

MARIANA NOGUEIRA DE PAULA ROSA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA SOROLÓGICA
À IMUNIZAÇÃO CONTRA HEPATITES A E B
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PORTAL**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da
Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e
do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 02 de fevereiro de 2007.

Prof(a). Dr(a).  Adriana Maria Alves de Tommaso
Orientadora

CAMPINAS

2007

MARIANA NOGUEIRA DE PAULA ROSA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA SOROLÓGICA
À IMUNIZAÇÃO CONTRA HEPATITES A E B
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PORTAL**

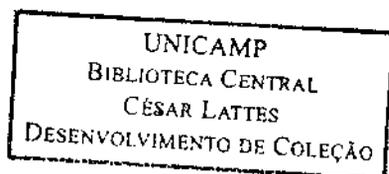
*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre
em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração em Pediatria.*

ORIENTADORA: PROF^A. DR^A. ADRIANA MARIA ALVES DE TOMMASO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. GABRIEL HESSEL

CAMPINAS

2007



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R71a

Rosa, Mariana Nogueira de Paula

Avaliação da resposta sorológica à imunização contra hepatites A e B em pacientes com hipertensão portal / Mariana Nogueira de Paula Rosa. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores: Adriana Maria Alves De Tommaso, Gabriel Hessel
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vacina. 2. Hepatite. 3. Hiperesplenismo. I. De Tommaso, Adriana Maria Alves. II. Hessel, Gabriel. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

UNIDADE	CC
Nº CHAMADA:	R71a
UNICAMP	
V	Ex.
TOMBO BUCL	74703
PROF:	16145-07
C <input type="checkbox"/>	D <input checked="" type="checkbox"/>
PRECO	1600
DATA	17/10/07
BIB-ID	414873

Título em inglês : Serologic response to hepatitis A and B in patients with portal hypertension

Keywords: • Vaccine
• Hepatitis
• Hypersplenism

Área de concentração : Pediatria

Titulação: Mestrado em Saúde da criança e do adolescente

**Banca examinadora: Profª Drª Adriana Maria Alves De Tommaso
Profª. Drª. Gilda Porta
Profº. Drº. Edgard Ferro Collares**

Data da defesa: 02-02-2007

60045083

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientadora:

Prof.^a. Dr.^a. Adriana Maria Alves De Tommaso

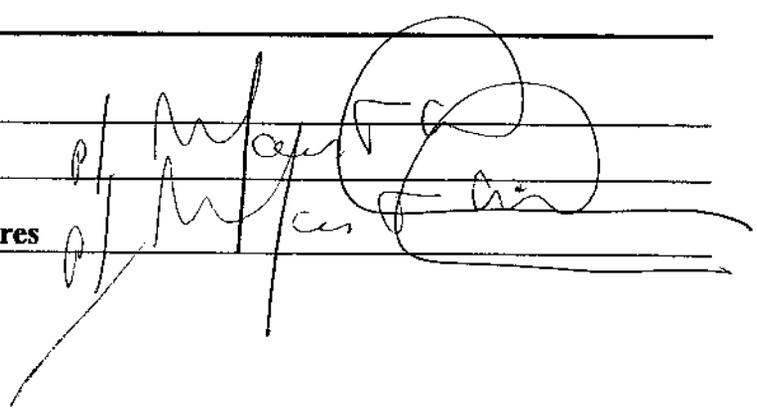
Co-orientador:

Prof. Dr. Gabriel Hessel

Membros:

1. Prof.^a. Dr.^a. Gilda Porta

2. Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

Handwritten signatures of Gilda Porta and Edgard Ferro Collares. The signature of Gilda Porta is on the left, and the signature of Edgard Ferro Collares is on the right, with a large circular flourish.

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 02/02/2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

*Amadeu Roberto Garrido de Paula e
Margarida Helena Nogueira de Paula,*

*Por me ensinarem a ser grande, do tamanho
do meu sonho, desde pequena. Pela ajuda
para levantar quando cai, e, principalmente,
por valorizarem cada pequena vitória, todas
elas comemoradas como um grande feito.*

QUANDO EU NASCI

Quando eu nasci,

ficou tudo como estava,

Nem homens cortaram veias,

nem o Sol escureceu,

nem houve Estrelas a mais...

Somente,

esquecida das dores,

a minha Mãe sorriu e agradeceu.

Quando eu nasci,

não houve nada de novo

senão eu.

As nuvens não se espantaram,

não enlouqueceu ninguém...

P'ra que o dia fosse enorme,

bastava

toda a ternura que olhava

nos olhos de minha Mãe...

(José Régio)

A Deus,

Que esteve comigo em todos os momentos, apesar de minhas dúvidas em relação a isso nas horas mais difíceis.

Uma noite eu tive um sonho...

Sonhei que estava andando na praia com o Senhor e através do céu, passavam cenas da minha vida.

Para cada cena que passava, percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era meu e o outro era do Senhor.

Quando a última cena passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia e notei que muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia.

Notei, também, que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso me aborreceu deveras e perguntei, então, ao Senhor:

- Senhor, Tu me disseste que, uma vez que resolvi te seguir, Tu andarias sempre comigo, em todo o caminho. Contudo, notei que durante as maiores atribulações do meu viver, havia apenas um par de pegadas na areia. Não compreendo porque nas horas em que eu mais necessitava de Ti, Tu me deixaste sozinho.

O Senhor me respondeu:

- Meu querido filho. Jamais eu te deixaria nas horas de provas e de sofrimento. Quando viste, na areia, apenas um par de pegadas, eram as minhas. Foi exatamente aí que eu te carreguei nos braços.

(Do livro "Pegadas na areia" - Margareth Fishback Powers - Ed.Fundamento).

À minha orientadora,
Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso,
Pela imensa dedicação para orientar, pelo apoio e disponibilidade em todas as horas, e acima de tudo, pela amizade.

Difícil querer definir amigo.

*Amigo é quem te dá um pedacinho do chão, quando é de terra firme que você precisa,
ou um pedacinho do céu, se é o sonho que te faz falta.*

Amigo é mais que ombro amigo, é mão estendida, mente aberta, coração pulsante, costas largas.

É quem tentou e fez, e não tem o egoísmo de não querer compartilhar o que aprendeu.

É aquele que cede e não espera retorno, porque sabe que o ato de compartilhar um instante qualquer contigo já o realimenta, satisfaz. É quem já sentiu ou um dia vai sentir o mesmo que você.

É a compreensão para o seu cansaço e a insatisfação para a sua reticência. É aquele que entende seu desejo de voar, de sumir devagar, a angústia pela compreensão dos acontecimentos, a sede pelo "por vir".

É, ao mesmo tempo espelho, que te reflete e óleo derramado sobre suas águas agitadas.

É quem fica enfurecido por enxergar seu erro, querer tanto o seu bem e saber que a perfeição é utopia. É o sol que seca suas lágrimas, é a polpa que adocica ainda mais seu sorriso.

*Amigo é aquele que toca na sua ferida numa mesa de chope, acompanha suas vitórias,
faz piada amenizando problemas.*

É quem tem medo, dor, náusea, cólica, gozo, igualzinho a você. É quem sabe que viver é ter história pra contar. É quem sorri pra você sem motivo aparente, é quem sofre com seu sofrimento, é o padrinho filosófico dos seus filhos. É o achar daquilo que você nem sabia que buscava.

Amigo é aquele que te lê em cartas, esperadas ou não, pequenos bilhetes em sala de aula, mensagens eletrônicas emocionadas.

É aquele que te ouve ao telefone mesmo quando a ligação é caótica, com o mesmo prazer e atenção que teria se tivesse olhando em seus olhos. Amigo é multimídia.

Olhos... amigo é quem fala e ouve com o olhar, o seu e o dele em sintonia telepática.

É aquele que percebe em seus olhos seus desejos, seus disfarces, alegria, medo.

É aquele que aguarda pacientemente e se entusiasma quando vê surgir aquele tão esperado brilho no seu olhar, e é quem tem uma palavra sob medida quando estes mesmos olhos estão amplificando tristeza interior.

É lua nova, é a estrela mais brilhante, é luz que se renova a cada instante, com múltiplas e inesperadas cores que cabem todas na sua íris.

Amigo é aquele que te diz "eu te amo" sem qualquer medo de má interpretação: amigo é quem te ama "e ponto".

É verdade e razão, sonho e sentimento. Amigo é pra sempre, mesmo que o sempre não exista.

(Vinícius de Moraes)

Ao meu co-orientador,

Dr. Gabriel Hessel,

Por me ensinar Gastroenterologia Pediátrica e, também, a ter respeito e cuidado com os pacientes. Por ser um exemplo de professor, médico e ser humano a ser seguido.

O Professor

Quem com pó de giz

Um Lápis e apagador

Deu o verbo a Vinícius,

Machado de Assis, Drummond?

Quem ensinou piano ao Tom?

Quem pôs um lápis de cor

Nos dedos de Portinari,

Picasso e Van Gogh?

Quem foi que deu asas a Santos Dumont?

Crianças têm tantos dons

Só que, às vezes, não sabem

Quantos só se descobrem

Porque um mestre enxergou e incentivou?

É...Só se faz um país

Com professor

Um romance, um croqui

Com professor

Um poema de amor, "Dindi"

Com professor.

(Amilson Godoy e Celso Viáfora).

A todos os pacientes e seus pais,

Pela colaboração e confiança, permitindo a realização desse trabalho.

Ao meu marido,

Carlos Eduardo Rosa,

Pelo amor, paciência e firmeza nos meus momentos de insegurança e frustração, por acreditar em mim e me mostrar do que sou capaz.

Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares,

Por me estimular a fazer perguntas e buscar respostas, por tudo o que me ensinou e por estar sempre presente para resolver dúvidas e dar opiniões.

Ao Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva, da Disciplina de Moléstias Infecciosas,

Por seu grande auxílio na análise e interpretação dos dados, pela disponibilidade para discutí-los, ajudando-nos na fundamentação desse trabalho.

À Dra. Eliane de Oliveira Moraes e à Gisleine Leila Martins Tengler Ribeiro, respectivamente médica e enfermeira do setor de Imunobiológicos,

Pela ajuda na criação, elaboração e execução desse trabalho.

À equipe de Gastroenterologia Pediátrica: Dr. Antônio Fernando Ribeiro, Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto, Dra. Maria Ângela Bellomo Brandão, Dra. Maria de Fátima Correia Pimenta Servidoni, Dr. Roberto Massao Yamada e Dra. Sílvia Regina Cardoso, pelo companheirismo em todos esses anos.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da sub-comissão em Pós-graduação da Pediatria, pela colaboração durante o curso de pós-graduação.

