

**AMANDA NAZARETH LARA**

**Avaliação de marcadores sorológicos de proteção e infecção  
pelo vírus da hepatite B em pessoas vivendo com HIV/Aids,  
vacinadas previamente para hepatite B**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>.D<sup>ra</sup>.Marta Heloísa  
Lopes

**São Paulo**

**2017**

# DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre estiveram do meu lado, mesmo que eu estivesse desbravando o mundo. Levo vocês comigo aonde quer que eu vá.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. D<sup>ra</sup>. Marta Heloísa Lopes, que me acolheu no CRIE HC/FMUSP e me deu a oportunidade e o espaço para crescer e aprender, não só na pesquisa, mas também na prática diária. Agradeço o seu incentivo, seu imenso comprometimento e disponibilidade constantes. Considero um privilégio poder trabalhar ao seu lado e tê-la como exemplo.

Aos pacientes do SEAP que concordaram em participar do estudo, com alegria de estarem contribuindo para o saber.

À Dra. Marise Fonseca, que se mostrou solícita na tentativa de recuperar os dados dos pacientes de seu estudo. Graças ao seu estudo inicial, foi possível a realização do presente estudo.

À Dra. Ana Marli Sartori, pelo apoio nas horas de “aflição” e pelas contribuições e sugestões a este estudo.

À toda a equipe do CRIE/HC FMUSP, por estar sempre disposta a me ajudar, seja na realização do estudo, seja para me ouvir e incentivar sempre.

À toda a equipe do SEAP/HC, que em meio a um momento turbulento de transições de espaço, equipe e coordenação, não deixou de fazer o que estava a seu alcance, para apoiar a realização de pesquisas.

Aos colegas de trabalho, que me incentivaram sempre e foram compreensivos durante minha ausência.

Ao laboratório Central do Hospital das Clínicas, pela contribuição neste estudo.

À Dra. Fátima Mitiko Tengam, por abrir as portas do seu laboratório para que eu armazenasse amostras.

Ao Dr. Brian J. Ward e toda sua equipe, por me acolherem em seu laboratório, permitindo que eu vivenciasse um pouco da prática laboratorial e adentrasse mais um pouquinho no mundo das vacinas.

À Roseli Antonia Santo, pela ajuda irrestrita durante todo o período da pós-graduação.

Às funcionárias da biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Valéria Vilhena, por todos os ensinamentos e ajuda.

Aos amigos de longe e de perto que, de uma forma ou de outra, contribuem para eu me sentir acolhida em vários lugares. Vocês fazem com que eu não me esqueça nunca de meus vários “pedacinhos” e fizeram estes últimos anos passarem tão rápido.

À minha avó, que pergunta por mim todas as semanas, tentando compreender à sua maneira minha ausência. Obrigada pelo amor incondicional.

*“Belo porque é uma porta  
abrindo-se me muitas saídas.  
Belo como a última onda  
que o fim do mar sempre adia.”*

(João Cabral de Melo Neto)

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

# SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas e siglas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO .....	2
1.1. HIV .....	2
1.2. Hepatite B .....	4
1.3. Coinfecção Hepatite B /HIV .....	7
1.4. Vacina da Hepatite B .....	9
1.4.1. Resposta à vacina da Hepatite B em imunocompetentes.....	12
1.4.2. Resposta à vacina da Hepatite B em PVHA .....	13
1.4.3. Duração da resposta à vacina da hepatite B em indivíduos imunocompetentes .....	15
1.4.4. Duração da resposta à vacina da hepatite B em pessoas vivendo com HIV/Aids .....	18
2. JUSTIFICATIVA .....	22
3. OBJETIVOS .....	24
4. MÉTODOS .....	26
4.1. Desenho do estudo .....	26
4.2. População do estudo .....	27
4.3. Critério de inclusão .....	27
4.4. Critério de exclusão .....	27
4.5. Metodologia.....	28
4.6. Análise estatística .....	30
5. RESULTADOS .....	36
5.1. GRUPO 1 .....	42
5.2. GRUPO 2 .....	48
5.3. GRUPO 3.....	54
6. DISCUSSÃO .....	60
7. CONCLUSÕES .....	70
8. ANEXOS .....	73
9. REFERÊNCIAS.....	82



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fluxograma de inclusão de pacientes em estudo de avaliação da resposta vacinal para hepatite B em pacientes HIV. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....37
- Figura 2-** Fluxograma dos grupos de PVHA analisados em estudo de avaliação da resposta vacinal para hepatite B. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....39
- Figura 3 -** *Boxplot* do intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, segundo resposta sorológica ao 1º esquema vacinal de hepatite B. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....41

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Distribuição das características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais das 121 PVHA segundo resposta sorológica ao 1º esquema vacinal contra hepatite B. SEAP(SP)-2012 a 2014.....40

**Tabela 2** - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, durante o intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 58 PVHA com resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....42

**Tabela 3** - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 58 PVHA com resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo 1). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....43

**Tabela 4** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para persistência de anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1), segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....45

**Tabela 5** - Análise bivariada das variáveis quantitativas para persistência de anticorpos anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....47

**Tabela 6** - Estimativas da razão de prevalência para persistência de anticorpos anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....48

**Tabela 7** - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, no intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 63 PVHA sem resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....49

**Tabela 8** - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 63 PVHA sem resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....50

<b>Tabela 9</b> - Análise bivariada das variáveis qualitativas para soroconversão do anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2) segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	51
<b>Tabela 10</b> - Análise bivariada das variáveis quantitativas para soroconversão de anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	53
<b>Tabela 11</b> - Estimativas da razão de prevalência para soroconversão do anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	54
<b>Tabela 12</b> - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, durante o intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	55
<b>Tabela 13</b> - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	56
<b>Tabela 14</b> - Análise bivariada das variáveis qualitativas para persistência de anti-HBs em 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3) segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais ao início do estudo. SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	57
<b>Tabela 15</b> - Análise bivariada das variáveis quantitativas para persistência de anti-HBs em 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo 3). SEAP (SP) - 2012 a 2014.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS e SIGLAS

Aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
anti-HBc	anticorpo contra o antígeno central (core) do VHB
anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície do VHB
anti-HCV	anticorpos contra o vírus da hepatite C
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
DNA	ácido desoxirribonucleico
ECLIA	imunoensaio de eletroquimioluminescência
et al.	e outros
FDA	Food and Drug Administration
HBeAg	antígeno e da hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície da hepatite B
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
HTLV	vírus da leucemia humana de células T
IC	intervalo de confiança
IFN $\gamma$	interferon gama
IMC	índice de massa corpórea
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	“odds ratio”
PNI	Programa Nacional de Imunizações

PVHA	peçoas vivendo com HIV/Aids
RP	razão de prevalência
RT-PCR	reação em cadeia da polimerase em tempo real
SEAP	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids
T reg	células T regulatórias
TARV	terapia antirretroviral
UI/mL	unidades internacionais por mililitro
VHB	vírus da hepatite B

**RESUMO**

## RESUMO

Lara AN. Avaliação de marcadores sorológicos de proteção e infecção pelo vírus da hepatite B em pessoas vivendo com HIV/Aids, vacinadas previamente para hepatite B [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**INTRODUÇÃO:** A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é responsável por grande parte das doenças hepáticas crônicas em todo o mundo. Em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) a infecção pelo VHB tem maior risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. A vacina da hepatite B é importante na prevenção de doença potencialmente grave, particularmente em PVHA, já que ambos os vírus têm as mesmas vias de transmissão e a coinfeção tem uma alta morbidade. Indivíduos imunocompetentes têm uma boa resposta humoral após uma primeira série de vacina da hepatite B e não há recomendações de rotina para doses de reforço. PVHA podem ter uma pior resposta à vacina da hepatite B, quando comparada à resposta em indivíduos imunocompetentes e a duração da imunidade nesses pacientes é desconhecida. **OBJETIVOS:** Geral: Avaliar os marcadores sorológicos de proteção e infecção pelo VHB em pacientes adultos vivendo com HIV/Aids, vacinados previamente para hepatite B. Específicos: Avaliar a persistência dos anticorpos anti-HBs em PVHA vacinadas previamente para hepatite B e que apresentaram resposta humoral protetora inicial; avaliar a resposta sorológica à revacinação para hepatite B nos pacientes vacinados previamente e que não apresentaram resposta humoral protetora inicial; investigar a presença de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB em PVHA vacinadas previamente para hepatite B. **MÉTODOS:** Estudo observacional de coorte retrospectiva de PVHA vacinadas primariamente para hepatite B entre 2001 e 2002. Marcadores sorológicos de infecção e proteção para o vírus da hepatite B foram investigados nesses pacientes que ainda estavam em acompanhamento no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids (SEAP), da divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 2012 e 2014. **RESULTADOS:** Uma coorte de 121 PVHA foi analisada quanto à soroconversão e persistência do anti-HBs. A maioria era do sexo feminino (54,5%) com média de idade de 50,1 anos. Destes pacientes, 58 (grupo 1) eram inicialmente respondedores à primeira série da vacina (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL) e 63 (grupo 2) eram não respondedores. Após um período mediano de avaliação de 11 anos, nenhum dos pacientes teve evidência sorológica de infecção pelo VHB e 41/58 (70.7%) dos inicialmente respondedores mantinham anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL. Maior contagem de células T CD4<sup>+</sup> e anti-HBs  $\geq 100$  mUI/mL, no momento da primeira série vacinal, estiveram associados à persistência de anti-HBs. Durante o período avaliado, 35/63 (55.6%) dos pacientes inicialmente não respondedores (grupo 2) soroconverteram com sucesso (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL) em resposta a uma ou mais doses de reforço vacinal. Foi associado à soroconversão do anti-HBs o número de doses de reforço recebidas. A partir do momento da soroconversão (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL), 70 pacientes não receberam nenhuma dose adicional de vacina de hepatite B (grupo 3). Após um período mediano de 10 anos, 54/70

(77,1%) destes indivíduos mantinham anti- HBs  $\geq$  10 mUI/mL. **CONCLUSÕES:** A avaliação dos marcadores sorológicos para VHB em PVHA vacinadas previamente para hepatite B evidenciou: alta persistência de anti-HBs após um período de 10 a 11 anos; doses adicionais de vacina foram capazes de induzir resposta humoral em indivíduos inicialmente não respondedores; não foram detectados marcadores sorológicos de infecção (HbsAg ou Anti-HBc) após 11 anos da vacinação inicial.

Descritores: Vacinas contra hepatite B; HIV; Vacinas/imunologia; Anticorpos anti-hepatite B; Vacinação; Imunidade humoral



**SUMMARY**

## SUMMARY

Lara AN. Evaluation of serological markers of infection and protection from hepatitis B virus in people living with HIV previously vaccinated for hepatitis B [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**BACKGROUND:** Hepatitis B Virus (HBV) infection is responsible for great part of chronic hepatic diseases worldwide. In people living with HIV (PLHIV), HBV infection has more risk of progressing to cirrhosis and hepatocarcinoma. Hepatitis B vaccine is important in the prevention of a potentially severe disease, particularly in PLHIV, since both viruses have the same routes of transmission and co-infection has greater morbidity. Immunocompetent individuals have a good humoral response after the first hepatitis B vaccine series and no recommendation is made regarding booster doses. PLHIV may have a poor hepatitis B vaccine response, when compared to immunocompetent and the duration of immunity in these patients is unknown.

**OBJECTIVES:** General: Evaluate serological markers of infection and protection from HBV in PLHIV previously vaccinated for hepatitis B. Specific: Evaluate anti-HBs persistence in PLHIV previously vaccinated for HBV who responded to a primary vaccine series; evaluate response to revaccination for hepatitis B in patients who did not respond to first vaccine series; investigate serological markers of infection from HBV in PLHIV previously vaccinated for hepatitis B. **METHODS:** Observational retrospective study of a PLHIV cohort primarily vaccinated between 2001 and 2002 for hepatitis B. Serological markers of infection and protection from HBV were investigated in those patients who were still attending the HIV/AIDS Patient Care Extension Service at the Clinical Division of Infectious and Parasitic Diseases attached to Hospital das Clínicas at Faculdade de Medicina at Universidade de São Paulo between 2012 and 2014. **RESULTS:** A cohort of 121 PLHIV was analyzed for seroconversion and persistence of anti-HBs. The majority were female (54.5%) and mean age 50.1 years. From these patients, 58 (group 1) were initially responders to the first vaccine series (anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL) and 63 (group 2) were non-responders. After a median period of 11 years, none of the patients had serologic evidence of HBV infection and 41/58 (70.7%) of the initially responders had maintained anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL. Greater CD4+ cell counts and anti-HBs  $\geq 100$  mIU/mL at the time of first vaccine series were associated with persistence of anti-HBs. During evaluation period, 35/63 (55.6%) of the initially non-responders (group 2) successfully seroconverted (anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL) in response to one or more booster doses. Booster doses may be effective in PLHIV. Number of booster doses were associated to seroconversion. Seventy of the 121 patients did not receive any further booster doses of hepatitis B vaccine from the time of their seroconversion (anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL) (group 3). After 10 years of the seroconversion, 54/70 (77.1%) of these individuals has maintained anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL. **CONCLUSIONS:** Evaluation of serological markers for HBV in PLHIV previously vaccinated for hepatitis B showed: strong persistence of anti-HBs after a period of 10 to 11 years; additional vaccine doses elicited humoral response in initially non-responders; there was no serologic evidence of HBV infection (HbsAg ou Anti-HBc) about 11 years after initial vaccination.

Descriptors: Hepatitis B vaccines; HIV; Vaccines/immunology; Hepatitis B antibodies; Vaccination; Immunity, Humoral

## **INTRODUÇÃO**

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. HIV

Em 1981, o Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicou o relato de 5 pacientes homens que faziam sexo com homens (HSH) de Los Angeles, Califórnia, com pneumocistose <sup>1</sup>. Estes casos foram posteriormente reconhecidos como os primeiros relatados de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) nos Estados Unidos da América e marcaram o início de uma das piores pandemias da história da humanidade <sup>2</sup>. Embora estes primeiros casos reconhecidos e descritos tenham sido em HSH, estudos epidemiológicos identificaram as vias principais de transmissão, possibilitando a implementação de estratégias de prevenção. Foram reconhecidas como vias possíveis de transmissão além da sexual: vertical (da mãe para a criança, no momento do parto ou durante a gestação), parenteral através de sangue ou produtos do sangue, incluindo casos em usuários de drogas injetáveis e pessoas com hemofilia <sup>3</sup>.

Em 1983, um retrovírus da família do vírus da leucemia humana de células T (HTLV), que seria identificado mais tarde como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi isolado de um linfonodo de paciente com sinais e sintomas sugestivos de Aids <sup>4</sup>. Neste momento já era conhecida a depressão pronunciada na imunidade celular e modificações quantitativas nas subpopulações de linfócitos T dos pacientes com Aids. A alteração do sistema imune era implicada no desenvolvimento e curso fulminante de patologias como o Sarcoma de Kaposi nesses pacientes <sup>5,6</sup>.

Foi demonstrado que as células T CD4 funcionavam como um alvo para o HIV, mas outras células também eram capazes de serem infectadas (como monócitos e macrófagos) <sup>7</sup>. Além da depleção quantitativa de células TCD4, havia também comprometimento funcional dessas células. A imunossupressão profunda, para a qual o indivíduo pode evoluir, deixa o indivíduo infectado pelo HIV susceptível a infecções oportunistas e neoplasias <sup>6, 8</sup>.

A percepção da infecção por HIV/Aids mudou nos anos seguintes e passou de uma situação primariamente afetando HSH nos Estados Unidos da América para uma pandemia de dimensão incerta atingindo diversas populações ao redor do mundo <sup>3</sup>.

No início, a Aids foi reconhecida como uma doença inevitavelmente fatal, pois não havia tratamento. A terapia antirretroviral combinada só foi introduzida quinze anos mais tarde, tornando a doença uma condição tratável <sup>2</sup>. Atualmente, a infecção perdeu o caráter de doença terminal e os avanços no tratamento aumentaram a expectativa de vida em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) <sup>9</sup>. A terapia antirretroviral já não é usada apenas para o tratamento dos pacientes infectados, mas apresenta-se agora também como uma alternativa para prevenção do HIV em soronegativos <sup>10</sup>.

São notórios os avanços já alcançados no controle, diagnóstico e tratamento do HIV, nesses 35 anos. Mas novos desafios são colocados, com vários fatores a serem considerados, como estratégias para produzir uma vacina eficaz (que idealmente estimule resposta imune inata e adaptativa anti-HIV) e conseguir uma cura definitiva <sup>11, 12</sup>.

Apesar de todos os avanços, a epidemia ainda permanece como uma grande ameaça de saúde pública. A comunidade internacional se comprometeu em acabar, dentre outras epidemias, com a epidemia do HIV/Aids, até o ano de 2030 <sup>13</sup>. A UNAIDS estabeleceu a meta 90-90-90, segundo a qual, até 2020, 90% das PVHA saberão do seu status sorológico, 90% das pessoas que tiverem diagnosticado HIV receberão terapia antirretroviral sustentada e supressão de carga viral em 90% daqueles que estiverem recebendo tratamento antirretroviral <sup>14</sup>. São objetivos que podem parecer ambiciosos e difíceis de serem alcançados, mas que podem ajudar a mobilizar e inspirar comunidades. Desde 2001 a UNAIDS monitora os progressos dos compromissos globais em HIV/Aids, divulga dados relacionados à epidemia e funciona como um mecanismo de prestação de contas na resposta global à Aids <sup>15</sup>. Segundo Harries et al. <sup>12</sup>, para que o término da epidemia de HIV/Aids em 2030 aconteça, será necessário aumento de foco e eficiência, incluindo desejo político, recursos humanos, melhora dos sistemas de saúde, capacidade logística, aumento de recursos financeiros investidos e uso eficiente de fundos.

