

Setembro, 2006 Volume 3 Número 33

■ Vacina Contra Hepatite B *Hepatitis B Vaccine*

Divisão de Imunização, Divisão de Hepatites

Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – DI/DH/CVE/CCD/SES-SP

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) acomete entre 350 milhões e 500 milhões de pessoas em todo mundo. As manifestações clínicas são pouco freqüentes nos recém-nascidos (RN) infectados, mas podem ser observadas em 5% a 15% das crianças com idade de 1 a 5 anos e em 33% a 55% das crianças maiores e adultos. Já o risco de cronificação é muito elevado nas infectadas durante o período perinatal (70%-90%), reduzindo-se bastante entre 1 a 5 anos de idade (20%-50%) e crianças maiores e adultos (5%-10%).

As principais complicações são a cirrose e câncer hepáticos, podendo também ocorrer hepatite aguda, infecção crônica inaparente (estado de portador) e hepatite crônica. Estima-se que 25% dos RN portadores do VHB irão desenvolver cirrose ou câncer hepático; já entre os adultos a chance é de 15%.

A transmissão do VHB pode ocorrer: da mãe para filho ao nascimento, por via sexual, através de ferimentos cutâneos, por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados, em acidentes com material biológico.

A taxa de infecção da mãe portadora do VHB para o seu filho é de cerca de 90% dos casos quando a mãe é AgHBs positivo e AgHBe positivo e em 10% dos casos quando é apenas AgHBs positivo. Daí a importância que se deve dar à imunização dos RN.

Desde 1998, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde, recomenda a vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12-24 horas de vida resulta em elevada eficácia na prevenção da infecção vertical. A partir de 2001, a faixa etária foi ampliada até 19 anos de idade.

Estudos de eficácia

As primeiras vacinas contra hepatite B foram licenciadas em 1982 e eram derivadas de plasma de pacientes com infecção crônica, com AgHBs inativados por métodos físico-químicos.

Desde 1986, utilizam-se vacinas produzidas a partir de tecnologia de DNA recombinante, produzida através da inserção do plasmídeo contendo o gene para o AgHBs dentro de uma levedura (*Sacharomices cerevisiae*). As células do levedo produzem o AgHBs que será posteriormente purificado e utilizado na produção de vacinas.

Diversos estudos demonstram que as vacinas contra hepatite B têm boa imunogenicidade e são eficazes, com proteção em mais de 90% dos adultos jovens saudáveis e em mais de 95% em lactentes, crianças e adolescentes. A eficácia diminui gradativamente após os 40 anos de idade. A obesidade, o estresse, o tabagismo e o etilismo também são fatores associados a uma menor eficácia vacinal.

Um estudo de soroconversão da vacina Butang® (Instituto Butantan), realizado por Martins *et al*⁶, utilizando a dose de 10 mcg em crianças e adolescentes e 20 mcg em adultos, considerando como títulos protetores anti-HBs ≥ 10 ml/ml, verificou uma soroproteção em lactentes de 93,7%, crianças 100%, adolescentes 95,1%, adultos (20-30 anos) 91,8% e adultos (31-40 anos) 79,8%.

Composição e apresentação

As vacinas contra hepatite B comercializadas no Brasil são produzidas por engenharia genética. As dosagens recomendadas variam de acordo com o laboratório produtor.

A vacina é apresentada em frascos uni ou multidose, isolada ou combinada com outros imunobiológicos:

- DPT/Hib/hepatite B (pentavalente disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIES) e DPT/Hib/hepatite B (pentavalente), DPaT/Hib/Salk/hepatite B (hexavalente), hepatite B /hepatite A disponíveis em clínicas particulares .

A composição varia de acordo com o produtor. Todas apresentam hidróxido de alumínio como adjuvante. Podem conter timerosal como conservante, embora existam no mercado vacinas isentas do mesmo.

Via de administração e conservação.

As vacinas contra hepatite B devem ser administradas por via intramuscular, na região deltóide ou no vasto lateral da coxa em crianças pequenas e no deltóide para adultos. Não devem ser aplicadas na região glútea ou por via subcutânea, pois a adoção desse procedimento se associa à menor imunogenicidade.

Devem ser conservadas entre +2°C e +8°C e não podem ser congeladas. As vacinas que apresentam conservante, depois de abertas, podem ser utilizadas até o término do frasco, desde que respeitadas as condições de higiene e conservação.

O prazo de validade especificado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

Contra-indicação

A ocorrência de reação anafilática até duas horas após a aplicação de dose anterior contra-indica o prosseguimento do esquema vacinal.