Aos funcionários do SAME e da biblioteca da FCM, pela colaboração na pesquisa e coleta de dados para esse estudo.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xv</i>
INTRODUÇÃO	17
OBJETIVOS	29
CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
RESULTADOS	35
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO	49
ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
ASPECTOS ÉTICOS	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXOS	65

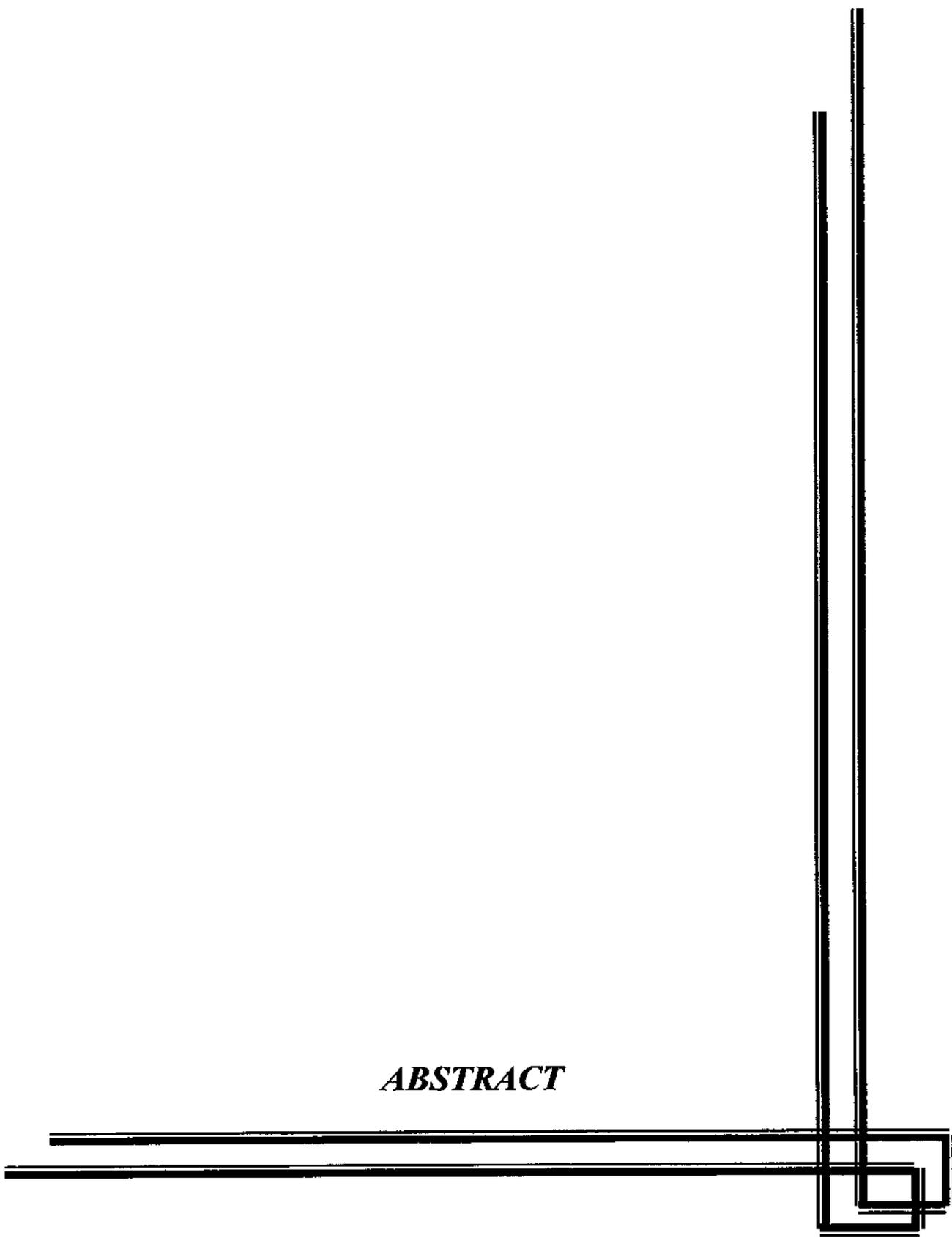
a	anos
CHILD	classificação de Child-Pugh
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
HIV	vírus da imunodeficiência humana adquirida
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
m	meses
MHC II	complexo maior de histocompatibilidade classe II
MHC I	complexo maior de histocompatibilidade classe I
TVP	trombose de veia porta
VHA	vírus da hepatite A
VHB	vírus da hepatite B

	PÁG.
Tabela 1- Tempo entre a vacinação e a realização da sorologia em pacientes com anti-HBs negativo.....	36
Tabela 2- Idade e características hematológicas dos pacientes portadores de TVP.....	37
Tabela 3- Idade e características hematológicas dos pacientes portadores de HC.....	38
Tabela 4- Pacientes com hepatopatia crônica que apresentaram anti-HBs negativo.....	40
Tabela 5- Análise comparativa entre os pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo no grupo de pacientes com TVP.....	40
Tabela 6- Análise comparativa entre os pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo no grupo com hepatopatia crônica.....	41

RESUMO

Anualmente ocorrem, no Brasil, cerca de 130 casos novos de hepatite A por 100000 habitantes e o país é considerado área de risco para a doença. A soroprevalência vai aumentando com a idade. Estima-se que, aproximadamente, 15% da população já entrou em contato com o vírus da hepatite B e que 1% apresenta doença crônica. A resposta à vacina da hepatite A está diminuída em pacientes com doença hepática crônica descompensada e a taxa de resposta à vacinação rotineira contra o vírus B em indivíduos imunossuprimidos é menor que em indivíduos saudáveis. A hipertensão portal pode determinar esplenomegalia e levar ao hiperesplenismo com redução nos números absoluto e percentual de células T, podendo determinar, dessa forma, uma diminuição da resposta à vacinação. Este estudo tem por objetivo avaliar a resposta à vacinação contra as hepatites A e B, em pacientes com hipertensão portal secundária a hepatopatia crônica ou trombose de veia porta. Foram avaliados 36 pacientes, de 2 a 18 anos, com hipertensão portal, atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de 1994 a 2006. As sorologias para hepatites A e B foram realizadas nos pacientes já vacinados e nos pacientes que nunca receberam as vacinas. Os pacientes não vacinados receberam as vacinas durante o período do estudo. Os pacientes com títulos negativos de anti-HBs foram submetidos a dose de reforço e a sorologia foi repetida após o reforço. Avaliações hematimétricas dos pacientes foram realizadas, juntamente com as sorologias, para avaliar as alterações decorrentes da imunossupressão secundária à doença de base e ao hiperesplenismo. Dezenove pacientes receberam a vacina contra hepatite A e todos apresentaram resposta à vacina. Todos os pacientes receberam 3 doses da vacina contra hepatite B e vinte e sete pacientes (75%) apresentavam anti-HBs positivo. Nove pacientes foram submetidos à dose de reforço e nove apresentaram anti-HBs positivo após o reforço. A análise estatística realizada, por meio do teste de Mann-Whitney, para a comparação dos pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo com relação às variáveis idade, leucócitos, linfócitos e tempo entre a vacinação e a realização da sorologia não demonstrou diferença estatisticamente significativa. Os resultados permitem concluir que: 1. a vacina contra hepatite A apresentou 100% de resposta em pacientes com hipertensão portal e 2. a vacina contra hepatite B parece conferir proteção e induzir à resposta anamnésica nesses pacientes.

ABSTRACT



Anually, about 130 new cases of hepatitis A per 100000 inhabitants occur in Brazil, and the country is considered a risk area for the disease. About 15% of brazilian population has been in contact with hepatitis B virus and 1% has chronic disease. Hepatitis A vaccine response is diminished in patients with decompensated chronic disease, and response to routine vaccination against VHB in imunossupressed subjects is lower than in healthy subjects. Portal hypertension lead to hypersplenism and decrease of absolute and percentual numbers of T cells, and a lower response to vaccination could occur. The purpose of this study was to evaluate response to hepatitis A e B vaccination in patients with portal hypertension secondary to chronic liver disease or portal vein thrombosis. Thirty six patients (2 to 18 years) with portal hypertension were evaluated, assisted at Pediatric Hepatology Service of the Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, from 1994 to 2006. Hepatitis A and B serologies were done in all patients. Patients who weren't vaccinated received vaccines during the study period and patients with negative anti-HBs received a booster dose, and serology was repeated after booster. Hematimetric evaluation of patients was done as the same time as serologies, for evaluation of immunosupression secondary to chronic liver disease and to hypersplenism. Nineteen patients received hepatitis A vaccine and all presented positive anti-VHA. All patients received hepatitis B vaccine, and 27 patients (75%) presented positive anti-HBs. Nine patients received a booster dose, and nine presented positive anti-HBs after booster. Statistic analysis was done by Mann-Whitney test to compare positive anti-HBs group and negative anti-HBs group. Variables age, leucocytes, limphocytes and time between vaccination and serology were analyzed, and there wasn't statistically significative diference between the groups. These results demonstrate that vaccine against hepatitis A presented a 100% response in patients with portal hypertension, and vaccine against hepatitis B seems to confer protection and to induce an anamnestic response in these patients.

INTRODUÇÃO

1.1- Hepatite A

O vírus da hepatite A (VHA) é um RNA vírus sem envelope viral, do gênero *Hepatitisvirus*, da família *Picornaviridae*, transmitido, geralmente, pela via fecal-oral, por meio de contatos interpessoais. O vírus entra no hepatócito, se replica e sai do mesmo infectando hepatócitos adjacentes ou sendo liberado em canaliculos biliares e é excretado nas fezes. Não está completamente esclarecido se o mecanismo de lesão aos hepatócitos é citopático direto ou o resultado da resposta imune do hospedeiro. A resposta imunológica à infecção pelo vírus A envolve tanto a imunidade celular como a humoral, sendo que células T citotóxicas estão relacionadas à lesão hepática aguda, assim como à cura da infecção e à imunidade contra a reinfecção. A lesão hepatocítica está, provavelmente, relacionada com a resposta imune do hospedeiro e é improvável que o vírus A seja citopático (POOVORAWAN *et al.*, 2002; FERREIRA *et al.*, 2003).

