enzygnost</i>) Neg. (%)
Downs	10 (21%)	4 (8%)
Hepatopatas	10 (38,5%)	6 (23%)
Controles	10 (21%)	3 (6%)
Total	25%	11%

5.3 - Resultados das Titulações de Anticorpos e da Soroconversão

5.3.1 - Grupo 1 - Crianças Portadoras de Síndrome de Down

Das 49 crianças com Síndrome de Down, vacinadas contra HVA, 4 não receberam a segunda dose da vacina ou não foram submetidas à segunda coleta, porque não retornaram na data que deveriam. Nesse grupo de pacientes, 1 alíquota de sangue, da segunda coleta pós-vacina, foi considerada material insuficiente para as titulações de anticorpos.

Em relação à primeira dose da vacina, apenas 4 crianças (8%) não apresentaram taxas de soroconversão ou seja, 92% das crianças com Síndrome de Down apresentaram taxas de soroconversão, após a primeira dose da vacina. A GMT encontrada nessa primeira coleta pós-vacina foi de 164,02 mUI/ml. A mediana (p25-p75) dos títulos de anticorpos foi de 187 mUI/ml (94 - 372 mUI/ml).

As taxas de soroconversão nas crianças com 5 anos ou menos foram de 97% e, naquelas com 6 anos ou mais, foram de 79% ($p = 0,065$)

Um mês após a segunda dose da vacina, 100% das crianças, que tinham alíquotas de sangue para proceder à titulação de anticorpos, apresentaram títulos de anticorpos acima de 33 mUI/ml. A média geométrica dos títulos dessa coleta foi de 1719,86 mUI/ml. A mediana (p25 - p75) dos títulos dessa segunda coleta pós-vacina foi de 1639,50 mUI/ml (852,50 - 3872 mUI/ml). Os resultados das crianças com Síndrome de Down estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Características e resultados dos pacientes com síndrome de Down (Grupo 1)

Nº	Sexo	Cor	Idade	PV1	PV2
1	F	B	1	476	5058
2	F	P	1	375	3085
3	F	B	1	163	4346
4	F	B	6	107	294
8	M	B	8	482	1924
9	M	B	1	95	1122
12	F	B	1	< 15	
21	M	B	1	363	819
24	F	B	1	78	149
35	M	B	1	176	QNS
43	F	B	4	95	2639
58	M	B	10	<15	1126
68	M	B	1	76	4034
73	M	B	6	19	1001
74	M	B	1	115	1723
75	F	B	4	388	3710
76	F	B	3	555	9590
77	F	B	3	703	9285
78	M	B	5	219	2497
79	M	B	5	64	669
80	M	B	5	244	4520
81	F	B	11	80	1928
82	M	P	10	68	983
83	F	B	8	95	1420
85	M	B	3	312	840
86	F	B	3	290	6280
87	F	B	5	567	5270
88	F	B	5	87	1134
89	M	B	6	<15	772
90	F	B	11	125	700
91	M	B	2	251	3116
92	M	B	8	372	865

Cont. Tabela 8

Nº	Sexo	Cor	Idade	PV1	PV2
93	F	P	1	698	3319
94	F	B	1	692	1689
95	F	B	3	410	
96	F	B	3	222	17659
97	M	B	1	195	1301
98	M	B	1	768	4728
100	M	B	1	35	387
101	F	B	8	257	582
102	M	B	3	304	1590
103	F	B	6	105	436
104	M	B	6	98	
106	M	B	9	94	
108	F	B	3	68	286
110	M	B	1	165	5328
111	F	B	2	662	1254
112	M	B	3	266	904
138	F	B	1	187	3690

5.3.2 - Grupo 2 - Hepatopatas Crônicos

Apenas 1 paciente portador de Cirrose não recebeu a segunda dose da vacina na data previamente estipulada, pois foi submetido a transplante hepático, 4 meses após a primeira dose. Todos os outros tiveram 2 alíquotas de sangue, correspondendo a primeira e segunda coleta pós-vacina, consideradas suficientes para análise laboratorial.

Neste grupo de pacientes as taxas de soroconversão foram de 76% e 97%, após a primeira e segunda doses, respectivamente. Oito pacientes (24%) apresentaram títulos de anticorpos menores do que 33 mUI/ml, na primeira coleta e 1 paciente (3%), portador de Cirrose pelo Vírus B, não apresentou taxas de soroconversão após as 2 doses da vacina anti-HVA. Esse paciente não estava em tratamento para Hepa-

tite B, durante os meses da vacinação e era Child B. Dos pacientes que não tiveram títulos acima de 33 mUI/ml, 1 mês após a primeira dose da vacina, 4 eram Child B e 4, A. Um paciente, portador de Cirrose Criptogênica, apresentou títulos anormalmente elevados (113332 e 167358 mUI/ml), após as 2 coletas. Para tentar explicar tal elevação, repetimos o exame anti-HVA pré-vacina deste paciente e tentamos acrescentar anti-HVA IgM nas alíquotas de sangue obtidas, mas não havia soro suficiente. Esse paciente foi excluído das análises de soroconversão e GMT, já que esses títulos são consistentes apenas com infecção inaparente, naturalmente adquirida.

Na coleta número 1, ou seja, 1 mês após a primeira dose da vacina, a GMT foi de 107,77 mUI/ml e, na segunda coleta, foi de 812,40 mUI/ml. As medianas e amplitude interquartil (p25 - p75) foram de 91 mUI/ml (38 - 243 mUI/ml) e 1187 (280,50 - 1726,50 mUI/ml), na primeira e segunda coletas, respectivamente.

Não houve diferenças entre os grupos Child A e Não A (B ou C) em relação à resposta à vacina.

Considerando-se os grupos separadamente, na segunda coleta pós vacina, as médias geométricas dos títulos de anticorpos foram de:

- AVBEH - 1490,55 mUI/ml
- Auto-imune - 506,18 mUI/ml
- Cirrose criptogênica - 581,19 mUI/ml
- Outros - 246,34 mUI/ml

Não houve diferenças entre os grupos nas titulações de anticorpos na primeira coleta pós vacina. Na segunda coleta pós vacina, apesar dos títulos serem diferentes entre os grupos, essa diferença não foi significativa.

Houve diferença entre diagnóstico e resposta à vacina, em relação à taxa de soroconversão na primeira coleta pós vacina. Dezesesseis das 17 crianças portadoras de AVBEH apresentaram taxas de soroconversão enquanto que isso ocorreu em apenas 2 das 5 com Cirrose Criptogênica. Essa diferença tem significância estatística ($p = 0,036$). Essa diferença não tem relação com gravidade da doença, avaliada por critério de Child-Pugh.

Os 2 pacientes que apresentaram piora significativa da doença de base no decorrer do período do estudo, apresentaram títulos mais baixos na segunda coleta do que na primeira.

Os resultados dos pacientes cirróticos estão na Tabela 9.

Tabela 9 - Características e resultados dos pacientes cirróticos (Grupo 2)

Nº	Sexo	Cor	Idade	Diagnóstico	Child	PV 1	PV2
17	M	P	10	AVBEH	A	23	274
25	F	B	4	AVBEH	A	243	12839
32	M	B	2	AVBEH	A	341	4752
38	F	B	2	CIRROSE CRIPTO	B/C	5794	2691
40	M	B	9	CIRROSE CRIPTO	B	25	424
41	F	B	10	AUTO-IMUNE	A	383	1014
42	M	B	6	AVBEH	B	86	1486
50	F	P	1	AVBEH	C	88	
99	F	B	8	AVBEH	A	81	3350
105	M	B	4	CIRROSE CRIPTO	A	165	386
107	F	B	11	AUTO-IMUNE	A	376	1323
109	M	B	1	AVBEH	B	137	226
113	M	B	8	CIRROSE CRIPTO	B	< 15	116
114	M	B	7	FIBROSE CÍSTICA	A	182	508
115	F	B	11	AUTO-IMUNE	A	38	132
116	F	B	2	AVBEH	B	91	919
117	F	B	12	AUTO-IMUNE	A	32	165
118	M	B	2	AVBEH	A	88	7899
119	F	B	1	AVBEH	A	142	4362
120	M	B	12	HEPATITE B	B	< 15	< 15
121	F	B	8	FIBROSE CÍSTICA	B	203	1684
122	M	P	2	AVBEH	B	936	1115
123	M	B	11	AVBEH	A	50	1636
124	F	B	2	AVBEH	A	262	4029
125	F	B	5	AVBEH	C	39	1270
126	M	B	1	AVBEH	B/C	654	117
127	F	B	15	COLANGITE ESCLEROS.	B	138	287
128	F	B	14	AVBEH	A	69	525
129	M	B	10	CIR.CRIPTO	A	11332	167358
130	F	B	16	AUTO-IMUNE	A	18	1259
131	F	B	16	AUTO-IMUNE	A	643	1714
132	F	B	11	AUTO-IMUNE	B	< 15	135
133	F	B	1	AVBEH	B	224	1739
134	F	B	9	CIRROSE CRIPTO	A	< 15	1306

5.3.3 - Grupo 3 – Controles Saudáveis

Apenas 2 crianças não retornaram na data determinada para a realização da segunda coleta pós-vacina. Em relação as alíquotas de sangue colhidas, 2 foram consideradas insuficientes: 1 da primeira coleta e a outra, da segunda coleta pós-vacina, de 2 crianças distintas.

Das crianças que tinham amostras para titulação de anticorpos, 3 apresentaram títulos de anticorpos anti-HVA muito baixos 1 mês após a primeira dose da vacina (abaixo de 33 mUI/ml), resultando, portanto, em uma taxa de soroconversão de 94%. No que se refere à segunda dose, 100% dos indivíduos apresentou níveis de anticorpos compatíveis com soroconversão HVA-anti-HVA.

A GMT desse grupo foi de 160,77 mUI/ml, 1 mês após a primeira dose da vacina e 2344,90 mUI/ml, na segunda coleta. As medianas (p25 - p75) desse grupo foram de 169,50 mUI/ml (102 - 260 mUI/ml) e 2404,50 mUI/ml (1207,50 - 4296 mUI/ml), nas coletas 1 e 2, respectivamente. Os resultados desses indivíduos estão na Tabela 10.

Tabela 10 - Características e resultados dos Controles (Grupo 3)

Nº	Sexo	Cor	Idade	PV1	PV2
5	M	B	9	20	354
6	M	B	4	158	1203
7	M	B	3	140	537
10	M	B	5	578	2656
11	F	B	1	89	2656
13	M	B	1	130	3283
14	F	P	4	619	7213
15	F	P	3	127	367
16	M	P	8	143	799
18	F	B	3	125	1929
19	M	P	4	< 15	1231
20	M	B	5	QNS	3961
22	F	B	3	168	4132
23	F	B	5	54	2386
26	F	B	5	102	1135
27	F	B	6	209	3454

Cont. Tabela 10

Nº	Sexo	Cor	Idade	PV1	PV2
28	M	P	10	247	2956
29	F	B	3	140	4592
30	F	B	3	197	7046
31	F	B	8	171	1288
33	M	B	3	38	1106
34	F	B	5	130	1505
36	M	B	5	218	2266
37	F	B	6	92	868
39	M	B	11	438	2190
44	F	B	5	188	9611
45	M	B	3	410	10541
46	M	B	5	260	3825
47	F	B	2	563	9007
48	M	B	7	524	7831
49	F	B	1	< 15	678
51	M	B	3	339	2423
52	F	B	2	129	3690
53	F	B	2	250	9811
54	M	B	2	40	1212
55	F	B	5	82	743
56	F	B	3	417	QNS
57	F	B	4	155	1382
59	F	B	2	39	863
60	F	B	6	196	5126
61	F	B	10	627	2982
62	F	B	9	41	1167
63	F	P	8	69	1285
64	F	P	4	122	
65	F	P	3	182	
66	F	B	5	223	4460
67	F	B	1	230	11586
69	F	P	1	875	5582
70	M	B	11	205	3825
71	M	B	3	644	7179
72	M	B	7	38	676
84	F	B	10	208	2706
135	F	B	5	855	2154
136	M	B	6	621	1601
137	F	B	5	128	2210

5.4 - Comparação entre os Grupos

Levando-se em conta as taxas de soroconversão, houve diferença, significativa do ponto de vista estatístico, entre o grupo 2 (Cirróticos) e o grupo 3 (Controles), 1 mês após a primeira dose da vacina (76% x 94%), para um $p = 0,0028$. Houve também diferença entre os grupos 1 (Down) e 2 (Cirróticos), mas essa não atingiu significância estatística clássica ($p = 0,091$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Taxas de soroconversão e GMT dos 3 grupos estudados

	Mês	Nº Soroconversão (%)	GMT	Intervalo de Confiança (95%)
Grupo 1 Síndrome de Down	mês 1 (PV1)	49 (92)	164,02	121,5 - 221
	mês 7 (PV2)	44 (100)	1719,86	1252 - 2349
Grupo 2 Cirrose	mês 1 (PV1)	33(76)†	107,77	65,5 - 176
	mês 7 (PV2)	32 (97)	812,40†	479 - 1373
Grupo 3 Controle	mês 1 (PV1)	54 (94)	160,77	122,5 - 210
	Mês 7 (PV2)	52 (100)	2344,90	1824 - 3002

† $p < 0,05$

Em relação à segunda coleta pós-vacina, realizada no sétimo mês após a primeira dose, não houve diferença entre os grupos (100% x 97% x 100%).

No que diz respeito às médias geométricas das titulações de anticorpos, encontramos que, na coleta 1, não houve diferença estatística entre os grupos, mas, no final do estudo, os títulos de anticorpos dos hepatopatas crônicos foram significativamente diferentes dos 2 outros grupos de crianças ($p < 0,05$). Se considerarmos os títulos de anticorpos anti-HVA, encontrados nesses pacientes, as crianças portadoras de Cirrose apresentam títulos de anticorpos menores do que as crianças normais, sobretudo após a segunda dose da vacina.

O grupo das crianças portadoras de Síndrome de Down não apresentou diferenças do grupo controle, constituído por crianças normais, em relação às taxas de soroconversão e nem em relação às titulações de anticorpos.

Os 2 grupos estudados, de crianças imunocomprometidas, portanto, responderam satisfatoriamente a 2 doses da vacina Havrix 720 EU, aplicadas com 6 meses de intervalo, apresentando taxas de soroconversão de 97 e 100% dos pacientes. Com 1 única dose dessa vacina, apenas 76% das crianças portadoras de Cirrose apresentaram taxas de soroconversão. Se considerarmos as 128 amostras testadas na segunda coleta, apenas 7 pacientes apresentaram títulos abaixo de 200 mUI/ml: 1 Down e 6 cirróticos. Dos 6 pacientes cirróticos com títulos baixos no final do estudo, só 2 eram Child A, mas estavam em uso de medicação imunossupressora, pois eram portadores de Cirrose Auto-Imune. Dois pacientes cirróticos apresentaram títulos decrescentes de anticorpos. Os 2 haviam apresentado descompensação da doença de base por infecção, durante o período do estudo, e estavam em insuficiência hepática terminal, quando foi administrada a segunda dose da vacina e quando foi feita a segunda coleta de sangue. Esses são os pacientes de números 38 e 126. Os resultados de soroconversão e títulos de anticorpos estão expressos na Tabela 11 e representados graficamente na Figura 4. Em relação ao sexo, houve uma leve tendência de as meninas responderem melhor à vacina da HVA, mas sem diferença significativa do ponto de vista estatístico. As taxas de soroconversão na primeira coleta foram de 92% nas meninas e de 84%, nos meninos ($p = 0,13$). Dentro de cada grupo, também não houve diferença entre os sexos.