## **1.2. Hepatite B**

Na década de 1960, Blumberg et al. <sup>16</sup>, estudando polimorfismos em pacientes de diferentes etnias, identificaram a presença em alguns pacientes de um antígeno sérico, que foi denominado antígeno Austrália. Posteriormente, correlacionaram, em um paciente com síndrome de Down, o surgimento do antígeno Austrália a um quadro de hepatite crônica anictérica. A hipótese de que o antígeno Austrália estava associado à hepatite foi confirmada em

pacientes que receberam transfusões de sangue contendo antígeno Austrália e desenvolveram quadro clínico de hepatite. Novos estudos foram feitos e o teste de antígeno Austrália passou a ser empregado em bancos de sangue dos Estados Unidos da América <sup>16, 17</sup>.

Em 1970, Dane et al. <sup>18</sup> visualizaram partículas virais no soro de pacientes com hepatite associada ao antígeno Austrália. O antígeno Austrália encontrado na superfície do vírus da hepatite B (VHB) é hoje denominado antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) <sup>16</sup>.

O vírus da hepatite B é um vírus de DNA dupla fita, altamente infeccioso e prevalente entre todas as populações do mundo, com cerca de dois bilhões de pessoas infectadas em todo o mundo <sup>19</sup>. A infecção pelo VHB é responsável pela maior parte das doenças crônicas hepáticas em todo o mundo e estima-se que cerca de 240 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas <sup>19-21</sup>. Uma revisão sistemática recente mostrou que 3,6% da população está infectada cronicamente pelo VHB, com maior prevalência na África e Ásia <sup>22</sup>. Este estudo mostrou que nas Américas a prevalência variou de 0,20% no México a 13,55% no Haiti. No Brasil, a prevalência estimada de hepatite B crônica foi de 0,65% <sup>22</sup>. Baseada nos dados dessa revisão sistemática citada, foram analisadas tendências, ao longo do tempo, da prevalência de hepatite B crônica por países. Considerando o mundo todo, as reduções relativas mais significativas na prevalência da hepatite B crônica, 11-12% ao ano, foram vistas no Brasil, Congo, China e Malásia <sup>23</sup>.

As vias de transmissão do VHB são parenteral, sexual e vertical <sup>20</sup>, e variam com a região geográfica. Na África Subsaariana e Oeste Asiático, a transmissão é principalmente perinatal e horizontal, enquanto nos países mais



industrializados, relaciona-se mais com drogas injetáveis e comportamento sexual de risco<sup>22</sup>.

O VHB infecta células do fígado, causando necrose hepatocelular e inflamação. A hepatite causada pode ser aguda ou crônica e o espectro da doença varia em gravidade<sup>24</sup>. Pacientes infectados cronicamente podem desenvolver hepatite crônica progressiva, fibrose que pode evoluir para cirrose, com subsequente descompensação hepática<sup>19</sup>. Hepatocarcinoma pode surgir nesses pacientes, mesmo naqueles sem cirrose. A evolução para cirrose e descompensação hepática tem diminuído nos pacientes com VHB, desde que o tratamento foi instituído para esses pacientes<sup>25</sup>. Porém a erradicação completa da infecção crônica é difícil devido à persistência do DNA circular do vírus no núcleo de hepatócitos infectados e integração do genoma do VHB<sup>26</sup>. Para retardar a progressão da doença hepática e/ou curar, tem sido recomendado um curso com interferon peguilado ou uso a longo prazo de antivirais análogos de nucleot(s)ídeos de terceira geração<sup>25, 27</sup>.

Atualmente, o hepatocarcinoma tem sido a principal indicação de transplante hepático para os pacientes infectados cronicamente pelo VHB<sup>28</sup>. Há risco de reativação do VHB pós-transplante devido à imunossupressão e estes pacientes necessitam de profilaxia com imunoglobulina para hepatite B e antivirais<sup>28</sup>.

A cirrose, o hepatocarcinoma, a descompensação hepática, a necessidade de transplante hepático estão associados a pior qualidade de vida, maior utilização de recursos e maior mortalidade<sup>29</sup>.

### 1.3. Coinfecção Hepatite B /HIV

O vírus da hepatite B e o HIV têm mecanismos de transmissão e fatores de risco semelhantes, o que explica a alta prevalência da hepatite B crônica em PVHA <sup>30, 31</sup>. Estima-se que 10% dos quarenta milhões de infectados pelo HIV em todo o mundo sejam cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) <sup>30, 32</sup>.

Em PVHA, há uma maior morbidade e mortalidade associada à hepatite B, com maior risco de desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular <sup>33-35</sup>. O risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é sete vezes maior em PVHA que em imunocompetentes <sup>36</sup>. Lesões hepáticas avançadas são observadas com maior frequência em pacientes com hepatite B coinfectados pelo HIV, em comparação a mono infectados pelo VHB <sup>37</sup>. A replicação do HIV parece ter papel na inflamação hepática, o que pode acelerar a fibrose nestes pacientes. Isto fica evidenciado pelo fato de carga viral elevada para o HIV estar associada a graus avançados de necroinflamação hepática nos pacientes coinfectados <sup>38</sup>. Ademais, menores taxas de clareamento espontâneo dos antígenos HBeAg e HBsAg, são vistos nos coinfectados HIV/VHB e cargas virais do VHB estão mais elevadas nesses pacientes, sendo relacionadas a um pior prognóstico <sup>35, 39</sup>. Quanto maior a imunossupressão ( $CD4 < 100 \text{ céls/mm}^3$ ), maior a carga viral para o VHB, indicando uma maior replicação deste vírus e, por sua vez, maior a chance de transmissão para contactantes <sup>34</sup>. A coinfecção compromete ainda mais a qualidade de vida desses pacientes <sup>40</sup>.

Em estudo realizado na Itália <sup>36</sup> o tempo mediano de sobrevivência pós transplante hepático foi significativamente menor em PVHA transplantadas (35 meses) do que em pacientes imunocompetentes transplantados (59 meses).

O papel da coinfeção na evolução do HIV não é tão claro. O estudo de coorte EuroSIDA que acompanhou 9802 pacientes em 72 países europeus mostrou mortalidade por doença hepática aumentada nos pacientes coinfectados HIV/VHB, porém não mostrou impacto na evolução para Aids ou na resposta à terapia antirretroviral (TARV) <sup>31</sup>. Já um estudo transversal em um hospital de Gana, com cem PVHA, mostrou que os pacientes coinfectados HIV/VHB apresentavam contagem de células T CD4<sup>+</sup> significativamente menores que os mono infectados com HIV <sup>41</sup>.

Além das PVHA apresentarem com maior frequência uma pior evolução das lesões hepáticas, um estudo realizado nos Estados Unidos da América detectou outro problema. Os médicos responsáveis pelo cuidado a PVHA fizeram menos rastreamento para hepatocarcinoma e monitoramento do VHB, em seus pacientes coinfectados, em comparação com médicos hepatologistas. Apenas 36% desses pacientes completaram um rastreamento adequado em um período de dois anos, comparado a 81,8% dos pacientes acompanhados por hepatologistas <sup>42</sup>. Este estudo indica que melhorar as práticas de rastreamento de hepatocarcinoma deveria ser uma prioridade para os clínicos que cuidam de coinfectados HIV/VHB.

## 1.4. Vacina da Hepatite B

Após as pesquisas com o antígeno Austrália e a sua correlação com a hepatite viral, Blumberg et al. <sup>16</sup> conseguiram em 1972 a patente para uma vacina para a hepatite B. Eles utilizaram técnicas de separação para isolamento e purificação de partículas contendo apenas o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), separando-o de qualquer partícula infecciosa e utilizando esse material para a vacina. Essa primeira vacina da hepatite B, derivada do plasma de pacientes que tinham o vírus da hepatite B, se tornou comercialmente disponível nos Estados Unidos da América e na França entre 1981 e 1982 <sup>43</sup>. Preocupações sobre a segurança desta vacina, que se mostraram infundadas, levaram a produção de vacinas de segunda geração. Estas eram produzidas através da tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante usado para produzir HBsAg em células de *Saccharomyces cerevisiae* <sup>43</sup>. Em 1986, a vacina recombinante da hepatite B foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), órgão regulatório nos Estados Unidos da América <sup>44</sup>. Esta vacina, que é a principal utilizada até hoje para hepatite B, ofereceu a possibilidade de uma produção ilimitada, tornando-se uma das vacinas mais amplamente utilizada no mundo <sup>43</sup>.

Dois principais programas de vacinação para hepatite B têm sido aplicados em todo o mundo para controle e prevenção da doença. A vacinação universal nos programas de rotina, e a vacinação seletiva de grupos específicos de alto risco (de acordo com ocupação, estilo de vida, doenças crônicas) <sup>44</sup>. Grupos de risco incluem usuários de drogas injetáveis, HSH, parceiros de PVHA, prisioneiros e outros, como receptores de produtos

sanguíneos e profissionais de saúde <sup>45</sup>.

No Brasil, a vacina da hepatite B foi introduzida em 1989, inicialmente em campanhas de vacinação na região da Amazônia, considerada de alta endemicidade <sup>46</sup>. Em 1991 houve a implementação e ampliação para a rotina da vacinação contra a hepatite B na Amazônia ocidental e, em 1992, a sua implantação para grupos de alto risco de aquisição do VHB em todo o país <sup>47</sup>. A indicação da vacina contra a hepatite B para menores de um ano de idade em todo o país ocorreu em 1997, com a implementação plena dessa prática em 1999 <sup>47</sup>. Nesse mesmo ano, nas áreas de grande endemicidade (região Norte e estados do Espírito Santo, Paraná, Santa Catarina e Distrito Federal) a vacina era oferecida também à população até 14 anos de idade <sup>46, 47</sup>. A partir daí, a indicação da vacina foi se estendendo para faixas etárias mais velhas e, desde 2016, a vacina da hepatite B está disponível gratuitamente para todas as faixas etárias, independente das condições de vulnerabilidade <sup>48</sup>. Todas as autoridades concordam que a abordagem mais eficaz para reduzir o impacto da infecção pelo VHB é a prevenção primária da infecção através da vacinação universal <sup>43</sup>.

Em 1991, o Grupo Consultor Global do Programa Expandido de Imunização da Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a incorporação da vacina da hepatite B em programas de imunização nacionais até 1995 em países com prevalência de marcadores de hepatite B > 8% e até 1997 em países com baixas prevalências de hepatite B <sup>49</sup>.

Os resultados da vacinação universal da hepatite B demonstram não

apenas redução da incidência de hepatite B aguda, mas também diminuição na taxa de carreadores do VHB nas coortes de imunizados <sup>43</sup>.

A consequência dos programas nacionais de vacinação é que a vacinação de grupos de risco será cada vez menos importante com o tempo, à medida que mais pessoas são imunizadas e protegidas na infância <sup>45</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a vacinação universal de crianças contra a hepatite B a partir do nascimento, já há 20 anos. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12-24h de vida resulta em eficácia na prevenção da transmissão de mãe para filho <sup>50</sup>.

Há evidências que vacinar recém-nascidos seja custo efetivo em países com prevalência de hepatite B baixa, média e alta <sup>32</sup>.

Um modelo matemático demonstrou o impacto potencial da vacinação para hepatite B na morbi-mortalidade por VHB. De acordo com esse modelo, a vacinação na infância preveniria até 95% das mortes relacionadas à hepatite B, se o esquema completo fosse administrado na infância e a primeira dose ao nascimento para 100% das crianças <sup>51</sup>.

A introdução da vacina da hepatite B no Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi um marco importante. A vacina da hepatite B foi a primeira vacina recombinante a ser produzida no Brasil pelo Instituto Butantan e é utilizada no PNI <sup>46</sup>.

A hepatite B é uma doença considerada candidata a eliminação global, como a poliomielite, mas acredita-se que várias décadas de esforços serão necessárias para atingir essa meta <sup>44</sup>.

### 1.4.1. Resposta à vacina da Hepatite B em imunocompetentes

A eficácia protetora da vacina de hepatite B é relacionada à indução de anticorpos anti-HBs, mas também à indução de células T de memória <sup>52</sup>.

Concentração de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL medida de um a três meses do término do esquema de 3 doses é considerado um marcador de proteção contra a infecção <sup>53</sup>. Estudos demonstram uma boa resposta a um esquema de três doses de vacina de hepatite B em pacientes imunocompetentes, tanto adultos, quanto crianças. Na maioria dos estudos realizados com imunocompetentes,  $>90$  % dos participantes alcançam níveis protetores de anti-HBs ( $\geq 10$  mUI/mL) após esquema vacinal.

Estudo realizado com recém-nascidos, na Espanha, mostrou resposta de 93,4% em prematuros após esquema de 3 doses de vacina combinada contendo antígeno da hepatite B, difteria, tétano, pertussis acelular, *Hemophilus influenzae* b e poliomielite inativada. E resposta em 95,2% das crianças nascidas a termo <sup>54</sup>. Na República Tcheca, de 620 crianças vacinadas, 574 (93%) mostraram soroconversão após esquema inicial <sup>55</sup>. Estudo com adultos também têm demonstrado uma boa resposta vacinal. Foi realizado um estudo em São Paulo, em 2004-2005, com pacientes adultos imunocompetentes, que tinha o objetivo de avaliar a imunogenicidade e segurança de uma nova vacina brasileira de hepatite B (produzida pelo Instituto Butantan). Este estudo mostrou que a taxa de soroconversão no grupo controle (grupo que utilizou a vacina de referência Engerix B®), foi de 95,6%, sendo ainda mais alta (98,6%) no grupo que utilizou a vacina brasileira <sup>56</sup>. A taxa de

resposta após imunização primária em uma campanha de imunização na Itália, com 422 profissionais de saúde, foi de 98,8% (417 indivíduos) <sup>57</sup>.

Em estudo realizado no Alaska com 1630 indivíduos a resposta ao esquema inicial foi de 98% em pessoas até 19 anos, 95% naqueles entre 20 e 49 anos e 70% nos indivíduos com 50 anos ou mais <sup>52</sup>, mostrando uma menor resposta ao esquema vacinal com o aumento da faixa etária de vacinação.

Fica claro, portanto, a eficácia da vacinação para hepatite B em indivíduos imunocompetentes.

#### **1.4.2. Resposta à vacina da Hepatite B em PVHA**

A vacina da hepatite B é de fundamental importância, visto se tratar de uma vacina eficaz para prevenção de doença potencialmente grave, de grande impacto econômico e na saúde pública. A importância dessa vacina fica clara no grupo de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), por tratar-se de um grupo de risco de aquisição da hepatite B, já que ambos os vírus têm mecanismos semelhantes de transmissão <sup>8, 37, 58-60</sup>.

Devido, portanto, à alta taxa de incidência de doença hepática e pior prognóstico nesses pacientes, é recomendado rastreamento para hepatites virais e vacinação contra hepatite B, embora isto ainda não seja uma prática universal <sup>61</sup>. Outro argumento que reforça a necessidade de promover e incentivar a vacinação contra a hepatite B neste grupo é que há uma baixa prevalência da circulação de variantes de escape imunológico e vacinal do HBsAg entre os pacientes infectados pelo HIV <sup>37</sup>. O que se percebe é que há pacientes HIV positivos que têm recomendação de receber a vacina de



hepatite B e não o fazem, seja por falta de informação, recusa, falha dos profissionais de saúde em encaminhá-los, entre outros motivos <sup>62</sup>.

Uma menor resposta da vacina é vista em pacientes com obesidade, tabagismo, estresse, alcoolismo, além também de ser observada em pacientes com hepatopatia terminal, hemodiálise, infecção por HIV e outras imunossupressões <sup>63</sup>.

Sabe-se que a vacinação de hepatite B de PVHA tem uma pior resposta quando comparada com a resposta em pacientes imunocompetentes <sup>8, 58, 64, 65</sup>.

Um estudo publicado em 2005, realizado em São Paulo, no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids (SEAP) da divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com 192 pacientes adultos HIV positivos, mostrou que a taxa de soroconversão pós vacinação pode chegar até 47% nos pacientes que receberam dose dupla da vacina da hepatite B (40µg). Mas a taxa de soroconversão foi apenas de 34% no grupo de pacientes que recebeu dose padrão (20µg). A melhor resposta à vacinação foi observada nos pacientes com contagem de linfócitos T CD4  $\geq 350$  céls/mm<sup>3</sup> e baixa viremia. Outro estudo realizado com jovens HIV positivos entre 12 e 25 anos de idade, nos Estados Unidos da América, também mostrou melhor resposta vacinal em pacientes com níveis mais altos de linfócitos T CD4 e com doses mais altas da vacina. Ao todo, 70 % dos pacientes vivendo com HIV que completaram o estudo apresentaram anti-HBs em níveis protetores um mês após a última dose do esquema vacinal. Nos pacientes do grupo que recebeu dose padrão da vacina (20 µg) a taxa de respondedores foi mais baixa, de 60 % <sup>66</sup>. Uma resposta um pouco melhor foi obtida em um ensaio clínico francês, em PVHA

que receberam 4 doses intramusculares com dose dobrada da vacina de hepatite B (40 µg). Neste grupo, a taxa de respondedores ao esquema foi de 82%<sup>8</sup>. Outro estudo que sugere que esquemas com mais doses e doses mais altas possam ser mais eficazes em PVHA é um estudo indiano com crianças vivendo com HIV/Aids, vacinadas com 4 doses dobradas para hepatite B, mostrando que 31/33 crianças soroconverteram com este esquema<sup>67</sup>.