Estudos epidemiológicos sobre o VHA têm sido realizados em vários países. Na faixa etária de 6 a 10 anos, 54-55% das crianças no Brasil, Venezuela e Argentina já foram infectadas. Na faixa etária de 11 a 15 anos, 60% das crianças brasileiras já tiveram contato com o VHA (POOVORAWAN *et al.*, 2002). As soroprevalências vão aumentando com a idade, atingindo 95,3% na faixa etária de 31 a 40 anos. O padrão da soroprevalência é heterogêneo, encontrando-se alta Região Norte (92,8%) e Nordeste (76,5%) e menor no Sul e Sudeste (55,7%) (CLEMENS *et al.*, 2000).

Pannuti *et al.* (1985) encontraram uma prevalência de infecção por vírus A de 100% em adultos com nível socioeconômico baixo e de 90,4% naqueles com nível socioeconômico médio em pesquisa realizada na cidade de São Paulo, e Pinho *et al.* (1998), em estudo realizado na cidade de Campinas, encontraram uma prevalência de infecção por vírus A de 95% em adultos jovens com nível socioeconômico baixo, e de 19,6% naqueles com nível socioeconômico alto. Um estudo realizado na cidade de São Paulo, com 1059 adultos, encontrou uma prevalência estimada de 66,59% de infecção pelo vírus da hepatite A (FOCCACIA *et al.*, 1998).

Conforme estimativa da Organização Panamericana de Saúde, anualmente ocorrem, no Brasil, cerca de 130 casos novos por 100000 habitantes e o país é considerado área de alto risco para a doença (BRASIL, 2006). Medidas preventivas para o controle da

infecção incluem a melhora da higiene pessoal, educação em saúde, controle das epidemias e imunoprofilaxia. A vacinação deve ser considerada para grupos de pessoas com alto risco de infecção (pessoas provenientes de áreas de baixa endemicidade viajando para áreas de endemicidade intermediária ou alta, homens homossexuais, usuários de drogas endovenosas, risco ocupacional para infecção, alterações dos fatores de coagulação e indivíduos com doença hepática crônica) (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 1999).

Pacientes com doença hepática crônica apresentam manifestações clínicas mais graves de hepatite A, ocorrendo uma maior incidência de hepatite fulminante nesses indivíduos (AKRIVIADIS & REDEKER, 1989; VENTO *et al.*, 1998; KEEFFE, 1995). Portanto, existe indicação do uso da vacina contra hepatite A nessa situação.

O maior risco de contágio é pelo contato intrafamiliar, principalmente com crianças menores de 6 anos, alimentos contaminados e convívio em instituições, como creches, escolas infantis e hospitais psiquiátricos. A maioria dos casos é transmitida pessoa-à-pessoa, durante os surtos. A disseminação está de acordo com o nível socioeconômico da população, sendo o nível socioeconômico mais baixo o mais atingido (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

A maioria das infecções em crianças com menos de 6 anos de idade é assintomática, enquanto crianças maiores e adultos costumam apresentar maior sintomatologia, com icterícia ocorrendo em mais de 70% dos pacientes (LEMON *et al.*, 1997; FERREIRA *et al.*, 2003). A infecção pode se apresentar como doença aguda e autolimitada, mas pode evoluir para formas mais graves, como a forma fulminante. Não resulta em doença hepática crônica, mas uma pequena proporção de pacientes apresenta doença recorrente semanas após a convalescença (SCHIFF, 1992; FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

As vacinas utilizadas, atualmente, na prevenção da hepatite A são produzidas com vírus inativados por formalina. A vacina tem demonstrado ser segura e bem tolerada e sua imunogenicidade é extremamente alta, com 98,2% a 100% dos indivíduos desenvolvendo taxas protetoras de anticorpos após 2 doses da vacina, com um intervalo de 6 meses entre elas (CLEMENS *et al.*, 1995; KEEFFE *et al.*, 1995).

Modelos matemáticos sugerem que níveis protetores de anticorpos anti-VHA irão persistir por 24 a 47 anos após o esquema completo de vacinação (WIEDERMANN *et al.*, 1997). Chan *et al.* (1999) encontraram títulos protetores de anticorpos em crianças vacinadas cinco anos após a realização da segunda dose da vacina. Os indivíduos respondedores, mesmo que apresentem títulos indetectáveis de anticorpos, podem desenvolver uma resposta anamnésica durante o longo período de incubação do vírus (VAN HERCK *et al.*, 2000). Rendi-Wagner *et al.* (2006) avaliaram 1016 pacientes vacinados e 97,9% mantiveram títulos protetores de anticorpos após 10 anos.

É necessário que a imunidade celular esteja intacta para uma resposta adequada à vacina (FERREIRA *et al.*, 2003).

1.2- Hepatite B

O vírus da hepatite B (VHB) é um DNA vírus com envelope, da família *Hepadnaviridae*, que infecta, preferencialmente, o fígado e sua transmissão ocorre por exposição de mucosas ou exposição percutânea. Os modos de transmissão incluem uso de drogas endovenosas, contato sexual com pessoa infectada, transmissão vertical, perinatal e exposição nosocomial (POOVORAWAN *et al.*, 2002). A via vertical representa a forma mais comum de transmissão em áreas de alta prevalência, como na Ásia (SILVA, 2003; FERREIRA *et al.*, 2004).

Há, pelo menos, 350 milhões de portadores do VHB no mundo todo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 2 bilhões de pessoas já entraram em contato com o vírus. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que, pelo menos, 15% da população já entrou em contato com o vírus e que desses, 1% apresenta doença crônica (FERREIRA *et al.*, 2002). No município de São Paulo, foi encontrada uma frequência de portadores crônicos de 1,02%. As áreas brasileiras consideradas de alto risco são o oeste do Paraná e algumas regiões da Amazônia (FOCACCIA *et al.*, 1998).

Cerca de 1 milhão de pessoas cronicamente infectadas morrem a cada ano por doença hepática crônica, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular. Em populações com alta endemicidade, a maior parte das infecções ocorre durante o nascimento (transmissão perinatal, vertical) ou por transmissão horizontal durante a infância (LEE, 1997).

As manifestações clínicas e a evolução da doença em pessoas infectadas dependem da cinética viral e da resposta imune do hospedeiro. Tanto a resposta celular como a humoral estão envolvidas na eliminação viral e a infecção crônica está relacionada com uma resposta celular ineficiente (SILVA, 2003).

O período de incubação do vírus varia de 14 a 180 dias e o quadro clínico agudo pode ser assintomático, principalmente em crianças de baixa idade, ou apresentar-se como icterícia, febre, astenia, artrite, exantema e, em uma minoria dos casos, pode ocorrer hepatite fulminante. A partir da infecção aguda pode haver evolução para a cura, para o estado de portador ou para hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma (SILVA, 2003).

A prevenção da hepatite B deve ser realizada a partir do nascimento, com uma série de 3 doses de vacina, que é completada aos 6 meses de vida. Além disso, todas as mulheres grávidas devem ser triadas para a infecção pelo VHB e a imunoprofilaxia deve ser feita nos recém-nascidos filhos de mães portadoras do vírus (POOVORAWAN *et al.*, 2002). A vacinação contra a Hepatite B foi implantada na década de 80 e a vacina está entre as mais seguras disponíveis (KLINE, 1996).

1.3- Mecanismo de resposta à vacina

A resposta à vacina é um processo dependente de células T que envolve a interação célula-célula entre células apresentadoras de antígeno, células T e células B (KLINE, 1996).

O sistema imune é constituído pela imunidade inata, que reconhece patógenos associados a padrões moleculares, e pela imunidade adaptativa ou adquirida, que reconhece antígenos específicos. Os dois sistemas são sinérgicos e participam da ativação e da execução da resposta imune (MEDZHITOV & JANEWAY, 2000).

A imunidade adquirida é específica para antígenos e apresenta memória imunológica. Essa especificidade ocorre por meio da imunidade humoral, exercida pelos anticorpos e da imunidade celular, direcionada a antígenos específicos. Os anticorpos são

produzidos por plasmócitos, que são células B efectoras. São capazes de fixar um único antígeno específico, e ao fixar-se, iniciam uma rápida proliferação, com a geração de células B de memória e células B efectoras. A resposta imune celular é representada pelos linfócitos T CD4+ (auxiliares) e CD8+ (citotóxicos). Os linfócitos T têm origem na medula óssea, amadurecem no timo e passam a apresentar em sua membrana celular receptores, também específicos para um único antígeno (KLINE, 1996; ADA, 1999; ESSER *et al.*, 2003).

Epítopos são os sítios imunologicamente ativos do antígeno, que se fixam aos receptores das células B ou T. Os linfócitos B podem reconhecer epítopos diretamente, mas os linfócitos T só podem conhecer epítopos que sejam apresentados com as proteínas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). As moléculas do MHC classe I apresentam epítopos às células T citotóxicas (CD8), enquanto as moléculas do MHC classe II os apresentam às células T auxiliares (CD4). As células T auxiliares são responsáveis pelo direcionamento da resposta imune, e as células T citotóxicas são responsáveis pela lise de células infectadas (ADA, 1999; ESSER *et al.*, 2003).

As vacinas virais vivas, de procedência intracelular, induzem uma resposta imune mais potente, pois acionam a imunidade humoral e inespecífica e a imunidade celular, além de desencadarem uma resposta mais rápida por serem apresentados tanto pelo MHC-I como pelo MHC-II. Produzem imunoglobulinas de diversas classes, induzem imunidade celular e duradoura, com uma única dose (ADA, 1999).

Os antígenos de origem extracelular, como as vacinas inativadas, são apresentados apenas pelo MHC-II, desencadeando memória imunológica mais fraca e necessitando reexposição aos mesmos antígenos para uma proteção eficaz. A primeira exposição ao antígeno produz a sensibilização, com produção de anticorpos da classe IgM. A segunda exposição induz resposta mais rápida dos anticorpos, com participação dos linfócitos de memória e produção da classe IgG (ADA, 1999).

Após a imunização uma variedade de anticorpos é sintetizada e direcionada contra um número limitado de antígenos presentes na substância imunizadora. Expostas ao antígeno, as células B multiplicam-se e produzem moléculas de imunoglobulina, que

podem reagir com o próprio antígeno ou com parte dele, desencadeando a resposta primária. Os linfócitos T também são estimulados e influenciam a capacidade de resposta dos linfócitos B, contendo um mecanismo de reconhecimento do antígeno. Eles também influenciam outras células (macrófagos e granulócitos) e liberam linfocinas (como interleucina 1 e interferon) (ADA, 1999).