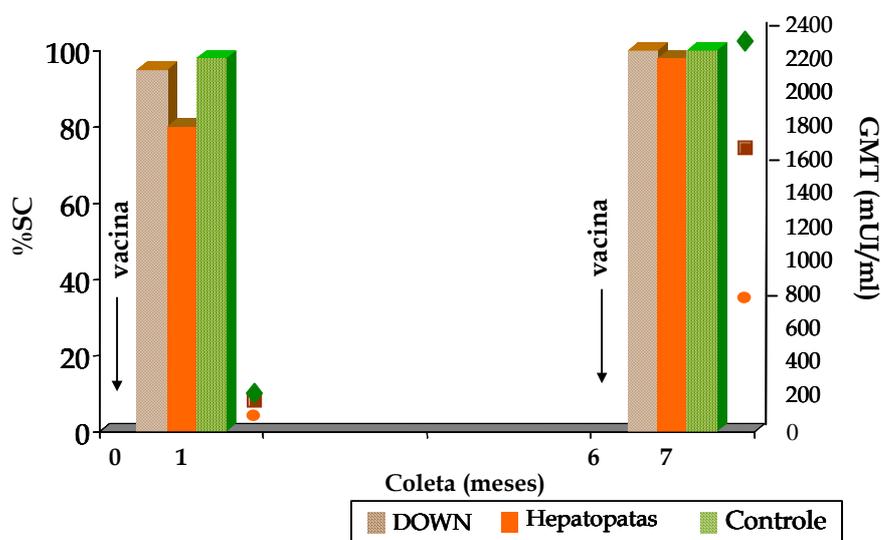


Fig. 4 - Taxas de soroconversão (%) e GMT dos pacientes vacinados

5.5 - Efeitos Adversos

O perfil de segurança da vacina, avaliado através dos efeitos adversos, foi monitorizado após cada injeção.

No grupo dos pacientes com Síndrome de Down, 9 crianças (18%) referiram dor no local da injeção, após a primeira dose da vacina. Em apenas 1 caso a dor relatada foi de intensidade moderada (grau 2), que desapareceu no segundo dia após a aplicação. Dor local foi relatada em 5 casos (11%), após a segunda dose.

Quatro crianças (8%) apresentaram vermelhidão no local da aplicação da vacina, após a primeira dose. Esse sinal foi relatado em apenas 2 crianças (4%), depois da segunda dose da vacina.

Duas crianças menores (1 e 3 anos) apresentaram febre (até 38,8° C) nos dias posteriores à primeira dose da vacinação, mas haviam iniciado infecções respiratórias. Quando foi aplicada a segunda dose, esse problema não se repetiu.

Um paciente de 11 anos apresentou relato de cefaléia, após a primeira dose, que não necessitou medicação e não se repetiu após a dose subsequente.

Não houve relação dos efeitos adversos com as idades dos pacientes.

No grupo 2, de hepatopatas, 3 pacientes (9%) referiram dor local, sendo todos de leve intensidade, após a primeira dose. Apenas 2 pacientes (6%) relataram dor facilmente tolerada, após a dose de reforço. Nenhum paciente apresentou queixas de sintomas gerais relacionados com as 2 doses da vacina. Não houve relação entre efeitos colaterais e gravidade da doença, já que os pacientes que referiram efeitos adversos não eram os pacientes com doenças mais graves.

No grupo controle, 8 crianças (14,5%) referiram dor no braço onde havia sido aplicada a vacina, após a primeira dose. Nas anotações do diário, 3 casos eram de dor moderada, que interferia com as atividades diárias da criança. Duas dessas crianças receberam acetaminofen para dor. Após a dose de reforço 4 indivíduos (7,5%) relataram dor, mas, nessa ocasião, era um sintoma leve. Ainda nesse mesmo grupo, houve 4 crianças (7%) com queixa de cefaléia, 3 (5%) que referiram mal-estar e 2 (4%), fadiga. Todos esses sintomas gerais foram classificados como de leve intensidade e não se repetiram após a segunda dose da vacina.

Uma criança normal do grupo controle, de 3 anos de idade, apresentou febre alta, que iniciou 8 horas após a aplicação da vacina. Essa criança teve, no dia seguinte, estabelecido o diagnóstico de Estomatite Herpética. Foi considerado como efeito colateral provavelmente não relacionado à vacina. Os sintomas não se repetiram 6 meses depois, com a aplicação da segunda dose da vacina.

As reações à vacina diminuíram com as doses sucessivas.

Nenhum efeito adverso foi considerado sério e nenhuma reação imediata ocorreu após as 2 doses da vacina no presente estudo.

Não houve diferença entre os grupos em relação aos efeitos colaterais da vacina e nem a idade dos sinais e sintomas relatados. A Tabela 12 resume os achados acima descritos.

Tabela 12 – Resultados dos efeitos adversos após 2 doses da vacina

Efeitos Adversos	Down (49)		Hepatopatas (34)		Controles (55)		Total (269)	
	1ª (49)	2ª (45)	1ª (34)	2ª (33)	1ª (55)	2ª (53)	1ª (138)	2ª (131)
Dor	9 (18%)	5 (11%)	3 (9%)	2 (6%)	8 (14,5%)	4 (7,5%)	20 (14,5%)	11 (8%)
Vermelhidão	4 (8%)	2 (4%)	–	–	–	–	4 (3%)	2 (1,5%)
Cefaléia	1 (2%)	–	–	–	4 (7%)	–	5 (4%)	–
Mal-estar	–	–	–	–	3 (5%)	–	3 (2%)	–
Fadiga	–	–	–	–	2 (4%)	–	2 (1,5%)	–
Febre	2 (4%)	–	–	–	1 (2%)	–	3 (2%)	–
> 1 evento	4	1	–	–	4	–	8	1

6 - DISCUSSÃO

6 - DISCUSSÃO

6.1 - Considerações Gerais

A hepatite viral aguda é uma das doenças infecciosas mais frequentemente notificada e aquela causada pelo vírus A – HVA – é a mais comum das hepatites agudas, em inúmeros locais do mundo (KOFF, 1998).

Sabe-se que as condições sanitárias e de higiene e, portanto, o nível socioeconômico de uma população são condições que influenciam diretamente a incidência da doença, já que a maior via de transmissão da HVA é a fecal-oral (TAPIA-CONYER, 1999). Apesar das melhorias nas condições socioeconômicas das populações, que ocorrem com o passar dos tempos, as epidemias e surtos de HVA continuam ocorrendo, mesmo em países desenvolvidos, o que indica que ela permanece um problema maior de saúde pública.

A HVA é uma infecção endêmica e epidêmica de importância global, causa de significativa morbidade e de eventual mortalidade, tendo nas crianças um importante reservatório natural (LOPÉZ *et al.*, 2001).

Teoricamente, a HVA pode ser erradicada através de imunização, já que o homem é o único reservatório natural, e que o vírus possui um único sorotipo (NADRÉ, 1995; GINSBERG *et al.*, 2001).

A imunização passiva, através da administração de imunoglobulinas que contêm IgG anti-HVA, foi, durante um período de mais de 50 anos, a base da profilaxia dessa infecção, tendo surgido bem antes que os anticorpos protetores pudessem ser identificados e que a vacina se tivesse tornado possível (KOFF, 1998). A imunoglobulina ainda pode ser usada na profilaxia pós-exposição dos contatos de indivíduos com Hepatite A, mas a duração da proteção por ela conferida é curta e dose-dependente (KOFF, 1998; MMWR, 1999). Além disso, as imunoglobulinas não são efi-

cazes no controle da HVA nas áreas hiperendêmicas ou na interrupção de epidemias ou surtos. As diferenças entre a imunoglobulina e a vacina encontram-se na Tabela 13. Por esses motivos, o uso de imunoglobulinas anti-HVA vem diminuindo progressivamente e a vacina está sendo cada vez mais usada (KOFF, 1998).

Tabela 13 - Comparação entre imunoglobulina e vacina inativada contra HVA (KOFF, 1998)

	Imunoglobulina	Vacina
Derivado do soro	Sim	Não
Aquisição passiva anti-HVA	Sim	Não
Estímulo produção anti-HVA	Não	Sim
Primeiros anticorpos	Imediato	1 - 2 semanas
Pico anti-HVA (GMT)	150 UI/L	4000 UI/L
Eficácia pré-exposição	90%	> 95% - 100%
Duração proteção	4 - 6 meses	> 10 anos
Eficácia pós-exposição	Limitada	Desconhecida
Efeitos adversos	Leves-transitórios	Leves-transitórios
Anafilaxia	Rara	Rara

Depois de mais de 2 décadas de pesquisa e desenvolvimento, que seguiram a identificação do vírus e a sua propagação em culturas de células, surgiu a vacina contra HVA (ANDRÉ, 1995). A introdução de uma vacina eficaz contra HVA representou um substancial avanço na medicina preventiva (SAAB *et al.*, 2000).

A primeira vacina inativada contra HVA, que foi a Havrix, da SmithKline & Beecham, tornou-se disponível na Europa no final de 1991 e foi aprovada nos Estados Unidos em 1995. Depois disso, vieram outras vacinas inativadas e de vírus vivos, atenuados, estas últimas utilizadas principalmente na China (KOFF, 1998).

A viabilidade de uma vacina trouxe a possibilidade de diminuir de maneira substancial e de potencialmente erradicar a infecção pelo vírus A. As similaridades entre a epidemiologia da Hepatite Viral A e da Poliomielite indicam que uma redu-

ção significativa na incidência da doença e até a erradicação podem ser obtidas, uma vez que pessoas de grupos etários com altos níveis de prevalência e que servem de reservatório podem ser imunizadas (LEMON, 1993; MMWR, 1999). A produção dessa população imunizada reduz a incidência da HVA e diminui a transmissão, pois previne excreção fecal do vírus.

Os objetivos da vacinação contra HVA são: a) proteger as pessoas de infecção; b) reduzir a incidência da doença, prevenindo a transmissão e c) eliminar definitivamente a transmissão do vírus A. Como as crianças apresentam alta incidência de infecção e têm um papel crítico na transmissão, devem ser o alvo principal da vacinação. Para alcançar os objetivos da vacinação contra HVA, estratégias de imunização têm sido desenvolvidas e implementadas, de maneira progressiva, tomando-se por base as características da infecção e a eficácia da vacina.

Vários estudos clínicos, com milhares de pessoas envolvidas, têm demonstrado que a vacina é eficaz e altamente segura. (CLEMENS *et al.*, 1995; MMWR, 1999; GINSBERG *et al.*, 2001). A vacina efetivamente previne infecção pelo vírus A e controla epidemias (WERZBERGER *et al.*, 1992; PRÍKASZKÝ *et al.*, 1994; McMAHON *et al.*, 1996). Nos pacientes que desenvolvem infecção durante a vacinação, a doença tende a ser leve, com uma duração mais curta de excreção fecal (INNIS *et al.*, 1994; LEVY *et al.*, 1998). A vacina induz a formação de anticorpos que têm a mesma capacidade neutralizante daqueles induzidos por infecção naturalmente adquirida, cujos títulos excedem largamente aqueles obtidos passivamente pela administração de imunoglobulinas, mas são menores do que os da infecção natural (LEVY *et al.*, 1998).

Já que uma vacina contra HVA, altamente imunogênica, foi introduzida e é, nos dias atuais, comercialmente disponível, estabelecem-se prioridades de pesquisa nesse campo. As prioridades dizem respeito ao delineamento do impacto da vacina na prevalência e na incidência, na morbidade e na mortalidade ocasionadas pela infecção, em crianças e em adultos, na era pós-vacina. Além disso, é importante, também, que se determine o custo-benefício das estratégias implementadas, como, por exemplo, da vacinação universal na infância (SCHWARZ & BALISTRERI, 2000).

Desde que se começou a recomendar a vacina anti-HVA e enquanto não se estabelecem as normas para vacinação, grupos de risco têm sido o alvo principal das indicações. Ironicamente, a maior parte dos grupos de risco são compostos por pessoas adultas. É irônico porque, para Hepatite B, uma doença principalmente de adultos, foi indicada a imunização universal na infância e para HVA, doença mais comum na infância, as recomendações da vacina tem nos adultos seu foco principal. (GARDNER, 1998). Mesmo com a eventual incorporação da vacina ao calendário de imunizações da criança, a necessidade de vacinar adultos de grupos de risco continuará por vários anos (GARDNER, 1998). A vacina contra HVA é, atualmente, indicada para crianças maiores de 1 ano de idade (Europa) e maiores de 2 anos (Estados Unidos). Ainda não há indicação da vacina antes de 1 ano de idade, sob alegação de que poderia haver interferência dos anticorpos maternos, que podem ser transmitidos passivamente para a criança. DAGAN *et al.* (2000) mostraram que os lactentes com anticorpos anti-HVA positivos, passivamente adquiridos, apresentam soroconversão quando vacinados, pois apesar de haver interferência com os anticorpos maternos pré-existentes, os lactentes responderam bem à vacina contra HVA, sem efeitos colaterais significativos. Por isso, o estudo por eles realizado sugere que a vacina inativada anti-HVA poderia ser incluída no calendário de vacinação normal da criança no primeiro ano de vida.

As indicações atuais da vacina anti-HVA incluem, entre outras, crianças que vivem em comunidades endêmicas, crianças que freqüentam creches e escolas especiais para deficientes mentais e pacientes portadores de doenças crônicas do fígado (MMWR, 1999; SBP, 2000). As crianças portadoras de Síndrome de Down e as cirróticas estão nesses grupos de risco. Os pacientes que vão necessitar um transplante de fígado, também devem realizar todas as imunizações no período que antecede o transplante, já que a imunossupressão pode alterar a resposta às vacinas que evitam doenças que venham a comprometer o órgão transplantado. Como o padrão epidemiológico da HVA está mudando na América Latina para zona de endemicidade intermediária, configura-se a necessidade de vacinação de nossas crianças. (ZANETTA *et al.*, 1996; TAPYA-CONYER *et al.*, 1999).

Os pacientes imunocomprometidos, muitas vezes, apresentam um risco maior de complicações infecciosas do que o de suas doenças primárias. A prevenção de infecções é, então, uma prioridade no manejo clínico desse grupo de pacientes, embora, nesses pacientes, infelizmente, as vacinas sejam, muitas vezes, menos eficazes (HIBBERD & RUBIN, 1989).

Como a vacina da Hepatite A é inativada, nenhuma precaução especial deve ser tomada para vacinar indivíduos imunodeprimidos (MMWR, 1999). Atualmente, dispomos de poucos dados na literatura que relatem como grupos de imunocomprometidos respondem à vacina da HVA. A resposta imunológica esperada pode não ser a mesma obtida em pessoas saudáveis e em pacientes com neoplasias, que estejam recebendo terapia imunossupressora ou que sejam de alguma forma imunocomprometidos (HIBBERD & RUBIN, 1989). A imunossupressão resultante de várias condições como doença renal crônica, infecção por HIV e doença hepática avançada tem sido associada à resposta diminuída à vacina da Hepatite B (WEST, 1995; SJÖGREN, 1998). Assim como ocorre com outras vacinas, a vacina contra HVA pode não resultar em resposta protetora em todos indivíduos suscetíveis vacinados, principalmente nos imunodeprimidos.

Como as crianças com Síndrome de Down e as portadoras de doença crônica do fígado têm indicação precisa de vacinação e ainda não se conhece a resposta à vacina inativada Havrix 720 UE, decidimos estudar esses 2 grupos de pacientes e compará-los com crianças saudáveis. Além disso, fizemos uma revisão da literatura atual, comparando as respostas de nossas crianças com diferentes grupos de pacientes imunocomprometidos e em situações especiais.

Estudamos, então, 2 grupos de crianças imunocomprometidas e comparamos os resultados com os de crianças saudáveis de um grupo controle. As idades dos indivíduos estudados variaram de 1 a 16 anos. Tivemos médias e medianas diferentes entre os grupos, mas isso não é um fato importante, já que não existe na literatura nenhum dado que documente diferenças de respostas à vacina, relacionadas à idade das crianças acima de 1 ano. O mais importante é o grupo etário que, em nosso estudo, é o pediátrico.