Estudo italiano com 65 PVHA, com a média de idade de 41± 8anos anos, mostrou uma taxa de resposta após o esquema primário com dose dobrada de 60%<sup>68</sup>. A taxa de resposta aumentou com doses de reforço para 89,2%. Mena et al.<sup>64</sup> encontraram taxa média de resposta à vacina de hepatite B, em grupo de PVHA ≥ 18 anos e mediana de idade de 36,9 anos, de 60,3% (variando de 50% a 69,2% dependendo do esquema recebido) .

Portanto, de forma geral, as taxas de resposta à vacinação da hepatite B em PVHA são inferiores quando comparadas às observadas em indivíduos imunocompetentes<sup>69-71</sup>.

### **1.4.3. Duração da resposta à vacina da hepatite B em indivíduos imunocompetentes**

Sabe-se que em indivíduos imunocompetentes vacinados há um declínio dos anticorpos anti-HBs com o passar do tempo. Estudo de seguimento de crianças imunocompetentes vacinadas para hepatite B na República Tcheca mostrou que cinco, 10 e 15 anos após a vacinação, os anticorpos protetores estavam presentes em 70, 40 e 25% destas crianças, respectivamente<sup>55</sup>. Já um estudo com 212 estudantes chineses vacinados para hepatite B ao nascimento, mostrou que apenas uma pequena proporção deles (18,9%) tinha

o anti- HBs em níveis protetores quando avaliados entre 17 e 23 anos de idade<sup>72</sup>.

Porém alguns estudos mostram uma taxa de persistência da imunidade para hepatite B ainda alta, após seguimento de vários anos. Estudo em adolescentes de 15-16 anos vacinados para hepatite B com três doses na infância mostrou prevalência de anti-HBs de 65,4% após esse período<sup>73</sup>. Um estudo com adultos profissionais de saúde sadios vacinados para hepatite B mostrou que, na coorte de 310 pacientes que não tinham recebido doses de reforço após o esquema primário, a porcentagem cumulativa de proteção após 10 anos foi de 85% (a taxa de resposta primária tinha sido 98,8%)<sup>57</sup>. Na República Tcheca, ao menos 81% de indivíduos vacinados na adolescência para hepatite A e B mantinham anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL 15 anos depois da vacinação primária<sup>74</sup>. 318 pacientes chineses, que receberam diferentes esquemas de vacina da hepatite B na infância e nenhuma dose de reforço posteriormente, foram avaliados 22 anos após o esquema primário. Prevalência de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL foi de 35,3%, 76,5% e 52,4% nos grupos que receberam 2 doses da vacina recombinante, 3 doses da vacina recombinante e 3 doses da vacina derivada de plasma respectivamente<sup>75</sup>.

A coorte do Alasca, iniciada em 1981, que é a coorte mais longa de avaliação de proteção após vacinação de hepatite B até a presente data, mostrou que entre 243 pessoas que responderam à série vacinal primária, e não receberam doses de reforço subsequentes, 125 (51%) apresentavam níveis de anti-HBs protetores após 30 anos da vacinação<sup>76</sup>. Ao final, considerando os pacientes que tomaram reforços após a verificação de níveis

de anti-HBs <10 mUI/mL, 94% dos pacientes primariamente respondedores estavam protegidos.

Vários estudos confirmam que a infecção ou a doença pelo vírus da hepatite B raramente ocorrem entre os indivíduos sadios vacinados, que soroconverteram pós-vacinação, mesmo que as concentrações do anticorpo anti-HBs diminuam ao longo do tempo para níveis inferiores a 10 mUI/mL<sup>32, 55, 77</sup>. Em estudo de seguimento de 665 recém-nascidos filhos de mães HBsAg positivas vacinados ao nascimento, apenas duas crianças foram detectadas com HBsAg positivo ao final de 20 anos, por comprovada transmissão vertical. Não houve detecção de infecção em nenhum dos indivíduos dessa coorte durante o período de seguimento<sup>55</sup>. De 420 adolescentes americanos entre 16 e 19 anos, vacinados também ao nascimento para hepatite B, nenhum apresentou anti-HBc positivo nesse período de avaliação<sup>77</sup>. Estudo realizado na Micronésia, de seguimento de 105 crianças vacinadas para hepatite no primeiro ano de vida, mostrou que ao final de 15 anos de seguimento 8 tinham anti-HBc positivo, mas nenhuma apresentava HBsAg positivo<sup>78</sup>.

A maioria dos pacientes sadios, com resposta humoral ao esquema vacinal inicial, apresenta também boa resposta anamnésica a doses de reforço<sup>72, 77, 79-81</sup>. Um grupo de 127 adolescentes e adultos jovens de Taiwan, com história de ter completado esquema vacinal para hepatite B neonatal e que na idade de 18 a 23 anos não apresentavam nenhum marcador sorológico para VHB, foram revacinados para avaliar memória imunológica. Após três doses de reforço, apenas um jovem permaneceu soronegativo para anti-HBs<sup>80</sup>.

Para pacientes imunocompetentes, a Organização Mundial de Saúde

não recomenda reforço da vacina para hepatite B em programas de imunização de rotina <sup>32</sup>.

#### **1.4.4. Duração da resposta à vacina da hepatite B em pessoas vivendo com HIV/Aids**

Em relação à vacinação de hepatite B em PVHA, além da pior resposta sorológica, há outras questões que precisam ser elucidadas, como o tempo de persistência dos anticorpos anti-HBs e a efetividade da proteção conferida pela vacina. O declínio dos anticorpos anti-HBs pós-vacinação também tem sido observado em PVHA <sup>66, 82</sup>. Jovens respondedores à vacina da hepatite B, entre 12-25 anos, foram seguidos por 72 semanas após vacinação e só cerca da metade destes pacientes apresentavam anticorpos em níveis protetores após esse período <sup>66</sup>. Um estudo na Tailândia, com 69 crianças vivendo com HIV/Aids revacinadas após reconstituição imune, mostrou que 71% dessas crianças ainda apresentavam níveis protetores de anti-HBS após três anos da revacinação. Preditores dessa permanência do anti-HBS após três anos foram: contagem de linfócitos T CD4 $\geq$ 500 céls/mm<sup>3</sup> no momento da revacinação e anti- HBS  $\geq$ 100 mIU/mL um mês após a revacinação <sup>59</sup>.

Não são muitos os trabalhos sobre a persistência dos anticorpos anti-HBs em PVHA adultas vacinadas para hepatite B <sup>69</sup>. Estudo italiano com 58 PVHA que responderam à vacinação primária ou reforços, detectou persistência do anti-HBs em níveis protetores em 70,6% e 32,7% dos pacientes, um ano e dois anos após a última dose de vacina, respectivamente<sup>68</sup>. Um estudo retrospectivo com 54 PVHA que receberam

novo esquema de dose dobrada, após falharem ao esquema inicial, mostrou que 44 soroconverteram ao novo esquema. De 33 pacientes que foram reavaliados, um ano após soroconversão, 57,6% apresentavam níveis protetores de anti-HBs persistentes<sup>83</sup>. Em um estudo canadense com 152 participantes vivendo com HIV/Aids, com a média de idade de 41,8 anos e que tinham soroconvertido após ter recebido pelo menos uma dose de vacina da hepatite B, a persistência de anti- HBs foi avaliada após uma média de 43 meses. Desses pacientes, 71%<sup>111</sup> ainda mantinham níveis protetores de anti-HBs após esse período e apenas supressão virológica do HIV no momento da vacinação foi associada à persistência desses níveis protetores de anticorpos<sup>84</sup>. Outro estudo com 155 PVHA adultas na Holanda mostrou que, após um acompanhamento de até cinco anos, apenas 68 dos 155 pacientes mantinham títulos de anti- HBs  $\geq 10$  IU/l. O nível do título de anticorpos (anti-HBs) após a vacinação primária foi o preditor mais forte para a duração do anti-HBs<sup>85</sup>. Portanto, o declínio de anticorpos anti- HBs ocorre com o tempo, mas não está definido se esse declínio após vacinação primária para hepatite B é semelhante entre PVHA e indivíduos imunocompetentes.

Não está clara a correlação entre persistência da proteção contra infecção e declínio dos títulos de anticorpos anti- HBs em vacinados com comprometimento imunológico. Em pacientes em hemodiálise, alguns estudos recomendam teste anual de anticorpos anti- HBs, e reforços vacinais, caso o nível de anticorpos caia para  $< 10$  mUI/mL<sup>86, 87</sup>. A persistência dos anticorpos protetores contra a hepatite B nesse grupo de pacientes mostrou associação com o nível de resposta ao esquema primário vacinal (anti-HBs  $\geq 100$ mUI/mL) e gênero (melhor resposta em mulheres)<sup>88</sup>.

Mas persistem muitas dúvidas em relação à revacinação de pacientes imunodeprimidos, incluindo os infectados pelo HIV.

**JUSTIFICATIVA**



## **2. JUSTIFICATIVA**

Ainda há relativamente poucos dados na literatura a respeito da persistência dos anticorpos anti-HBs em pacientes imunodeprimidos vacinados para hepatite B, incluindo os pacientes vivendo com HIV/Aids, e muitas dúvidas em relação à necessidade de revacinação de pacientes imunodeprimidos. Por este motivo, justifica-se a investigação da proteção clínica conferida pela vacina e da persistência dos anticorpos anti-HBs em grupo de PVHA previamente vacinadas para hepatite B.

## **OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **Geral:**

Avaliar os marcadores sorológicos de proteção e infecção pelo VHB em pacientes adultos vivendo com HIV/Aids, vacinados previamente para Hepatite B.

#### **Específicos:**

1. Avaliar a persistência dos anticorpos anti-HBs em PVHA vacinadas previamente para hepatite B e que apresentaram resposta humoral protetora inicial;
2. Avaliar a resposta sorológica à revacinação para hepatite B em PVHA vacinadas previamente e que não apresentaram resposta humoral protetora inicial;
3. Investigar a presença de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB em PVHA vacinadas previamente para hepatite B.

## **MÉTODOS**

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Desenho do estudo

Estudo observacional de coorte retrospectiva. Os pacientes que foram recrutados de novembro de 2000 a maio de 2002, no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids (SEAP), da divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e participaram do estudo publicado em 2005, de vacinação de hepatite B<sup>58</sup> foram convidados a participar deste estudo.

Das 204 PVHA, inicialmente incluídas para análise em relação à resposta vacinal de hepatite B no estudo já referido, publicado em 2005, realizado em São Paulo, no SEAP<sup>58</sup>, 140 ainda estavam em acompanhamento neste serviço entre outubro de 2012 e maio de 2014. Durante este período, esses pacientes foram convidados a participar do estudo transversal, para avaliação da persistência dos anticorpos e da proteção clínica conferida pela vacinação realizada previamente, há cerca de dez anos.

Os pacientes que concordaram em participar, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo A), foram submetidos à entrevista e coleta de sorologias, para investigação de marcadores de proteção e infecção pelo VHB.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - CAPPesq (Parecer nº

92947) (anexo B).

Local do estudo: SEAP, divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

## **4.2. População do estudo**

Dos 204 pacientes inicialmente incluídos no trabalho publicado em 2005<sup>58</sup>, 140 ainda estavam em seguimento no SEAP no momento da inclusão no estudo atual.

Todos esses pacientes vacinados entre 2000 e 2002 eram infectados pelo HIV, atendidos no SEAP, com marcadores sorológicos negativos para o VHB (anti-HBc total, HBsAg e anti-HBs) e idade  $\geq 18$  anos. Um grupo recebeu esquema com dose habitual (20 $\mu$ g) da vacina recombinante para hepatite B (GlaxoSmithKline) e outro grupo recebeu dose dobrada (40 $\mu$ g).

## **4.3. Critério de inclusão**

Ter sido incluído inicialmente no estudo prévio <sup>58</sup> independente das condições atuais clínicas ou laboratoriais.

## **4.4. Critério de exclusão**

Não ter sido incluído no estudo prévio <sup>58</sup>.

## 4.5. Metodologia

Os 140 pacientes ainda em acompanhamento no serviço foram convocados a comparecer ao SEAP. Após orientados quanto ao objetivo do estudo, os que concordaram em participar, assinaram o TCLE.

Foi então realizado preenchimento de questionário padronizado, contendo informações sobre identificação dos pacientes, data do diagnóstico, categorias de exposição ao HIV, uso de antirretrovirais, adesão ao tratamento, exposição de risco para hepatite B, informações sobre doses de reforço da vacina da hepatite B, hábitos nocivos à saúde (tabagismo e alcoolismo), dosagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e carga viral para o HIV dos últimos quatro meses, se disponíveis (anexo C).

As informações foram verificadas também no prontuário médico. Foi investigado no prontuário se no período desde a vacinação inicial para hepatite B até a presente investigação: apresentaram quadro icterico ou outros sinais e sintomas compatíveis com hepatite; se havia evidência sorológica de infecção pelo vírus da hepatite B; se receberam doses de reforço da vacina da hepatite B; adesão ao tratamento antirretroviral; presença de doença oportunista ou neoplásica; data do término do esquema vacinal primário; tipo de esquema vacinal recebido; status imunológico e sorológico na época da vacinação; se houve ou não resposta ao esquema vacinal inicial para hepatite B e qual foi o título do anti-HBs um mês após o esquema vacinal inicial.

Registro vacinal foi verificado também na carteira de vacinação dos pacientes e no sistema informatizado de registro de vacinas do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Para análise dos resultados, os pacientes foram alocados em três grupos:

GRUPO 1: Constituído por pacientes que apresentaram resposta humoral protetora (anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL) no estudo prévio, realizado entre 2000 e 2002.

GRUPO 2: constituído por pacientes que não apresentaram resposta humoral protetora (anti-HBs  $<$  10 mUI/mL) no estudo prévio, realizado entre 2000 e 2002.

GRUPO 3: Constituído por pacientes que apresentaram soroconversão (anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL) em qualquer momento entre 2000 e 2014 e que não tiveram reforço vacinal após positividade do anti-HBs.

Após preenchimento do questionário, foi coletado sangue para dosagem das células T CD4<sup>+</sup> e carga viral do HIV (caso não houvesse resultado para esses exames nos últimos quatro meses) e dosagem de marcadores sorológicos para VHB:

1. Anti-HBc total: para investigar ocorrência de infecção pelo VHB durante o período entre a vacinação inicial e a investigação atual.
2. Anti-HBc IgM: para investigar ocorrência de infecção aguda pelo VHB
3. HBsAg: para investigar infecção atual pelo VHB.
4. Anti-HBs: para avaliar a presença e/ou persistência dos títulos de anticorpos nestes pacientes previamente vacinados.

Todos os exames laboratoriais foram feitos no laboratório central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



Soroconversão para o anti-HBs foi considerada quando os títulos de anticorpos pós-vacinação foram iguais ou maiores que 10 mUI/mL<sup>53</sup>. Anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB (anti-HBs), anticorpos contra o antígeno central (core) do VHB (anti-HBc) e antígeno de superfície do VHB (HBsAg) foram determinados por imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) - Elecsys® imunoenaios, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.

O número absoluto de linfócitos T auxiliares CD4<sup>+</sup> foi determinado por citometria de fluxo, utilizando um sistema multiparamétrico (BD FACSCalibur®), o qual utiliza um reagente imunofluorescente de quarto cores (BD MultiTEST®) e tubos específicos (BD Trucount®). A quantificação de HIV-1 RNA foi medida por reação em cadeia da polimerase -RT-PCR (Abbott RealTime HIV-1®). Na coleta realizada entre 2000-2002, foi considerada carga viral indetectável para o HIV aquela que estava abaixo de 400 cópias/mL ( $\log_{10}= 2.6$ ). Na coleta realizada entre 2012 e 2014, o limite inferior de detecção foi 40 cópias/mL ( $\log_{10} =1.6$ ) e o limite superior, de 10.000.000 cópias/mL ( $\log_{10}=7$ ). O laboratório central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo faz parte da Rede Nacional de Laboratórios de Carga Viral e de CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

#### **4.6. Análise estatística**

O desfecho principal investigado foi anti- HBs  $\geq 10$  mUI/mL.

Os grupos 1, 2 e 3 foram analisados separadamente, para avaliar fatores relacionados com persistência dos anticorpos anti-HBs ou soroconversão.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Do estudo anterior (vacinação entre os anos de 2000 e 2002): categoria

de exposição ao HIV, tipo de esquema vacinal para hepatite B recebido na época (dose simples ou dobrada), resposta humoral ao esquema vacinal, contagem de células CD4, carga viral para o HIV e informações sobre o uso de TARV.

- Do período entre o estudo anterior e o atual (2000 a 2014): informações sobre reforços vacinais recebidos após o esquema vacinal inicial e informações sobre exposição de risco para hepatite B e sintomas e sinais compatíveis com hepatite.
- Do momento da inclusão no estudo atual: idade, índice de massa corpórea (IMC), contagem de células CD4<sup>+</sup> e carga viral para o HIV, uso de TARV e adesão ao tratamento, doença oportunista ou neoplásica ativa, etilismo, tabagismo e sorologia positiva para hepatite C.