Após o enfrentamento inicial, tanto as células B como as T são capazes de memória, e podem desenvolver a resposta secundária (anamnástica). As células dendríticas são as mais importantes apresentadoras de antígenos para indução de resposta imune tanto para células CD8⁺ como para as células CD4⁺ de memória, bases da imunidade celular (ADA, 1999).

Na reexposição aos mesmos antígenos T-dependentes, que ativam linfócitos T auxiliares e linfócitos T de memória, ocorre o efeito “*booster*” ou de reforço, ocorrendo a resposta anamnástica, na qual ocorre a rápida produção de grande número de células CD4⁺ e CD8⁺ (ESSER *et al.*, 2003). A interação de linfócitos B e linfócitos T auxiliares é necessária para uma produção adequada de anticorpos. Os linfócitos T auxiliares secretam linfocinas que estimulam a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos e permitem a troca de classe da imunoglobulina a ser produzida, de IgM para IgG (KLINE, 1996; ADA, 1999).

Uma interação coordenada entre esses diferentes tipos celulares com seus respectivos receptores de superfície é necessária para o desenvolvimento da resposta imune contra o antígeno de superfície da hepatite B e pela cepa viral HM 175 do vírus da hepatite A, contidos na vacina (IDILMAN *et al.*, 2003; KLINE, 2003).

Uma ausência de resposta à vacina contra hepatite B ocorre em 3 a 5% dos indivíduos saudáveis e parece haver uma associação com a frequência de alguns alelos HLA-classe II, como os alelos HLA-DRB1*0301, DRB*0701 e DQA2 (CRAVEN *et al.*, 1986; ALPER *et al.*, 1995). Essa associação pode estar relacionada a alterações na apresentação de antígenos por essas classes de HLA e a uma falha de resposta das células T (HÖHLER *et al.*, 2002). Egea *et al.* (1991) avaliaram células T de indivíduos não-respondedores à vacina contra hepatite B e encontraram ausência de proliferação dessas células quando expostas ao HBsAg.

Dumot *et al.* (1999) encontraram uma resposta diminuída à vacinação contra hepatite A em pacientes com doença hepática crônica descompensada, sendo que a taxa de resposta em pacientes cirróticos foi de 50% e inexistente em pacientes submetidos a transplante hepático recebendo terapia imunossupressora. Arslan *et al.* (2001) encontraram uma taxa de resposta de 26% em pacientes transplantados, um ano após o transplante hepático. Entretanto, em outro estudo realizado na Alemanha, foi encontrada uma taxa de resposta à vacina de 97% em 30 pacientes submetidos a transplante hepático (STARK *et al.*, 1999).

Lo *et al.* (2005) avaliaram 52 adultos após a realização de transplante hepático que foram vacinados contra a hepatite B, e encontraram uma taxa de resposta de 7,7% após 2 esquemas de vacinação com dose dobrada da vacina. Karasu *et al.* (2005) encontraram uma taxa de resposta de 7% à vacina em 14 pacientes transplantados, mesma frequência encontrada por Angelico *et al.* (2002). Já Sanchez-Fueyo *et al.* (2000) encontraram uma taxa de resposta de 82% em 17 pacientes submetidos ao transplante hepático.

Horlander *et al.* (1999) avaliaram 140 hepatopatas crônicos com cirrose aguardando transplante hepático, vacinados com 40µg da vacina recombinante num esquema de 3 doses, demonstrando uma taxa de resposta de apenas 37%. Lee *et al.* (1999), entretanto, encontraram taxas semelhantes de soroconversão entre pacientes com hepatite crônica C e controles (88,5% e 91,4%).

Idilman *et al.* (2003) avaliaram a resposta à vacinação contra hepatite B em 86 pacientes com cirrose hepática, 42 pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a hemodiálise e 10 pacientes receptores de medula óssea. As taxas de resposta encontradas foram 42%, 60% e 50%, respectivamente. Nesse estudo, a resposta à vacina foi considerada se o título de anti-HBs fosse superior a 100mUI/mL.

Pacientes portadores do vírus HIV têm a resposta imunológica correlacionada ao uso ou não de terapia antiretroviral, sendo que a terapia aumenta as taxas de resposta à vacina, e com a contagem de linfócitos CD4+ (pacientes com CD4+ maior que 500/mm³ têm uma melhor resposta) (LAURENCE *et al.*, 2005).

Já foi demonstrado que crianças com esquistossomose que apresentam hepatoesplenomegalia, têm uma menor resposta à vacina contra hepatite B (BASSILY *et al.*, 1992).

Metade dos indivíduos normais que não respondem à vacina contra hepatite B irão apresentar resposta com 1 a 3 doses adicionais (HADLER *et al.*, 1986; STRUVE *et al.*, 1994). Vacinas contendo as subunidades pré-S1, pré-S2 e S do antígeno de superfície do HBsAg vem sendo estudadas e utilizadas experimentalmente, e há evidências que essas subunidades tem papel importante na resposta imunológica, aumentando a resposta à vacina por meio da prevenção da ligação do vírus aos hepatócitos, ativando anticorpos mais efetivos e estimulando a resposta imune celular. Uma das vacinas utilizadas é a Hepacare®, que mostrou-se segura e imunogênica, promovendo resposta à vacina em 70% dos não-respondedores à vacina tradicional, contendo somente a subunidade S (ZUCKERMAN, 2006).

Outra alternativa utilizada para aumentar a imunogenicidade das vacinas é o uso de adjuvantes, e um adjuvante atualmente estudado é o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos, que aumenta a produção de células de memória ativando células B e T, macrófagos e outras células efetoras, aumentando a expressão de antígenos pelo MHC classe II na superfície dos macrófagos, promovendo a maturação e migração de células dendríticas, acelerando a maturação de células progenitoras hematopoéticas na medula óssea e induzindo resposta inflamatória no local da injeção (YU *et al.*, 2006).

1.4- Hipertensão portal

A hipertensão portal é caracterizada pelo aumento da pressão no sistema venoso portal acima de 10mmHg, sendo que a pressão venosa normal é de 5 a 10mmHg, suficiente para manter o fluxo de aproximadamente 1 litro/minuto nos sinusóides hepáticos. É a anormalidade mais frequentemente associada à doença hepática crônica, mas na faixa etária pediátrica há uma correlação importante com doença extra-hepática (HENDERSON, 2000; PINTO *et al.*, 2003). Os dois mecanismos básicos para a elevação da pressão no sistema

portal são o aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo e(ou) um aumento no fluxo sanguíneo desse sistema (MAHL *et al.*, 1990).

Pode ser classificada de acordo com o nível anatômico de obstrução do fluxo no sistema porta em: pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática. A hipertensão portal intra-hepática pode ser subdividida em pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal (SHERLOCK, 1985; HENDERSON, 2000).

A obstrução da veia porta ou de uma de suas veias tributárias leva a hipertensão portal pré-hepática e pode ocorrer em qualquer ponto do sistema portal. Em adultos está relacionada a doenças neoplásicas que causam a trombose. Em crianças, a obstrução portal está relacionada à trombose de veia porta causada por diversos fatores, como cateterização umbilical, sepse abdominal, peritonite neonatal, anormalidades congênitas, como estenose, atresia ou agenesia da veia porta e fatores que predisõem a formação do trombo, como alterações em fatores de coagulação e estados hipercoaguláveis como policitemia rubra ou doença mieloproliferativa (HENDERSON, 2000; SCHETTINO *et al.*, 2006).

A fibrose hepática congênita, a esquistossomose, a esclerose hepatoportal e os estágios precoces da cirrose biliar primária são doenças que afetam as vênulas portais terminais na posição pré-sinusoidal e resultam em hipertensão portal pré-sinusoidal intra-hepática. Outros exemplos de acometimento intra-hepático pré-sinusoidal são as doenças granulomatosas, os hemangiomas, a hepatotoxicidade por drogas, as doenças mieloproliferativas, as neoplasias e a hiperplasia nodular focal (HENDERSON, 2000; FERREIRA *et al.*, 2003).

As causas intra-hepáticas são aquelas que alteram a resistência ao fluxo vascular principalmente a nível sinusoidal ou pós-sinusoidal imediato. Todas as formas de cirrose estão incluídas nesse grupo. Outras causas menos comuns são: hepatite auto-imune, hemocromatose, doença de Wilson, estágios mais avançados de cirrose biliar primária, colangite esclerosante e deficiência de alfa-1 antitripsina (GOH *et al.*, 1994; ROY *et al.*, 1995).

A doença venooclusiva e a obstrução de veias hepáticas são causadoras de hipertensão portal intra-hepática pós-sinusoidal (FERREIRA *et al.*, 2003).

As causas pós-hepáticas de hipertensão portal são a síndrome de Budd-Chiari, a obstrução da veia cava inferior, a insuficiência cardíaca ventricular esquerda e a pericardite constrictiva (FERREIRA *et al.*, 2003).

Na hipertensão portal, ocorre formação de colaterais portossistêmicas, meio de comunicação entre a circulação portal e sistêmica, na tentativa de descompressão do sistema portal (MARTINELLI *et al.*, 2004). Dentre os sinais e sintomas decorrentes da hipertensão portal, a esplenomegalia é secundária às alterações fibrocongestivas do baço, causando hiperesplenismo, com leucopenia e plaquetopenia em 40 a 80% dos casos. O hematócrito é geralmente reduzido e a contagem de plaquetas pode ser menor que $100.000/\text{mm}^3$ (HENDERSON *et al.*, 2000; MARTINELLI *et al.*, 2004; SCETTINO *et al.*, 2006).

O hiperesplenismo é caracterizado pelo seqüestro e destruição de hemácias, leucócitos e plaquetas pelo baço de volume aumentado, associado à hiperplasia dos respectivos precursores das células depletadas, e pela correção das citopenias sanguíneas após esplenectomia (JACOB *et al.*, 1972). A linfopenia é caracterizada por um número absoluto de linfócitos menor que $1500/\text{mm}^3$ (HOFFBRAND, 2001).

Ferrante *et al.* (1989) avaliaram a subpopulação de leucócitos em 6 crianças com hipertensão portal, encontrando uma importante redução nos números absolutos e percentuais de células T CD3+, CD4+ e células T citotóxicas (CD8+). Mc Govern *et al.* (2007) avaliaram as células CD4+ de 60 pacientes adultos com cirrose hepática, encontrando 65% dos pacientes com baixos níveis de CD4+, e esses valores estavam associados com esplenomegalia, leucopenia, plaquetopenia e anemia. Houve associação também entre células CD4+ diminuídas e ocorrência de varizes de esôfago, bem como com qualquer manifestação de hipertensão portal. Os autores acreditam que esses valores mais baixos de CD4+ podem ser atribuídos a um seqüestro global de linhagens celulares sanguíneas relacionado a hipertensão portal.