6.2 - Comparação dos Testes Convencionais Anti-HVA (HAVAB) x Titulação de Anticorpos (*Enzygnost*)

A vacina contra HVA estimula a produção de anticorpos neutralizantes específicos e, assim, exerce seu efeito protetor. Aparentemente, baixos níveis desses anticorpos conferem um alto grau de proteção contra a doença clínica (LEMON & SHAPIRO, 1994; BADER, 1996). As concentrações de anticorpos, obtidas após transferência passiva de imunoglobulinas ou após a indução ativa da vacina, são 10 a 100 vezes mais baixas do que as produzidas pela infecção natural (FUJIYAMA *et al.*, 1992; MMWR, 1999). A imunização passiva fornece mais de 90% de proteção contra doença causada pelo vírus A, mesmo provocando a formação de baixos níveis de anticorpos neutralizantes (HESS *et al.*, 1995). Isso indica que baixas concentrações de imunoglobulinas anti-HVA são suficientes para prevenir infecção (CEDERNA *et al.*, 2000). Chimpanzés imunizados, com baixas concentrações de antígenos inativados por formalina, ficaram protegidos do vírus A, mesmo na ausência de anticorpos detectáveis (PURCELL *et al.*, 1992). Isso indica que a detecção de anticorpos anti-HVA não é um requerimento absoluto para imunidade protetora (CEDERNA *et al.*, 2000).

A proteção contra poliovírus tem sido demonstrada, depois que os anticorpos anti-poliovírus caíram, ficando mais baixos que o limite de detecção, sugerindo que a memória imunológica pode ser responsável por essa proteção (SALK *et al.*, 1984; CEDERNA *et al.*, 2000).

Os níveis de anticorpos pós-vacina podem ser muito baixos para que sejam detectados por testes comercialmente disponíveis, como HAVAB da Abbott, por nós utilizado. Os títulos de anticorpos, induzidos por vacina ou mesmo por imunoglobulina, necessitam de exames mais sensíveis do que os testes de imunoensaio *standard*, comercialmente disponíveis, para serem medidos, por isso, então, foram desenvolvidos testes mais sensíveis, quantitativos, para medir anticorpos neutralizantes (HESS *et al.*, 1995; BADER, 1996). Os limites mais baixos, que com testes convencionais eram de aproximadamente 100 mUI/ml, passaram a ser cerca de 10 mUI/ml de anticorpos anti-HVA com os testes modificados mais sensíveis (STAPLETON, 1995). PROVOST *et al.* (1986) foram os primeiros a modificar os testes HAVAB.

Os títulos de anticorpos circulantes são medidos, usando-se uma comparação com valores de referência da Organização Mundial de Saúde, para um reagente de imunoglobulina, e são expressos em mUI/ml. Conseqüentemente, um teste *standard* anti-HVA positivo indica proteção. Por outro lado, pessoas que após a vacinação têm um anti-HVA *standard* negativo, podem possuir níveis protetores de anticorpos circulantes (HESS *et al.*, 1995; MMWR, 1999).

Os testes convencionais de anti-HVA (HAVAB) são mais baratos e, além disso, comercialmente disponíveis, enquanto os testes quantitativos (titulação de anticorpos) são realizados por laboratórios de pesquisa ou especializados em vacinas. Por esses motivos, decidimos comparar os 2 testes por nós utilizados neste estudo: anti-HVA convencional, HAVAB, e titulação de anticorpos, quantitativo (*Enzygnost*), realizado no laboratório da GlaxoSmithKline, na Bélgica.

O nível de soroconversão, ou de proteção contra HVA, não está bem definido na literatura de vacinas. Estudos *in vitro*, derivados de culturas de células, indicam que níveis muito baixos de anticorpos (< 20 mUI/ml) podem ser neutralizantes (LEMON & BINN, 1983; MMWR, 1999). Por outro lado, estudos experimentais em chimpanzés têm demonstrado que baixos níveis de anticorpos (< 10 mUI/ml), passivamente adquiridos, não protegem contra a infecção, mas previnem doença clínica e evitam excreção fecal do vírus (PURCELL *et al.*, 1992; MMWR, 1999).

Os estudos clínicos com a vacina Havrix da HVA têm usado níveis de 20 mUI/ml para soroconversão e, mais recentemente, 33 mUI/ml, nesses métodos quantitativos modificados, de titulação (MMWR, 1999). Em nosso estudo, decidimos utilizar 33 mUI/ml, como nível de proteção ou soroconversão. Com nosso teste de titulações, quantitativo, o limite de detecção é de 15 mUI/ml.

Quando comparamos os 2 testes laboratoriais utilizados neste estudo (HAVAB convencional x *Enzygnost* – titulação), observamos que, após uma única dose da vacina, quando os títulos de anticorpos são bem mais baixos, o teste HAVAB convencional não é totalmente seguro. Esse teste mostrou apenas 75% de soroconversão, enquanto o método *Enzygnost*, quantitativo, mostrou 89% de soroconversão. Tivemos uma proporção de falsos negativos de 16%. A grande maioria dos soros que não foi coincidente pelos 2 métodos, apresentava títulos de anticorpos abaixo de

100 mUI/ml, que são considerados baixos, mas imunoprotetores. Já na segunda amostra, quando os níveis de anticorpos eram mais altos, todos os anti-HVA do teste comercialmente disponível foram positivos, coincidindo com o método da titulação.

CEDERNA *et al.* (2000) também compararam um teste HAVAB *standard* e um teste *Enzymun* (Boehringer Mannheim), de titulação de anticorpos, e encontraram resultados semelhantes aos que nós tivemos. Na semana 4, após a primeira dose da vacina, 3 pacientes eram positivos pelo HAVAB e 8, pelo *Enzymun*. Eles tentaram aumentar a quantidade de soro testado, como havia sido previamente sugerido na literatura, para aumentar a sensibilidade do teste HAVAB, mas, essa modificação fez com que surgissem falsos positivos, o que também foi encontrado por BINN *et al.* (1992).

Na nossa opinião, os testes disponíveis no mercado, HAVAB *standard*, não devem ser utilizados, então, quando se quer saber as taxas de soroconversão de uma só dose da vacina anti-HVA. Quando se aplicam 2 ou mais doses da vacina, o teste HAVAB, convencional, pode ser utilizado para conhecermos as taxas de soroconversão. Esse seria o teste indicado para verificação de soroconversão, já que, além de ser de fácil acesso, tem menor preço. Como os testes pós-vacinação não estão, em geral, indicados, pois a vacina é altamente eficaz na grande maioria dos adultos e das crianças saudáveis, estamos de acordo com BADER (1996) que os testes quantitativos, de titulação, devem ser apenas usados em estudos clínicos.

6.3 - Soroconversão e Titulação de Anticorpos

A HVA é uma causa significativa de morbidade e, conseqüentemente, uma importante preocupação de saúde pública, provocando forte impacto econômico em diversos lugares do mundo, como é o caso do Brasil. A soroprevalência da Hepatite A na América Latina varia de 11 a 67% e está associada com más condições sanitárias e de higiene, sendo facilitada pela aglomeração de pessoas (TAPYA-CONYER *et al.*, 1999). Como as crianças são consideradas o reservatório natural do vírus A, a vacinação desse grupo etário, em lugares como a América Latina, é funda-

mental para a redução e a eventual eliminação da infecção e da doença ocasionada pelo vírus A (LOPÉZ *et al.*, 2001).

Levando-se em conta a experiência prévia com a vacina da Hepatite B (HVB), junto com o fato de que 35 a 50% dos pacientes com HVA não apresentam nenhum fator de risco identificado, é muito improvável que estratégias de vacinação dirigidas a grupos de risco possam ter algum impacto na incidência da doença e nos gastos públicos por ela ocasionados (DAS, 1999). Por esses motivos, a estratégia ideal para a vacinação da HVA é a da imunização em massa na infância, pois somente vacinando todas as crianças, juntamente com as outras vacinas do calendário de imunizações, conseguiremos acabar com a transmissão entre as pessoas, prevenir epidemias e surtos e, finalmente, erradicar essa infecção, prevenível por vacina, que é potencialmente séria (DAS, 1999).

Antes de implementarmos programas de vacinação em massa, necessitamos conhecer bem a prevalência da doença nos diferentes locais e a eficácia da vacina, não só em pessoas normais suscetíveis, mas também em grupos especiais e de imunocomprometidos, como é o caso das crianças portadoras de Síndrome de Down e o das com doenças hepáticas crônicas.

Os resultados do presente trabalho mostram que a vacina inativada Havrix 720 UE foi bem tolerada por todas as crianças estudadas. O tipo e a frequência das reações locais e gerais observadas neste estudo é comparável àquela descrita por outros autores em estudos clínicos com a mesma dose da vacina (VAN DAMME *et al.*, 1994b; KEEFFE *et al.*, 1998; NEBBIA *et al.*, 1999).

As taxas de soroconversão após as 2 doses de Havrix 720 EU foram muito altas nos 2 grupos - hepatopatas e Down (97% e 100%), mostrando um excelente perfil de segurança e eficácia da vacina, nessas crianças imunocomprometidas. As médias geométricas (GMT) dos títulos de anticorpos mostraram que os pacientes cirróticos apresentam títulos significativamente mais baixos do que os controles e, também, do que as crianças com Síndrome de Down.

Houve uma pequena diferença, não significativa, em relação à melhor resposta do sexo feminino. Existem diversos estudos em que parece também haver mulheres com títulos de anticorpos anti-HVA pós-vacina mais altos do que os dos ho-

mens, independentemente do estado de saúde (BRIEM & SAFARY, 1994; McMAHON *et al.*, 1995; SANDMAN *et al.*, 1995; KEEFE *et al.*, 1998).

6.3.1 - Vacina em Crianças Portadoras de Síndrome de Down

A trissomia do cromossoma 21 é a trissomia autossômica mais comum nos recém-nascidos vivos e a maior causa genética de retardo mental (COSSARIZZA *et al.*, 1990). As crianças com Síndrome de Down apresentam uma incidência aumentada de infecções bacterianas e virais, particularmente durante os primeiros 5 anos de vida (AVANZINI *et al.*, 1990; COSSARIZZA *et al.*, 1990). Não há nenhuma evidência na literatura de que as crianças portadoras de Síndrome de Down apresentem uma maior predisposição para contrair HVA ou mesmo um risco especial para formas mais graves (RENNER *et al.*, 1985). MADDEN *et al.* (1976) mostraram que não há diferença na gravidade da infecção HVA ou na duração da doença, quando compararam pacientes com Síndrome de Down e indivíduos com outros tipos de retardo mental. Entretanto, sabe-se que a HVA é hiperendêmica e transmite-se mais facilmente nas populações com más condições de higiene e nas freqüentadoras de creches e de escolas especiais, como é o caso de indivíduos com retardo mental, principalmente crianças (SZMUNESS *et al.*, 1977; RENNER *et al.*, 1985). As crianças com Síndrome de Down que freqüentam escolas especiais para indivíduos com retardo mental, como é o caso de nossa população estudada, e principalmente aquelas que freqüentam instituições fechadas, têm uma probabilidade maior de transmissão de infecções, já que apresentam comportamento social inadequado e algumas condições próprias como gengivas sangrantes, salivação excessiva e constante além de maus hábitos de higiene e, muitas vezes, de falta de controle de esfínteres (TROIISI *et al.*, 1985).

LOCKITCH *et al.* (1987) demonstraram que existem diferenças entre crianças portadoras de Síndrome de Down e controles normais que não podem ser atribuídas à institucionalização, que funciona como fator de confusão. O nosso objetivo, então, estudando crianças não institucionalizadas, portadoras de Síndrome de Down, foi de determinar se essas crianças apresentam diferenças, quando comparadas a

crianças normais, em relação à resposta à vacina da HVA. Também comparamos a resposta à vacina de nossas crianças trissômicas com outros grupos de imunocomprometidos, reportados na literatura.

QUEIRÓZ *et al.* (1995) estudaram os fatores de risco e a prevalência de HVA em crianças até 9 anos de idade, de creches de Goiânia, e concluíram que essas crianças devem receber a vacina da HVA antes de ingressar nas creches, já que, nesses locais, o vírus A é endêmico.

RICHTMANN *et al.* (1996) estudaram, em São Paulo, a eficácia de uma vacina inativada contra HVA, em 2 grupos de 20 crianças saudáveis, que freqüentavam uma creche. No oitavo mês do estudo, houve um surto de HVA na creche. Nenhuma criança vacinada desenvolveu sinais ou sintomas de HVA, enquanto que 5 crianças do grupo controle e outras 2 da creche tiveram Hepatite Viral Aguda A. Eles concluíram que a vacina da HVA representa um importante método de prevenção de transmissão de HVA em creches.

Tanto nossas crianças do grupo controle, como as com Síndrome de Down eram freqüentadoras de creches e de escolas públicas.

As crianças portadoras de Síndrome de Down apresentam uma imunodeficiência, que envolve tanto a imunidade humoral como a celular, com variações relacionadas à idade (AVANZINI *et al.*, 1990; COSSARIZZA *et al.*, 1990). Elas são mais suscetíveis a infecções nas duas primeiras décadas de vida e, além disso, apresentam uma taxa de mortalidade maior devido a infecções (AVANZINI *et al.*, 1990; COSSARIZZA *et al.*, 1990). Apresentam deficiência de zinco, anormalidades morfológicas e funcionais do timo, alterações na função dos linfócitos T e B, depressão na produção de algumas citocinas, como IL-2, e freqüência mais elevada de auto-anticorpos (UGAZIO *et al.*, 1977). Apresentam, também, alterações no compartimento humoral da função imune, que têm sido evidenciadas pela diminuição da produção de anticorpos a antígenos específicos, aumento dos auto-anticorpos e níveis anormais de imunoglobulinas (SPINA *et al.*, 1981). Tem sido demonstrado que a resposta imune humoral específica para antígenos de vacinas é diminuída em casos de anticorpos a alguns antígenos virais, como por exemplo influenza (GORDON *et al.*, 1971; UGAZIO *et al.*, 1990). Entretanto, outros estudos não demonstram diferenças na res-

posta de anticorpos a antígenos protéicos virais, entre Downs e controles (UGAZIO *et al.*, 1977; HAWKES *et al.*, 1978; UGAZIO *et al.*, 1990).

Tem sido demonstrado, também, que as crianças portadoras de Síndrome de Down são freqüentemente portadoras do HBsAg (UGAZIO *et al.*, 1990; RUA ARMESTO *et al.*, 1993). Esses dados não refletem uma maior taxa de infecção nessa população, sugerindo um manejo inadequado do vírus B nos indivíduos trissômicos, que deve ser explicado por uma resposta imune anormal. Um grupo espanhol, que estudou 302 pacientes pediátricos com retardo mental (Down e não Down), concluiu que as crianças portadoras de Síndrome de Down adquirem o vírus B facilmente, e isso ocorre quando elas vão à escola, independentemente se é uma escola fechada ou uma instituição aberta (RUA ARMESTO *et al.*, 1993). RENNER (1985) concorda que o vírus da Hepatite B é hiperendêmico, mesmo em crianças não institucionalizadas. Eles aconselham, então, a vacinação contra HVB antes do ingresso na escola. (RUA ARMESTO *et al.*, 1993). Isso pode ser considerado da mesma forma para a HVA.

Existem resultados discordantes sobre a resposta dos portadores de Síndrome de Down à vacina da HVB. TROISI *et al.* (1985) mostraram uma boa resposta em termos de soroconversão e titulação de anticorpos; outros autores encontraram títulos menores nos Downs (UGAZIO *et al.*, 1990). Dados de AVANZINI *et al.* (1988) demonstraram resposta de anticorpos de subclasses de IgG à vacina da HVB, que é mais baixa em adultos com Síndrome de Down do que em normais.

Os nossos dados, entretanto, mostram que, em relação à vacina HVA, os portadores de Síndrome de Down apresentam uma excelente resposta, com 92 e 100% de soroconversão, após a primeira e a segunda dose da vacina Havrix 720 EU, respectivamente. Essas crianças apresentaram, após o esquema completo de vacinação, níveis de títulos de anticorpos um pouco menores do que os das crianças normais, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa e não pode ser descartado que se deva ao acaso. Além disso, essas crianças apresentaram uma resposta significativamente melhor do que as crianças com hepatopatias crônicas.