Esquema vacinal e dose

A dose da vacina varia conforme o produto, a idade e a condição do receptor. A bula do produto deve ser sempre consultada, assim como as recomendações atualizadas do PNI. Algumas condições que predispõem a baixa resposta imunológica à vacinação contra hepatite B poderão necessitar do dobro da dose habitual para a idade.

A vacina contra hepatite B poderá ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do calendário vacinal de rotina, não apresentando comprometimento da eficácia ou aumento de eventos adversos.

Intervalos maiores do que os recomendados proporcionam resultados equivalentes, **não havendo a necessidade de reiniciar o esquema**, portanto é sempre importante verificar a situação vacinal anterior.

NOTA: ao utilizar a vacina BUTANG®, algumas recomendações:

- a) a dose para pessoas <19 anos de idade é de 10mcg (0,5ml) e para as pessoas com ≥20 anos é de 20 mcg (1,0ml);
- b) não utilizar este produto para os RN filhos de mães AgHBs+, utilizar de outro laboratório produtor e
- c) pode ser utilizado para pessoas até 30 anos de idade, no entanto, para as pessoas de risco acrescido, no momento, recomendamos não utilizar este produto. Utilizar de outro laboratório.

Crianças menores de 1 ano

A vacinação deve iniciar-se nas primeiras 24 horas de vida, preferentemente nas primeiras 12 horas. O esquema classicamente adotado é de 0, 1 e 6 meses.

Intervalos mínimos a serem observados:

- a) entre a 1ª e a 2ª doses: um mês e
- b) entre a 2ª e a 3ª doses: dois meses, desde que o intervalo decorrido a partir da primeira dose seja no mínimo de quatro meses e a criança já tenha completado 6 meses de idade.

Para a prevenção da transmissão vertical no caso de recém-nascido de mãe AgHBs positiva é fundamental a administração precoce da vacina contra hepatite B nas primeiras 24 horas, preferentemente nas primeiras 12 horas. A imunoglobulina específica pode ser aplicada até sete dias após o nascimento. A vacina deve ser utilizada mesmo que a imunoglobulina não esteja disponível, pois a vacinação isolada é altamente eficaz. Nesta situação não utilizar a vacina Butang®.

A solicitação de IGHB deve seguir o fluxo já estabelecido para os imunobiológicos especiais. Atualmente, não são recomendados reforços para indivíduos imunocompetentes.

Crianças maiores de 1 ano

O esquema clássico é de 0,1, 6 meses. Os intervalos mínimos são os mesmos das crianças menores de 1 ano. A vacinação de rotina está indicada para toda a população até 19 anos.

Adultos

O esquema clássico é de 0,1 e 6 meses. Adultos pertencentes a grupos considerados de risco para a aquisição da infecção também devem ser vacinados (Anexo 1).

A situação vacinal anterior sempre deve ser verificada, **não sendo necessário reiniciar o esquema** quando houver comprovação documentada (caderneta de vacina, registro em prontuário, ficha de registro de sala de vacina etc.).

Situações especiais

- a) **RN prematuros** – Com idade gestacional menor que 33 semanas ou com menos que 2.000 g,

recomenda-se aplicar uma dose ao nascer e mais três doses (0, 1, 2 e 6 meses). Se o esquema for iniciado quando o bebê já tiver mais de 2.000 g ou mais de 33 semanas, pode-se adotar o esquema clássico de três doses 0,1, 6 meses.

b) **RN filhos de mães infectadas pelo HIV** – Iniciar o esquema logo após o nascimento (0,1,6 meses) com a dose habitual (10mcg). Se o diagnóstico de infecção pelo HIV desta criança for confirmado posteriormente, aplicar uma 4ª dose 6 a 12 meses após a 3ª dose. Esta 4ª dose deve ser dobrada.

c) **Pacientes HIV positivos** – Recentemente, o PNI atualizou as recomendações para a vacinação de pessoas infectadas pelo HIV, e indica para a vacina contra hepatite B no esquema 0,1,2,6 a 12 meses, utilizando o dobro das doses para a idade. Os intervalos mínimos deste esquema devem respeitar:

- 1 mês entre a 1ª e a 2ª doses e entre a 2ª e a 3ª
- 2 meses entre a 3ª e a 4ª doses, desde que o intervalo de tempo decorrido entre a 1ª e a 3ª doses seja maior de seis meses

d) **Pacientes com doença renal crônica** – Recomenda-se o esquema de quatro doses (0, 1, 2, 12 meses), utilizando o dobro da dose habitual para a idade. O controle sorológico **quantitativo** deve ser realizado pelo menos uma vez ao ano.