Variáveis analisadas qualitativamente:

1. Sexo
2. Idade
3. IMC
4. Categoria de exposição ao HIV
5. Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV
6. Etilismo
7. Tabagismo
8. Doença oportunista ou neoplasia ativa
9. Sorologia positiva para Hepatite C
10. Tipo de esquema vacinal para hepatite B recebido no estudo prévio (dose simples ou dobrada)

11. Anti-HBs após primeiro esquema vacinal ou no momento da soroconversão
12. Uso de TARV (em dois momentos: na época do esquema vacinal inicial e no momento do estudo atual)
13. Adesão ao tratamento atual
14. Contagem de células CD4<sup>+</sup> (em dois momentos: na época do esquema vacinal inicial e no momento do estudo atual)
15. Carga viral para o HIV (em dois momentos: na época do esquema vacinal inicial e no momento do estudo atual)
16. Exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite B durante o período de avaliação

Variáveis analisadas quantitativamente:

1. Idade
2. IMC
3. Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV
4. Contagem de células CD4<sup>+</sup> (em dois momentos: na época do esquema vacinal inicial e no momento do estudo atual)
5. Anti-HBs após primeiro esquema vacinal ou no momento da soroconversão
6. Doses de reforços vacinais entre o estudo anterior e o atual
7. Intervalo decorrido desde o último reforço vacinal

Foi realizada análise descritiva das características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. Os resultados foram apresentados em tabelas de

frequências para as variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Para comparar os pacientes com e sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial e cada uma das variáveis qualitativas utilizou-se o teste qui-quadrado. Em relação às variáveis quantitativas, após verificação de não normalidade, pelo teste de Shapiro Wilk, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Calculou-se a prevalência de cada desfecho (persistência de anticorpos anti-HBs e soroconversão do anti-HBs) e seus respectivos intervalos com 95% de confiança (IC 95%).

Foi realizada análise bivariada empregando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, para identificar os fatores associados a cada desfecho (persistência dos anticorpos ou soroconversão).

Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística que produzem estimativas de “odds ratio” (OR). Porém, quando o risco é alto, o OR não é uma boa aproximação da RP, sendo, nesses casos, inadequado o seu uso<sup>89</sup>,<sup>90</sup>. Por esse motivo a regressão de Poisson com variância robusta foi selecionada, considerando que em estudos transversais com desfechos frequentes a razão de chances ou OR não é uma boa estimativa para a razão de prevalência<sup>89-91</sup>.

As variáveis que, à análise bivariada, apresentaram valor de  $p$  inferior a 0,20 foram selecionadas para análise multivariada utilizando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de  $p$  à análise bivariada e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de  $p$  inferior a 0,20, permanecendo no modelo final apenas as variáveis com nível descritivo inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ). Finalmente foram estimadas as RPs para cada uma das variáveis do modelo final, com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

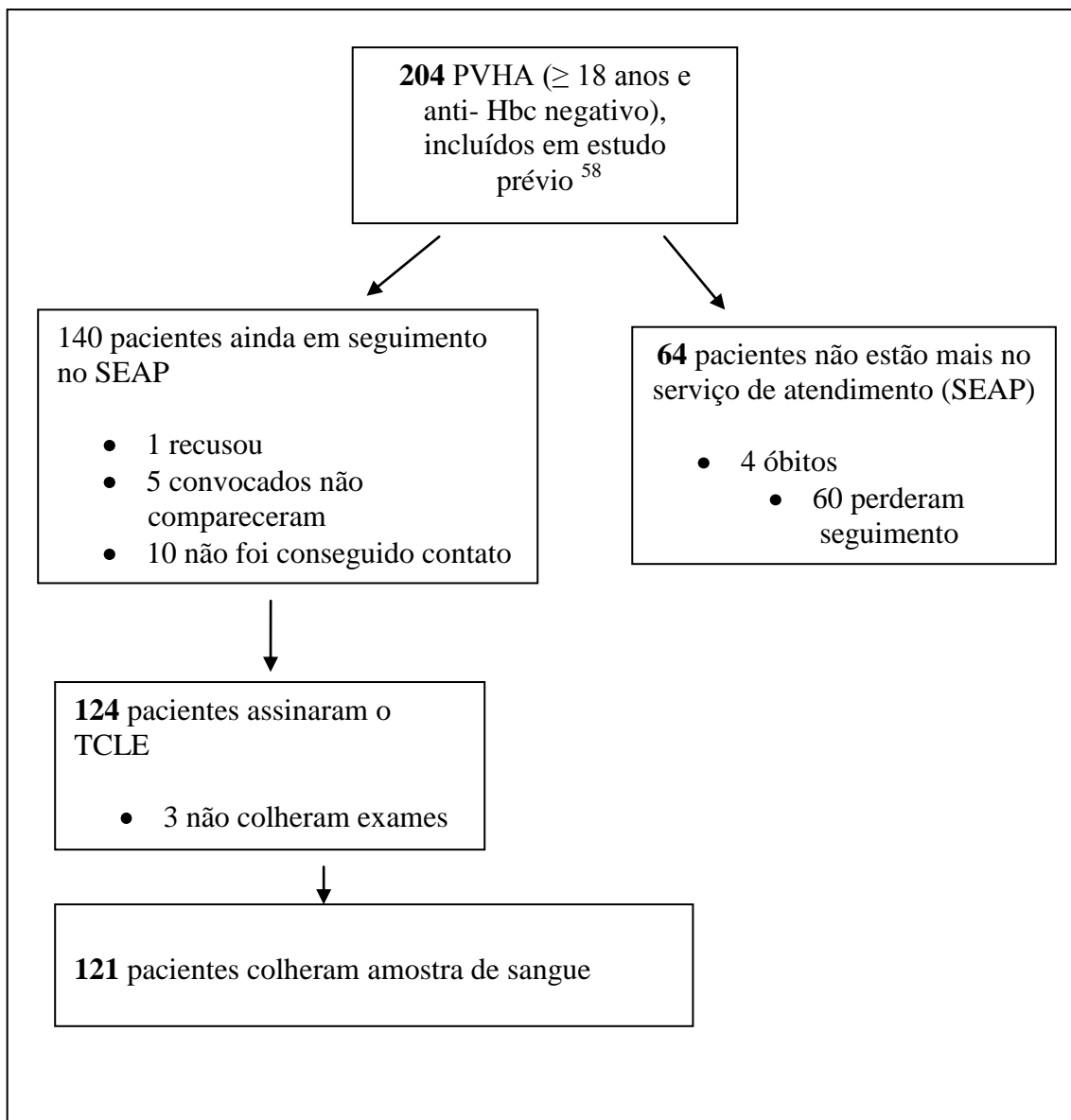
Nesse estudo adotou-se o nível de significância de 5%.

Os dados foram inseridos no programa Excel e analisados no programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

Dentre 140 PVHA que receberam o 1º esquema vacinal para hepatite B, entre os anos de 2000 e 2002 no SEAP, e que ainda estavam em acompanhamento nesse serviço, entre outubro de 2012 e maio de 2014, 121 aceitaram participar do estudo e compareceram à coleta para avaliação dos marcadores sorológicos do VHB (Figura 1).



**Figura 1-** Fluxograma de inclusão de pacientes em estudo de avaliação da resposta vacinal para hepatite B em pacientes HIV. SEAP (SP) - 2012 a 2014

Portanto, no presente estudo são analisados os resultados obtidos na investigação clínica e laboratorial de 121 indivíduos (Figura 2).

O período de inclusão foi de outubro de 2012 a maio de 2014 e o tempo médio entre o estudo prévio e o atual foi de 11,2 anos (desvio padrão 0,6 anos). A maioria dos participantes era do sexo feminino (54,5%) e tinha, em média, 50,1 anos de idade (desvio padrão 8,2 anos).

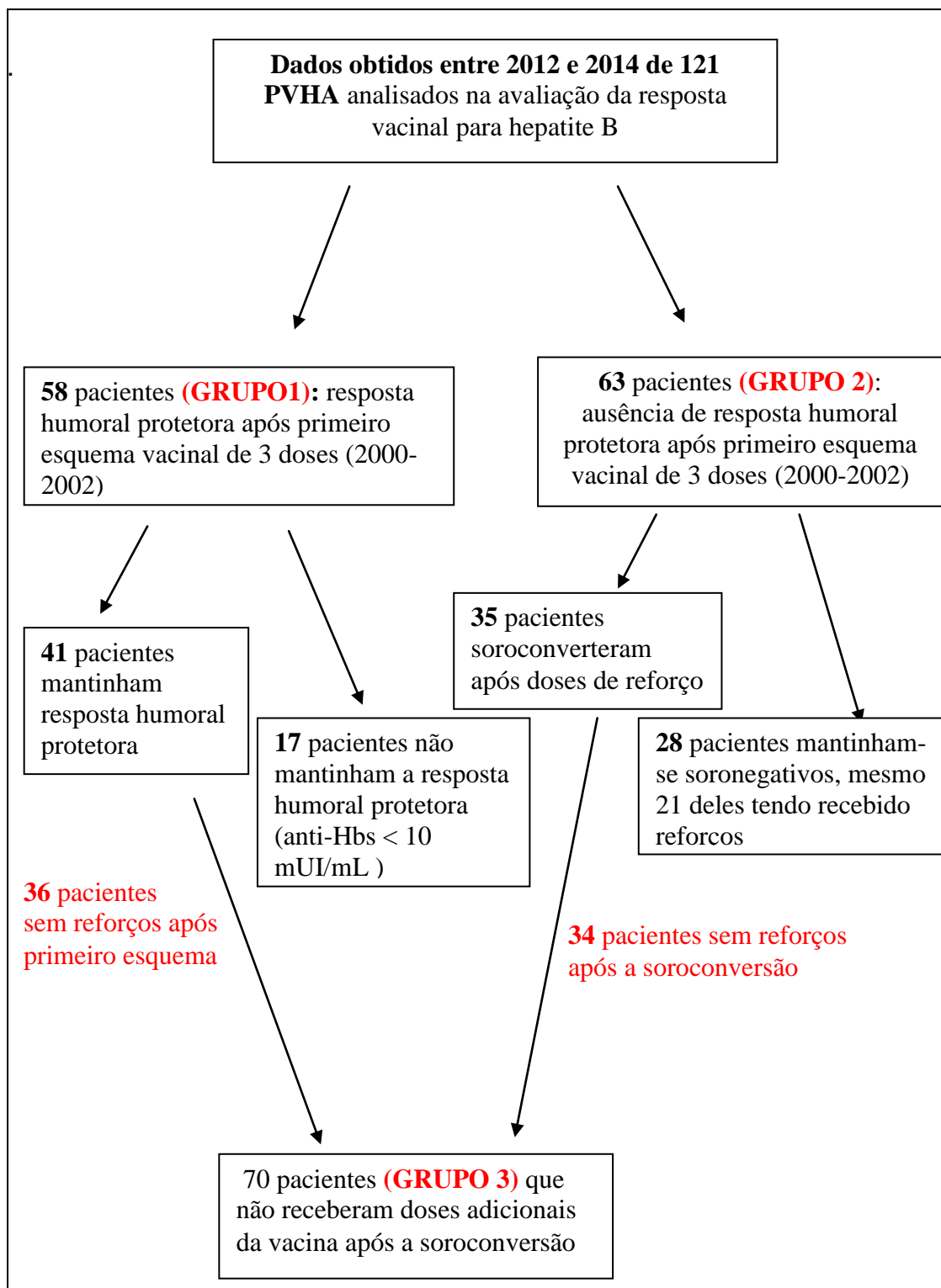


Considerando que alguns indivíduos incluídos no atual estudo tinham soroconvertido após esquema vacinal inicial recebido no passado e outros não, a primeira análise foi a comparação desse grupo de pacientes quanto às variáveis do momento inicial e características dos indivíduos (sexo, idade, IMC).

Dentre os 121 sujeitos incluídos na pesquisa, 58 apresentavam anti-HBs em níveis protetores após esquema vacinal recebido previamente (grupo 1). Não apresentavam resposta protetora de anti-HBs, na época em que receberam o primeiro esquema vacinal, 63 indivíduos (grupo 2).

Verificou-se que os indivíduos que apresentavam valores de anti-HBs inferiores a 10 mUI/mL não diferiam daqueles com valores superiores, em relação à distribuição segundo sexo, idade, índice de massa corporal, categoria de transmissão do HIV, tempo de diagnóstico do HIV, uso de TARV no 1º esquema vacinal e tempo de avaliação (Tabelas 1 e Figura 3).

Entre os pacientes com dosagem de anti-HBs < 10 mUI/mL por ocasião do primeiro esquema vacinal, havia maior proporção de indivíduos com carga viral detectável ( $p=0,001$ ) e com menores contagens de CD4+/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ).



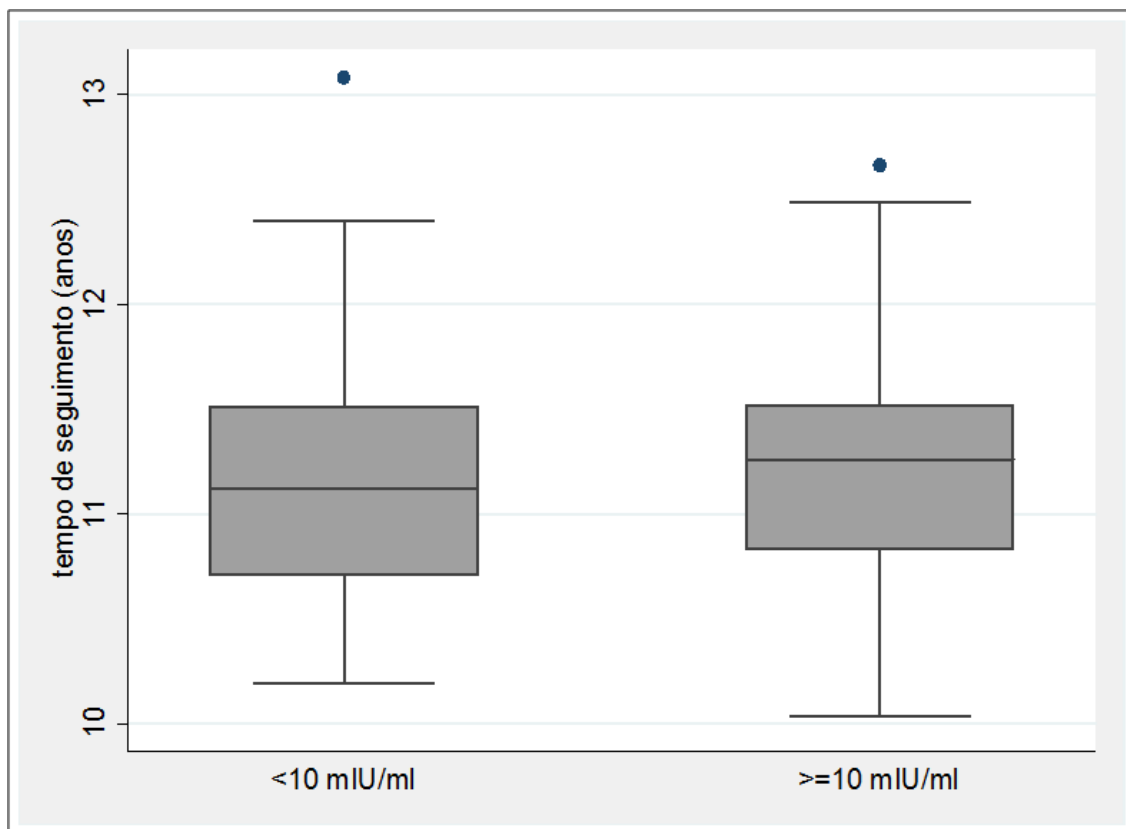
**Figura 2-** Fluxograma dos grupos de PVHA analisados em estudo de avaliação da resposta vacinal para hepatite B. SEAP (SP) - 2012 a 2014

**Tabela 1** - Distribuição das características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais das 121 PVHA segundo resposta sorológica ao 1º esquema vacinal contra hepatite B. SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	Anti Hbs inicial				P
	≥ 10 mUI/mL (n=58)		< 10 mUI/mL (n=63)		
	nº	%	nº	%	
<b>Sexo</b>					0,894
Masculino	26	44,8	29	46,0	
Feminino	32	55,2	34	54,0	
<b>Idade (anos)</b>					0,734
< 50	34	58,6	35	55,6	
≥ 50	24	41,4	28	44,4	
média (dp)	49,1 (7,8)		51,1 (8,5)		0,243 <sup>#</sup>
mediana (mín - máx)	48,0 (34,1 - 70,1)		49,4 (34,4 - 72,1)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,071
< 20	5	8,6	7	11,1	
20 a 30	49	84,5	43	68,3	
≥ 30	4	6,9	13	20,6	
média (dp)	25,0 (3,7)		25,7 (5,2)		0,682 <sup>#</sup>
mediana (mín - máx)	24,5 (17,6 - 37,5)		24,3 (16,6 - 37,4)		
<b>Categoria transmissão HIV</b>					0,575
Heterossexual	40	69,0	42	66,7	
homossexual ou bissexual	12	20,7	17	27,0	
Sanguínea	6	10,3	4	6,3	
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>					0,575
< 15	25	43,1	24	38,1	
≥ 15	33	56,9	39	61,9	
média (dp)	15,6 (2,5)		16,4 (3,5)		0,310 <sup>#</sup>
mediana (mín - máx)	15,4 (11,0 - 20,4)		16,3 (11,0 - 25,4)		
<b>CD4<sup>+</sup> pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>					<0,001
< 350	9	16,1	31	50,8	
≥ 350	47	83,9	30	49,2	
média (dp)	593,4 (258,2)		383,4 (237,6)		<0,001 <sup>#</sup>
mediana (mín - máx)	544 (249 - 1523)		346 (26 - 1126)		
<b>Carga viral pré 1º esquema vacinal**</b>					0,001
Detectável	18	31,6	39	62,9	
Indetectável	39	68,4	23	37,1	
<b>Uso TARV pré 1º esquema vacinal**</b>					0,316
Não	9	15,8	6	9,7	
Sim	48	84,2	56	90,3	
<b>Intervalo entre estudo inicial e atual (anos)</b>					0,401 <sup>#</sup>
média (dp)	11,2 (0,5)		11,2 (0,6)		
mediana (mín-máx)	11,3(10,0- 12,7)		11,1(10,2- 13,1)		

Dados ignorados (\*) 4; (\*\*) 2; (\*\*\*) 9

#: teste de Mann-Whitney



**Figura 3** - *Boxplot* do intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, segundo resposta sorológica ao 1º esquema vacinal de hepatite B. SEAP (SP) - 2012 a 2014

Em nenhum dos 121 pacientes incluídos no estudo e vacinados previamente para hepatite B foram detectados marcadores sorológicos de infecção pelo VHB (anti-HBc<sub>T</sub> ou HBsAg) em 11,2 anos de observação.