Houve uma pequena diferença nos portadores de Síndrome de Down com 5 anos ou menos de idade (97% x 79% de soroconversão), em relação às crianças do mesmo grupo com 6 anos ou mais, após a primeira dose da vacina, mas essa dife-

rença não alcançou significância estatística ($p = 0,065$). Talvez para haver essa diferença, a amostra devesse ser maior.

As crianças com Síndrome de Down podem ser consideradas como um modelo de envelhecimento precoce e acelerado, incluindo o envelhecimento do sistema imune (COSSARIZZA *et al.*, 1990). Elas possuem alterações da imunidade, semelhantes as das pessoas mais velhas, e apresentam múltiplos aspectos de um fenótipo senescente, que aparece prematuramente. Depois dos 5 anos de idade, as crianças com trissomia do cromossoma 21 apresentam uma hipergamaglobulinemia considerável, do tipo Ig. As subclasses de IgG têm uma distribuição anormal: altos níveis de IgG 1 e IgG 3 e baixos de IgG 2 e IgG 4 (AVANZINI *et al.*, 1990; NESPOLI *et al.*, 1993).

Nossos dados claramente indicam que as crianças com Síndrome de Down respondem bem à vacina inativada Havrix 720 UE e não necessitam, portanto, serem consideradas um grupo especial, quando normas de vacinação anti-HVA forem recomendadas.

6.3.2 - Vacina em Crianças com Hepatopatias Crônicas

A vacina da HVA está indicada para indivíduos portadores de doenças crônicas do fígado (MMWR, 1999; BELL, 2000a; SBP, 2000; CDC, 2001). O Conselho Pediátrico da *American Liver Foundation*, na sua agenda, publicada no ano 2000, com os objetivos para o futuro, diz que a vacina da Hepatite A tem sido recomendada para crianças com qualquer tipo de doença hepática crônica e que a eficácia da vacina nessa população não é conhecida (SCHARWZ & BALISTRERI, 2000). Diz ainda que a HVA pode ser particularmente severa em crianças com imunodeficiências e que pode servir como gatilho de doenças hepáticas auto-imunes, em indivíduos predispostos (SCHARWZ & BALISTRERI, 2000). Embora as pessoas com doença hepática crônica não tenham um risco aumentado de contrair HVA, elas parecem ter um risco maior de desenvolver complicações e de morrer quando contraem a infecção (LEVY *et al.*, 1998). Alguns autores recomendam a determinação dos anticorpos anti-HVA, antes da vacina, devido à alta prevalência encontrada em pacientes com doenças hepáticas crônicas (DIAGO *et al.*, 1998; KOÇAK *et al.*, 1999).

A HVA, superposta em doença hepática crônica, tem sido associada com cursos mais severos ou com formas fulminantes (KEEFFE *et al.*, 1998). É possível que o insulto agudo imposto pela hepatite viral aguda A possa causar comprometimento substancial da função hepática, previamente comprometida por lesão crônica (AKRIVIADIS & REDEKER, 1989). A exata incidência de falência hepática por HVA em doença crônica do fígado não é conhecida (AKRIVIADIS & REDEKER, 1989).

EMMET KEEFFE (1995) revisou casos de hepatite aguda A em populações com doença hepática crônica subjacente em epidemias que ocorreram em Formosa, em 1988 e nos Estados Unidos, de 1983 a 1988. Revisou também séries menores e relatos de casos. Segundo esse autor, a literatura sugere que HVA, superposta em infecção crônica B, é associada com alterações laboratoriais e doença mais severa, incluindo a forma fulminante, e também uma maior taxa de mortalidade nesses pacientes. Além disso, parece haver também uma maior taxa de mortalidade relacionada à HVA em pacientes com outros tipos de hepatopatia crônica (AKRIVIADIS & REDEKER, 1989; KEEFFE, 1995).

A análise dos dados epidemiológicos reportados ao CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), nos Estados Unidos, de 1983 a 1988, revelou uma taxa de mortalidade de 11,7% nos pacientes com diagnóstico de hepatite crônica B e 4,6%, nos pacientes com outras hepatopatias crônicas preexistentes. As fatalidades ocorreram principalmente na população mais velha (72% das mortes acima dos 49 anos). Essas taxas são, respectivamente, 58 e 23 vezes mais altas do que na população sem doença hepática crônica subjacente (KEEFFE, 1995; KEEFFE *et al.*, 1998). Esses estudos apresentam problemas metodológicos que limitam a sua comparação e generalização. Entretanto, parece haver evidências de que há um risco aumentado de morte nas hepatites crônicas quando os pacientes contraem HVA, principalmente nos estudos populacionais de levantamentos de óbitos (BELL, 2000a). A associação entre morte por hepatite A fulminante e doença hepática crônica foi demonstrada em um estudo recente, baseado nos atestados de óbito de 1981 a 1997, do Centro Nacional de Estatísticas de Saúde dos EUA (DATTA *et al.*, 2000). Nesse estudo de caso-controle, 63% das mortes por HVA incluíam menção de doença hepática crônica no atestado de óbito, comparado com 8 a 11% das mortes por outras causas gastrointestinais.

Considerando-se a epidemia de Formosa, em 1988, em que mais de 300 mil pessoas foram contaminadas por frutos do mar com vírus A, a taxa caso-mortalidade, nos indivíduos portadores de vírus B, foi de 0,05%, o que é 5,6 vezes mais alta do que em pacientes sem hepatopatia crônica B. Nessa epidemia, a população atingida era mais jovem, o que talvez explique a menor mortalidade (KEEFFE, 1995; COOKSLEY, 2000).

VENTO *et al.*, (1998) estudaram prospectivamente, durante 7 anos, 595 adultos portadores de hepatite crônica B ou C, previamente soronegativos para HVA. Vinte e sete pacientes (10 com HVB e 17 com HVC) apresentaram hepatite aguda A nesse período. Hepatite fulminante ocorreu em 7 pacientes do grupo da hepatite C, sendo que apenas 1 indivíduo não morreu. Eles concluíram que os pacientes com hepatite C crônica têm um risco substancial de morte, associada à superinfecção pelo vírus A.

AKRIVIADIS & REDEKER (1989) descreveram 4 pacientes adultos que morreram após desenvolver HVA. Os 4, na necropsia, mostravam doença hepática crônica subjacente.

Ao contrário dessas e de outras séries de indivíduos, alguns autores não indicam diferenças no prognóstico de pacientes com hepatopatia crônica quando adquirem o vírus A, principalmente naqueles mais jovens (KEEFFE, 1985). VIOLA *et al.* (1982) e ZACHOVAL *et al.* (1983) não encontraram diferenças nos níveis de bilirrubina, transaminases e nem na evolução de pacientes portadores crônicos do vírus B, com infecção aguda por HVA. Ambos sugerem que possa haver alguma interferência viral, pois notaram diminuição nos títulos de HBsAg dos pacientes, durante a HVA. HELBLING & KAMMERLANDER(1999), na Suíça, não encontraram associação entre hepatite fulminante HVA e hepatite crônica B ou C subjacente.

Nenhuma morte ocorreu em mais de 6000 casos de HVA notificados de 1992 a 1996, através do sistema SEIEVA de notificação de hepatite viral aguda, na Itália (MELE *et al.*, 1998). Entre esses casos de HVA havia 179 indivíduos com hepatite crônica B ou C.

Desde 1996, o ACIP, Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC dos Estados Unidos, vem recomendando a imunização de todos os hepatopatas

crônicos contra HVA (AAP, 1996; MMWR, 1999). A recomendação é baseada na presunção de que se um indivíduo já apresenta uma doença crônica do fígado, uma lesão hepática adicional pode vir a ser precariamente controlada (SJÖGREN, 1998).

Atualmente, os guias de imunização claramente estabelecem que pacientes com doença crônica do fígado devem receber a vacina da HVA (AAP, 1996; MMWR, 1999; SBP, 2000; CDC, 2001). A Organização Mundial da Saúde e o CDC recomendam a imunização contra HVA nas pessoas portadoras de hepatopatia crônica, devido à taxa aumentada de fatalidades para aqueles que adquirem a infecção pelo vírus A (MMWR, 1999). A Academia Americana de Pediatria, desde 1996, indica a vacinação contra HVA em pacientes hepatopatas crônicos (AAP, 1996). A Sociedade Brasileira de Pediatria também recomenda a vacinação contra HVA em crianças e adolescentes portadores de hepatopatias crônicas (SBP, 2000).

Para que possamos indicar a vacina da HVA em hepatopatas crônicos, como em qualquer outro grupo, é necessário conhecer o desempenho da vacina nesses pacientes (BELL, 2000a).

Deve-se, também, levar em conta que, em países como o Brasil, o risco de adquirir a infecção é muito grande, pois o vírus é endêmico, e existem pessoas suscetíveis (FERREIRA *et al.*, 1996; COSTA-CLEMENS *et al.*, 2000).

Há vários estudos, principalmente em adultos, com a vacina inativada contra HVA em hepatopatas crônicos. Os estudos publicados mostram que a vacina é segura e não tem efeitos sobre a função hepatocelular: os pacientes mantêm níveis estáveis de enzimas e não foram observadas exacerbações da doença de base (BELL, 2000a).

Em nossa casuística, as crianças portadoras de doenças hepáticas crônicas relataram menos efeitos adversos do que as crianças saudáveis e nenhum paciente apresentou descompensação hepática logo após a vacinação. Dois pacientes, que pioraram muito por ocasião da segunda dose da vacina, parecem ter apresentado a evolução natural da doença, já que tiveram descompensação de sua hepatopatia após infecções e alguns meses após a primeira dose da vacina (3 e 5 meses).

Os estudos que avaliam taxas de soroconversão e títulos de anticorpos anti-HVA da vacina têm mostrado altas taxas de soroconversão da HVA, em adultos

e também em crianças com doenças crônicas do fígado (Tabela 14). Mas, em todos os estudos que incluíram grupo controle, as médias geométricas (GMT) das titulações de anticorpos são mais baixas nos hepatopatas do que nos controles saudáveis (KEEFFE *et al.*, 1998; BELL, 2000a).

Tabela 14 - Taxas de soroconversão e GMT da vacina HVA em pacientes hepatopatas crônicos e pacientes transplantados (fígado).

Autor (ano)	Grupo de Pacientes	Idade (anos)	Nº	% Positivos	GMT Final (mIU/ml)
KEEFE (1998)	Doença hepática crônica	20 - 70	220	94	467 - 749
LEE (1997)	Hepatite B	17 - 47	60	100	1309
NEBBIA (1999)	Portadores HBsAg	2 - 15	33	100	3776.8
MENDENHALL (1999)	Cirrose	?	16	100	1129
DUMOT (1999)	Doença hepática terminal e Transplante	32 - 70	24	32	35
ARSLAN (1999)	Transplante	20 - 71	28	26	?

Modificado de BELL (2000)

No presente estudo, os hepatopatas crônicos mostraram altas taxas de soroconversão após as 2 doses da vacina Havrix 720 UE. Quando consideramos a GMT, comparando com a do grupo controle, os títulos de anticorpos das nossas crianças portadoras de Cirrose também foram significativamente menores do que os dos controles.

NEBBIA *et al.* (1999) vacinaram 33 crianças (média de idade = 10,7 anos), portadoras de HBsAg. Nenhuma dessas criança tinha Cirrose, e 13 apresentavam um leve aumento das aminotransfêrases. A vacina utilizada foi Havrix 360 UE, administrada em 3 doses (0,1 e 6 meses). As taxas de soroconversão (≥ 20 mUI/ml) foram de 91% e 97%, no primeiro e no sétimo mês, respectivamente. Os GMT anti-HVA foram de 98,4 mUI/ml, 1 mês após a primeira injeção e de 3776,8 mUI/ml, após o reforço do sexto mês. Comparando-se com os níveis encontrados em nossos pacientes (107,77 e 812,40 mUI/ml), vemos que os níveis após a última dose são diferentes, provavel-

mente porque eles usaram 3 e não 2 doses da vacina, apesar de terem sido doses de 360 EU (Tabela 15).

Tabela 15 - Taxas de soroconversão e GMT da Vacina HVA em crianças e adolescentes portadores de hepatopatia crônica

Autor (ano)	Grupo de pacientes	Idade em anos (\bar{x})	n	Vacina (meses)	% soroconversão (1 m-7 m)	GMT final (mUI/ml)
NEBBIA (1999)	Portadores HBsAg 24 Hep. crônicos 0 Cirrose	2-15 (10,7)	33	Havrix 360UE (0,1 e 6)	90,9% 100%	3776,8
Este Estudo (2001)	Cirrose					
	AVBEH	1-14 (4,3)	17	Havrix	94-100%	1490,55
	Auto-imune	10-16 (12,4)	7	720UE	57-100%	506,18
	Outros	2-15 (8,4)	10	(0 e 6)	60-90%	395,44

Todos os pacientes vacinados contra HVA apresentam um pico de títulos de anticorpos após a dose de reforço, pois, provavelmente, evocam a memória imunológica quando entram de novo em contato com o vírus, nesse caso, inativado (VAN DAMME *et al.*, 1994b; CEDERNA *et al.*, 2000; VAN HERCK *et al.*, 2000).

Esses autores (NEBBIA *et al.*, 1999) reavaliaram, nesses mesmos pacientes, os títulos de anticorpos anti-HVA 6 meses após a última dose da vacina. Esses títulos haviam caído para 1318,9 mUI/ml, comparável com nossa média geométrica, 7 meses após a primeira dose da vacina (812,4 mUI/ml, variando de 479 a 1373 mUI/ml).

KEEFFE *et al.* (1998) reportaram uma cinética similar de diminuição dos níveis de anticorpos, tanto em adultos saudáveis, como em pacientes com Hepatite Crônica B e outras hepatopatias crônicas. O fato dos hepatopatas responderem com títulos mais baixos do que indivíduos saudáveis poderia afetar a cinética de diminuição dos títulos de anticorpos desses pacientes. Embora a taxa de declínio de anticorpos seja similar nos diferentes grupos, os sujeitos vacinados, que desenvolvem títulos mais altos, vão, obviamente, reter anticorpos por um período mais longo do que aqueles que têm GMT mais baixos.

Quando comparamos os resultados de KEEFFE *et al.* (1998) com os nossos, vemos que tanto as taxas de soroconversão como as GMT, que são os 2 parâmetros

geralmente usados para avaliar a capacidade imunogênica da vacina, nos meses 1 e 7, são muito semelhantes. Os nossos intervalos de confiança são um pouco maiores, provavelmente refletindo nosso menor número de pacientes (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação das taxas de soroconversão e GMT de KEEFFE *et al.* (1998) e este estudo, em hepatopatas crônicos

	KEEFE (1998)			Este estudo (2001)
	Hepatite C crônica (104)	Hepatite B crônica (46)	Outras hepatopatias (70)	Cirrose (33)
Média de idade (variação)	40,9 (23-69)	38,3 (18 - 67)	43,1 (20-70)	7 (1-16)
Sexo (M/F)	64/36	72/28	54/46	14/19
Vacina (Havrix)	1440	1440	1440	720
Soroconversão (1-7 m)	74-94	84 - 98	83 - 95	76-97
GMT 1m após 1ª (95% IC)	77 (60-98)	93 (68-127)	112 (83-95)	107,7 (65,5 - 176)
GMT 1m após 2ª (95% IC)	467 (345 - 631)	749 (519 - 1080)	562 (403 - 783)	812 (479 - 1373)

Os resultados aqui apresentados mostram que a vacina Havrix anti-HVA induziu uma resposta imune satisfatória nesse grupo de crianças com hepatopatias crônicas, de diferentes etiologias, indicado pelo fato de que 97% dos indivíduos ficaram anti-HVA positivos após o curso completo da vacinação, independente da doença subjacente.

KEEFFE *et al.* (1998) encontraram uma melhor resposta dos pacientes com Hepatite B do que a daqueles com Hepatite C ou com outras hepatopatias. Em nossos pacientes houve uma diferença relacionada aos diferentes diagnósticos: os portadores de AVBEH responderam melhor que os portadores de Cirrose Criptogênica, principalmente após a primeira dose da vacina. Se considerarmos os títulos de anticorpos anti-HVA, após o esquema completo de vacinação, os pacientes com AVBEH responderam com GMT mais altos, mas não houve diferença estatística.