Como a memória imunológica é um processo dependente de células T, uma diminuição da resposta à vacinação em crianças com hiperesplenismo, leucopenia e possivelmente linfopenia poderia ocorrer.

OBJETIVOS

Avaliar a resposta à vacinação, contra as hepatites A e B, em pacientes com hipertensão portal secundária a hepatopatia crônica ou trombose de veia porta.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Casuística

Foram avaliados 36 pacientes, de 2 a 18 anos (média= 9a7m e mediana= 9a6m), com diagnóstico de hipertensão portal, atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, no período de 1994 a 2006. Vinte e dois pacientes (61,1%) eram do sexo masculino.

Dos 36 pacientes, 27 (75%) tinham o diagnóstico de trombose de veia porta e 9 (33%) apresentavam hepatopatia crônica. As causas de hepatopatia crônica foram: fibrose hepática congênita em 5 pacientes, atresia de vias biliares em 2 e etiologia idiopática em dois pacientes.

Quinze pacientes haviam recebido transfusão sanguínea. Todos os 36 pacientes apresentaram sorologias negativas para HIV, hepatite C e hepatite B (HBsAg e anti-HBc).

Os critérios de inclusão foram pacientes acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica com idade inferior a 18 anos e diagnóstico de hipertensão portal, e os critérios de exclusão foram presença de sorologia positiva para hepatite B, C ou HIV, insuficiência renal crônica, *diabetes mellitus* ou qualquer doença ou medicação com imunossupressão secundária.

Dos 36 pacientes, 6 tinham imunidade natural contra o vírus A (média e mediana de idade= 13 anos) e 19 receberam a vacina contra hepatite A. Onze pacientes receberam a vacina HAVRIX® e oito receberam a vacina do laboratório BERNA®. Onze pacientes receberam o esquema vacinal primário para hepatite B no setor de Imunobiológicos do Hospital de Clínicas da UNICAMP (vacina Euvax® recombinante), e 25 pacientes foram vacinados nas Unidades Básicas de Saúde de suas cidades. Nove pacientes receberam doses de reforço da vacina no setor de Imunobiológicos do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

3.2- Métodos

Para a coleta dos dados dos prontuários foi aplicada uma ficha de coleta de dados (anexo1).

As sorologias para hepatites A e B foram realizadas em todos os pacientes. A avaliação sorológica foi feita por meio do imunoensaio de micropartículas (MEIA), com o sistema automatizado AXSIM[®] (Abbot, Wiesbaden, Alemanha).

A sorologia para hepatite A foi qualitativa, e realizada por meio da dosagem de imunoglobulina total e IgM. Na determinação da imunoglobulina total (kit HAVAB2.0[®]), o software do sistema calcula um índice, e a partir desse, é obtido um índice *cut-off*. O índice obtido na amostra foi então dividido por esse índice, e valores entre 0 e 1 são considerados reativos. A determinação de IgM (kit HAVABM2.0[®]) foi realizada da mesma maneira, e amostras com valores índice superiores a 1,2 foram consideradas reativas.

Na sorologia para hepatite B, a determinação do anticorpo foi quantitativa (kit AUSAB[®]), por meio de uma curva de calibração realizada previamente. Amostras com concentrações de anti-HBs maiores ou iguais a 10mUI/mL foram consideradas reativas.

Os pacientes que não haviam sido vacinados receberam as vacinas durante o período do estudo. Os pacientes que apresentaram títulos negativos de anti-HBs foram submetidos a dose de reforço e a sorologia foi repetida após o reforço.

As vacinas contra hepatite A utilizadas foram a Havrix[®] (720U, SmithKline Beecham Biologicals) e a vacina do laboratório BERNA[®] (0,5 mL). Foram administradas 2 doses, com um intervalo de 6 meses entre elas.

A vacina contra a hepatite B foi a Euvax[®] recombinante (10µg/0,5mL de HBSAg, LG Chem). O esquema vacinal foi de 0,1 e 6 meses.

Nos pacientes com hepatopatia crônica, foi feita a avaliação da gravidade da doença hepática por meio da classificação de CHILD-PUGH. A classificação de CHILD-PUGH é utilizada na avaliação da função hepática e são considerados cinco parâmetros: ascite, encefalopatia, bilirrubinemia total, albuminemia e prolongamento do tempo de protrombina. Pacientes classificados como CHILD A tem doença hepática crônica compensada, enquanto pacientes classificados como CHILD B ou C são candidatos a transplante hepático (PUGH *et al.*, 1973).

Avaliações hematimétricas dos pacientes foram realizadas, juntamente com as sorologias, para avaliar as alterações decorrentes da imunossupressão secundária pela doença de base e pelo hiperesplenismo.

O hiperesplenismo é caracterizado pelo seqüestro e destruição de hemácias, leucócitos e plaquetas pelo baço de volume aumentado (JACOB *et al.*, 1972). A leucopenia foi caracterizada por um número absoluto de leucócitos inferior a $4000/\text{mm}^3$, e a linfopenia por um número absoluto de linfócitos menor que $1500/\text{mm}^3$ (HOFFBRAND, 2001).

A análise estatística está descrita em capítulo posterior.

RESULTADOS

Os 19 pacientes vacinados contra a hepatite A responderam à vacina.

Em relação à vacina contra hepatite B, em uma primeira avaliação, 27 pacientes (75%) tinham anti-HBs positivo. Os títulos de anti-HBs variaram de 11 a 1000mUI/mL (média= 426,6mUI/mL e mediana= 300mUI/mL). O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia dos nove pacientes com anti-HBs negativo pode ser visto na tabela 1:

Tabela 1- Tempo entre a vacinação e a realização da sorologia para hepatite B nos pacientes com anti-HBs negativo.

Paciente (n=9)	Tempo entre a vacinação e a realização da sorologia
CGB	3a8m
AHML	3a9m
BRA	2a9m
JRA	2a4m
GG	3m
JCJS	2a2m
MPS	1a2m
GSRS	7a1m
JRLS	8m

Nove pacientes foram submetidos a dose de reforço, sete por sorologia negativa após vacinação e dois por título de anti-HBs considerado baixo pela equipe médica na ocasião (11mUI/mL e 17mUI/mL). Dois pacientes com anti-HBs negativo ainda não receberam a dose de reforço.

Avaliações hematimétricas de todos os pacientes foram realizadas na época das sorologias. A hemoglobina variou de 6,6 a 14,7g/dL (média= 11,6g/dL e mediana= 11,9g/dL). Os leucócitos variaram de 1730 a 11180/mm³ (com média= 4940/mm³ e mediana= 4335/mm³) e os linfócitos variaram de 311 a 2420/mm³ (média= 1412/mm³ e mediana= 1491/mm³).

4.1- Pacientes com trombose de veia porta

No grupo de 27 pacientes com trombose de veia porta (TVP), 17 eram do sexo masculino. A idade e as características hematológicas dos pacientes podem ser vistas na tabela 2.

Tabela 2- Idade e características hematológicas dos pacientes portadores de TVP.

	2a	18a	9a7m	8a
Hb (g/dL)	6,6	13,9	11,5	11,9
Leu (mm ³)	1730	10120	4618	4190
Lin (mm ³)	311	2420	1417	1500

Hb= hemoglobina, Leu= leucócitos, Lin= linfócitos.

Três (11,5%) pacientes tinham imunidade natural contra o vírus A. Quinze pacientes receberam a vacina contra hepatite A e todos apresentaram sorologia positiva pós-vacina. O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia variou de 2m a 3a3m (média= 1a e mediana= 8m).

Com relação à hepatite B, 22/27 pacientes (81,5%) apresentaram sorologia positiva. O título do anti-HBs variou de 11 a 1000mUI/mL (média= 421,6mUI/mL e mediana= 183mUI/mL). O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia variou de 3m a 7a1m (média= 3a2m e mediana= 3a). Entre os cinco pacientes com anti-HBs negativo, três receberam a dose de reforço da vacina, e dois pacientes ainda não receberam o reforço. Dois pacientes com sorologia positiva receberam a dose de reforço por apresentarem títulos considerados baixos pela equipe médica na época (11 e 17mUI/mL).

O paciente C.G.B. teve o diagnóstico de TVP em maio de 1998 e foi vacinado em 1999, recebendo quatro doses da vacina, apresentando anti-HBs negativo em 2004. Recebeu 8 doses de reforço (intradérmicas), e um mês após a vacinação, apresentou anti-HBs =1000mUI/mL.

O paciente A.H.M.L. teve seu diagnóstico estabelecido em 1996, quando recebeu o esquema de vacinação, tendo anti-HBs negativo em 2001. Recebeu dose de reforço nessa ocasião. Na época do estudo, apresentava anti-HBs= 16mUI/mL, sendo, então, encaminhado para novo reforço por apresentar título considerado baixo.

O paciente B.R.A. tem o diagnóstico de TVP desde 1994, sendo vacinado em 2001. Apresentou anti-HBs negativo em 2004, sendo encaminhado para reforço em 2005 e apresentou anti-HBs= 571mUI/mL, um ano após o reforço.

O paciente R.C.F. foi diagnosticado em 1999, um ano após receber a vacinação contra hepatite B. Na época do estudo, apresentava anti-HBs= 11mUI/mL e foi encaminhado para reforço. Três meses após o reforço, apresentava título de anti-HBs= 892 mUI/mL.

A paciente M.R.N. foi diagnosticada como portadora de TVP em 1990, sendo vacinada em 1995. Em 1996, tinha anti-HBs= 473,5mUI/mL. Na época do estudo apresentava título de anti-HBs= 17mUI/mL, sendo encaminhada para reforço, e ainda não realizou a nova dose da vacina.

4.2- Pacientes com hepatopatia crônica (HC)

No grupo de 9 pacientes com hepatopatia crônica, cinco eram do sexo masculino. A idade e as características hematológicas dos 9 pacientes podem ser vistas na tabela 3.

Tabela 3- Idade e características hematológicas dos pacientes portadores de HC.

Idade	6a	14a	9a9m	10a
Hb (g/dL)	10,7	14,7	11,8	11,5
Leu (mm ³)	2650	11180	5904	4600
Lin (mm ³)	768	2177	1396	1386

Hb= hemoglobina, Leu= leucócitos, Lin= linfócitos.