Quanto à presença do anti-HBs em níveis protetores ( $\geq 10$  mUI/mL), os pacientes foram analisados conforme o que se segue.

**5.1. GRUPO 1: Persistência dos anticorpos anti-HBs em 58 pacientes que apresentaram resposta humoral protetora (anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL) no estudo prévio, realizado entre 2000 e 2002**

Verificou-se que um paciente (1,7%) apresentou clínica compatível com hepatite entre o estudo inicial e o estudo atual e 19 (32,8%) referiram exposição de risco para hepatite B (Tabela 2). Nenhum apresentou evidência sorológica de infecção pelo VHB.

A maioria desses pacientes (62,1%) não recebeu reforço vacinal durante o período avaliado e apenas 7 (12,1%) receberam reforço há menos de 5 anos antes da avaliação final.

**Tabela 2** - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, durante o intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 58 PVHA com resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
<b>Apresentou clínica de hepatite</b>	1	1,7
<b>Exposição risco para hepatite B</b>	19	32,8
<b>Número de doses de reforço vacinal</b>		
0	36	62,1
1 ou 2	12	20,7
3 ou 4	8	13,8
5 ou 6	2	3,4
média (dp)	0,9 (1,5)	
mediana (mín - máx)	0 (0 - 6)	
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>		
< 60	7	12,1
60 a 120	15	25,9
> 120	36	62,1
média (dp)	108,1 (37,3)	
mediana (mín - máx)	128,7 (9,4 - 152,0)	

Ao final do período avaliado, a maioria desses pacientes apresentava valores de contagem de células  $CD4^+/mm^3 >200$  (96,5%), carga viral indetectável (83,9%, n=56), encontrava-se em uso de TARV (96,6%) e era aderente ao tratamento (98,2%, n=55) (Tabela 3).

Nenhum paciente apresentava doença oportunista, tampouco neoplásica. Apenas 3 (3,4%) referiam uso abusivo de álcool e 5 (8,9%), apresentavam anti-HCV positivo.

**Tabela 3** - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 58 PVHA com resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo 1). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
<b>CD4+ atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	2	3,4
200 a 500	18	31,0
> 500	38	65,5
média (dp)	692,0 (325,8)	
mediana (mín - máx)	678,5 (69 - 1735)	
<b>Carga viral atual indetectável*</b>	47	83,9
<b>Uso atual de TARV</b>	56	96,6
<b>1º esquema de TARV**</b>	7	12,1
<b>Aderente ao tratamento*</b>	55	98,2
<b>Doença oportunista atual</b>	0	0,0
<b>Doença neoplásica atual</b>	0	0,0
<b>Uso abusivo de álcool</b>	2	3,4
<b>Anti HCV+ *</b>	5	8,9
<b>Tabagismo</b>	13	22,4

Dados ignorados (\*) 2; (\*\*) 3

Após mediana de 11,3 anos (mínimo 10,0 e máximo 12,7) entre o estudo anterior e o atual, dentre os 58 pacientes que, após o esquema vacinal inicial,

apresentaram anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL, 41 (70,7% (IC 95% 57,3 – 81,9)) mantinham persistência dos anticorpos anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL.

As seguintes variáveis foram estatisticamente significantes associadas à persistência do anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL: sexo feminino ( $p=0,024$ ) e valor do anti-HBs  $> 100$  mUI/mL após o esquema vacinal inicial ( $p=0,001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para persistência de anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1), segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	Total	Persistência AntiHbs ≥10 n° (Prevalência)	RP	IC 95% (RP)	P
<b>Sexo</b>					<b>0,024</b>
Masculino	26	14 (53,9)	1		
Feminino	32	27 (84,4)	1,25	1,03 - 1,52	
<b>Idade (anos)</b>					0,584
< 50	34	25 (73,5)	1		
≥ 50	24	16 (66,7)	0,91	0,64 - 1,29	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,830
< 20	5	4 (80,0)	1		
20 a 29	49	34 (69,4)	0,87	0,54 - 1,40	
≥ 30	4	3 (75,0)	0,94	0,46 - 1,93	
<b>Categoria transmissão HIV</b>					0,509
Heterossexual	40	29 (72,5)	1		
homossexual ou bissexual	12	7 (58,3)	0,80	0,48 - 1,35	
Sanguínea	6	5 (83,3)	1,15	0,76 - 1,73	
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>					0,148
< 15	25	15 (60,0)	1		
≥ 15	33	26 (78,8)	1,31	0,91 - 1,90	
<b>CD4<sup>+</sup> pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>					0,206
200 a 500	20	12 (60,0)	1		
> 500	36	28 (77,8)	1,30	0,87 - 1,94	
<b>CD4<sup>+</sup> atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>					0,497
< 200	2	1 (50,0)	1		
200 a 500	18	11 (61,1)	1,22	0,29 - 5,19	
> 500	38	29 (76,3)	1,53	0,37 - 6,25	
<b>Carga viral pré 1º esquema vacinal**</b>					0,706
Detectável	18	12 (66,7)	1		
Indetectável	39	28 (71,8)	1,08	0,73 - 1,58	
<b>Carga viral atual*</b>					0,840
Detectável	9	6 (66,7)	1		
Indetectável	47	33 (70,2)	1,05	0,64 - 1,74	
<b>Uso TARV pré 1º esquema vacinal**</b>					0,386
Não	9	5 (55,6)	1		
Sim	48	35 (72,9)	1,31	0,71 - 2,43	

continua



**Tabela 4** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para persistência de anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1), segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014 – (continuação)

VARIÁVEIS	Total	Persistência AntiHbs $\geq 10$ n° (Prevalência)	RP	IC 95% (RP)	P
<b>Uso atual de TARV</b>					0,620
Não	2	1 (50,0)	1		
Sim	56	40 (71,4)	1,43	0,35 - 5,84	
<b>1° esquema de TARV***</b>					0,476
Não	48	35 (72,9)	1		
Sim	7	4 (57,1)	0,78	0,40 - 1,53	
<b>Esquema vacinal recebido***</b>					0,723
Dose simples(20 $\mu$ g)	22	15 (68,2)	1		
Dose dobrada(40 $\mu$ g)	33	24 (72,7)	1,07	0,75 - 1,52	
<b>Anti-HBs após 1° esquema vacinal (mUI/mL)</b>					<b>0,001</b>
10 a 100	24	9 (37,5)	1		
> 100	34	32 (94,1)	2,51	1,48 - 4,25	
<b>Exposição risco para hepatite B</b>					0,797
Não	39	28 (71,8)	1		
Sim	19	13 (68,4)	0,95	0,66 - 1,37	
<b>Anti HCV+ *</b>					0,669
Não	51	36 (70,6)	1		
Sim	5	3 (60,0)	0,85	0,40 - 1,79	
<b>Tabagismo</b>					0,214
Não	45	34 (75,6)	1		
Sim	13	7 (53,9)	0,71	0,42-1,22	

Dados ignorados (\*) 2; (\*\*) 1; (\*\*\*) 3

Na tabela 5 encontram-se os resultados da análise bivariada para as variáveis quantitativas. Verificou-se que a variável CD4<sup>+</sup> pré 1° esquema vacinal, diferentemente da forma categórica ( $p=0,206$ , Tabela 4), apresentou associação com o desfecho persistência de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL ( $p=0,012$ ), além da variável anti-HBs inicial.

**Tabela 5** - Análise bivariada das variáveis quantitativas para persistência de anticorpos anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	RP	IC 95% (RP)	P
<b>Idade (anos)</b>			0,404
	0,99	0,97 - 1,01	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,501
	1,01	0,97 - 1,06	
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>			0,260
	1,04	0,97 - 1,12	
<b>CD4<sup>+</sup> pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>			<b>0,012</b>
	1,00	1,000 - 1,001	
<b>CD4<sup>+</sup> atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>			0,298
	1,00	1,00 - 1,00	
<b>Anti-HBs ao 1º esquema vacinal (mUI/mL)</b>			<b>&lt;0,001</b>
	1,00	1,000 - 1,001	
<b>Número de doses de reforço</b>			0,885
	0,99	0,88 - 1,12	
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>			0,436
	1,00	1,00 - 1,01	

Dados ignorados (\*) 2; (\*\*) 3; (\*\*\*) 1

No intuito de identificar as variáveis independentemente associadas à persistência dos anticorpos anti-HBs procedeu-se à análise com a regressão múltipla de Poisson com variância robusta, incluindo variáveis com  $p \leq 0,20$ .

Considerou-se para a análise multivariada o valor do anti-HBs após o primeiro esquema vacinal na forma categórica e a contagem de células T CD4<sup>+</sup> antes do primeiro esquema vacinal na forma quantitativa, ajustado por sexo (Tabela 6).

Identificou-se que a persistência dos anticorpos anti-HBs, na amostra estudada com PVHA, ajustada para o sexo, esteve independentemente associada aos valores iniciais de anti-HBs e de células T CD4<sup>+</sup>.

Pelo modelo encontrado, verificou-se que o risco da ocorrência de persistência de anticorpos anti-HBs em PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial, ajustado por sexo, foi maior em pacientes com valores iniciais de anti-HBs acima de 100 mUI/mL ( $p=0,003$ ), independentemente do valor inicial do CD4<sup>+</sup>. E, também, que o risco de persistência aumentou com o aumento no valor inicial de CD4<sup>+</sup> ( $p=0,045$ ), independentemente do valor inicial do anti-HBs.

**Tabela 6** - Estimativas da razão de prevalência para persistência de anticorpos anti-HBs em 58 PVHA com resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo1). SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	RP <sub>br</sub>	RP <sub>aj</sub> (IC95%)	P
<b>Anti-HBs após 1º esquema vacinal &gt;100 (mUI/mL)</b>	2,51	2,28 (1,33 - 3,90)	<b>0,003</b>
<b>CD4+ pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)</b>	1,000	1,001 (1,000 - 1,001)	<b>0,045</b>
<b>Sexo feminino</b>	1,25	1,06 (0,89 - 1,27)	0,512

RP<sub>br</sub>: razão de prevalência bruta; RP<sub>aj</sub>: razão de prevalência ajustada

## 5.2. GRUPO 2: Soroconversão do anti-HBs em 63 pacientes sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial

Verificou-se que um paciente (1,6%) apresentou clínica que poderia ser compatível com hepatite durante o período avaliado e 21 (33,3%) referiram exposição de risco para hepatite B (Tabela 7). Nenhum apresentou evidência sorológica de infecção pelo VHB.

A maioria desses pacientes (88,9%) recebeu reforço vacinal durante o período avaliado, sendo que 44 (69,9%) receberam de 3 a 6 reforços.

**Tabela 7** - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, no intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 63 PVHA sem resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
<b>Apresentou clínica de hepatite</b>	1	1,6
<b>Exposição risco para hepatite B</b>	21	33,3
<b>Número de doses de reforço</b>		
0	7	11,1
1 ou 2	12	19,0
3 ou 4	33	52,4
5 ou 6	11	17,5
média (dp)	3,1 (1,6)	
mediana (mín - máx)	3 (0 - 6)	
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>		
média (dp)	79,4 (30,7)	
mediana (mín - máx)	78,4 (5,3 - 157,0)	

Ao término do período de avaliação, a maioria desses pacientes apresentava valores de contagem de células CD4<sup>+</sup> >200/mm<sup>3</sup> (91,9%), carga viral indetectável (92,1%) e encontrava-se em uso de TARV (98,4%) (Tabela 8).

Nenhum paciente apresentava doença oportunista ou referia uso abusivo de álcool. Três pacientes (4,5%) apresentavam alguma doença neoplásica e 6 (9,8%), anti-HCV positivo.

**Tabela 8** - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 63 PVHA sem resposta humoral protetora após o 1º esquema vacinal (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
<b>CD4 atual* (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	5	8,1
200 a 500	26	41,9
> 500	31	50,0
média (dp)	565,0 (309,1)	
mediana (mín - máx)	498 (25 - 1675)	
<b>Carga viral atual indetectável</b>	58	92,1
<b>Uso atual de TARV</b>	62	98,4
<b>1º esquema de TARV**</b>	7	11,1
<b>Aderente ao tratamento*</b>	56	90,3
<b>Doença oportunista atual</b>	0	0,0
<b>Doença neoplásica atual</b>	3	4,8
<b>Uso abusivo de álcool</b>	0	0,0
<b>Anti HCV+ **</b>	6	9,8
<b>Tabagismo</b>	12	19,1

Após uma mediana de 11,1 anos (mínimo 10,2 e máximo 12,7) entre o estudo anterior e o atual, dos 63 pacientes que apresentaram anti-HBs < 10 UI/mL ao primeiro esquema vacinal, 35 apresentavam níveis iguais ou superiores a 10 mUI/mL ao final do estudo. Portanto, a prevalência de soroconversão do anti-HBs foi de 55,6% (IC 95% 42,5 – 68,1).

Foram associados à soroconversão do anti-HBs, em PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial, as variáveis contagem de células CD4<sup>+</sup> no momento do estudo atual ( $p=0,031$ ) e número de doses de reforço ( $p=0,004$ ) (Tabelas 9 e 10).

**Tabela 9** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para soroconversão do anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2) segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Total</b>	<b>Soroconversão AntiHbs ≥10 n° (Prevalência)</b>	<b>RP</b>	<b>IC 95% (RP)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>					0,147
Masculino	29	19 (65,5)	1		
Feminino	34	16 (47,1)	0,85	0,68 - 1,06	
<b>Idade (anos)</b>					0,440
< 50	35	21 (60,0)	1		
≥ 50	28	14 (50,0)	0,83	0,52 - 1,32	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,759
< 20	7	3 (42,9)	1		
20 a 29	43	24 (55,8)	1,3	0,53 - 3,21	
≥ 30	13	8 (61,5)	1,44	0,55 - 3,77	
<b>Categoria transmissão HIV</b>					NP
Heterossexual	42	24 (57,1)			
homossexual ou bissexual	17	11 (64,7)			
Sanguínea	4	0 (0,0)			
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>					0,155
< 15	24	16 (66,7)	1		
≥ 15	39	19 (48,7)	0,73	0,47 - 1,13	
<b>CD4+ pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>					0,522
< 200	12	7 (58,3)	1		
200 a 500	34	17 (50,0)	0,86	0,48 - 1,55	
> 500	15	10 (66,7)	1,14	0,63 - 2,09	
<b>CD4+ atual (cél/mm<sup>3</sup>)**</b>					<b>0,031</b>
< 350	14	3 (21,4)	1		
≥ 350	48	32 (66,7)	3,11	1,11 - 8,72	
<b>Carga viral pré 1º esquema vacinal**</b>					0,274
Detectável	39	20 (51,3)	1		
indetectável	23	15 (65,2)	1,27	0,83 - 1,96	
<b>Carga viral atual</b>					NP
detectável	5	0 (0,0)			
indetectável	58	35 (60,3)			
<b>Uso TARV pré 1º esquema vacinal**</b>					0,490
não	6	4 (66,76)	1		
Sim	56	30 (53,6)	0,80	0,43 - 1,50	

continua

**Tabela 9** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para soroconversão do anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2) segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. SEAP (SP) - 2012 a 2014 – (continuação)

VARIÁVEIS	Total	Soroconversão AntiHbs ≥10 n° (Prevalência)	RP	IC 95% (RP)	P
<b>1° esquema de TARV*</b>					0,295
não	54	29 (53,7)	1 1,3		
Sim	7	5 (71,4)	3	0,78 - 2,27	
<b>Aderente ao tratamento**</b>					0,364
não	6	2 (33,3)	1 1,7		
Sim	56	32 (57,1)	1	0,54 - 5,49	
<b>Esquema vacinal recebido***</b>					0,699
Dose simples(20µg)	29	16 (55,2)	1 0,9		
Dose dobrada(40 µg)	28	14 (50,0)	1	0,55 - 1,49	
<b>Exposição risco para hepatite B</b>					0,463
não	42	22 (52,4)	1 1,1		
Sim	21	13 (61,9)	8 0,5 23	0,76 - 1,85	
<b>Doença neoplásica atual</b>					
não	60	34 (56,7)	1 0,5		
Sim	3	1 (33,3)	9	0,12 - 3,00	
<b>Anti HCV+ *</b>					0,377
não	55	31 (56,4)	1 0,5		
sim	6	2 (33,3)	9	0,18 - 1,90	
<b>Tabagismo</b>					0,684
não	51	29 (56,9)	1 0,8		
sim	12	6 (50)	8	0,47-1,63	

Dados ignorados (\*) 2; (\*\*) 1; (\*\*\*) 6  
NP: não foi possível calcular

**Tabela 10** - Análise bivariada das variáveis quantitativas para soroconversão de anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	RP	IC 95% (RP)	p
<b>Idade (anos)</b>	0,99	0,97 - 1,02	0,644
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,02	0,98 - 1,06	0,424
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>	0,98	0,92 - 1,05	0,526
<b>CD4+ pré 1º esquema vacinal (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>	1,00	1,00 - 1,00	0,978
<b>CD4+ atual (cél/mm<sup>3</sup>)**</b>	1,00	1,00 - 1,00	<b>0,044</b>
<b>Número de doses de reforço</b>	1,25	1,07 - 1,4	<b>0,004</b>
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>	0,99	0,99 - 1,00	0,053

Dados ignorados (\*) 2; (\*\*) 1

Para identificar as variáveis independentemente associadas à soroconversão dos anticorpos anti-HBs, procedeu-se à análise com a regressão múltipla de Poisson com variância robusta, incluindo as variáveis com  $p \leq 0,20$ .