Por outro lado, nosso único paciente com Cirrose por vírus B não apresentou títulos de anticorpos anti-HVA acima de 33 mUI/ml, com 2 doses da vacina. Esse

fato talvez pudesse ser explicado por fatores de interferência viral (VIOLA *et al.*, 1982; ZACHOVAL *et al.*, 1983).

LEE *et al.* (1996), quando vacinaram indivíduos suscetíveis de 9 a 18 anos de idade, com 2 doses da vacina Havrix 720 UE (0 e 6 meses) encontraram que os portadores de HBsAg respondiam mais lentamente, pois, 15 dias após a primeira dose, apenas 69% apresentavam níveis de soroconversão, comparados com 94% dos não portadores ($p < 0,01$). Eles tiveram 1 paciente, portador de HBsAg, de 13 anos de idade, que não apresentou níveis de soroconversão, 1 mês após a primeira dose da vacina. Esse paciente respondeu à dose de reforço com títulos de anticorpos mais baixos do que os de outros pacientes. Foi o único a apresentar níveis abaixo de 100 mUI/ml no mês 12. Esses autores sugerem que os portadores de HBsAg, suscetíveis ao vírus A, devem receber as 2 doses da vacina ou até uma dose mais alta para soroproteção.

TSANG & SUNG (1999) vacinaram adultos, de 18 a 60 anos, com infecção crônica pelo vírus B, sendo que 13 eram pacientes cirróticos. Eles não testaram a soroconversão no mês 7, mas, 4 semanas após a primeira dose da vacina Havrix 1440 UE, obtiveram 91% de soroconversão. Duas semanas após a primeira dose da vacina eles constataram que os pacientes cirróticos apresentaram níveis de soroconversão bem menores do que os dos portadores assintomáticos e que os dos controles normais. Na semana 24, antes da segunda dose da vacina, os pacientes que eram cirróticos apresentavam GMT mais baixos que os outros grupos.

Pacientes com hepatopatia crônica descompensada e pacientes transplantados parecem não responder tão bem à vacina da hepatite A (BELL, 2000a) (Tabela 14).

DUMOT *et al.* (1999) vacinaram, com Havrix 1440 UE, 24 pacientes adultos, 16 com doença hepática crônica terminal e 8 receptores de transplante de fígado. Todos os hepatopatas eram cirróticos, Child B ou C, e os transplantados apresentavam intervalos de 1 a 56 meses após o procedimento cirúrgico. Nenhum dos pacientes transplantados apresentou soroconversão e apenas 7 dos 14 hepatopatas tiveram níveis de anticorpos compatíveis com taxas de soroconversão, com 2 doses da vacina, administrada com 2 meses de intervalo (meses 0 e 2). Eles concluíram que a falência hepática reduz significativamente a resposta à vacina, e os receptores de um trans-

plante de fígado não respondem à vacina da HVA. Esses autores sugerem que os hepatopatas crônicos sejam vacinados precocemente, devido às baixas concentrações de anticorpos em pacientes com doença hepática descompensada ou em fase avançada.

Em nossa casuística, tivemos 2 pacientes que apresentaram uma evolução para insuficiência hepática, estando em fase terminal quando foram submetidos à segunda dose da vacina. Os títulos de anticorpos diminuíram em relação à primeira coleta, ao contrário do que aconteceu com os outros pacientes. Isso mostra que a descompensação hepática pode realmente ser um fator de redução da capacidade imunogênica da vacina. Por outro lado, não tivemos diferença na resposta de crianças cirróticas Child A e não-A (B ou C). A intensidade da cirrose, avaliada por critérios de Child-Pugh, em nossa casuística, não mostrou influência significativa na resposta à vacina.

KEEFFE *et al.* (1998) também encontraram 94% de soroconversão dos hepatopatas crônicos, indicando uma resposta imune satisfatória, independente do estado de saúde do paciente.

ARSLAN *et al.* (1999) igualmente estudaram a resposta à vacina Vaqta (Merck) de pacientes adultos transplantados de fígado. Encontraram 11% e 26% de soroconversão, 1 mês e 7 meses após a primeira dose da vacina.

Já um grupo de pesquisadores alemães (STARK *et al.*, 1999; GÜNTHER *et al.*, 2001) estudou a resposta à vacina Havrix 1440 UE, administrada nos meses 0 e 6, em receptores de transplantes renal e hepático. Encontraram taxas de soroconversão de 72 e 97%, comparadas a 100% dos controles saudáveis. Entretanto, não se pode descartar que esses pacientes fossem anti-HVA positivo antes do transplante, e os níveis tivessem diminuído muito com a imunossupressão. Quando os pacientes, que haviam apresentado taxas de soroconversão no sétimo mês após a primeira dose, foram reavaliados, 2 anos depois, viu-se que eles tinham experimentado um declínio dos níveis de anticorpos muito mais rápido que os controles. Apenas 26% dos transplantados renais e 59% dos hepáticos ainda apresentavam títulos acima de 33 mUI/ml.

Não se conhece exatamente, até o presente momento, os níveis protetores de anti-HVA após a vacinação. Se níveis mais altos de anticorpos durarão mais tempo, detectáveis e protetores, não se sabe. Em nossa casuística, 6 pacientes cirróticos e

1 com Síndrome de Down apresentaram níveis abaixo de 200 mUI/ml, após a dose de reforço da vacina. Esses pacientes cirróticos eram portadores de doença mais grave (Child B e C) ou estavam em uso de medicação imunossupressora concomitantemente. É provável que esses pacientes terão níveis indetectáveis antes dos outros, mas, se eles estarão desprotegidos da infecção por HVA, ainda não se pôde comprovar.

CHEN *et al.* (1997) estudaram a imunidade celular provocada pela vacina inativada, através do número de células B específicas circulantes, após 2 ou 3 doses e chegaram à conclusão que a redução do número de doses não afeta as células B de memória. Eles encontraram que tanto os títulos de anti-HVA como o número de células B específicas circulantes eram similares, 2 anos após 2 ou 3 doses da vacina.

O papel da imunidade celular na proteção contra Hepatite A, principalmente em imunocomprometidos, ainda não está bem esclarecido (GÜNTHER *et al.*, 2001). Está estimado que a persistência de anticorpos anti-HVA seja de aproximadamente 20 anos após a imunização com Havrix, em indivíduos saudáveis (VAN DAMME *et al.*, 1994b; SJÖGREN, 1998; LEVY *et al.*, 1998). Não se tem conhecimento de quanto tempo durariam esses anticorpos no caso de hepatopatas e de outros grupos de pacientes imunodeprimidos.

LEE (2000) estudou 60 pacientes, de 17 a 47 anos de idade, com hepatopatia crônica (56 Hepatite B e 4, C). Esses pacientes receberam a vacina Havrix 1440 UE, com 6 meses de intervalo entre as doses (meses 0 e 6). Eles foram submetidos a coletas 1 mês após cada dose e, depois, anualmente. Encontraram 93,2% de taxa de soroconversão (55 pacientes de 59), 1 mês após a primeira dose. Antes de receber a segunda dose da vacina, essa porcentagem havia diminuído para 69%. No sétimo mês, todos haviam soroconvertido e permaneceram positivos no 12 mês (LEE *et al.*, 1997). Nos meses 7 e 12 as GMT eram de 1309 e 409 mUI/ml, respectivamente. Quatro e 5 anos após a vacinação, eles permaneciam anti-HVA positivos. Aproximadamente 70% dos hepatopatas vacinados mantinham níveis acima de 100 mUI/ml, no seguimento de 5 anos.

Um de nossos pacientes cirróticos (Cirrose Criptogênica) apresentou níveis anormalmente altos de anticorpos (> 100.000 mUI/ml), nas 2 coletas pós-vacina.

Não sabemos a causa dessa elevação tão importante, mas, como esses níveis são compatíveis somente com infecção naturalmente adquirida, resolvemos excluí-lo dos cálculos de soroconversão e GMT. INNIS *et al.* (1994) também encontraram 5 crianças, entre 491, nas quais foi realizada a titulação de anticorpos, com títulos anormalmente elevados (40.000 a 300.000 mUI/ml). Esses pacientes também foram excluídos de sua análise.

Os dados aqui apresentados evidenciam uma boa resposta das crianças portadoras de Cirrose, com taxa de soroconversão de 97%, após 2 doses da vacina Havrix 720 EU. Os títulos de anticorpos, entretanto, são menores do que os dos controles saudáveis.

6.3.3 - Vacina em Grupos Especiais

Embora não tenha sido um dos objetivos de nosso estudo, achamos interessante comparar a resposta à vacina anti-HVA de nossos pacientes com grupos de pacientes imunocomprometidos e com outros grupos especiais, com risco maior para contrair HVA, relatados na literatura.

O comitê americano de prática de imunizações (ACIP), assim como a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Pediatria, recomendam a vacina da HVA para pessoas com risco aumentado de infecção e para todos os indivíduos que desejem obter imunidade (SBP, 2001; RANGEL *et al.*, 2000). Entre esses indivíduos estão grupos especiais e pacientes imunocomprometidos, nos quais ainda não é bem conhecida a resposta à vacina.

Pacientes renais crônicos

A vacina é recomendada, por exemplo, para pacientes renais crônicos, que fazem diálise. Esses pacientes, submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal por muito tempo, têm nas infecções bacterianas e virais uma das principais causas de

morte (30 a 36% das mortes) (KHAN & CATTO, 1993). Muitas vezes, essas mortes são provocadas por doenças preveníveis por vacinas (RANGEL *et al.*, 2000). Enquanto as vacinas podem ter um importante papel em atenuar o risco das infecções, a resposta imune à vacinação é, muitas vezes, limitada pelas mesmas imunodeficiências que limitam a resposta imune à doença (STEELE, 1994; RANGEL *et al.*, 2000). Isso também ocorre com os portadores de Síndrome de Down, que apresentam mais infecções do que a população geral, pela sua imunodeficiência.

Um pequeno estudo de pacientes em hemodiálise mostrou médias geométricas dos títulos de anticorpos similares as de controles saudáveis (1330 mUI/ml x 1355 mUI/ml), com pouquíssimos efeitos colaterais, após a vacina inativada da HVA (KURAMOTO *et al.*, 1994). O mesmo ocorreu com nossos pacientes trissômicos.

CAÑERO-VELASCO *et al.* (2000), da Argentina, estudaram a resposta à vacina Havrix 720 UE, em 2 doses com 6 meses de intervalo, em 16 crianças, de 2 a 9 anos de idade (\bar{x} = 5,3 anos), com insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica, com ou sem tratamento imunossupressor. Eles encontraram 81% de soroconversão 1 mês após a primeira dose, com GMT de 112 mUI/ml e, no sétimo mês, 100% e 361 mUI/ml de soroconversão e GMT, respectivamente. Efeitos adversos locais leves foram observados em 21,8% (7/32) das crianças, depois de todas doses da vacina terem sido aplicadas (Tabela 17).

Tabela 17 - Taxas de soroconversão e GMT da vacina Havrix em grupos especiais

Autor, ano (aplicação - intervalo)	Grupo de pacientes	Idade em anos (\bar{x})	N	% soroconversão (valor de corte)	GMT final (mUI/ml)
KURAMOTO, 1994 (IM)	Hemodiálise	?	?		1330
CAÑERO-VELASCO, 2000 (IM, 1-6m)	Renais crôn. Sínd. Nefrótica	2 - 9 (5,3)	16	100% (\geq 20 mUI/ml)	361

HESS, 1995 (IM, 0,1-6m)	HIV + HIV -	21 - 60 (33,2)	26 20	76,9% 100% (≥ 20 mUI/ml)	636 1687
SANTAGOSTINHO, 1994 (SC, 1 - 6 dias)	Hemofílicos HIV + HIV -	1 - 50 (17)	47 66	85% 100% (≥ 20 mUI/ml)	503 3199
ROTHSCHILD, 1995 (SC, 15 dias)	Hemofílicos	2 - 15 (7,5)		97,2% (> 50 mUI/ml)	*935
FERREIRA, 2001 (IM, 0 e 6 m)	Síndrome de Down	1 - 11 (3,96)	49	100% (33 mUI/ml)	1719,86

* dosagens feitas pelo menos 15 dias após completar as 2 doses

Os pacientes de nosso grupo número 1 (Síndrome de Down) apresentaram taxas de soroconversão (92 e 100%) e títulos de anticorpos maiores do que esses pacientes renais crônicos (GMT 164 e 1719,86). No final da imunização, os títulos alcançados pelas crianças com Síndrome de Down foram bem mais altos do que os dos pacientes renais, já que só 25% deles apresentaram níveis menores do que 852,50 mUI/ml.

Pacientes HIV positivos

Outro grupo de imunodeprimidos estudado foi o dos pacientes HIV positivos. HESS *et al.* (1995) estudaram adultos homossexuais HIV positivos e negativos, que receberam 3 doses da vacina Havrix 720 UE. As taxas de soroconversão foram mais altas nos pacientes HIV negativos do que nos positivos, tanto no mês 2 (100% x 73%), quanto no mês 7 (100% x 77%). As médias geométricas (GMT) dos títulos de anticorpos também foram mais altas nos homens HIV negativos (1687 x 636 mUI/ml, no mês 7). O declínio das células CD4+, entre os meses 0 e 7, foi similar nos grupos vacinados e não vacinados, não mostrando evidências de efeitos indesejáveis da vacina no curso da infecção HIV (Figura 5).

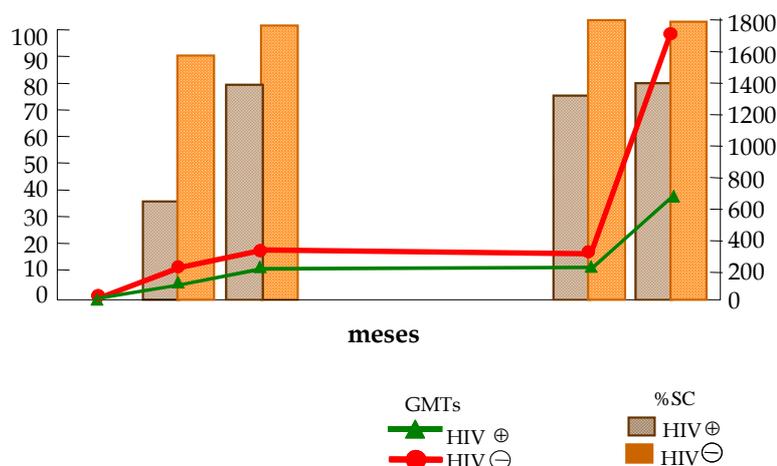


Fig. 5 - Taxas de soroconversão e GMT de pacientes HIV + e -, vacinados contra HVA (HESS *et al.*, 1995)

Pacientes hemofílicos (indivíduos que recebem fatores de coagulação)

Um terceiro grupo especial são os hemofílicos, pois eles estão expostos a concentrados de fatores de coagulação, potencialmente infecciosos. SANTAGOSTINO *et al.* (1994) estudaram a eficácia da vacina inativada Havrix 720 UE, aplicada subcutaneamente, em 113 pacientes adultos e crianças, hemofílicos HIV positivos e negativos. Considerando 20 mUI/ml como nível de soroconversão, eles encontraram uma associação entre resposta inadequada à vacina e estágio de progressão da doença HIV. Esse é um trabalho difícil de interpretar, já que 83% dos pacientes era, também, anti-HCV positivo e 5%, HBsAg positivo.

ROTHSCHILD *et al.* (1995) vacinaram crianças francesas hemofílicas, por via subcutânea, e obtiveram 97,2% de soroconversão, 15 dias após a segunda dose da vacina Havrix 720 EU.

TILZEY *et al.* (1996), que também vacinaram hemofílicos, com e sem HIV, chegaram à conclusão que esses pacientes podem receber a vacina da HVA, subcutânea, mas aqueles que são HIV positivos, assim como outros grupos de imunocomprometidos, devem ter a resposta imune checada, após completar o esquema vacinal.

ACKERMAN *et al.* (1996) sugeriram que os indivíduos deficientes de G6PD (anemia hemolítica por deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase) deveriam ser incluídos nos grupos de risco para HVA e, também, vacinados.

Usuários de drogas endovenosas

Os indivíduos usuários de drogas endovenosas compõem outro grupo de risco para HVA. Em um estudo italiano, sujeitos adictos à heroína, HCV positivos e HIV negativos, foram vacinados com Havrix 720 UE, em 2 doses. De 65 pacientes que coletaram sangue, após a primeira dose, 39 (60%) responderam à vacina, com títulos

maiores ou iguais a 20 mUI/ml, e todos os que tiveram sangue coletado soroconverteram após as 2 doses. O estudo sugere que os usuários de drogas EV sejam vacinados com 2 doses da vacina, com 6 meses de intervalo (LUGOBONI *et al.*, 2000).

Os pacientes que apresentam doenças crônicas do fígado e as crianças portadoras de Síndrome de Down também pertencem a grupos de risco da HVA, principalmente risco para complicações mais sérias da doença, já que apresentam alterações imunológicas. Esses pacientes, no presente trabalho, apresentaram uma excelente resposta à vacina Havrix 720 UE, aplicada em 2 doses, com 6 meses de intervalo. Se compararmos com os outros grupos de risco aqui apresentados, temos que os portadores de Síndrome de Down responderam melhor do que todos os outros (Tabela 17). Os hepatopatas responderam de maneira semelhante aos hemofílicos, mas melhor que os HIV positivos (Figuras 4 e 5). Se compararmos os pacientes do presente estudo com as crianças renais crônicas e as com síndrome nefrótica de CAÑERO-VELASCO *et al.* (2000), vemos que os nossos hepatopatas apresentam taxas semelhantes de soroconversão 76 x 81% e 97 x 100%, mas com GMT de títulos de anticorpos mais altos após completar o esquema de 2 doses da vacina (812,4 x 361 mUI/ml).

Em termos de efeitos adversos, nenhum grupo apresentou problemas significativos com a vacina inativada anti-HVA.

Todos esses dados mostram que a vacina para HVA parece ser imunogênica e segura também em grupos especiais, com risco de contrair HVA, e imunocomprometidos.

6.4 - Efeitos Adversos

A vacina inativada Havrix, por nós utilizada neste estudo, produzida pela SmithKline Beecham Biologicals, foi a primeira vacina contra HVA a ser liberada para comercialização, tornando-se disponível no mercado a partir de dezembro de 1991, quando foi licenciada na Suíça (ANDRÉ *et al.*, 1992). Os estudos clínicos com a vacina começaram antes disso, em dezembro de 1988, e, até dezembro de 1993, 104 estudos clínicos já haviam sido iniciados em 27 diferentes países (CLEMENS *et al.*,

1995). Esses estudos já haviam envolvido mais de 50 mil indivíduos e a administração de mais do que 120 mil doses de vacina. De lá para cá, milhares de estudos clínicos foram feitos, e milhões de doses de vacina foram aplicadas em crianças e adultos. Os resultados mostram que a vacina, além de altamente imunogênica, é segura e clinicamente bem tolerada, com poucos efeitos colaterais (CLEMENS *et al.*, 1995), como também demonstramos em nosso estudo. Geralmente, a vacina inativada da HVA apresenta o mesmo perfil de sintomas que ocorrem após a administração de placebo (ANDRÉ *et al.*, 1992; BADER, 1996;)

Existe, nos Estados Unidos, um sistema nacional de vigilância que monitoriza a segurança das vacinas, após a sua comercialização naquele país, chamado VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). Os dados do VAERS, como são derivados de um sistema passivo de vigilância, podem muitas vezes ser apenas coincidências. Em 1998, o VAERS publicou os resultados dos 2 primeiros anos após a liberação de 2 vacinas contra HVA nos EUA - Havrix e Vaqta (Merck). Essa revisão veio a confirmar a segurança da vacina contra HVA, já que muito poucos eventos adversos sérios, não esperados, ocorreram (NIU *et al.*, 1998). Nesse período foram aplicadas pelo menos 6 milhões de doses de vacina anti-HVA, incluindo mais do que 2,3 milhões de doses pediátricas (MMWR, 1999). Aproximadamente um terço de todos os eventos relatados ao VAERS envolvia o uso concomitante de outras vacinas. Treze eventos adversos ocorridos em crianças (0,6/100.000 doses de vacina distribuídas) e 85 daqueles ocorridos em adultos (1,4/100.000) foram considerados sérios. Esses incluíam síndromes neurológicas, hematológicas e autoimunes. Nenhum evento adverso sério reportado pode ser definitivamente atribuído à vacina da HVA (MMWR, 1999).

FISCH *et al.* (1996) relataram 10 a 40% de indivíduos com reações adversas à vacina, dependendo da via de administração.

Segundo CLEMENS *et al.* (1995), cerca de 50% dos adultos saudáveis, que recebem a vacina Havrix, não referem sintomas. Entre as pessoas que relatam efeitos colaterais da vacina, a grande maioria apresenta apenas dor no local da injeção, leve e transitória, que resolve espontaneamente. VAN DAMME *et al.* (1994) encontraram 53,1% dos adultos vacinados, de 18 a 30 anos, com efeitos adversos à vacina. Dor no

local da vacina, de leve intensidade, foi o sintoma mais comum, que ocorreu em 37,1% da população estudada.

Em um estudo, de eficácia da vacina, realizado por INNIS *et al.* (1994), na Tailândia, mais do que 104.000 doses da vacina Havrix foram aplicadas em crianças e adolescentes e nenhum evento adverso sério foi relacionado à vacina. Outros estudos clínicos comprovaram esse achado (ANDRÉ *et al.*, 1992).

De nossa população estudada, 63% das crianças com Síndrome de Down, 85% dos hepatopatas e 67% das crianças saudáveis não apresentaram nenhum efeito colateral, nem mesmo de leve intensidade. Não houve nenhum evento considerado sério.

No estudo da Tailândia, onde mais de 40.000 crianças e adolescentes foram vacinados, INNIS *et al.* (1994) verificaram que 17,7% apresentaram dor no local da injeção, no dia da vacinação. Nesse estudo, todos os efeitos adversos, exceto febre, diminuíram em frequência, com as doses sucessivas.

Segundo o boletim MMWR, do CDC, que traz as recomendações do ACIP, a vacina Havrix provoca dor local em 56% dos adultos e em 15% das crianças, sendo que, nos 2 grupos, essa é a queixa mais frequentemente relatada (MMWR, 1999).

Em nossa casuística, dor no local da aplicação da vacina foi o efeito colateral mais freqüente, tendo ocorrido em 14,5% das crianças, após a primeira dose e em 8%, após a segunda dose. Assim como a dor local, todos os sinais e sintomas em nossos pacientes diminuíram ou não voltaram a ocorrer após a segunda dose. Nenhum efeito adverso foi por nós considerado de grave intensidade. Quando da revisão dos diários de efeitos adversos, 3 anotações classificavam a dor local como de moderada intensidade e 2 crianças haviam recebido analgésico por esse motivo.

Os outros sinais e sintomas relatados pelas crianças deste estudo foram cefaléia (4%), mal-estar (2%), que incluía choro, irritabilidade e anorexia, nas crianças de menos de 2 anos, e fadiga (1,5%). Três crianças apresentaram febre (2%), mas em nenhuma a febre pode ser atribuída diretamente à vacina. Duas dessas crianças iniciaram infecções respiratórias e, a outra apresentou estomatite herpética, que provavelmente foi uma coincidência. Na segunda dose da vacina, esse evento (febre) não tornou a ocorrer.

Em relação aos outros sinais locais, em 4 crianças (3%), foi relatado vermelhidão no local da injeção no braço, após a primeira dose e em 2 (1,5%), após a segunda dose.

Os efeitos colaterais mais relatados, em estudos clínicos da vacina Havrix, em crianças, após a dor local, são problemas de alimentação (8%), cefaléia (4%) e induração no local da aplicação da injeção (4%).

No estudo de INNIS *et al.* (1994), nenhuma criança apresentou urticária ou anafilaxia. Em nossa casuística tampouco houve alguma reação imediata à vacina.

Um outro aspecto a ser apontado é a diminuição dos efeitos adversos com as doses sucessivas da vacina, demonstrando que não há sensibilização à primeira dose (FISCH *et al.*, 1996). Os efeitos colaterais diminuíram na segunda dose em todos os 3 grupos do estudo atual.

Como a vacina da HVA é inativada, nenhuma precaução especial necessita ser tomada quando da vacinação de indivíduos imunocomprometidos (MMWR, 1999).

A taxa de declínio nas células CD4 positivas, entre os meses 0 e 7, não foi maior nos homens vacinados contra HVA do que nos não vacinados, quando se estudou 2 grupos de homossexuais, HIV positivos e negativos (HESSS *et al.*, 1995). Isso mostra que a vacina inativada não acelera a progressão da doença e pode ser administrada, com segurança, em indivíduos HIV positivos.

Outro trabalho, com pacientes hemofílicos HIV positivos e negativos, mostrou que a frequência dos efeitos colaterais à vacina HVA foi similar nos 2 grupos (SANTAGOSTINO *et al.*, 1994) A vacina foi bem tolerada, sem efeitos adversos sérios. Sintomas leves, principalmente de dor e sensibilidade aumentada, no local da injeção, foram reportados após 12% das doses (40/332).

Em relação aos hepatopatas, vários autores (DUMOT *et al.*, 1999; TSANG & SUNG, 1999; LEE, 2000) mostram que eles toleram muito bem a vacina contra HVA, não apresentando efeitos adversos graves e nem mesmo alterações de transaminases. NEBBIA *et al.* (1999) vacinaram 33 crianças e adolescentes, portadores crônicos do vírus B. Somente ocorreram reações adversas leves e de curta duração em 7 crianças. Não houve mudança significativa nos níveis de transaminases.

KEEFFE *et al.* (1998) vacinaram 3 grupos de hepatopatas crônicos, adultos, com a vacina Havrix 1440 UE. Os efeitos colaterais locais foram os mais comuns, ocorrendo em 37,5% dos pacientes. Também não houve alteração significativa nos níveis de alaninoaminotransférase, em nenhum momento do estudo. Tampouco houve diferenças nos níveis séricos de albumina, bilirrubina e tempo de protrombina pré e pós vacina.

Nossos pacientes, hepatopatas crônicos, apresentaram muito poucos efeitos adversos, tendo ocorrido apenas dor no local da injeção. Quando os pacientes eram questionados sobre sintomas gerais, eles apresentavam sintomas como fadiga, anorexia e mal-estar, mas relatavam não haver modificado com a administração da vacina. KEEFFE *et al.* (1998) relataram que o mesmo fato ocorreu com seus pacientes.

Em um outro estudo, realizado com hepatopatas com doença descompensada ou receptores de transplante de fígado, a vacina foi bem tolerada, com mínimas reações relatadas. Nesse estudo, não foi encontrada relação entre o número de sintomas referidos e os títulos de anticorpos pós-vacina (DUMOT *et al.*, 1999).

As crianças com Síndrome de Down, no presente estudo, não apresentaram mais reações adversas do que as crianças saudáveis. Não conhecemos outro estudo de vacina da HVA nesse grupo de crianças para comparação de dados.

6.5 - Considerações Finais

A incidência de HVA parece haver declinado em alguns países da América Latina nos últimos anos (TAPIA-CONYER *et al.*, 1999; COSTA-CLEMENS *et al.*, 2000). Isso ocorreu como resultado das melhorias nas condições sanitárias e socioeconômicas das populações. Altas taxas da doença e ocasionais epidemias, entretanto, seguem ocorrendo, indicando que a HVA permanece sendo um problema maior de Saúde Pública.

A existência de uma vacina contra HVA viabiliza a oportunidade de diminuir substancialmente a incidência da doença, de eliminar a transmissão do vírus e de eventualmente erradicar a infecção (BELL *et al.*, 1998; MMWR, 1999). Essa redução na incidência da doença será conseguida através de altos níveis de imunidade em pessoas infectantes e que servem como reservatório do vírus. Produzindo essa população altamente imunizada, diminuiremos a incidência da HVA e, presumivelmente, a circulação do vírus, através da eliminação de sua excreção fecal. As crianças devem ser o foco principal das estratégias de imunização, pelo seu papel crítico na transmissão do vírus (MMWR, 1999).

Os métodos de controle epidemiológico vão permitir: eliminar a fonte do vírus ou a exposição de pessoas suscetíveis, interromper a transmissão e proteger os indivíduos suscetíveis das conseqüências da exposição, mesmo quando a maneira ou a fonte da transmissão não possa ser identificada ou controlada. Claramente, a vacina da HVA permite a prevenção da infecção nas populações saudáveis, através do terceiro método de controle. Se os conceitos de prevenção primária (evitar a doença em indivíduos saudáveis) podem ser extrapolados para métodos de prevenção secundária (deter doença em indivíduo já doente) é questionável e necessita ser cuidadosamente considerado (SJÖGREN, 1998).

A única maneira realmente eficaz de diminuir a incidência da doença e até de erradicar a infecção seria a vacinação em massa das crianças. Muitas barreiras ainda existem para que essa medida possa ser adotada, entre elas: o crescente número de vacinas na infância, outras prioridades de saúde pública, custo da vacina e falta de estudos de custo-benefício dessa estratégia. O uso de vacinas combinadas e dados que indicam que a vacina inativada da HVA não sofre interferência pelo uso simultâneo de outras vacinas são fatos que minimizam alguns desses problemas (KOFF, 1999). A falta de conhecimento em relação à resposta à vacina por parte de grupos especiais é outro obstáculo ao estabelecimento da vacinação em massa. Até que isso seja estabelecido, a estratégia aplicada será a de prevenir e de controlar a HVA em grupos de risco, englobam: indivíduos com risco aumentado de contrair a infecção ou de sofrer suas conseqüências (hepatopatas crônicos), crianças que vivem em comunidades com altas taxas de HVA (crianças portadoras de Síndrome de Down) e crian-

ças e adultos jovens que vivem em comunidades com taxas intermediárias de endemicidade (nossas crianças em geral, incluindo as com Síndrome de Down e as com hepatopatias crônicas).

Sabe-se que a vacina da Hepatite B provoca diferentes taxas de soroconversão em pacientes com doenças crônicas, como os hemodialisados, quando comparados com sujeitos normais (50% x 96%) (SJÖGREN, 1998) ou respondem de maneira não satisfatória quando estão em lista de espera para transplante de fígado. GOMES *et al.* (2001) mostraram que os pacientes com hepatopatia crônica, pelo vírus C, não apresentaram resposta imunogênica adequada à vacina da HVB. Esses autores sugeriram a necessidade de outros esquemas de vacinação contra HVB nos hepatopatas crônicos.

A vacina da HVA, comercialmente disponível em nosso meio, possui um perfil de eficácia e de segurança muito bom em pessoas saudáveis, mas isso ainda não é bem conhecido em imunocomprometidos, principalmente na faixa etária pediátrica. O fato de a vacina ser segura e eficaz em crianças e adultos saudáveis não quer dizer que também o seja em crianças portadoras de Síndrome de Down e de hepatopatias crônicas. Alguns trabalhos têm sugerido problemas potenciais, quando se procede à imunização da pacientes com doenças virais crônicas (O'BRIEN *et al.*, 1995; SJOGREN, 1998).

Nosso trabalho demonstra uma resposta muito boa das crianças portadoras de Síndrome de Down e das portadoras de Cirrose à vacina inativada da HVA. Apesar de responderem com mais baixos títulos de anticorpos, os pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas apresentam altas taxas de soroconversão.

A vacinação de indivíduos pertencentes a grupos de risco terá, certamente, um efeito muito pequeno sobre as taxas de incidência da doença em nosso país, pois a maioria dos casos não ocorre nessas pessoas. Entretanto indivíduos vacinados estarão, certamente, protegidos da doença, já que a vacina é altamente imunogênica. Isso inclui os grupos de crianças imunocomprometidas, que respondem bem à vacina da HVA.

Uma redução substancial na incidência da HVA só pode ser esperada quando a vacina for incluída no calendário normal de imunizações das crianças.

Quando isso ocorrer, as crianças imunocomprometidas, portadoras de Síndrome de Down ou de Cirrose poderão receber o mesmo esquema de vacinação das crianças normais.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitem concluir que:

- As crianças e adolescentes com Síndrome de Down e com Cirrose responderam satisfatoriamente à vacina inativada (Havrix) contra HVA, com taxas de soroconversão de 100% e 97%, respectivamente.
- As crianças com Síndrome de Down apresentaram títulos de anticorpos anti-HVA pós-vacina que não foram diferentes do grupo controle.
- Os pacientes portadores de Cirrose apresentaram títulos de anticorpos anti-HVA pós-vacina significativamente mais baixos que os controles saudáveis.
- O teste anti-HVA (HAVAB), convencional, quando comparado ao teste quantitativo (*Enzygnost*), de titulação de anticorpos, mostrou 16% de resultados falsos negativos, quando os títulos de anticorpos eram mais baixos, ou seja, após 1 única dose da vacina. Quando os títulos de anticorpos foram mais altos, após 2 doses da vacina, o teste convencional (HAVAB) apresentou resultados semelhantes ao teste quantitativo de titulação de anticorpos anti-HVA.
- Não houve relação entre a resposta à vacina e a gravidade da doença, avaliada pelos critérios de Child-Pugh, nos pacientes cirróticos.
- Os pacientes portadores de Cirrose Criptogênica responderam com taxas de soroconversão significativamente mais baixas do que aqueles com Cirrose Biliar pós-AVBEH, na primeira coleta pós vacina. No término do estudo, essa diferença não foi significativa em relação as taxas de soroconversão e nem em relação aos títulos de anticorpos.
- Não houve relação entre idade e resposta à vacina nas crianças com Síndrome de Down.
- Não houve relação entre gravidade da doença e efeitos adversos da vacina, no grupo dos pacientes cirróticos.

- Não houve relação entre idade e efeitos adversos da vacina no grupo das crianças portadoras de Síndrome de Down.
- Por fim, os resultados deste estudo mostraram que a vacina inativada Havrix, contra Hepatite A, é altamente imunogênica e segura também em pacientes pediátricos imunocomprometidos como os portadores de Cirrose e de Síndrome de Down.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARHAUG, P. Field evaluation of hepatitis A vaccine in a Norwegian contingent to the United Nations Interim Force in Lebanon. **Vaccine**, v. 10, suppl. 1, p. 1-58, 1992.
- ABUZWAIDA, A.R.N. *et al.* Seroepidemiology of hepatitis A and B in two urban communities of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 29, n. 4, p. 219-223, 1987.
- ACKERMAN, Z.; ABLIN, J.; SHOUVAL, D. Active immunization against hepatitis A is now warranted in glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient subjects. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 91, n. 2, p. 413, 1996.
- AKRIVIADIS, E.A.; REDEKER, A.G. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 110, n. 10, p. 838-839, 1989.
- ALTER, M.J.; MAST, E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v. 23, n. 3, p. 437-455, 1994.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A infection: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. **Pediatrics**, v. 98, n. 6, p. 1207-1215, 1996.
- ANDRÉ, F.E. Approaches to a vaccine against hepatitis A: development and manufacture of an inactivated vaccine. **J. Infect. Dis.**, v. 171, suppl. 1, p. 33-39, 1995.
- ANDRÉ, F.E. *et al.* Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. **Vaccine**, v.10, suppl. 1, p. S160-S168, 1992.
- ARSLAN, M. *et al.* Safety and efficacy of hepatitis A (HAV) vaccination in liver transplantation (OLT) recipients. **Hepatology**, v. 30, p. 240A, 1999.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação - referências - elaboração. Rio de Janeiro, 2000.

AVANZINI M.A. *et al.* Humoral immunodeficiencies in Down's Syndrome: serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v. 7, p. 231- 233, 1990.

_____. IgG subclass deficiency in patients with Down's Syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response. **Scand. J. Immunol.**, v. 28, n. 4, p. 465-470, 1988.

BADER, T.F. Hepatitis A vaccine. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 91, n. 2, p. 217-222, 1996.

BELL, B.P. Hepatitis A and hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. **Acta Gastroenterol. Belg.**, v. 63, n. 4, p. 359-363, 2000a.

_____. Hepatitis A vaccine. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 19, n. 12, p. 1187-1188, 2000b.

BELL, B.P. *et al.* The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-implications for vaccination strategies. **J. Infect. Dis.**, v. 178, n. 6, p. 1579-1584, 1998.

BERGE, J.J. *et al.* The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. **Hepatology**, v. 31, n. 2, p. 469-473, 2000.

BINN, L.N. *et al.* Laboratory tests and reference reagents employed in studies of inactivated hepatitis A vaccine. **Vaccine**, v.10, suppl.1, p. S102-S105, 1992.

_____. Preparation of a prototype inactivated hepatitis A virus vaccine from infected cell cultures. **J. Infect. Dis.**, v. 153, n. 4, p. 749-756, 1986.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 1996. Sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 out. 1996. p. 21082-21085.

BRIEM, H.; SAFARY, A. Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. **J. Med. Virol.**, v. 44, n. 4, p. 443-445, 1994.

CAÑERO-VELASCO, M.C. *et al.* Safety and immunogenicity after hepatitis A vaccination in pediatric chronic renal disease patients. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 31, suppl. 2, p. S54, 2000.

CEDERNA, J.B.; KLIZMAN, D.; STAPLETON, J.T. Hepatitis A virus-specific humoral and cellular immune responses following immunization with a formalin-inactivated hepatitis A vaccine. **Vaccine**, v. 18, n. 9/10, p. 892-898, 2000.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommended Childhood Immunization Schedule – United States, 2001. **JAMA**, v. 285, n. 7, p. 875-876, 2001.
- CHALASANI, N.; GITLIN, N. Acute hepatitis A: what's new with it? **Am. J. Gastroentrol.**, v. 93, n. 11, p. 2305-2306, 1998.
- CHEN, X.O. *et al.* B cell memory after hepatitis A vaccination using 2 or 3 doses. **Hepatology**, v. 26, n. 4, p. 432A, 1997.
- CIOCCA, M. *et al.* Acute liver failure in children: prospective study. **Hepatology**, v. 28, n. 4, p. 1369, 1998.
- CLEMENS, R. *et al.* Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. **J. Infect. Dis.**, v. 171, suppl. 1, p. 544-549, 1995.
- COHEN, J.I. Hepatitis A virus: insights from molecular biology. **Hepatology**, v. 9, n. 6, p. 889-895, 1989.
- COHEN, J.I.; FEINSTONE, S.; PURCELL, R.H. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. **J. Infect. Dis.**, v. 160, n. 5, p. 887-895, 1989.
- CONCEIÇÃO, O.J.G.; FOCACCIA, R. Hepatite A. In: Focaccia R. (Org.). **Hepatitis Virais**. São Paulo: Atheneo, 1997. p. 23-26.
- COOKSLEY, W.G.E. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? **J. Viral Hepat.**, v. 7, suppl. 1, p. 1-3, 2000.
- COSSARIZZA, A. *et al.* Precocious aging of the immune system in Down's Syndrome: alterations of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v. 7, p. 213-218, 1990.
- COSTA CLEMENS, S.A. *et al.* Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em 4 centros no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, n. 1, p. 1-10, 2000.
- COSTA-MATTIOLI, M. *et al.* Genetic variability of hepatitis A virus in South America reveals heterogeneity and co-circulation during epidemic outbreaks. **J. Gen. Virol.** v. 82, n. 11, p. 2647-2652, 2001.
- COULEPIS, A.G. *et al.* Biophysical and biochemical characterization of hepatitis A virus. **Intervirology**, v. 18, n. 3, p. 107-127, 1982.
- CRAIG, A.S. *et al.* Use of hepatitis A vaccine to control a community-wide outbreak. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, n. 3, p. 531-535, 1998.

- CROMEANS, T.; SOBSEY, M.D.; FIELDS, H.A. Development of a plaque assay for a cytopathic, rapidly replicating isolate of hepatitis A virus. **J. Med. Virol.**, v. 22, n. 1, p. 45-56, 1987.
- DAGAN, R. *et al.* Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 19, n. 11, p. 1045-1052, 2000.
- DALTON, C.B. *et al.* The cost of a food-borne outbreak of hepatitis A in Denver, Colo. **Arch. Intern. Med.**, v.156, n. 9, p. 1013-1016, 1996.
- DAS, A. An economic analysis of different strategies of immunization against Hepatitis A Virus in developed countries. **Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 548-552, 1999.
- DATTA, D. *et al.* Association between deaths due to hepatitis A and chronic liver disease: United States, 1981 - 1997. **Antiviral Ther.**, v. 5, suppl 1, p. 79, 2000.
- DEBRAY, D. *et al.* Liver failure in children with hepatitis A. **Hepatology**, v. 26, n. 4, p. 1018-1022, 1997.
- DIAGO, M. *et al.* Prevalence of anti-hepatitis A in patients with chronic liver disease. **Gastroenterol. Hepatol.**, v.21, n. 7, p. 324-326, 1998.
- DUMOT, J.A. *et al.* Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 94, n. 6, p. 1601-1604, 1999.
- EMERSON, S.N. *et al.* A simian strain of hepatitis A virus, AGM-27, functions as an attenuated vaccine for chimpanzees. **J. Infect. Dis.**, v. 173, n. 3, p. 592-597, 1996.
- ENG, R.S.M.; POMERANTZ, R.J.; FRIEDMAN, L.S. Hepatitis A vaccines: past, present and future. **Gastroenterology**, v. 105, n. 3, p. 943-946, 1993.
- FEINSTONE, S.M. Hepatitis A. **Prog. Liver Dis.**, v. 8, p. 299-310, 1986.
- FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R.H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. **Science**, v. 182, n. 116, p. 1026-1028, 1973.
- FERREIRA C.T. *et al.* Soroepidemiologia da Hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. **GED**, v.15, n. 3, p. 85-90, 1996.
- FISCH, A. *et al.* Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine: a clinical trial with comparison of administration route. **Vaccine**, v.14, n. 12, p. 1132-1136, 1996.

FLEHMIG, B.; PFISTERER, M.; HEINRICY, U. Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative volunteers. **Lancet**, v. 1, n. 8646, p. 1039-1041, 1989.

FUJIWARA, K. *et al.* Analysis of full-length Hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. **J. Hepatol.**, v. 35, n. 1, p. 112-119, 2001.

_____. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute Hepatitis A. **Hepatology**, v. 26, n. 6, p. 1634-1639, 1997.

_____. PCR-SSCP analysis of 5'-nontranslated region of Hepatitis A viral RNA: comparison with clinicopathological features of Hepatitis A. **Dig. Dis. Sci.**, v. 45, n. 12, p. 2422-2427, 2000.

FUJIYAMA, S. *et al.* Current seroepidemiological status of hepatitis A with comparison of antibodies titers after infection and vaccination. **J. Hepatol.**, v. 21, n. 4, p. 641-645, 1994.

_____. Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. **Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 983-988, 1992.

GARDNER, P. Prevention of hepatitis A. **Am. J. Med.**, v. 105, n. 5, p. 452-453, 1998.

GINSBERG, G.M. *et al.* Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. **J. Hepatol.**, v. 34, n. 1, p. 92-99, 2001.

GOMES, E.B. *et al.* Vacinação anti-hepatite B em pacientes com hepatopatia crônica pelo vírus da Hepatite C. **GED**, v. 20, supl., p. 29-30, 2001.

GORDON, M.C.; SINHA, S.K.; CARLSON, S.D. Antibody responses to influenza vaccine in patients with Down syndrome. **Am. J. Ment. Defic.**, v. 75, n. 4, p. 391-399, 1971.

GÜNTHER, M. *et al.* Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 71, n. 3, p. 477-490, 2001.

GUST, I.D. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. **Vaccine**, v.10, suppl.1, p. S56-S58, 1992.

GUST, I.D.; FEINSTONE, S.M. Hepatitis A. **Prog. Liver Dis.**, v. 9, p. 371-378, 1990.

HADLER, S.C. *et al.* Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. **N. Engl. J. Med.**, v. 302, n. 22, p. 1222-1227, 1980.

- HAWKES, R.A.; BOUGHTON, C.R.; SCHROETER, D.R. The antibody response of institutionalized Down's Syndrome patients to seven microbial antigens. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 31, n. 2, p. 298-304, 1978.
- HELBLING, B.; RENNER, E.L.; KAMMERLANDER, R. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C. **Ann. Intern. Med.**, v. 131, n. 4, p. 314, 1999.
- HESS, G. *et al.* Analysis of immunoassays to detect antibodies to hepatitis A virus (anti-HAV) and Anti-HAV immunoglobulin M. **J. Virol. Methods**, v. 51, n. 2/3, p. 221-228, 1995.
- _____. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. **J. Med. Virol.**, v. 46, n. 1, p. 40-42, 1995.
- HIBBERD, P.L.; RUBIN, R.H. Immunizations strategies for the immunocompromised host: the need for immunoadjuvants. **Ann. Intern. Med.**, v. 110, n. 2, p. 955-956, 1989.
- HILLEMANN, M.R. Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse of history. **J. Hepatol.**, v. 18, suppl. 2, p. S5-S10, 1993.
- HORNG, Y.C. *et al.* Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 12, n. 5, p. 359-362, 1993.
- INNIS, B.L. *et al.* Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. **JAMA**, v. 271, n.17, p. 1328-1334, 1994.
- JOHNSON, P.J.; McFARLANE I.G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. **Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 998-1005, 1993.
- KEEFFE, E.B. Is Hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? **Am. J. Gastroenterol.**, v. 90, n. 2, p. 201-205, 1995.
- KEEFFE, E.B. *et al.* Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. **Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 881-886, 1998.
- KEMMER, N.M.; MISKOVSKY, E.P. Hepatitis A. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 14, n. 3, p. 605-615, 2000.
- KHAN, I.H.; CATTO, G.R. Long-term complications of dialysis infection. **Kidney Int. Suppl.**, v. 41, p. S143-S148, 1993.
- KOÇAK, N. *et al.* Prevalence of hepatitis A antibodies in children with chronic liver disease and other gastrointestinal diseases. **Eur. J. Pediatr.**, v. 158, n. 10, p. 869, 1999.
- KOFF, R.S. Hepatitis A. **Lancet**, v. 351, n. 9116, p. 1643-1649, 1998.

- _____. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 8, p. 644-645, 1999.
- KURAMOTO, I. *et al.* Immune response after hepatitis A vaccination in haemodialysis patients: comparison with hepatitis B vaccination. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 9, n. 3, p. 228-231, 1994.
- LEE, S.D. Hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease in Taiwan. **J. Viral Hepat.**, v. 7, suppl. 1, p. 19-21, 2000.
- LEE, S.D. *et al.* Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. **Gastroenterology**, v. 104, n. 4, p. 1129-1132, 1993.
- _____. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. **J. Med. Virol.**, v. 52, n. 2, p. 215-218, 1997.
- _____. Single dose inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 91, n. 7, p. 1360-1362, 1996.
- LEHMANN, N.I.; SHARMA, D.L.B.; GUST, I.D. Prevalence in antibody to the hepatitis A virus in a large institution for the mentally retarded. **J. Med. Virol.**, v. 2, n. 4, p. 335-339, 1978.
- LEMON, S.M. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. **J. Hepatol.**, v. 18, suppl. 2, p. S15-S19, 1993.
- _____. Inactivated hepatitis A virus vaccines. **Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 1194-1197, 1992.
- _____. Type A viral hepatitis: new developments in an old disease. **N. Eng. J. Med.**, v. 313, n. 17, p. 1059-1067, 1985.
- LEMON, S.M.; BINN, L.M. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. **J. Infect. Dis.**, v. 148, n. 6, p. 1033-1039, 1983.
- LEMON, S.M.; JANSEN, R.W.; BROWN, E.A. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. **Vaccine**, v. 10, suppl. 1, p. S40-S44, 1992.
- LEMON, S.M.; SHAPIRO, C.N. The value of immunization against hepatitis A. **Infect. Agents Dis.**, v. 3, n. 1, p. 38-49, 1994.
- LEMON, S.M.; THOMAS, D.L. Vaccines to prevent viral hepatitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, n. 3, p. 196-204, 1997.