Condição	Dose/esquema	Sorologia	Seguimento
Pré-diálise	Dose dupla em relação à recomendada para a mesma idade, conforme o produto. Esquema de 4 doses: 0, 1, 2 e 6 meses	Testar 1 a 2 meses após a última dose	Repetir esquema uma vez para os sem resposta adequada
			Repetir esquema uma vez para os sem resposta adequada.
Hemodialisados	Dose dupla em relação à recomendada para a mesma idade, conforme o produto, Esquema de 4 doses: 0, 1, 2 e 6 meses	Testar 1 a 2 meses após a última dose	Retestar anualmente os com resposta adequada e fazer reforço para os que apresentarem títulos < 10mUI/ml de anticorpos anti-HBs

e) **Pacientes com neoplasias** – Iniciar a vacinação, preferentemente, antes do início da terapêutica imunossupressora. Não sendo possível, completar o esquema assim que as condições imunológicas do paciente permitirem.

O esquema recomendado é de quatro doses (0, 1, 2, 6 meses) utilizando o dobro da dose para a idade. Crianças e adolescentes já vacinados anteriormente ao diagnóstico não têm necessidade de repetir o esquema, exceto nas situações de transplante de medula óssea (TMO) em que a memória imunológica é “zerada”. A vacina contra hepatite B deverá ser iniciada após 12 meses do TMO, se as condições do paciente forem satisfatórias, utilizando-se o esquema de quatro doses com o dobro da dose para a idade.

Recomenda-se, também, a vacinação para os doadores de medula ou órgãos sólidos, utilizando o esquema

acelerado (0, 1, 4 meses ou 0, 2, 4 meses) para permitir três doses antes da coleta para a doação. Utiliza-se o volume da dose normal para a idade.

f) **Profissionais de saúde** – Os profissionais de saúde recebem o esquema clássico de três doses (0, 1, 6 meses ou 0, 1, 4 meses). Quando possível, recomenda-se a realização de sorologia para avaliação da soroconversão (anti-HBsAg \geq 10UI/ml), um a dois meses após a última dose. Nas situações abaixo descritas recomendamos as seguintes condutas:

- Sorologia (anti-HBsAg) negativa 1 a 2 meses após a 3ª dose: repetir o esquema (0, 1, 6 meses).
- Sorologia (anti-HBsAg) negativa 1 a 2 meses após a 3ª dose do segundo esquema **não vacinar mais** e considerar não respondedor.
- Sorologia (anti-HBsAg) negativa, passado muito tempo após a 3ª dose :

ü aplicar uma dose e repetir a sorologia um mês após. Caso positivo considerar imunizado, caso negativo completar o esquema com mais duas doses.

Eventos Adversos

- Manifestações locais: pode ocorrer dor (3%-29%) e endureção/rubor (2%-17%) no local da injeção.
- Manifestações sistêmicas: febre (1%-6%) nas primeiras 24 horas após a aplicação, geralmente é bem tolerada e auto-limitada; fadiga, tontura, cefaléia, irritabilidade, desconforto gastrointestinal leve (1%-20%) podem estar presentes; reação de hipersensibilidade ocorre excepcionalmente (1 caso para 600.000 vacinados).
- A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) após vacina contra hepatite B é um evento raro, cuja relação causal é difícil de ser comprovada. O tempo entre a aplicação da vacina e o aparecimento dos sintomas, que geralmente sugere esta relação, é de alguns dias até dois meses. Estes casos deverão ser notificados e o prosseguimento do esquema vacinal deverá ser discutido caso a caso com a Divisão de Imunização.

Novas indicações da vacina contra hepatite B

De acordo com o novo manual dos CRIES (2006), a vacina contra hepatite B também está indicada para todas as pessoas com:

- Trissomias (síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau);
- Doenças de depósito (Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacaridose tipo I – Hurler e tipo II – Hunter, glicogenoses, Tay-Sachs, Sandhoff, Wilson, Lesch-Nyhan) e
- Fibrose cística (mucoviscidose).

Referências bibliográficas

1. Brasil. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília, 2006.
2. EUA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to

eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Part 1: Immunization of infants, children and adolescents. **MMWR** 2005; 54(RR-16):1-34.