À análise multivariada, apenas a variável número de doses de reforço apresentou associação com significância estatística com o desfecho soroconversão do anti-HBs (Tabela 11).

Dessa forma, na amostra estudada com PVHA, observou-se aumento na soroconversão do anti-HBs com o aumento do número de doses de reforço da vacina da hepatite B ajustado para os valores do CD4 atual ( $p=0,022$ ) (Tabela 13). Para cada aumento de uma unidade na dose de reforço, houve um



aumento de 20% na soroconversão do anti-HBs ( $RP_{aj}=1,20$ , IC 95% 1,03 – 1,40).

**Tabela 11-** Estimativas da razão de prevalência para soroconversão do anti-HBs em 63 PVHA sem resposta humoral protetora após esquema vacinal inicial (Grupo2). SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	$RP_{br}$	$RP_{aj}$ (IC95%)	<i>p</i>
<b>CD4+ atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>	1,00	1,000 (1,000 - 1,001)	0,255
<b>Número de doses de reforço</b>	1,25	1,20 (1,03 - 1,40)	<b>0,022</b>

$RP_{br}$ : razão de prevalência bruta;  $RP_{aj}$ : razão de prevalência ajustada

### 5.3. GRUPO 3: Persistência dos anticorpos anti-HBs em 70 pacientes sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs

Após o esquema vacinal inicial, 36 pacientes com resposta humoral protetora (pertencentes ao Grupo1) não receberam reforço vacinal após a positividade do anti-HBs. Além disso, foram identificados outros 34 indivíduos inicialmente não respondedores (pertencentes ao Grupo2) que positivaram ao longo do período avaliado e também não receberam reforço vacinal a partir dessa ocorrência.

Foram avaliados esses 70 pacientes (Grupo3) que, em algum momento da observação, apresentaram positividade do anti-HBs e não receberam nenhum reforço vacinal após a ocorrência desse evento.

Nas tabelas 12 e 13, encontram-se as distribuições desses pacientes segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais.

Após uma mediana de 10,2 anos (mínimo 2,4 e máximo 12,7) entre o estudo anterior e o atual, dentre esses 70 pacientes, 54 mantinham níveis de anti-HBs iguais ou superiores a 10 mUI/mL. Portanto, a prevalência de persistência dos anticorpos de anti-HBs foi de 77,1% (IC 95% 65,6 – 86,3).

Apenas a variável valor do anti-HBs à soroconversão apresentou associação com significância estatística ( $p=0,001$ ) com o desfecho analisado. Indivíduos que não receberam reforço vacinal após a positividade e com anti-HBs superior a 100 mUI/mL à soroconversão, apresentaram persistência de anti-HBs 107% maior, quando comparados aqueles com valores de anti-HBs iguais ou inferiores a 100 mUI/mL no momento da soroconversão (RP=2,07, (IC 95% 1,35 – 3,16)) ( tabelas 14 e 15).

**Tabela 12** - Distribuição das informações sobre reforços vacinais, exposição de risco para hepatite B e sintomas compatíveis com hepatite, durante o intervalo de tempo entre o estudo inicial e o estudo atual, de 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
<b>Apresentou clínica de hepatite</b>	1	1,4
<b>Recebeu reforço vacinal</b>	34	48,6
<b>Exposição risco para hepatite B</b>	27	38,6
<b>Número de doses de reforço</b>		
0	36	51,4
1 ou 2	5	7,1
3 ou 4	21	30,0
5 ou 6	8	11,4
média (dp)	1,8 (2,0)	
mediana (mín - máx)	0 (0 - 6)	
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>		
< 60	7	10,0
60 a 120	27	38,6
> 120	36	51,4
média (dp)	105,2 (34,7)	
mediana (mín - máx)	121,8 (28,3 - 152)	

**Tabela 13** - Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>nº</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	35	50,0
Feminino	35	50,0
<b>Idade (anos)</b>		
< 50	41	58,6
≥ 50	29	41,4
média (dp)	50,2 (8,7)	
mediana (mín - máx)	47,7 (37,5 - 72,1)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
< 20	4	5,7
20 a 29	54	77,1
≥ 30	12	17,1
média (dp)	26,1 (4,6)	
mediana (mín - máx)	25,0 (16,8 - 37,5)	
<b>Categoria transmissão HIV</b>		
Heterossexual	47	67,1
homossexual ou bissexual	19	27,1
Sanguínea	4	5,7
<b>CD4+ atual &gt;350 cél/mm<sup>3</sup></b>		
média (dp)	63	90,0
mediana (mín - máx)	677,5 (287,4)	
	666 (230 - 1441)	
<b>Carga viral atual indetectável*</b>	63	91,3
<b>Uso atual de TARV</b>	70	100
<b>1º esquema de TARV</b>	12	17,1
<b>Aderente ao tratamento</b>	68	97,1
<b>Doença oportunista atual</b>	0	0,0
<b>Doença neoplásica atual</b>	1	1,4
<b>Uso abusivo de álcool</b>	0	0,0
<b>Anti HCV+ **</b>	5	7,6
<b>Tabagismo</b>	13	18,6

Dados ignorados (\*) 1; (\*\*) 4

**Tabela 14** - Análise bivariada das variáveis qualitativas para persistência de anti-HBs em 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo3) segundo características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais ao início do estudo. SEAP (SP) - 2012 a 2014

VARIÁVEIS	Total	Persistência AntiHbs ≥10 n° (Prevalência)	RP	IC 95% (RP)	P
<b>Sexo</b>					0,573
Masculino	35	26 (74,3)	1		
Feminino	35	28 (80,0)	1,04	0,91 - 1,18	
<b>Idade (anos)</b>					0,447
< 50	41	33 (80,5)	1		
≥ 50	29	21 (72,4)	0,90	0,69 - 1,18	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,821
< 20	4	3 (74,0)	1		
20 a 29	54	41 (75,9)	1,01	0,56 - 1,83	
≥ 30	12	10 (83,3)	1,11	0,60 - 2,07	
<b>Categoria transmissão HIV</b>					0,973
heterossexual	47	36 (76,6)	1		
homossexual ou bissexual	19	15 (79,0)	1,03	0,78 - 1,37	
sanguínea	4	3 (75,0)	0,98	0,54 - 1,77	
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>					0,573
< 15	35	26 (74,3)	1		
≥ 15	35	28 (80,0)	1,08	0,83 - 1,39	
<b>CD4<sup>+</sup> à soroconversão (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>					0,777
≤ 350	12	9 (75,0)	1		
> 350	57	45 (79,0)	1,05	0,74 - 1,50	
<b>CD4<sup>+</sup> atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>					0,328
≤ 350	7	4 (57,1)	1		
> 350	63	50 (79,4)	1,39	0,72 - 2,68	
<b>Carga viral à soroconversão**</b>					0,898
detectável	17	13 (76,5)	1		
indetectável	50	39 (78,0)	1,02	0,75 - 1,38	
<b>Carga viral atual*</b>					0,606
detectável	6	4 (66,7)	1		
indetectável	63	49 (77,8)	1,17	0,65 - 2,09	
<b>Uso TARV pré 1º esquema vacinal*</b>					0,514
Não	9	6 (66,7)	1		
Sim	60	47 (78,3)	1,18	0,72 - 1,91	
<b>1º esquema de TARV</b>					0,422
Não	58	46 (79,3)	1		
Sim	12	8 (66,7)	0,84	0,55 - 1,28	
<b>Esquema vacinal recebido***</b>					0,420
Dose simples(20µg)	27	22 (81,5)	1		
Dose dobrada(40 µg)	37	27 (73,0)	0,90	0,68 - 1,17	
<b>Anti-HBs à soroconversão (mUI/mL)</b>					<b>0,001</b>
10 a 100	26	12 (46,2)	1		
> 100	44	42 (95,5)	2,07	1,35 - 3,16	
<b>Exposição risco para hepatite B</b>					0,639
Não	43	34 (79,1)	1		
Sim	27	20 (74,1)	0,94	0,71 - 1,23	
<b>Anti HCV+ ****</b>					0,224
Não	61	48 (78,7)	1		
Sim	5	2 (40,0)	0,51	0,17 - 1,51	

Dados ignorados (\*) 1; (\*\*) 3; (\*\*\*) 6; (\*\*\*\*) 4

**Tabela 15** - Análise bivariada das variáveis quantitativas para persistência de anti-HBs em 70 PVHA sem reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo 3). SEAP (SP) - 2012 a 2014

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>RP</b>	<b>IC 95% (RP)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	0,99	0,98 - 1,01	0,466
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,01	0,98 - 1,03	0,686
<b>Tempo diagnóstico HIV (anos)</b>	1,02	0,99 - 1,06	0,216
<b>CD4+ à soroconversão (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>	1,000	0,999 - 1,001	0,886
<b>CD4+ atual (cél/mm<sup>3</sup>)</b>	1,00	1,000 - 1,001	0,411
<b>Anti-HBs à soroconversão (mUI/mL)</b>	1,000	1,000 - 1,000	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de doses de reforço</b>	1,03	0,97 - 1,10	0,282
<b>Intervalo entre último reforço e sorologia (meses)</b>	1,00	0,996 - 1,004	0,990

Dados ignorados (\*) 1

Das 121 PVHA que foram analisadas para marcadores de VHB, 45 indivíduos tiveram anti-HBs < 10 mUI/mL ao final da avaliação. Estes foram contatados para recomendação quanto a uma única dose de reforço da vacina da hepatite B (dose dobrada- 40 µg) de acordo com as diretrizes brasileiras<sup>63</sup>. Vinte e nove pacientes receberam mais uma dose da vacina da hepatite B e vinte e oito tiveram amostras de sangue coletadas quatro semanas mais tarde. Destas 28 PVHA, 20 (71,4%) apresentaram níveis protetores de anti-HBs um mês após a dose de reforço.

Entre os pacientes que tinham soroconvertido em qualquer momento antes, e tinham perdido níveis protetores de anti-HBs, 93,3% (14/15) tiveram anti-HBs reinduzido por esta última dose.

**DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo é um dos poucos que analisam a proteção a longo prazo, após a vacina da hepatite B em PVHA.

Dez anos após a soroconversão, 77% dos 70 pacientes adultos vacinados para hepatite B (com 3 a 6 doses) mantinham níveis protetores de anti-HBs, mesmo sem reforços vacinais após a soroconversão. De 58 PVHA inicialmente respondedoras para vacina da hepatite B, 70,7% tinham níveis protetores de anti-HBs 11 anos após o esquema vacinal primário de três doses. Títulos de anti-HBs  $> 100$  mUI/mL após série primária de vacina e contagem de células T CD4<sup>+</sup> mais altas no momento do primeiro esquema vacinal foram associados à persistência de anticorpos.

Receber doses de reforço não foi uma variável preditora para persistência do anti-HBs. Por outro lado, doses de reforço levaram à soroconversão de pacientes que eram inicialmente não respondedores, mostrando que reforços podem ser eficazes em PVHA que não respondem bem ao primeiro esquema da vacina de hepatite B.

No grupo constituído por pacientes que apresentaram resposta humoral protetora (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL) ao esquema de vacinação primário (Grupo1), a persistência do anti-HBs esteve associada aos títulos de anti-HBs após o esquema vacinal primário, na análise bivariada, considerando a variável tanto na forma quantitativa quanto na forma categórica. Já a contagem de células T CD4<sup>+</sup> no momento do esquema vacinal primário foi associada a

persistência do anti-HBs somente quando analisada quantitativamente. Foi mostrado que o aumento de uma unidade na contagem de células T CD4<sup>+</sup> aumenta em 0,001 (0,1%) a prevalência da persistência do anti-HBs no período avaliado (mediana de 11,3 anos).

Apesar de ambas as variáveis estarem independentemente associadas à persistência do anti-HBs, o fator mais fortemente associado ao desfecho “persistência” foi o valor do anti-HBs inicial. Ter títulos de anti-HBs superiores a 100 mUI/mL à soroconversão representou uma chance de persistência dos níveis destes anticorpos 128% maior para esses indivíduos, quando comparados àqueles que soroconverteram com valores de anti-HBs iguais ou inferiores a 100 mUI/mL ( $RP_{aj}=2,28$ , (IC 95% 1,33 – 3,90)).

No grupo constituído por pacientes que apresentaram soroconversão (anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL) em qualquer momento do estudo e que não tiveram reforço vacinal após positividade do anti-HBs (Grupo 3), o único fator associado à persistência do anti-HBs foi seu valor inicial. Este fator também se mostrou estatisticamente significativo considerando a variável tanto na forma quantitativa quanto na forma categórica, na análise bivariada.

Nossos achados são similares a estudos anteriores. Níveis de anti-HBs > 100 mUI/mL no momento da soroconversão têm sido relacionados a persistência de anticorpos, tanto em pacientes imunocompetentes<sup>76</sup> quanto em PVHA<sup>59, 68, 85</sup>.

Lopes et al.<sup>85</sup>, estudando uma coorte de 155 PVHA, mostraram que 68 mantiveram níveis protetores de anti-HBs até por 5 anos após a vacinação. O



nível dos títulos de anti-HBs após a série vacinal primária foi o preditor mais importante para duração do anti-HBs.

Lao-Araya et al.<sup>59</sup> conduziram um estudo com 69 crianças vivendo com HIV/Aids (média de idade de 12,9 anos). Fatores associados à presença de nível protetor, três anos após o esquema de revacinação, foram anti-HBs  $\geq 100$  mUI/mL um mês após a revacinação com três doses e contagem de células T CD4<sup>+</sup>  $> 500$  céls/mm<sup>3</sup> por ocasião da revacinação.

O presente estudo também encontrou, entre pacientes que soroconverteram com o primeiro esquema vacinal (Grupo 1), associação entre a contagem de células T CD4<sup>+</sup> no momento do primeiro esquema vacinal e a duração do anti-HBs em níveis protetores. Outros estudos também relacionaram a contagem de células T CD4<sup>+</sup> com a resposta à vacinação<sup>58, 68, 92</sup>, mas não à persistência do anti-HBs. Contraditoriamente, Lopes et al.<sup>85</sup> verificaram que altos níveis de contagem de células T CD4<sup>+</sup> tiveram um resultado negativo sobre a persistência do anti-HBs. Dose dobrada da vacina de hepatite B, no momento do primeiro esquema, esteve associada à melhor resposta em PVHA, no nosso estudo prévio<sup>58</sup>. Surpreendentemente, não foi associada à persistência de anticorpos anti-HBs.

Alguns estudos também associam o sexo feminino a melhor resposta inicial à vacina da hepatite B em PVHA<sup>68, 93-95</sup>. No nosso estudo, sexo feminino foi relacionado à persistência do anti-HBs em PVHA vacinadas para hepatite B (Grupo 1) na análise bivariada. Entretanto, esta associação não foi mantida na análise multivariada.

Durante o período entre o estudo prévio e o atual, 55,6% das PVHA inicialmente não respondedoras (Grupo2) soroconverteram. Dos 63 pacientes deste grupo, 56 foram revacinados e 35 (62,5%) responderam à revacinação. Em nenhum deles foram detectados marcadores sorológicos de infecção pelo VHB. O único fator independentemente associado à soroconversão foi o número de doses de reforço. Para cada aumento de uma unidade na dose de reforço, houve um aumento de 20% na soroconversão do anti-HBs. Isto está de acordo com estudos que mostram uma melhor resposta vacinal em PVHA com um aumento na dose de antígeno da hepatite B (uma dose maior ou mais doses) <sup>8, 58, 68, 92, 96</sup>. Metanálise realizada por autores chineses, incluindo cinco estudos, mostrou que aumento na dose de antígeno na vacina da hepatite B foi altamente eficaz em maximizar as respostas em PVHA <sup>96</sup>. Um estudo francês com 20 PVHA mostrou que 11(55%) responderam após três doses padrão e, das nove não respondedoras iniciais, sete responderam após três doses adicionais <sup>92</sup>. Cruciani et al. <sup>68</sup> estudaram 65 PVHA que receberam três doses da vacina de hepatite B e doses adicionais, caso não tivessem respondido ao primeiro esquema. A taxa de resposta foi de 60% após a série primária e 89,2% após 1 a 3 doses de reforço. O Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), o National Institutes of Health (NIH), e a HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America recomendam, com nível de evidência BIII, a PVHA inicialmente não respondedoras a revacinação com uma segunda série vacinal <sup>97</sup>. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda dose dobrada da vacina da hepatite B, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses) para PVHA suscetíveis <sup>63, 98</sup>. Todas essas seriam estratégias

que aumentariam a dose da vacina de hepatite B, na tentativa de aumentar a indução de anticorpos anti-HBs.