Quatro pacientes (44,5%) receberam a vacina contra hepatite A no setor de Imunobiológicos do HC-UNICAMP e todos apresentaram sorologia positiva pós-vacina. O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia variou de 9m a 2a3m (média= 1a3m e mediana= 1a). Três pacientes (22,2%) apresentavam imunidade natural contra a doença. Os dois pacientes restantes ainda não receberam a vacina.

Todos os pacientes do grupo foram vacinados contra hepatite B e cinco deles apresentaram anti-HBs positivo (55,6%). O título variou de 30 a 1000mUI/mL (média= 449mUI/mL e mediana= 411mUI/mL). O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia variou de 3m a 3a8m, com média de 2 anos e mediana de 2a2m.

Cinco pacientes foram vacinados após o diagnóstico ser estabelecido (quatro na época do diagnóstico e o outro após 1a5m do diagnóstico) e, entre esses, dois apresentaram anti-HBs negativo (40%). Quatro crianças foram vacinadas antes do diagnóstico, com anti-HBs negativo em duas delas (50%). Os quatro pacientes com anti-HBs negativo apresentavam linfopenia (linfócitos variando de 1012 a 1339/mm³, com média=1211,5/mm³ e mediana= 1247,5/mm³). Entre os pacientes com anti-HBs positivo, dois apresentavam linfopenia (linfócitos=768 e 1453/mm³). O tempo entre a vacinação e a realização da sorologia no grupo anti-HBs negativo variou de 3m a 2a4m, com média=1a5m e mediana=1a8m. No grupo anti-HBs positivo, esse tempo variou de 4m a 3a8m (média= 2a5m e mediana=3 anos).

Os quatro pacientes (44,4%) com títulos negativos de anti-HBs foram submetidos a dose de reforço da vacina contra hepatite B (tabela 4). Todos apresentavam diagnóstico de fibrose hepática congênita.

Oito pacientes desse grupo foram classificados como CHILD A e um com CHILD B.

Tabela 4- Pacientes com hepatopatia crônica que apresentaram anti-HBs negativo

Paciente	Anodiag	Anovac	Δ Tsorol	Anoref	Tsororef	Tref
JCS	2000	2002	2 anos	2004	4 meses	41
JRA	2000	2001	3 anos	2004	4 meses	112
GG	2001	2001	3 meses	2002	2 anos	1000
Mps	2004	2003	2 anos	2005	1 mês	230

Anodiag= ano do diagnóstico da doença de base; Anovac= ano em que foi realizada a vacina; Δ Tsorol= tempo entre a vacina e a realização da sorologia; Anoref= ano em que foi realizado o reforço; Tsororef= tempo entre a realização do reforço e a realização da sorologia pós-reforço; Tref= título de anti-HBsAg após o reforço.

A análise estatística realizada, por meio do teste de Mann-Whitney, para a comparação dos pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo com relação às variáveis idade, leucócitos, linfócitos e tempo entre a vacinação e a realização da sorologia nos dois grupos de pacientes (trombose de veia porta e hepatopatia crônica) não demonstrou diferença estatisticamente significativa, como mostram as tabelas 4 e 5.

Tabela 5- Análise comparativa entre os pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo no grupo de pacientes com TVP:

N=26	Anti-HBs positivo (média/mediana)	Anti-HBs negativo (média/mediana)	valor de p
Idade	(9a2m/7a)	(11a9m/13a)	0,257
Leucócitos (mm ³)	(4844/4315)	(3624/2940)	0,113
Linfócitos (mm ³)	(1516/1682)	(984/901)	0,075
Tempovac	(3a/3a)	(3a6m/3a8m)	0,524

Tempovac= tempo entre a vacina e a realização da sorologia para hepatite B. Teste de Mann-Whitney.

Tabela 6- Análise comparativa entre os pacientes anti-HBs positivo e anti-HBs negativo no grupo com hepatopatia crônica:

N=9	Anti-HBs positivo (média/mediana)	Anti-HBs negativo (média/mediana)	valor de p
Idade	(9a/9a)	(10a9m/10a)	0,413
Leucócitos (mm ³)	(6000/4600)	5785/5130)	0,905
Linfócitos (mm ³)	(1537/1639)	(1160/1215)	0,250
Tempovac	(2a5m/3anos)	(1a5m/1a8m)	0,190

Tempovac= tempo entre a vacina e a realização da sorologia para hepatite B. Teste de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

A hipertensão portal é caracterizada por um aumento da pressão venosa no sistema porta, causada por um aumento do fluxo sanguíneo portal, um aumento da resistência vascular ou ambos. As etiologias intra-hepáticas estão entre as causas mais comuns de hipertensão portal (BERNARD *et al.*, 1985). Dentre os 9 pacientes portadores de hipertensão portal secundária a hepatopatia crônica dessa casuística, 5 apresentavam fibrose hepática congênita, 2 eram portadores de atresia de vias biliares (pós-operatório tardio de cirurgia de Kasai) e em 2, a natureza da hepatopatia crônica foi considerada desconhecida.

A trombose de veia porta (TVP) é a causa de hipertensão portal pré-hepática mais comum em crianças (PINTO *et al.*, 2002; FERREIRA *et al.*, 2003) e parece haver maior predisposição à doença nos meninos (MITRA *et al.*, 1978; DUBUISSON *et al.*, 1997; SEIXAS *et al.*, 1997). O presente estudo avaliou 36 pacientes portadores de hipertensão portal sendo que, em 27 deles (75%), foi secundária a trombose de veia porta, e 63% (17/27) dos pacientes eram do sexo masculino, concordando com a literatura.

Dos 36 pacientes avaliados, 6 tinham imunidade natural contra o vírus da hepatite A (16,6%). A média e mediana de idade desses pacientes foram de 13 anos. Três pertenciam ao grupo com TVP (3/27= 11,1%) e três crianças (3/9= 33%) pertenciam ao grupo com hepatopatia crônica. Essa baixa frequência de imunidade natural também foi detectada por Ferreira *et al.* (2002), que encontraram 24% de positividade para o anticorpo anti-VHA IgG num estudo para determinar a prevalência do anticorpo da hepatite A em 59 hepatopatas crônicos, com idade variando de 12 meses a 16 anos, com média=7 anos. Os autores do presente estudo, bem como Ferreira *et al.*, consideram baixas essas porcentagens, principalmente por tratar-se de crianças pertencentes a famílias com baixo poder aquisitivo.

A taxa de resposta à vacinação contra hepatite A nos 19 pacientes vacinados foi 100%, semelhante ao estudo realizado por Ferreira *et al.* (2003), que avaliaram 34 crianças com hepatopatia crônica (17 com atresia biliar, 6 com cirrose criptogênica, 7 com cirrose por hepatite auto-imune e 4 com outras causas de cirrose) e encontraram uma taxa de 76% de soroconversão após a primeira dose e 97% de soroconversão após a segunda dose da vacina, e a sorologia realizada foi quantitativa. Os pacientes com atresia de vias biliares

responderam melhor do que aqueles com cirrose criptogênica, mas essa diferença não ocorreu em relação ao subgrupo com cirrose auto-imune. Não houve relação entre a classificação do CHILD e a resposta imune ou títulos de anti-VHA.

A sorologia para hepatite A realizada no presente estudo foi qualitativa, indicada para a detecção de doença, e não de resposta vacinal. Como todos os pacientes vacinados apresentaram anti-VHA positivo, podemos inferir que a vacina provocou resposta imunológica.

Keeffe *et al.* (1998) avaliaram a resposta à vacina contra hepatite A em pacientes com doença hepática crônica, encontrando uma taxa de resposta de 94,3% em pacientes com doença por vírus C e de 97,7% na infecção por vírus B.

Com relação à hepatite B, 75% (27/36) dos pacientes da presente observação apresentaram anti-HBs positivo na época do estudo. A média do tempo entre a vacinação e a realização da sorologia foi de 2a10m, com mediana de 2a11m.

De Maria *et al.* (2001) realizaram a vacinação de 224 indivíduos adultos com doença hepática crônica, utilizando 3 aplicações da vacina contra hepatite B em altas doses (40µg). A resposta à vacina foi de 62%. Entre os pacientes com cirrose, a resposta foi de 42%, e nos não-cirróticos, de 74%.

Um outro estudo utilizou vacinas em dose dobrada em 79 pacientes adultos com doença hepática crônica que já não haviam respondido ao esquema vacinal primário, com repetições mensais da vacina até a soroconversão ou até o limite de dez doses, encontrando uma taxa de resposta de 72% (AZIZ, 2006).

Wiedmann *et al.* (2000) avaliaram 59 pacientes com hepatite C crônica, e encontraram uma taxa de soroconversão (anti-HBs > 10mUI/mL) de 17% e uma taxa de soroproteção de apenas 51% (anti-HBs > 100mUI/mL). Mattos *et al.* (2004), num estudo semelhante, avaliaram 125 pacientes com hepatite crônica C, com 37% deles apresentando soroproteção e 17,6% apresentando soroconversão.

O Consenso Europeu sobre Imunidade para Hepatite B concluiu que não há necessidade de reforço para pessoas imunocompetentes que responderam às três doses da vacina. A manutenção dos títulos acima de 10mUI/mL não é essencial para proteção contra a infecção pelo vírus, pois os linfócitos B podem produzir anti-HBs dias após a exposição primária ao AgHBs conferida pela vacina, e pessoas com anti-HBs indetectável após muitos anos da aplicação da vacina tem uma resposta anamnésica eficaz. Entretanto, há justificativa para se avaliar a situação sorológica de pacientes imunossuprimidos, e é aconselhável a realização da sorologia a cada 6-12 meses (EUROPEAN..., 2000).

Faustini *et al.* (2001) seguiram crianças de baixo risco vacinadas com a vacina recombinante, e com 5 anos de idade apenas 7% apresentavam títulos de anticorpos inferiores a 10mUI/mL. Por outro lado, Seto *et al.* (2002) encontraram 81% de crianças com títulos abaixo de 10mUI/mL aos 6 anos de idade, mas todas responderam à dose de reforço.

A vacinação ao nascimento pode impedir a transmissão perinatal do vírus da hepatite B, porém resulta em níveis indetectáveis ou baixos durante a adolescência. A memória imune pode ser demonstrada por um rápido aumento nos níveis de anticorpos após doses de reforço da vacina, mesmo em pessoas que apresentavam níveis indetectáveis (BOXALL *et al.*, 2004). West e Calandra revisaram a memória imunológica induzida pela vacina para hepatite B e concluíram que, em indivíduos saudáveis, uma boa memória é mantida por períodos de 5 a 12 anos. Mesmo que os níveis de anticorpos diminuam, o número de linfócitos B de memória capazes de produzir anticorpos não diminui (WEST & CALANDRA, 1996).