3. EUA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update US public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HBC and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. **MMWR** 2001; 50(RR-11):1-52.
4. Brasil. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE). Guia de Orientações Técnicas – Hepatite B e C. São Paulo, 2002.
5. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC *et al.* Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. Rio de Janeiro: Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99(8):865-71.
6. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin AS, Orenstein WA (ed). Vaccines. Quarta edição. Philadelphia: Saunders 2004; p299-337.
7. Poland GA, Jacobson RM: Prevention of hepatitis with the hepatitis B vaccine. **N Engl J Med** 2004; 351:2832-8.

ANEXO 1

Grupos de Risco Acrescido para a Aquisição de infecção pelo VHB

- Profissionais que atuam na área da saúde (público ou privado), que executam atividades de risco para aquisição de hepatite B (incluir alunos do curso técnico e universitário).
- policiais civis e militares;
- podólogos e manicures;
- tatuadores;
- doadores regulares de sangue;
- auxiliares de necrópsia dos Institutos de Medicina Legal;
- profissionais de funerárias responsáveis pelo preparo dos corpos;
- coletores de lixo hospitalar e domiciliar;
- carcereiros de delegacias e penitenciárias;
- população carcerária;
- profissionais do sexo;
- usuários de drogas;

- pessoas com exposição a sangue de portadores de hepatite B;
- parceiros sexuais e comunicantes domiciliares de casos de hepatite B aguda, crônica ou portadores;
- população institucionalizada (abrigos de menores, pacientes psiquiátricos);
- vítimas de abuso sexual;
- vítimas de acidentes com material biológico;
- doadores de órgão sólidos e de medula;
- pessoas com práticas homo ou bissexuais.
- pacientes submetidos a múltiplas transfusões sanguíneas, devido a doença hematológica (hemofilia, talassemia, anemia falciforme);
- pacientes renais crônicos;
- pacientes infectados pelo HIV;
- pacientes imunodeprimidos;
- pacientes com doença de depósito;
- pacientes esplenectomizados (anatômicos ou funcionais)
- pacientes com fibrose cística (mucoviscidose)
- portadores crônicos do vírus de hepatite C e
- transplantados.

ANEXO 2

Situação clínica	Esquema	Dosage*	Observação
Crianças e adolescentes (<20 anos) imunocompetentes	0, 1, 6m	10 mcg	Intervalos mínimos: Entre 1ª-2ª d = 30 dias Entre 2ª-3ª d = 2 meses (desde que entre a 1ª e a 3ª tenham decorridos quatro meses e a criança já tenha completado 6 meses de idade)
Adultos (≥ 20 a) imunocompetentes	0,1, 6m	20 mcg	–
RN prematuros	0,1, 2, 6m	10 mcg	Se 1ª dose aplicada ao nascer
	0, 1, 6m	10 mcg	Se 1ª dose após o período neonatal
RN filhos de mãe HIV+	0, 1, 6m	10 mcg	Aplicar 4ª dose (dobrada para a idade), se confirmar diagnóstico de infecção na criança
Renal crônico <20 a ≥ 20a	0,1,2, 12m 0,1,2,12m	20 mcg 40 mcg	Sorologia semestral de controle. Reforço se <10mUI/ml
Filhos de mães HIV+	0,1, 6m	20 mcg	Iniciar o esquema com dose habitual (10mcg). Se a infecção pelo HIV for confirmada, aplicar 4ª. dose, 6 a 12 meses após a 3ª. dose (20 mcg)
HIV + < 20 a ≥ 20a	0,1,2,6m	20 mcg	
	0,1,2,6m	40 mcg	
Neoplasias < 20 a ≥ 20a	0,1,2,6m	20 mcg	
	0,1,2,6m	40 mcg	
Pacientes com doenças hemorrágicas e e politransfundidos 20 anos ≥ 20 anos	0,1,6m	10 mcg	
	0,1,6m	20 mcg	
Fibrose cística (Mucoviscidose) < 20 anos ≥ 20 anos	0,1,6m 0,1,6m	10 mcg 20 mcg	
Doenças de Depósito	Idem fibrose cística		
Trissomias	Idem fibrose cística		
Transplante de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias <20 anos ≥ 20 anos	0,1,2,6m	20 mcg	
	0,1,2,6m	40 mcg	
Transplante de medula óssea <20 anos ≥20 anos	0,1,2,6m	20 mcg	
	0,1,2,6m	40 mcg	

*Exceto vacina Recombivax® (Merck)

Correspondência/Correspondence to:

Divisão de Imunização

Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 115 – Cerqueira César - São Paulo/SP

CEP: 01246-901

e-mail: dvimuni@saude.sp.gov.br



Bepa
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135
São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825
e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