Em nossa investigação, carga viral indetectável para o HIV no momento da vacinação primária não foi visto como fator associado à persistência de anti-HBs, como outros estudos sugerem<sup>84, 85</sup>.

Nossos achados sugerem que PVHA podem ter uma resposta mais duradoura à vacina da hepatite B se elas têm uma maior contagem de células T CD4<sup>+</sup> no momento da primeira série vacinal. O aumento de 100 unidades na contagem de células T CD4<sup>+</sup> no momento em que o paciente recebe o esquema vacinal primário, aumentaria em 10% a chance de persistência do anti-HBs estimulado por este esquema, após 11,3 anos de avaliação. Esses dados sugerem que, talvez, seja razoável vacinar PVHA para hepatite B antes que haja um declínio na contagem de células T CD4<sup>+</sup>. Ou então, aguardar o momento em que os pacientes tenham uma melhora do *status* imunológico, para aqueles que se apresentam inicialmente no serviço de saúde com níveis muito baixos de células T CD4<sup>+</sup>. Assim, poderão apresentar uma resposta sorológica mais duradoura à vacina.

Abordagens para melhorar a resposta inicial à vacina da hepatite B, com diferentes esquemas, parece ser uma boa prática. O dobro da dose vacinal é sugerido para melhorar a resposta inicial à vacina da hepatite B, mas nesta investigação não esteve relacionado à persistência dos anticorpos anti-HBs.

Por outro lado, níveis mais altos de anti-HBs inicial têm sido relacionados à mais longa persistência do anti-HBs<sup>59, 68, 85</sup>, como foi encontrado no presente estudo.

Nenhum paciente apresentou marcador sorológico de infecção pelo VHB positivo. Mesmo os pacientes que nunca soroconverteram não apresentaram marcadores sorológicos de infecção pelo VHB. Há controvérsia sobre o papel da resposta imune celular na proteção destes pacientes que não elevam títulos de anticorpos a níveis protetores após a vacina da hepatite B. Sabe-se que a produção de anticorpos depende de células T *helper* ativadas estimularem células B antígeno-específicas a migrarem para as células dendríticas foliculares, estimulando a reação no centro germinativo. Ali, essas células B sofrem proliferação clonal maciça e se diferenciam em células plasmáticas secretoras de grande quantidade de anticorpos específicos. A persistência da resposta de anticorpos produzidos pela vacina depende de células plasmáticas que migram para nichos de sobrevivência localizados principalmente na medula óssea<sup>99</sup>. Portanto, respostas humoral e celular estão intrinsecamente ligadas na resposta pós-vacinal.

Alguns estudos com pacientes sadios sugerem ausência ou diminuição de resposta T dependente em não respondedores humorais<sup>100, 101</sup>. Um estudo, com três mal respondedores e dois bons respondedores à vacina da hepatite B, mostrou que a resposta celular nos bons respondedores é multiespecífica e policlonal, enquanto nos mal respondedores, é pauciespecífica e oligoclonal<sup>102</sup>.

Por outro lado, é demonstrado que, ainda que os indivíduos apresentem baixa ou nenhuma resposta humoral para vacina de hepatite B, podem apresentar resposta imune celular e esta deveria ser também considerada, em conjunto com os marcadores sorológicos, na avaliação da resposta vacinal<sup>103, 104</sup>. Estudo italiano, com duas vacinas hexavalentes diferentes (Hexavac® e

Infanrix-hexa®) em crianças, demonstrou que a resposta de células T específica para HBsAg – medida pela habilidade das células T em proliferar e secretar IFN $\gamma$  e citocinas intracelulares, quando cultivadas com HBsAg – foi maior com a vacina que tinha sido menos imunogênica do ponto de vista da resposta sorológica. Embora elas tenham gerado diferentes títulos de anticorpos, ambas as vacinas foram eficazes em gerar resposta de células T in vitro cinco anos depois da série primária de vacinação <sup>103</sup>. Outro estudo francês, com profissionais de saúde vacinados para hepatite B, demonstrou que 75% dos não respondedores humorais tiveram alguma resposta celular proliferativa, que poderia ser capaz de protegê-los contra a infecção pelo VHB<sup>105</sup>.

A resposta imune celular à vacina da hepatite B ainda é pouca estudada em PVHA. As células T regulatórias (T reg) têm um papel bem conhecido na resposta imune, pois elas modulam a sua magnitude e intensidade. Em PVHA, um efeito combinado de desregulação no compartimento de células T e B tem sido sugerido como causa de resposta diminuída de anticorpos anti-HBs à vacinação. A inabilidade de células T serem ativadas poderia estar envolvida na ausência de resposta humoral específica ao VHB. As células T reg suprimem a proliferação e secreção de citocinas por células T CD4 e CD8, células B, monócitos e células dendríticas <sup>106</sup>.

As células T reg são encontradas em maior quantidade no sangue periférico de PVHA, quando comparadas à pessoas não infectadas pelo HIV<sup>106</sup>. del Pozo Balado et al.<sup>106</sup>, em 2010, demonstraram uma correlação negativa entre a frequência de células T reg e títulos de anticorpos anti-HBs em PVHA.

Esses achados sugerem um papel ativo das células Treg na resposta de células T e B antígeno-específicas à imunização, com baixa produção de anti-HBs pelas células B. Isso explicaria as menores taxas de soroconversão encontradas após imunização para hepatite B em PVHA.

Entretanto, nessa investigação, quase todos os pacientes com soroconversão prévia conhecida à vacina da hepatite B, e que tinham perdido os níveis protetores de anti-HBs, responderam à uma dose de reforço. Isso sugere que PVHA também têm uma boa resposta anamnésica a uma dose de reforço, assim como indivíduos imunocompetentes. A maioria dos estudos sugere que doses de reforço provavelmente não são necessárias em pacientes imunocompetentes por causa da resposta secundária efetiva (anamnésica) gerada pelas células B de memória <sup>74</sup>. As respostas humoral e celular estão intrinsecamente ligadas na resposta pós-vacinal e mesmo indivíduos com baixa ou nenhuma resposta humoral para vacina de hepatite B podem apresentar resposta imune celular. Uma vez que existem poucos estudos sobre resposta imune celular pós vacina da hepatite B em PVHA e, em nosso estudo, estes indivíduos apresentaram boa resposta anamnésica, ainda permanece indefinido se reforços da vacina de hepatite B são necessários durante a vida, em PVHA que já soroconverteram previamente.

Este estudo tem algumas limitações. É uma coorte retrospectiva, com número limitado de pacientes e o seguimento clínico foi realizado por diferentes médicos. Reforços vacinais da hepatite B foram dados, por vezes, sem uma recomendação formal. Além disso, pacientes que receberam doses de reforço foram incluídos na análise de persistência da resposta imune, no primeiro

grupo. Embora isso pudesse ser um viés, dose de reforço não foi uma variável estatisticamente significativa para persistência da proteção. Destaca-se que o estudo, apesar de observacional e retrospectivo, avaliou persistência de anti-HBs em PVHA vacinadas previamente para hepatite B, após um dos maiores intervalos de tempo encontrados na literatura.

Neste estudo, a vacinação de hepatite B em PVHA resultou em proteção duradoura. A avaliação da imunidade a longo prazo para hepatite B em PVHA previamente vacinadas mostrou uma alta prevalência de persistência do anti-HBs e nenhum marcador para infecção pelo VHB positivo.

Para PVHA não respondedoras à série vacinal primária, pode ser válida a administração de doses de reforço, desde que alguns pacientes soroconverteram após essas doses. Aqueles pacientes que tinham perdido níveis de anti-HBs protetores mostraram uma boa resposta à dose “booster”. Como já comentado, levando em consideração que mesmo indivíduos com baixa ou nenhuma resposta humoral para vacina de hepatite B podem apresentar resposta imune celular, ainda permanece indefinido se reforços da vacina de hepatite B são necessários durante a vida, em PVHA que já soroconverteram previamente. Os dados do presente estudo não sugerem a necessidade de reforços vacinais para os pacientes que tenham soroconvertido previamente.

Estudos prospectivos e que avaliem também a resposta imune celular em PVHA previamente vacinadas para hepatite B são necessários, para melhor elucidar a resposta e duração da proteção da vacina para hepatite B nesse grupo de pacientes.

**CONCLUSÕES**



## 7. CONCLUSÕES

1. A persistência de marcadores sorológicos de proteção (anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL) foi detectada, após mediana de 10,2 anos, em 77,1% das pessoas vivendo com HIV/Aids que responderam previamente à vacina da hepatite B e não receberam reforços vacinais após soroconversão. Títulos de anti-HBs  $>$  100 mUI/mL após o primeiro esquema vacinal foram associados à persistência de anticorpos ( $p=0,001$ ).
2. Títulos de anti-HBs em níveis protetores, após mediana de 11,3 anos, foram detectados em 70,7% de PVHA vacinadas previamente para hepatite B e com resposta humoral inicial protetora. Títulos de anti-HBs  $>$  100 mUI/mL e contagem de células T CD4<sup>+</sup>, por ocasião do primeiro esquema vacinal, estiveram independentemente associados à persistência dos anticorpos ( $p=0,003$  e  $p=0,045$ , respectivamente).
3. De 63 PVHA vacinadas previamente e que não apresentaram resposta humoral protetora inicial, 56 foram revacinadas e 35 (62,5%) responderam à revacinação, com títulos de anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL. O único fator independentemente associado à soroconversão foi o número de doses de reforço ( $p=0,022$ ).

4. Em nenhuma das 121 PVHA vacinadas previamente para hepatite B foram detectados marcadores sorológicos de infecção pelo VHB (anti-HBc<sub>T</sub> ou HBsAg) em 11,2 anos de observação.

**ANEXOS**

## 8. ANEXOS

### Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....

.. APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

.....

#### **2.RESPONSÁVEL LEGAL**

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor,curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº

.....APTO:.....

BAIRRO: ..... CIDADE:

.....CEP: .....

TELEFONE:DDD(.....).....

#### **DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação de marcadores sorológicos de proteção e infecção pelo VHB em pacientes adultos infectados pelo HIV, vacinados previamente contra hepatite B .

.....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL : Marta Heloísa Lopes

CARGO/FUNÇÃO:.....MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM:25259 .....

UNIDADE DO HCFMUSP: ..Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias...

PESQUISADOR EXECUTANTE: Amanda Nazareth Lara.

CARGO/FUNÇÃO:.....MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM: 138823

UNIDADE DO HCFMUSP: ..Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias/ SEAP.

### 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO                       RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO                               RISCO MAIOR

### 4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Estamos convidando você a participar de um estudo que tem o objetivo de avaliar a proteção conferida pela vacina contra a hepatite B em pessoas infectadas pelo HIV e buscar algumas respostas ainda sem definição.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite B são transmitidos da mesma forma. Através de relações sexuais desprotegidas, de transfusão de sangue contaminado, do contato com sangue de pessoas infectadas quando se compartilha a mesma seringa e agulha ou nos acidentes profissionais e de mãe para filho no momento do parto ou através da amamentação.

Quando uma pessoa infectada pelo HIV adquire a hepatite B, a chance de se curar da hepatite é menor do que nas pessoas sem HIV.

Uma das formas de se proteger de adquirir a hepatite B, além de evitar as situações de risco, é receber a vacina contra a hepatite B. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que todas as pessoas infectadas pelo HIV devam ser vacinadas contra hepatite B. Esta vacina é muito eficaz para as pessoas sem infecção pelo HIV, porém os estudos mostram que para pessoas infectadas pelo HIV a proteção conferida pela vacina pode ser menor.

Além disso, a duração da resposta da vacina contra hepatite B é desconhecida nas pessoas com HIV. Sabe-se que em pessoas sem a infecção pelo HIV há uma queda dos anticorpos protetores com o passar do tempo. Apesar da queda desses anticorpos protetores, as pessoas não infectadas pelo HIV, continuam protegidas contra a infecção pela hepatite B, não precisando de doses de reforço da vacina ao longo da vida. Mas para as pessoas infectadas pelo HIV, isso não está bem esclarecido.

Você participou de um estudo da eficácia da vacina contra hepatite B há cerca de 10 anos atrás, recebendo vacina contra hepatite B. No presente estudo, queremos fazer o seguimento dos pacientes vacinados naquela época e investigar como estão seus exames de sorologias para hepatite B (se ainda estão protegidos ou se infectaram com o vírus da hepatite B neste período).

Para participar deste estudo, basta ter participado do estudo anterior. As pessoas que concordarem em participar deste estudo vão ser submetidas a uma coleta de sangue (15 mL) para determinar as sorologias da hepatite B; CD4 e carga viral para HIV apenas serão solicitados se não houver resultado disponível no prontuário nos últimos 3 meses, neste caso serão coletados mais 12 mL de sangue. Todos esses são exames rotineiros. A coleta de sangue é por punção periférica da veia do antebraço. Nessa coleta detectaremos, pela dosagem dos anticorpos anti-HBs, aqueles que ainda estão protegidos contra a hepatite B (anti- HBs  $\geq$  10 mIU/mL) e os que não estão ( anti- HBs < 10mIU/mL). Convocaremos os que não estiverem protegidos para hepatite B (anti-HBs < 10mIU/mL) para um reforço da dose da vacina contra hepatite B. Após um mês, estas pessoas revacinadas serão submetidas a uma

nova coleta de sangue (5 mL), para verificar se ficaram protegidos ou não contra a hepatite B.

O único risco que você corre durante este estudo está relacionado a algum acidente durante a coleta de sangue para os exames e possíveis efeitos colaterais próprios da vacina, caso receba uma dose de reforço.

As coletas de sangue serão realizadas por profissionais capacitados, com uso de material descartável, devidamente identificado. Durante a coleta pode ocorrer dor no local da coleta, pequenos extravasamentos de sangue e pequenos hematomas, que logo desaparecerão. Com relação à vacina, para aqueles que precisarem ser revacinados, pode ocorrer dor, inchaço, vermelhidão e coceira no local da aplicação. Outros sintomas muito menos frequentes são febre, dor pelo corpo, enjôo, náusea, tontura, vômitos, dor de cabeça. Não existe risco de adquirir a hepatite B ao receber a vacina.

Caso você apresente qualquer uma destas manifestações, você deverá entrar em contato com os pesquisadores, para receber orientação.

Ao participar deste estudo, você ficará sabendo se está protegido ou não para a hepatite B. Caso não esteja protegido, você terá oportunidade de ser revacinado, para alcançar proteção.

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Voce pode retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na SEAP.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Estaremos a disposição a qualquer momento do estudo para esclarecimento de suas dúvidas, e neste caso você poderá procurar as pesquisadoras responsáveis pelo estudo:

Dra. Amanda Nazareth Lara  
Lopes  
Telefone: 3896-1311  
(Casa da AIDS)  
Clínicas da FMUSP)

Dra. Marta Heloísa  
Telefone: 2661-6392  
(Centro de Imunizações do Hospital das

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Eu discuti com a Dra. Amanda Nazareth Lara sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----

Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----

Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----

Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## **Anexo B - Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – CAPPesq**



**Hospital das Clínicas da FMUSP**  
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

### **PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** AVALIAÇÃO DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE PROTEÇÃO E INFECÇÃO PELO VHB EM PACIENTES ADULTOS INFECTADOS PELO HIV, VACINADOS PREVIAMENTE CONTRA HEPATITE B  
**Pesquisador Responsável:** Marta Heloisa Lopes **Versão:** 2  
**Pesquisador Executante:** Amanda Nazareth Lara **CAAE:** 03386012.5.0000.0068  
**Co-autores:**  
**Finalidade Acadêmica:** Mestrado  
**Instituição:** HCFMUSP  
**Departamento:** MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Registro on-line:** 9175

**Número do Parecer:** 92947

**Data da Relatoria:** 05/09/2012

**Apresentação do Projeto:** A equipe que elaborou este projeto realizou, no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids, da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, um trabalho de avaliação da resposta vacinal contra hepatite B em pacientes HIV positivos, já publicado (Fonseca, M.O. et al. Randomized Trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine, v. 23, p. 2902-2908, 2005). A maioria dos pacientes envolvidos naquele trabalho continua em seguimento. Pretende-se agora abordar esta casuística para avaliar a persistência ou não da resposta sorológica à vacina, cerca de dez anos após a vacinação inicial e revacinar os pacientes que apresentem sorologia antívirus HB negativa.

**Objetivo da Pesquisa:** 1- Avaliar, em adultos infectados pelo HIV vacinados contra a hepatite B, a persistência dos anticorpos anti-HBs. 2 - Investigar a presença de marcadores sorológicos de infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes adultos infectados pelo HIV vacinados previamente contra hepatite B. 3 - Avaliar a resposta sorológica à revacinação contra hepatite B nos pacientes suscetíveis com anti-HBs < 10 mIU/mL.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Risco : pequenos hematomas nos locais de punção venosa. Nos pacientes que venham a ser revacinados: dor, inchaço, vermelhidão e coceira no local da aplicação. Como possibilidade mais remota: febre, náuseas, tonturas, vômitos, cefaleia. Benefícios: Os pacientes supostamente suscetíveis (dosagem de anti-HBs < 10 mIU/mL) terão uma dose de reforço da vacina contra hepatite B.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** A vacinação antívirus B da hepatite em pacientes HIV positivos é uma prática de reconhecida importância e que necessita ainda de maiores estudos. Centros de Referência para Imunizações como o do HCFMUSP devem ser incentivados a otimizar a utilização de sua infraestrutura para a realização de estudos como





**Hospital das Clínicas da FMUSP**  
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

- este que, exigindo metodologia e operacionalização relativamente simples, podem contribuir para o delineamento de novas linhas de Pesquisa e para o aprimoramento das diretrizes assistenciais a pacientes HIV positivos e com aids.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Está adequado, com conteúdo abrangente e linguagem acessível. Inclui pedido de autorização para o armazenamento de amostras.

**Situação do Parecer:** Aprovado

São Paulo, 10 de Setembro de 2012

---

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme  
Coordenador  
Comissão de Ética para Análise de  
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

**Anexo C****Questionário padronizado utilizado para coleta de variáveis de diferentes momentos do seguimento de PVHA previamente vacinadas para hepatite B**

1- Nome: \_\_\_\_\_

2- Registro HC: \_\_\_\_\_ Telefone para contato: \_\_\_\_\_

3- Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4- Sexo( ) F ( ) M

5- Peso: \_\_\_\_\_

6- Altura: \_\_\_\_\_

7- Data do diagnóstico da infecção pelo HIV: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8- Transmissão do HIV

( ) heterossexual ( ) transfusão de sangue

( ) Homossexual ( homem) ( ) exposição a sangue

( ) Bissexual( homem) ( ) Drogas EV

**Esquema vacinal primário**

9- Data do término do esquema vacinal: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

10- Tipo de esquema vacinal recebido ( ) Dose simples ( ) Dose dobrada

11- CD4 na época da vacinação \_\_\_\_\_

12- CV na época da vacinação \_\_\_\_\_

13- Estava em uso de TARV? ( ) Sim ( ) No

14- Se sim, qual esquema? \_\_\_\_\_

15- Respondeu ao esquema vacinal inicial ( ) Sim ( ) Não

16- Se sim, qual foi o título do anti- HBS um mês após o esquema \_\_\_\_\_

**Seguimento pós vacinação:**

17- Teve quadro clínico sugestivo de hepatite viral aguda? ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Febre ( ) Sim ( ) Não

Náuseas e vômitos ( ) Sim ( ) Não

Dor abdominal ( ) Sim ( ) Não

Icterícia ( ) Sim ( ) Não

18- Recebeu algum reforço da vacina contra hepatite B? ( ) Sim ( ) Não

Se sim: ( ) informação verbal ( ) 1 dose-data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

( ) 2 doses- datas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ e \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

( ) 3 ou mais doses- datas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

( ) comprovante ( ) 1 dose- data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 ( ) 2 doses- datas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 ( ) 3 ou mais doses: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

19- Apresentou exposição de risco para hepatite B no período? ( ) Sim ( ) Não  
 Não  
 Se sim: ( ) sexual  
 ( ) parenteral

Revisão de exames laboratoriais:

- Anti- HBs prévios colhidos:  
 - Anti- HCV prévios colhidos:

Dados atuais

20- CD4 (colhido nos últimos 3 meses) \_\_\_\_\_  
 21- Carga viral (colhida nos últimos 3 meses): \_\_\_\_\_  
 22- Está em uso de TARV? ( ) Sim ( ) Não  
 23- Se sim, qual esquema? \_\_\_\_\_  
 24- Aderente ao tratamento? ( ) Sim ( ) Não  
 (considerado aderente aquele que tomou mais de 95% dos cps. na última semana)  
 25- Está tratando alguma doença oportunista? ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual? \_\_\_\_\_  
 26- Está com diagnóstico de alguma doença neoplásica? ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, qual? \_\_\_\_\_  
 27- Faz uso abusivo de álcool (>3x/semana)? ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, quantas doses por dia? ( ) 1-2  
 ( ) 3-5  
 ( ) >5  
 28- Tabagista? ( ) Sim ( ) Não  
 29- Tem ANTI- HCV positivo? ( ) Sim ( ) Não  
 30- Data da coleta da sorologia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Anti-Hbc: \_\_\_\_\_  
 Anti-Hbs: \_\_\_\_\_  
 Hbs ag: \_\_\_\_\_  
 31- Revacinado? ( ) Sim ( ) Não  
 Se sim, data da vacinação : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 32- Data da coleta da sorologia pós vacinação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Anti- Hbs pós vacinação: \_\_\_\_\_

## **REFERÊNCIAS**

## 9. REFERÊNCIAS\*

1. CDC. Pneumocystis Pneumonia -- Los Angeles [on-line] Atlanta, USA: CDC; 1981 [cited 2017 Feb 13] Available from: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june\\_5.htm](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm).
2. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 30 years of AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1044-8.
3. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205-13.
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
5. Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, Marmor M, Zolla-Pazner S. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med*. 1982;73(2):171-8.
6. Giorgi JV, Fahey JL, Smith DC, Hultin LE, Cheng HL, Mitsuyasu RT, et al. Early effects of HIV on CD4 lymphocytes in vivo. *J Immunol*. 1987;138(11):3725-30.
7. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;546:164-74.
8. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):1432-40.
9. DeVaughn S, Müller-Oehring EM, Markey B, Brontë-Stewart HM, Schulte T. Aging with HIV-1 Infection: Motor Functions, Cognition, and Attention--A Comparison with Parkinson's Disease. *Neuropsychol Rev*. 2015;25(4):424-38.

---

\* De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

10. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
11. Levy JA. Dispelling myths and focusing on notable concepts in HIV pathogenesis. *Trends Mol Med*. 2015;21(6):341-53.
12. Harries AD, Suthar AB, Takarinda KC, Tweya H, Kyaw NT, Tayler-Smith K, et al. Ending the HIV/AIDS epidemic in low- and middle-income countries by 2030: is it possible? *F1000Res*. 2016;5:2328.
13. ONU. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development[on-line] 2015[cited 2017 Feb 2]. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>.
14. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.[on-line] 2014 [cited 2017 Feb 14]. Available from: <http://www.popline.org/node/652632>.
15. Alfvén T, Erkkola T, Ghys PD, Padayachy J, Warner-Smith M, Rugg D, et al. Global AIDS Reporting-2001 to 2015: Lessons for Monitoring the Sustainable Development Goals. *AIDS Behav*. 2017.
16. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*. 1977;197(4298):17-25.
17. Gocke DJ, Kavey NB. Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood-donors. *Lancet*. 1969;1(7605):1055-9.
18. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1970;1(7649):695-8.
19. Luvisa BK, Hassanein TI. Hepatitis B Virus Infection and Liver Decompensation. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):681-92.
20. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338.
21. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
22. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55.

23. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. *J Hepatol.* 2017;66(1):48-54.
24. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):47-58.
25. Grossi G, Viganò M, Loglio A, Lampertico P. Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs). *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:45-51.
26. Zanetto A, Ferrarese A, Bortoluzzi I, Burra P, Russo FP. New Perspectives on Treatment of Hepatitis B Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016;21:632-43.
27. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-83.
28. Durand F, Francoz C. The future of liver transplantation for viral hepatitis. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:130-5.
29. Sarpel D, Baichoo E, Dieterich DT. Chronic hepatitis B and C infection in the United States: a review of current guidelines, disease burden and cost effectiveness of screening. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):511-21.
30. Phung BC, Sogni P, Launay O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17360-7.
31. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005;19(6):593-601.
32. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(40):405-19.
33. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection.* 2011;39(5):427-31.
34. Mayaphi SH, Roussow TM, Masemola DP, Olorunju SA, Mphahlele MJ, Martin DJ. HBV/HIV co-infection: the dynamics of HBV in South African patients with AIDS. *S Afr Med J.* 2012;102(3 Pt 1):157-62.
35. Soriano V, Poveda E, Vispo E, Barreiro P. Hepatitis B in HIV-infected patients. *Clin Liver Dis.* 2013;17(3):489-501.
36. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist.* 2011;16(9):1258-69.

37. Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, Gozlan J, Schnepf N, Trimoulet P, et al. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virology*. 2013;10:87.
38. Audsley J, du Cros P, Goodman Z, McLean C, Mijch A, Lewin SR, et al. HIV replication is associated with increased severity of liver biopsy changes in HIV-HBV and HIV-HCV co-infection. *J Med Virol*. 2012;84(7):993-1001.
39. Martín-Carbonero L, Poveda E. Hepatitis B virus and HIV infection. *Semin Liver Dis*. 2012;32(2):114-9.
40. Gillis J, Cooper C, Rourke S, Rueda S, O'Brien K, Collins E, et al. Impact of hepatitis B and C co-infection on health-related quality of life in HIV positive individuals. *Qual Life Res*. 2013;22(7):1525-35.
41. Olawumi HO, Olanrewaju DO, Shittu AO, Durotoye IA, Akande AA, Nyamngee A. Effect of Hepatitis B Virus Co-Infection on CD4 Cell Count and Liver Function of HIV Infected Patients. *Ghana Med J*. 2015;49(1):2-6.
42. Hearn B, Chasan R, Bichoupan K, Suprun M, Bagiella E, Dieterich DT, et al. Low adherence of HIV providers to practice guidelines for hepatocellular carcinoma screening in HIV/hepatitis B coinfection. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1742-8.
43. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266-73.
44. Komatsu H. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8998-9016.
45. OMS. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations 2014 [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>.
46. MS/SVS. Programa Nacional de Imunizações (PNI) : 40 anos. Brasília-DF 2013.
47. Gadelha C, Azevedo N. [Vaccine innovations in Brazil: recent experiences and structural constraints]. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2003;10(Suppl 2):697-724.
48. MS/SVS. Nota Informativa No 149, de 2015 /CGPNI/DEVIT/SVS/MS. In: DEVIT, editor. Brasília 2015.
49. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-28.
50. [Hepatitis B vaccine]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(6):1137-40.



51. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1329-39.
52. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.
53. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis*. 1999;179(2):489-92.
54. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:802503.
55. Roznovsky L, Orsagova I, Kloudova A, Tvrdek J, Kabieszova L, Lochman I, et al. Long-term protection against hepatitis B after newborn vaccination: 20-year follow-up. *Infection*. 2010;38(5):395-400.
56. Moraes JC, Luna EJ, Grimaldi RA. Immunogenicity of the Brazilian hepatitis B vaccine in adults. *Rev Saude Publica*. 2010;44(2):353-9.
57. Floreani A, Baldo V, Cristoforetti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*. 2004;22(5-6):607-10.
58. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902-8.
59. Lao-Araya M, Puthanakit T, Aurrpibul L, Taecharoenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective level of hepatitis B antibody 3 years after revaccination in HIV-infected children on antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2011;29(23):3977-81.
60. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT, Investigators HOSH. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *J Viral Hepat*. 2010;17(12):879-86.
61. Buskin SE, Barash EA, Scott JD, Aboulaflia DM, Wood RW. Hepatitis B and C infection and liver disease trends among human immunodeficiency virus-infected individuals. *World J Gastroenterol*. 2011;17(14):1807-16.

62. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):e77-83.
63. MS/SVS/DVDT. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4a ed Brasília/DF, 2014 [citado 1 fev 2017]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf>.
64. Mena G, Llupià A, García-Basteiro AL, Díez C, León A, García F, et al. Assessing the immunological response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients in clinical practice. *Vaccine.* 2012;30(24):3703-9.
65. Pippi F, Bracciale L, Stolzuoli L, Giaccherini R, Montomoli E, Gentile C, et al. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Med.* 2008;9(7):519-25.
66. Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B, Wilson CM, Kapogiannis B, Worrell C, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(4):325-32.
67. Bose D, Chandra J, Dutta R, Jais M, Ray S, Gupta RA, et al. Immune Response to Double Dose Hepatitis-B Vaccine using Four Dose Schedule in HIV Infected Children. *Indian J Pediatr.* 2016;83(8):772-6.
68. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine.* 2009;27(1):17-22.
69. Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2582-98.
70. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2005;41(7):1045-8.
71. de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Kauffmann RH, Leyten EM, Mudrikova T, et al. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. *J Infect Dis.* 2011;203(7):984-91.
72. Chan PK, Ngai KL, Lao TT, Wong MC, Cheung T, Yeung AC, et al. Response to Booster Doses of Hepatitis B Vaccine among Young Adults Who Had Received Neonatal Vaccination. *PLoS One.* 2014;9(9):e107163.

73. Van Der Meeren O, Behre U, Crasta P. Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15-16 years of age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2016;34(24):2745-9.
74. Beran J, Van Der Meeren O, Leyssen M, D'silva P. Immunity to hepatitis A and B persists for at least 15 years after immunisation of adolescents with a combined hepatitis A and B vaccine. *Vaccine*. 2016;34(24):2686-91.
75. But DY, Lai CL, Lim WL, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report. *Vaccine*. 2008;26(51):6587-91.
76. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis*. 2016;214(1):16-22.
77. Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, et al. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1500-7.
78. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):881-5.
79. Avdicova M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10-11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. *Vaccine*. 2014.
80. Jan CF, Huang KC, Chien YC, Greydanus DE, Davies HD, Chiu TY, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology*. 2010;51(5):1547-54.
81. Keck JW, Bulkow LR, Racznik GA, Negus SE, Zanis CL, Bruce MG, et al. Hepatitis B virus antibody levels 7 to 9 years after booster vaccination in Alaska native persons. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(9):1339-42.
82. Mizusawa M, Perlman DC, Lucido D, Salomon N. Rapid loss of vaccine-acquired hepatitis B surface antibody after three doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2014;25(3):201-6.
83. Kim JH, Pseudos G, Groce V, Sharp V. Persistence of Protective Hepatitis B Surface Antibody Titers after Successful Double-Dose Hepatitis B Virus Rescue Vaccination in HIV-Infected Patients. *Gut Liver*. 2012;6(1):86-91.
84. Powis JE, Raboud J, Ostrowski M, Loutfy MR, Kovacs C, Walmsley SL. The recombinant hepatitis B surface antigen vaccine in persons with HIV: is

seroconversion sufficient for long-term protection? *J Infect Dis.* 2012;205(10):1534-8.

85. Lopes VB, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE, El Barzouhi A, Hansen BE, Schutten M, et al. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine.* 2013;31(7):1040-4.

86. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet.* 2000;355(9203):561-5.

87. Roll M, Norder H, Magnius LO, Grillner L, Lindgren V. Nosocomial spread of hepatitis B virus (HBV) in a haemodialysis unit confirmed by HBV DNA sequencing. *J Hosp Infect.* 1995;30(1):57-63.

88. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, Malo-Schlegel S, Macarthur S, Robbins KC, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine.* 2011;29(52):9618-23.

89. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ.* 1998;316(7136):989-91.

90. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.

91. Coutinho LM, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica.* 2008;42(6):992-8.

92. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine.* 2000;18(13):1161-5.

93. de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Springeling T, Evertsz NM, de Man RA, et al. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2008;197(2):292-4.

94. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther.* 2006;3:9.

95. Irungu E, Mugo N, Ngure K, Njuguna R, Celum C, Farquhar C, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccination among HIV-1 infected and uninfected adults in Kenya. *J Infect Dis.* 2013;207(3):402-10.

96. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):117-22.
97. CDC. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.[on-line] Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [cited 2014 sep 30]. Available from: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
98. MS/SVS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos,2013 [ citado 02 mar. 2017]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adul>.
99. Siegrist C-A. Vaccine Immunology In: Elsevier, editor. Vaccines. Fifth Edition ed2008. p. 17-36.
100. Velu V, Saravanan S, Nandakumar S, Shankar EM, Vengatesan A, Jadhav SS, et al. Relationship between T-lymphocyte cytokine levels and sero-response to hepatitis B vaccines. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3534-40.
101. Larsen CE, Xu J, Lee S, Dubey DP, Uko G, Yunis EJ, et al. Complex cytokine responses to hepatitis B surface antigen and tetanus toxoid in responders, nonresponders and subjects naive to hepatitis B surface antigen. *Vaccine*. 2000;18(26):3021-30.
102. Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A, Leroux-Roels G. Characterization of the T cell recognition of hepatitis B surface antigen (HBsAg) by good and poor responders to hepatitis B vaccines. *Clin Exp Immunol*. 2000;122(3):390-9.
103. Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, et al. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine*. 2013;31(3):506-13.
104. do Livramento A, Sampaio J, Schultz J, Batista KZ, Treitinger A, de Cordova CM, et al. In vitro lymphocyte stimulation by recombinant hepatitis B surface antigen: a tool to detect the persistence of cellular immunity after vaccination. *J Virol Methods*. 2013;193(2):572-8.
105. Jarrosson L, Kolopp-Sarda MN, Aguilar P, Béné MC, Lepori ML, Vignaud MC, et al. Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune responses. *Vaccine*. 2004;22(27-28):3789-96.

106. del Pozo Balado MeM, Leal M, Méndez Lagares G, Mata RC, López-Cortés LF, Viciana P, et al. Increased regulatory T cell counts in HIV-infected nonresponders to hepatitis B virus vaccine. *J Infect Dis.* 2010;202(3):362-9.