A vacina confere proteção por, pelo menos, dez anos em populações em exposição contínua ao vírus B, tempo em que ocorre o maior risco de infecção crônica após a exposição ao vírus. Todavia, crianças com baixo risco de exposição ao vírus durante a infância terão um maior risco de contaminação na adolescência e quando tornarem-se sexualmente ativos, e a proteção a longo prazo adquire maior importância nesse grupo (PETERSEN *et al.*, 2004).

Na presente casuística, 5 pacientes com TVP apresentaram anti-HBs negativo na época do estudo, assim como quatro pacientes no grupo com hepatopatia crônica. Como a dosagem do anti-HBs foi realizada anos após a vacinação em alguns pacientes, não podemos considerá-los não respondedores. Nove pacientes receberam a dose de reforço e oito apresentaram títulos protetores após essa dose. Duas pacientes ainda não realizaram a sorologia pós-reforço. Portanto, a maioria dos pacientes apresentou resposta anamnésica.

Após a imunização, a concentração do anti-HBs declina com o tempo. Estudos prévios com lactentes e crianças vacinadas demonstram que 15 a 50% não têm concentrações detectáveis de anticorpos em 9 a 15 anos após a vacinação primária (WILLIAMS *et al.*, 2003). A análise desses estudos torna difícil avaliar a causa do declínio, pois há diferenças entre a formulação das vacinas, dosagens, esquemas de administração e idade do início da vacinação.

Indivíduos acima de quarenta anos e imunocomprometidos são mais propensos a desenvolver resposta reduzida ou não resposta à vacina (CLEMENTS *et al.*, 1994; IDILMAN *et al.*, 2003). Cerca de 4-10% das pessoas vacinadas falham em produzir níveis de anticorpos >10mUI/mL (SCHUENKE *et al.*, 1998). A causa da não resposta pode estar relacionada a vários defeitos na resposta imune, como defeitos na apresentação e processamento de antígenos, supressão de células T ou ausência da resposta das células T *helper* tipo 2, necessárias para a produção do anti-HBs. A vacinação bem sucedida depende da capacidade da vacina induzir resposta imune protetora por meio da produção de anticorpos neutralizantes e imunidade celular (SCHUENKE *et al.*, 2003; ADA *et al.*, 2001).

Alguns fatores relacionados com a taxa reduzida de resposta nos cirróticos são a linfocitopenia no sangue periférico secundária ao hiperesplenismo, alteração na composição da subpopulação de linfócitos T, interação inapropriada entre antígenos, células T, receptores de células T e moléculas do MHC. A idade avançada, a gravidade da doença e a desnutrição também exercem alguma importância na resposta imune desses pacientes (DE MARIA *et al.*, 2000; WIEDMANN *et al.*, 2000; IDILMAN *et al.*, 2003).

Tokushige *et al.* (2000) estudaram vinte e quatro crianças japonesas com hipertensão portal e demonstraram que a prevalência de linfócitos T *helper* 2 é diminuída tanto no sangue periférico como nas células esplênicas desses pacientes, com células T *helper* 1 semelhantes às de indivíduos saudáveis. Geralmente, as células T *helper* 1 estão envolvidas na imunidade celular, e as células T *helper* 2, na imunidade humoral.

Na tentativa de avaliar a presença de hiperesplenismo nos pacientes, avaliações hematimétricas foram realizadas, sem correlação entre a presença de linfopenia e títulos positivos ou negativos de anti-HBs. Assim, a presença de hiperesplenismo não pareceu estar relacionada com o declínio dos títulos de anti-HBs. Alguns pacientes apresentaram número absoluto de linfócitos menor que $1500/\text{mm}^3$, mas não houve correlação entre linfopenia e anti-HBs negativo nos dois grupos de pacientes onde a correlação foi analisada.

Dos 9 pacientes portadores de hepatopatia crônica estudados, 5 apresentaram resposta à vacina (mediana de tempo entre a vacina e a sorologia de 1a7m) e 4 apresentavam anti-HBs negativo (mediana de tempo= 2a1m). No grupo com anti-HBs positivo, dois pacientes apresentavam linfopenia e no grupo com sorologia negativa, todos apresentavam linfopenia. Apesar do pequeno número de pacientes e de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa, parece haver alguma influência do menor número de linfócitos sobre a queda dos níveis de anticorpos.

Bauer *et al.* (2006) demonstraram que a memória imunológica HBsAg-específica está intacta nas séries de células B e células T em indivíduos nos quais o anti-HBs é negativo anos após a vacinação. Embora o número de células específicas no sangue periférico seja baixo, a resposta é desencadeada com a dose de reforço. Nesse estudo, quinze pessoas foram revacinadas com uma resposta anamnésica típica e anti-HBs positivo, que variou de 110 a 13500UI/L após 28 dias, confirmando a presença de memória funcionante.

Os dois grupos avaliados no presente estudo têm condições para apresentar leucopenia, linfopenia e possíveis alterações nos números de células CD4+, importantes na indução da resposta vacinal. Todos os pacientes vacinados para hepatite A apresentaram

CONCLUSÃO

Em pacientes com hipertensão portal, seja de causa intra ou extra-hepática ou associação de ambas, a vacina contra hepatite A apresentou 100% de resposta e a vacina contra hepatite B pareceu conferir proteção e induzir uma boa resposta anamnésica.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva com medidas de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Na comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney (CONOVER, 1971). O nível de significância adotado foi de 5%.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 7.5 para Windows.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo visa contribuir para melhor compreensão da resposta à vacinação contra as hepatites A e B na presença de hiperesplenismo (secundário a hipertensão portal), uma vez que os mesmos podem apresentar alterações na resposta imunológica e são vacinas importantes nesse grupo de pacientes.

A coleta de amostra de sangue para avaliação das sorologias para hepatite A e B, apesar de invasivo, não trouxe malefício à saúde dos pacientes e já faz parte da rotina no ambulatório de Hepatologia Pediátrica. Todos os exames são feitos de rotina no Hospital, não havendo ônus aos pais e pacientes. Os pacientes com sorologia negativa foram encaminhados à vacinação, também sem custo para os pais, uma vez que a mesma já é realizada no setor de Imunobiológicos do HC.

O estudo foi encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, e aprovado sob o número 341/2004 (anexo 2). Foram cumpridos, nesse trabalho, os princípios enunciados na Declaração de Helsinki II de 20/08/1947.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ada, G. Advances in immunology: Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1042-53.
- Ada, G. The immunology of vaccination. In: Plotkin AS, Orenstein WA. *Vaccines*. 3^a ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p28-39.
- Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Int Med* 1989;110:838-9.
- Alexander GJM, Nouri-Aria KT, Eddleston ALWF, Willians R. Contrasting relations between supressor cell function and supressor cell number in chronic liver disease. *Lancet* 1983; 1(8337): 1291-3.
- Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321(11):708-12.
- Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35(1):176-81.
- Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001; 72(2):272-6.
- Aziz A, Aziz S, Li DS, Murphy L, Leone N, Kennedy M, et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2006; 13:217-21.
- Bassily S, Strickland T, Abdel-Wahab MF, Esmat GE, Narooz S, El- Masry NA, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination in primary school children from a village endemic for *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis* 1992; 166:265-8.
- Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24:574-7.
- Bernard O, Alvarez F, Brunelle F, Hadchouel P, Alagille D. Portal hypertension in children. *Clinics in Gastroenterology* 1985; 14:35-55.

Boxall EH, Sira JA, El-Shunkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to Hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis* 2004; 90:1264-9.

Brasil. Ministério da saúde. Tópicos de saúde- Hepatites[on line] 2006 [acesso em 10 de jan de 2006] Disponível em URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar-texto.cfm?idtext=22248>.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1999; 48 (No RR-12): 26-27.

Chan CY, Lee SD, Yu, MY, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine* 1999; 17: 369-72.

Clemens R; Safary A; Hepburn A; Roche C; Stanbury WJ; André FE. A clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171 (suppl 1): S44-9.

Clemens, AS; Da Fonseca JC; Azevedo, T; Cavalcanti AM; Silveira ,TR; Castilho MC, et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros do Brasil. *Rev Soc Med Trop* 2000; 33(1):1-10.

Clements ML, Miskovsky E, Davidson M, Cupps T, Kumwenda N, Sandman LA, et al. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen(S) or preS2+S antigens. *J Infect Dis* 1994;170(3):510-16.

Conover,WJ. The use of ranks. Two independent samples. In: Conover,WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. Nova Iorque: John Wiley & Sons Inc ;1971.p.223-36.

Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunes EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med* 1986; 105(3): 356-60.

De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001;8: 372-6.

- Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol* 1997; 27:132-5.
- Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6):1601-4.
- Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991; 173: 531-538.
- Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW. *Vaccine* 2003;21: 419-30.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-5.
- Faustini A, Franco E, Sangalli M, Spadea T, Calabrese RM, Cauletti M, et al. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine*, 2001; 19:2812-8.
- Ferrante A, Davidson GP, Beard LJ, Goh DHB. Alterations in function and subpopulations of peripheral blood mononuclear leukocytes in children with portal hypertension. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 88:348-52.
- Ferreira CT, Silveira TR, Pereira-Lima J. Hepatite A. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR ,eds. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria- Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.p.479-91.
- Ferreira CT, Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003; 37:258-61.
- Ferreira CT, Taniguchi AN, Vieira SM, Pereira-Lima J, da Silveira TR. Prevalência do anticorpo da hepatite A em hepatopatia crônica. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78:503-8
- Ferreira CT, Targa C, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2004; 7(4):473-87.