LEVY, M.J.; HERRERA, J.L.; DIPALMA, J.A. Immune globulin and vaccine therapy to prevent hepatitis A infection. **Am. J. Med.**, v. 105, n. 5, p. 416-423, 1998.

LOCKITCH, G. *et al.* Age-related changes in humoral and cell-mediated Immunity in Down Syndrome children living at home. **Pediatr. Res.**, v. 22, n. 5, p. 536-540, 1987.

LOPÉZ, E.L. *et al.* Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 1, p. 48-52, 2001.

LUGOBONI, F. *et al.* Hepatitis A virus vaccination among injecting drug users: do we have to change the vaccination schedule? **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, n. 3, p. 846-847, 2000.

MADDEN, D.L. *et al.* Hepatitis and Down's Syndrome. **Am. J. Ment. Defic.**, v. 80, n. 4, p. 401-406, 1976.

MALAY, S.; TIZER, K.; LUTWICK, L.I. Current update of pediatric hepatitis vaccine use. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 47, n. 2, p. 395-406, 2000.

MARGOLIS, H.S.; ALTER, M.J. Will hepatitis A become a vaccine-preventable disease? **Ann. Intern. Med.**, v. 122, n. 6, p. 464-465, 1995.

MATHIESEN, L.R.; MOLLER, A.M.; PURCELL, R.H. Hepatitis A virus in the liver and intestine of marmosets after oral inoculation. **Infect. Immun.**, v. 28, n. 1, p. 45-48, 1980.

MCMAHON, B.J. *et al.* A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 150, n. 7, p.733-739, 1996.

_____. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children, and native and non-native adults. **J. Infect. Dis.**, v. 171, n. 3, p. 676-679, 1995.

MELE, A.; TOSTI, M.E.; STROFFOLINI, T. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 24, p. 1771-1773, 1998.

MMWR. Prevention of hepatitis A through active and passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 45, RR-15, p. 1-31, 1996.

- _____. Prevention of hepatitis A through active and passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 48, RR-12, p. 1-37, 1999.
- MOREIRA-SILVA, S.F. *et al.* Hepatite fulminante em crianças em Vitória, ES: observação em hospital pediátrico no período 1992-1997. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, supl.1, p. 87, 1998.
- NEBBIA, G. *et al.* Hepatitis A vaccination in chronic carriers of hepatitis B virus. **J. Pediatr.**, v. 134, n. 6, p. 784-785, 1999.
- NESPOLI, L. *et al.* Immunological features of Down's Syndrome: a review. **J. Intellect Disabil. Res.**, v. 37, n. 6, p. 543-551, 1993.
- NIU, M.T. *et al.* Two year review of hepatitis A vaccine safety: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, n. 6, p. 1475-1476, 1998.
- OBA, I.T. *et al.* Detections of hepatitis A antibodies by ELISA using saliva as clinical samples. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 42, n. 4, p. 197-200, 2000.
- O'BRIEN, W. *et al.* Human immunodeficiency virus type-1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. **Blood**, v. 86, n. 3, p.1082-1089, 1995.
- PANNUTI, C.S. *et al.* Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 27, n. 3, p. 162-164, 1985.
- PING, L.H.; LEMON, S.M. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. **J. Virol.**, v. 66, n. 4, p. 2208-2216, 1992.
- PINHO, J.R.R. *et al.* Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo state, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 40, n. 2, p. 105-106, 1998.
- PRÍKAZSKÝ, V. *et al.* Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. **J. Med. Virol.**, v. 44, n. 4, p. 457-459, 1994.

PROVOST, P.J.; HILLEMANN, M.R. An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 159, n. 2, p. 201-203, 1978.

_____. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 160, n. 2, p. 213-221, 1979.

PROVOST, P.J. *et al.* An inactivated hepatitis A vaccine of cell culture origin. **J. Med. Virol.**, v. 19, n. 1, p. 23-31, 1986.

PUGH, N.H. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding varices. **Br. J. Surg.**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

PURCELL, R.H. *et al.* Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. **Vaccine**, v. 10, suppl. 1, p. S148-S151, 1992.

QUEIROZ, D.A.O. *et al.* Risk factors and prevalence of antibodies against HAV in children from day-care centers in Goiania, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 37, n. 5, p. 427-433, 1995.

RANGEL, M.C. *et al.* Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. **Semin. Dialysis**, v. 13, n. 2, p. 101-107, 2000.

RENNER, F. *et al.* Hepatitis A and B in non-institutionalized mentally retarded patients. **Hepatogastroenterology**, v. 32, n. 4, p. 175-177, 1985.

RICHTMANN, R. *et al.* Immunogenicity and efficacy of a killed hepatitis A vaccine in day care center children. **J. Med. Virol.**, v. 48, n. 2, p. 147-150, 1996.

ROBERTSON, B. *et al.* Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. **J. Gen. Virol.**, v. 73, n. 6, p.1365-1377, 1992.

ROSENBLUM, L.S. *et al.* Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. **J. Infect. Dis.**, v. 164, n. 3, p. 476-482, 1991.

ROTHSCHILD, C. *et al.* Vaccination against hepatitis A virus in French hemophilic children. **Vox Sang**, v. 69, n. 1, p. 80-81, 1995.

RUA ARMESTO, M.J. *et al.* Predisposition of Down Syndrome to chronic infection with the hepatitis B virus. **An. Esp. Pediatr.**, v. 38, n. 6, p. 529-531, 1993.

SAAB, S.; MARTIN, P.; YEE, H. A simple cost-decision analysis model comparing two strategies for hepatitis A vaccination. **Am. J. Med.**, v. 109, n. 3, p. 241-244, 2000.

- SALK, D.; VAN WEZEL A.L.; SALK, J. Induction of long-term immunity to paralytic poliomyelitis by use of no infectious vaccine. **Lancet**, v.2, n. 8415, p. 1317-1321, 1984.
- SANDMAN, L.; DAVIDSON, M.; KRUGMAN, S. Inactivated hepatitis A vaccine: a safety and a immunogenicity study in health professionals. **J. Infet. Dis.**, v. 171, suppl. 1, p. S50-S52, 1995.
- SANTAGOSTINO, E. *et al.* Patterns of immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative hemophilic patients. **Thromb. Haemost.**, v. 72, n. 4, p. 508-510, 1994.
- SCHWARZ, K.B.; BALISTRERI, W. Viral hepatitis. In: AMERICAN LIVER FOUNDATION. Pediatric liver research Agenda 2000: a blueprint for the future research goals and strategies to treat prevent and conquer childhood liver diseases. New York, 2000. p. 56-63, 2000.
- SHAPIRO, C.N.; MARGOLIS, H.S. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. **J. Hepatol.**, v. 18, suppl. 2, p. S11-S14, 1993.
- SHOUVAL, D. *et al.* Safety, tolerability and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of single and booster injections and comparison to administration of immune globulin. **J. Hepatol.**, v. 18, suppl. 2, p.S32-S37, 1993.
- SIEGL, G. *et al.* The physicochemical properties of infectious hepatitis A virions. **J. Gen. Virol.**, v. 57, n. 2, p. 331-341, 1981.
- SILVEIRA, T.R.; GENRO, S.K.; VIEIRA, S.M.G. Mucoviscidose. In: GAYOTTO, L.C.C.; ALVES V.A.F. (Orgs.). Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 353-364.
- SJÖGREN, M.H. Prevention of acute liver disease in patients with chronic liver disease. **Hepatology**, v. 27, n. 3, p.887-888, 1998.
- _____. The success of hepatitis A vaccine. **Gastroenterology**, v. 104, n. 4, p. 1214-1216, 1993.
- SJÖGREN, M.H. *et al.* Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, n. 2, p. 221-226, 1987.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Indicações - Guia de Adolescência:** orientação para profissionais da área médica. Rio de Janeiro, 2000. 60 p.

_____. **Indicações de Vacinas.** Disponível em: <<http://www.sbp.com.br>>. Acesso em: 01 dez. 2001.

SPINA, C.A. *et al.* Altered cellular immune functions in patients with Down's Syndrome. **Am. J. Dis. Child.**, v. 135, n. 3, p. 251-255, 1981.

STAES, C.J. *et al.* Sources of infection among persons with acute hepatitis A and on identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. **Pediatrics**, v. 106, n. 4, p. 54-60, 2000.

STAPLETON, J.T. Host immune response to hepatitis A virus. **J. Infect. Dis.**, v. 171, suppl. 1, p. S9-S14, 1995.

STAPLETON, J.T.; JANSEN, R.; LEMON, S.M. Neutralizing antibody to hepatitis A virus in immune serum globulin and in the sera of human recipients of immune serum globulin. **Gastroenterology**, v. 89, n. 3, p. 637-642, 1985.

STARK, K. *et al.* Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. **J. Infect. Dis.**, v. 180, n. 6, p. 2014-2017, 1999.

STRUCHINER, C.J. *et al.* Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. Epidemiol.**, v. 28, n. 4, p. 776-781, 1999.

STEELE, R.W. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. **Pediatr. Nephrol.**, v. 8, n. 1, p. 7-10, 1994.

SZMUNESS, W. *et al.* Antibody to hepatitis A antigen in institutionalized mentally retarded patients. **JAMA**, v. 237, n. 16, p. 1702-1705, 1977.

TAPIA-CONYER, R. *et al.* Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 61, n. 5, p. 825-829, 1999.

TASSOPOULOS, N.C. *et al.* Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. **J. Infect. Dis.**, v. 154, n. 2, p. 231-237, 1986.

TICEHURST, J.R.; RACANIELLO V.R.; BAROUDY, B.M. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 80, n. 19, p. 5885-5889, 1983.

TILZEY, A.J. *et al.* Hepatitis A vaccine responses in HIV-positive persons with haemophilia. **Vaccine**, v. 14, n. 11, p. 1039-1041, 1996.

TROISI, C.L.; HEIBERG, D.A.; HOLLINGER, B. Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's Syndrome: a basis for immunization guidelines. **JAMA**, v. 254, n. 22, p. 3196-3199, 1985.

TSANG, S.W.C.; SUNG, J.J.Y. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 13, n. 11, p. 1445-1449, 1999.

UGAZIO, A.G. *et al.* Immunodeficiency in Down's syndrome: relationship between presence of human thyroglobulin antibodies and HBsAg carrier status. **Eur. J. Pediatr.**, v. 126, n. 3, p. 139-146, 1977.

_____. Immunology of Down Syndrome: a review. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v. 7, p. 204-212, 1990.

VALLBRACHT, A. *et al.* Cell-mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infection. **Hepatology**, v. 6, n. 6, p. 1308-1314, 1986.

_____. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. **J. Infect. Dis.**, v. 160, n. 2, p. 209-217, 1989.

VAN DAMME, P. *et al.* Inactivated hepatitis A vaccine: reatogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. **J. Med. Virol.**, v.44, n. 4, p. 446-451, 1994a.

_____. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. **J. Med. Virol.**, v. 44, n. 4, p. 435-441, 1994b.

VAN HERCK, K. *et al.* Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccine. **J. Med. Virol.**, v. 60, n. 1, p. 1-7, 2000.

VENTO, S. *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 5, p. 286-290, 1998.

VILLAREJOS, V.M. *et al.* Hepatitis A virus infection in households. **Am. J. Epidemiol.**, v. 115, n. 4, p. 577-586, 1982.

VIOLA, L.A. *et al.* The clinical course of acute type A hepatitis in chronic HBsAg carriers-a report of 3 cases. **Postgrad. Med. J.**, v. 58, n. 676, p.80-81, 1982.

VON der HELM, K. *et al.* Cloning of hepatitis A virus genome. **J. Virol. Methods**, v. 3, n. 1, p. 37-43, 1981.

WANG, C.H. *et al.* Immune response to hepatitis A virus capsid proteins after infection. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 3, p.707-713, 1996.

WERZBERGER, A. *et al.* A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, n. 7, p. 453-457, 1992.

WEST, D.J. Hepatitis B vaccination of immunosuppressed children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 14, n. 11, p. 1020, 1995.

WILLNER, I.R. *et al.* Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. **Ann. Intern. Med.**, v. 128, n. 2, p. 111-114, 1998.

ZACARIAS, J. *et al.* Etiologies of fulminant hepatitis in pediatric patients in Santiago, Chile. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 6, n. 7, p. 686-687, 1987.

ZACHOVAL, R.; ROGGENDORF, M.; DEINHARDT, F. Hepatitis A infection in chronic carriers of hepatitis B virus. **Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 528-531, 1983.

ZANETTA, D.M.T. *et al.* Seroprevalence of hepatitis A in a community of São Paulo, Brazil. In: International Congress for Infectious Disease, 7. **Abstracts...** Hong Kong, 10-13 June 1996.

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento

Nome: _____

Data: ____/____/____

Tenho conhecimento deste Projeto de Pesquisa que investiga a resposta à vacina contra Hepatite Viral A, a qual meu(minha) filho(a) deverá ser submetido.

Ele/ela não será submetido(a) a riscos maiores, pois o procedimento mais invasivo será a coleta de sangue venoso, realizada por pessoal experiente e capacitado para tal. A vacina será administrada intra-muscular no braço (deltóide) e as reações mais prováveis que poderão ocorrer são dor e vermelhidão no local.

Após realizar a vacina meu(minha) filho(a) provavelmente estará protegido(a) contra Hepatite Viral A, pelo menos nos próximos 10 anos. Se não ficar imunizado com duas doses da vacina ele(ela) poderá receber uma 3ª dose.

Estou ciente que as coletas de sangue, às quais ele se submeterá, fazem parte de uma investigação para saber se houve resposta à vacina Havrix. Sei que não vou receber qualquer pagamento e não terei qualquer despesa. Estou livre para fazer perguntas e desistir da participação no projeto a qualquer momento. Meu(minha) filho(a) também estará ciente de todas as etapas, que lhe serão explicadas.

Toda a informação será confidencial e só terão acesso a ela aqueles profissionais diretamente envolvidos com o trabalho.

Responsável pelo paciente: _____

Nome do médico: _____

Assinatura do médico: _____

Telefone para contato: _____

ANEXO 2

Cartão de Injeções - Sintomas Locais

Favor preencher abaixo e avaliar a ocorrência de qualquer um dos sinais ou sintomas de acordo com o critério listado a seguir:

Intensidade: 0: *Nenhuma* Nenhuma experiência adversa.
 1: *Branda* Experiência adversa que é facilmente tolerada.
 2: *Moderada* Experiência adversa causando mal-estar suficiente para interferir com as atividades diárias.
 3: *Grave* Experiência adversa que impede as atividades diárias normais e requer atenção médica.

Cartão de Injeções - Sintomas Gerais

Favor preencher abaixo e avaliar a ocorrência de qualquer um dos sinais ou sintomas de acordo com o critério listado a seguir:

Intensidade: 0: *Nenhuma* Nenhuma experiência adversa.
 1: *Branda* Experiência adversa que é facilmente tolerada.
 2: *Moderada* Experiência adversa causando mal-estar suficiente para interferir com as atividades diárias.
 3: *Grave* Experiência adversa que impede as atividades diárias normais e requer atenção médica.

Sintomas Locais	Dia 0 + 6 horas	Dia 1	Dia 2	Dia 3
Dor Intensidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vermelhidão Tamanho	_____ mm	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Inchaço tamanho	_____ mm	_____ mm	_____ mm	_____ mm

Sintomas Locais	Dia 0 + 6 horas	Dia 1	Dia 2	Dia 3
<input type="checkbox"/> Temperatura Axilar	____.____°C	____.____°C	____.____°C	____.____°C
Cefaléia intensidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mal-estar intensidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fadiga intensidade	<input type="checkbox"/>			
Náusea intensidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Vômito intensidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