- Foccacia R; Conceição OJG, Sette Junior H, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated prevalence in the general population of the municipality of São Paulo, measures by a serological survey of a stratified, randomized and residence based population. *Braz J Infect Dis* 1998; 2(6):269-84.
- Goh DW, Myers NA. Portal hypertension in children. The changing spectrum. *J Pediatr Surg* 1994; 29(5):688-91.
- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315(4):209-14.
- Henderson, JM. Portal Hypertension. In: Corson J, Williamson R.,eds. *Surgery* [on line] London, United Kingdom: Mosby; 2000 October. [acesso em 12.set.2006]. Disponível em: URL:<http://www.elsevier-international.com/e-books/pdf/8.pdf>
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Essencial Haematology*. 4ª edição. Massachussets: Ed. Blackwell Science; 2003.p.331.
- Höhler T, Stradmann-Bellinghausen B, Starke R, Sängler R, Victor A, Rittner C, Schneider PM. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 2002; 387-92.
- Horlander JC, Boyle N, Manam Rajesh, Schenk M, Herring S, Kwo PY, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci* 1999; 318(5):304-7.
- Idilman R, Colantoni A, De Maria N, Ustun C, Sam R, Ingin T S, et al. Impaired antibody response rates after high dose short interval hepatitis B vaccination of immunosuppressed individuals. *Hepato Gastroenterol* 2003; 50:217-21.
- Jacob HS. Erythrocyte disorders – anemias related to hyperactivity of the reticuloendothelial system. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles RW. *Hematology*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 1972.p.511-520.
- Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, Ersoz G, Erensoy S, Gunsar F, et al. HBV vaccination in liver transplant patients: not an effective strategy in the profilaxis of HBV recurrence. *J Viral Hepat* 2005; 12: 212-5.

- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 201-5.
- Keeffe EB; Iwarson S; McMahon BJ; Lindsay KL; Koff RS; Manns M; Baumgarten R; Wiese M; Fourneau M; Safary A; Clemens R; Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27(3):881-6.
- Kline MW, Shearer WT. Active and passive immunization in the prevention of infectious diseases. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: Saunders Company; 1996. p.916-38.
- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005; 118(10A): 75S-83S.
- Lee SD; Chan CY; Yu MI, Lu RH; Chang FY; Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999; 59(4): 463-8.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.
- Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997; 43:8(B):1494-7.
- Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lau GK, Fan ST. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 43: 283-7.
- Mahl T, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am* 1990; 70(2):251-65.
- Martinelli, ALC. Hipertensão portal. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2004;37:253-61
- Mattos AA, Gomes EB, Tovo CV, Alexandre COP, Remião JOR. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(3): 180-4.
- McDermott AB, Zuckerman JN, Sabin CA, Marsh SGE, Madrigal JA. Contribution of human leukocyte antigens to the antibody response to hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens* 1997; 50: 8-14.

- McGovern B, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 431-7.
- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173:89-97.
- Mineta M, Tanimura M, Tana T, Yssel H, Kashiwagi S, Sasazuki T. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. *Int Immunol* 1996; 8(4): 525-31.
- Mitra SK, Kumar V, Datta DV, Rao PN, Sandhu K, Singh GK, et al. Extrahepatic portal hypertension: a review of 70 cases. *J Pediatr Surg* 1978;13(1):51-54.
- Pannuti CS, Mendonça JS, Carvalho MJM, Oselka, GW, Amato Neto, VA. Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med São Paulo* 1985; 27:162-4.
- Petersen KM, Bulkow LR, McMahon, BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccination from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7):650-5
- Pinho JRB, Sumita LM, Moreira RC, Souza AVF, Saraceni CP, Oba IT 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 S.Paulo* [on line]1998 Mar [acesso em 9 dez 2006]; 40(2). Disponível em: URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651998000200007&lng=en&nrm=iso.doi:10.1590/S0036-46651998000200007.
- Pinto RB, Silveira TR. Trombose de veia porta em crianças e adolescentes: série de 14 casos. *AMRIGS, Porto Alegre* 2002 ;46(1,2): 45-72.
- Poland GA, Jacobson RM. The genetic basis for variation in antibody response to vaccines. *Curr Op Pediatr* 1998; 10:208-15.
- Poovorawan Y, Chatchatee P, Chongsrisawat V. Epidemiology and profilaxis of viral hepatitis: a global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S155 –66.

- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
- Rendi-Wagner P, Korinek M, Winkler B, Kundi M, Kollaritsch, Wiedermann U. Persistence of seroprotection 10 years after primary hepatitis A vaccination in an unselected study population. *Vaccine* 2007;25: 927-31.
- Roy C, Silverman A, Alagille D. Portal Hypertension. In: Roy C. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4ª edição. Saint Louis: Mosby;1995. p779-805.
- Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mas A, Navasa M, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the profilaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31(2):496-501.
- Schettino GCM, Fagundes EDT, Roquete MLV, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:171-8.
- Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 (suppl1): 18S-20S.
- Schuenke KW, Cook RG, Rich RR. Binding specificity of a class II-restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and nonresponder vaccine recipients. *Hum Immunol* 1998; 59:183-93.
- Seixas CA, Hessel G, Ribeiro CC, Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. Fator V Leiden is not common in children with portal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77:258-61.
- Seto D, West DJ, Ioli V. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21(8):793-5.
- Sherlock, S. Portal Hypertension. In: Sherlock, S. *Diseases of the liver and biliary system*. 7ª edição. London: Blackwell; 1985.p.135-176.
- Silva, LR. Hepatite B. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR, eds. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria. Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.493-500.

- Stark K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant patients. *J Infect Dis* 1999; 180: 2014-7.
- Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Seroconversion after additional vaccine doses to nonresponder to three doses of intradermally ou intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Infect Dis* 1994; 26(4): 468-70.
- Tokushige K, Yamauchi K, Komatsu T, Takasaki K, Hayashi N. Predominant T helper 1 cells in patients with idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:1312-7.
- Van Herck K, Beutels P, Van Damme P, Beutels M, Van den Dries J, Briantais PH, et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccine. *J Med Virol* 2000; 60:1-7.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant Hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 286-90.
- Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39(4):978-88.
- West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14(11):1019-27.
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hondt E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term persistence. *Vaccine* 1997;15(6-7): 612-5.
- Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31(1): 230-4.
- Willians IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2):157-63.

Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20(1): 27-45.

Zuckerman, JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006; 78: 169-77.

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de coleta de dados

HC: _____ Código SI-CRIE: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Município: _____

Fone: _____

Sexo: M F Idade: _____ Data de nascimento: __/__/__

Peso _____ Altura _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

Doenças pregressas:

Transfusões :

SOROLOGIAS:

HIV: __/__/__: _____

HBsAg: __/__/__: _____

Anti-HBc: __/__/__: _____

Anti-HBs: __/__/__: _____

Hep A: __/__/__: _____

Hep C: __/__/__: _____

DIAGNÓSTICO:

Data do diagnóstico:

ESQUEMA VACINAL

Hepatite A:

Data da vacinação:

Número de doses:

Sorologias pós-vacina:

1º mês:

HMG:

4º mês:

HMG:

7º mês:

HMG:

11º mês:

HMG:

Hepatite B:

Data da vacinação:

Número de doses:

Anti-HBs pós- vacina:

1º mês:

HMG:

4º mês:

HMG:

7º mês:

HMG:

11º mês:

HMG:

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome:

HC:

Nome dos pesquisadores: Mariana Nogueira de Paula Rosa, Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso

Título: Avaliação da resposta sorológica à imunização contra Hepatite A e B em pacientes com hipertensão portal

Eu, _____, responsável pelo menor _____, estou ciente que meu (minha) filho(a) é portador de hipertensão portal secundária a: trombose de veia porta (), hepatopatia crônica (). Fui informado que esse problema pode diminuir a resposta à vacinas. Dou meu consentimento para que meu(minha) filho(a) seja submetido a coleta de 12 mL de sangue para avaliar a resposta às vacinas de hepatite A e B. Fui informado que estes exames não acarretam riscos à saúde de meu filho e nem gastos á minha pessoa. Serei informado dos resultados dos exames e me foi assegurado sigilo quanto a estas informações.

Data:/...../2004

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

ANEXO 3



UNIVERSIDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htm
✉ etica@fcm.unicamp.br

CEP: 19/10/04.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 341/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA SOROLÓGICA À IMUNIZAÇÃO CONTRA HEPATITE A E B EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PORTAL SECUNDÁRIA À HEPATITOPATIA CRÔNICA E TROMBOSE DE VEIA PORTA E HEPATITE AUTO-IMUNE"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Mariana Nogueira de Paula

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas - FCM - UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/07/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/10/05

II - OBJETIVOS

Avaliar a resposta à vacinação contra as hepatites A e B, em pacientes com hipertensão portal secundária e hepatopatia crônica e trombose de veia porta e pacientes portadores de hepatite auto-umune.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados 40 pacientes com hipertensão portal secundária a trombose de veia porta ou secundária a hepatopatia crônica e 30 pacientes portadores de hepatite auto-imune, na faixa etária de 0 a 18 anos, atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HC/UNICAMP, no período de julho de 2004 a julho de 2005. Para a coleta de dados será aplicado um protocolo. As sorologias para hepatites A e B serão realizadas tanto nos pacientes já vacinados como nos pacientes que nunca receberam as vacinas. Os pacientes que não apresentarem soro conversão serão vacinados (dose de reforço). A sorologia será repetida após 1 mês da vacinação, e então a cada 3 meses. A vacina contra hepatite A será a Havrix, com 1440 unidades em 0,5 mg de alumínio, do laboratório SmithKline Beecham Biologicals. Serão administradas 2 doses, com um intervalo de 6 meses. A vacina contra a hepatite B será a Euvax recombinante, com 10 microgramas em 0,5mL de HBSAg purificado, do laboratório LG Chem. O esquema vacinal será de 01 e 6 meses. A avaliação sorológica será realizada através do método ELISA - imunoenzimático. Hemogramas dos pacientes serão realizados juntamente com as sorologias, para avaliar as alterações decorrentes da imunossupressão secundária a medicação utilizada, pela doença de base, e também de hiperesplenismo. Serão coletados 12 ml de sangue para avaliar a resposta às vacinas de hepatite A e B.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

É um Projeto bem elaborado que apresenta bibliografia atualizada. Há Termos de Consentimentos Livre e Esclarecido, simples, informando os processos a que será submetido o sujeito da pesquisa. Será coletado 12 ml de sangue. Informa que estes exames não acarretam riscos à saúde e nem gastos aos sujeitos da pesquisa ou seus responsáveis. Os benefícios serão o de que por meio da avaliação da situação sorológica desses pacientes, é possível a administração de doses de reforço das vacinas, para que os anticorpos atinjam níveis protetores e as doenças sejam evitadas, bem como suas complicações. Não há dados do orçamento, porém, informa que não há custo, pois todos os exames são feitos de rotina no hospital; não havendo também ônus aos pais ou responsáveis.

Recomendamos à aprovação uma vez que foram resolvidas as pendências.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

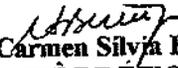
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de outubro de 2004.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP