

Vacina hepatite B recombinante (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

11.1 Considerações gerais

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2015, 257 milhões de pessoas viviam com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e ocorreram 887 mil óbitos devidos a cirrose ou a câncer hepático. Em contrapartida, a prevalência mundial da infecção pelo VHB em menores de 5 anos diminuiu para algo em torno de 1,3%, comparativamente aos 4,7% da era pré-vacinação.

As manifestações clínicas variam de infecção inaparente com cura sem sequelas a cirrose e cânceres hepáticos; o vírus pode ainda causar hepatite aguda de vários graus de gravidade, infecção crônica inaparente (estado de portador) e hepatite crônica. Estima-se em cerca de 40% a chance de um infectado crônico pelo VHB vir a morrer em decorrência dessa infecção.

O vírus da hepatite B apresenta diversos genótipos, com distribuição geográfica diferenciada e diversamente relacionados à gravidade da infecção e à tendência a ocasionar doença crônica.

A pessoa infectada pelo VHB expressa alguns marcadores virais, conforme explicitado na Tabela 17. O antígeno de superfície do VHB (AgHBs) é marcador de infecção, e a presença de anticorpos contra esse antígeno (anti-HBs) indica proteção contra hepatite B. Títulos maiores ou iguais a 10 mUI/mL de anti-HBs conferem proteção contra novas infecções.

A prevalência da infecção em uma região a taxas maiores que 8% é considerada alta; entre 2% e 8%, intermediária; e menor que 2%, baixa. No Brasil, a Amazônia tem prevalência alta, e o restante do País apresenta prevalências intermediárias ou baixas.

A transmissão do VHB ocorre de mãe para filho ao nascimento, por via sexual, por ferimentos cutâneos, por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados e em acidentes com materiais biológicos. A prevalência da infecção em uma região influi na frequência com que esses tipos de transmissão ocorrem.

A transmissão de mãe para filho se dá em cerca de 90% dos casos em que a gestante é AgHBs positivo e AgHBe positivo, e em 10% dos casos em que é apenas AgHBs positivo. Embora exista documentação de infecção intraútero, o momento principal da contaminação da criança é o parto, seja vaginal ou cesariano.

A cronicidade da infecção pelo VHB é fortemente influenciada pelo momento em que acontece a infecção inicial. Ocorre em 70% a 90% das crianças infectadas ao nascimento e diminui progressivamente com o aumento da idade, alcançando 6% a 10% quando a infecção inicial se dá em adultos.

Desses fatos decorre a prioridade que se deve dar à imunização dos recém-nascidos.

O PNI recomenda atualmente a vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12 a 24 horas de vida resulta em alta eficácia na prevenção da infecção transmitida verticalmente.

A vacinação de crianças confere imunidade prolongada. A proteção contra a infecção persiste, mesmo com a queda de título de anticorpos que ocorre com o passar dos anos. Geralmente, não são recomendadas doses de reforço da vacina hepatite B (HB).

A HB protege também contra infecção pelo vírus da hepatite D, uma vez que esse vírus só se encontra em pessoas infectadas pelo VHB.

A vacinação contra a hepatite B foi estendida pelo PNI a todas as faixas etárias.

Tabela 17 Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina

INTERPRETAÇÃO	AGHBS	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGM	ANTI-HBC TOTAL	INDICAÇÃO DE VACINA
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Sim
Doença aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Não
Doença crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por infecção passada	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por vacinação	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Não

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

11.2 Composição e apresentação

As vacinas hepatite B são constituídas por produtos que contêm o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) purificado. As comercializadas no Brasil são unicamente aquelas produzidas por engenharia genética. As dosagens (em microgramas ou mililitros) recomendadas variam conforme o produto, devendo-se seguir as orientações das bulas e as normas atualizadas estabelecidas pelo PNI para cada situação específica.

A vacina é apresentada em frascos uni ou multi-doses, isolada ou combinada com outros imunobiológicos. A composição varia conforme o laboratório produtor. Todas apresentam alumínio (hidróxido de alumínio) como adjuvante. Podem conter timerosal como conservante, embora existam no mercado vacinas isentas de timerosal. No Brasil, no sistema público de saúde, dispõe-se da vacina monovalente contra a hepatite B e da vacina combinada pentavalente (vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B).

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) é obtida de plasma de doadores selecionados, submetidos recentemente à imunização ativa contra hepatite B, com altos títulos de anticorpos específicos (anti-HBs).

11.3 Doses, via de administração, conservação e validade

A dose da vacina varia conforme o produto, a idade e a condição do receptor. Pacientes com condições que predisõem à baixa resposta imunológica à vacinação contra hepatite B poderão necessitar de mais doses e/ou do dobro da dose recomendada para a respectiva idade. Há apresentações pediátricas e para adultos. As bulas do produto devem ser sempre consultadas, bem como as recomendações atualizadas do DPNI.

As vacinas hepatite B devem ser administradas por via IM, na região deltoide ou no vasto lateral da coxa, em crianças pequenas. Não devem ser aplicadas na região glútea ou por via subcutânea, pois a adoção desse procedimento se associa a menor imunogenicidade. Excepcionalmente, em pessoas com doenças hemorrágicas, a via subcutânea pode ser utilizada, apesar da menor imunogenicidade.

A IGHAHB deve ser administrada na dose de 0,5 mL para recém-nascidos, ou 0,06 mL/kg de peso corporal para as demais idades.

A IGHAHB deve ser aplicada por via IM, inclusive na região glútea, exceto em menores de 2 anos. Quando administrada simultaneamente à vacina HB, a aplicação deve ser feita em grupo muscular diferente.

Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser conservadas entre +2°C e +8°C e não podem ser congeladas.

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

11.4 Eficácia

11.4.1 Em pessoas imunocompetentes

Três doses de vacina hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs ≥ 10 mUI/mL) em mais de 90% dos adultos e dos jovens saudáveis, e em mais de 95% dos lactentes, das crianças e dos adolescentes. A eficácia diminui com a idade e é bem menor em maiores de 40 anos.

Alguns estudos indicam que estresse, tabagismo, fenótipo de haptoglobina 2-2 e obesidade são fatores associados à resposta inadequada à vacinação contra a infecção pelo vírus da hepatite B. Mais importantes são os fatores genéticos, ligados a determinados haplotipos de HLA.

O teste sorológico pós-vacinal não é rotineiramente indicado para pessoas que não pertencem a grupos de risco, devido à alta eficácia da vacina. Os indivíduos pertencentes a grupos de risco, vacinados, que não responderem com nível adequado de anticorpos, devem ser revacinados com mais três doses da vacina. Aqueles que permanecerem anti-HBs negativos após dois esquemas completos de três doses devem ser considerados não respondedores e suscetíveis, em caso de exposição.

11.4.2 Em pessoas imunodeprimidas

Recomenda-se aplicar doses mais elevadas em maior número de vezes que os esquemas habituais em pacientes imunodeprimidos, inclusive os HIV-positivos, porque nesses indivíduos a resposta imunológica é menor.

11.5 Esquemas

11.5.1 Vacina hepatite B (HB)

O esquema habitual para imunocompetentes consiste em três doses, com intervalos de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses

entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses). O Brasil adota hoje o esquema básico de vacinações de quatro doses, a primeira de hepatite B monovalente ao nascimento, o mais precocemente possível, nas primeiras 24 horas, preferencialmente nas primeiras 12 horas após o nascimento, e as demais na forma de vacina Penta (DTP, Hib, HB) aos 2, 4 e 6 meses. Para as demais idades, adota-se o esquema de três doses, aos 0, 1 e 6 meses.

A vacina hepatite B pode ser aplicada simultaneamente, ou com qualquer intervalo, às outras vacinas do DPNI.

Em relação a doses e esquemas para grupos especiais, consultar o Quadro 9.

11.5.2 IGHAHB

A dose de IGHAHB é geralmente única.

11.6 Indicações

Vacina HB para indivíduos suscetíveis

Os pacientes suscetíveis ao VHB pertencentes a grupos especiais devem ser vacinados contra hepatite B nos Crie, caso já não o tenham sido em outros serviços, em virtude da vacinação universal adotada pelo País. O Quadro 9 apresenta as doses e os esquemas para os pacientes renais crônicos e hemodialisados e para as demais condições. Para os esquemas e as doses em pessoas vivendo com HIV/aids em menores de 19 anos, consultar a Tabela 11; e, para maiores de 19 anos, a Tabela 12.

Imunoglobulina humana anti-hepatite B para indivíduos suscetíveis:

1. Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B (ver capítulo 3, item 3.2).
2. Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B (ver capítulo 3, item 3.1.1).
4. Vítimas de violência sexual (ver capítulo 3, item 3.1.1).
5. Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

11.6.1 Imunoprofilaxia pós-exposição

11.6.1.1 Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B

Crianças a termo de mães AgHBs positivas devem receber HB mais IGHAHB, administradas em grupos musculares separados. Ambas devem ser realizadas o mais precocemente possível, nas primeiras 12 a 24 horas de vida. Nessas condições, a proteção conferida contra a transmissão no momento do parto é de praticamente 100%. A vacinação isolada nas primeiras 12 horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do VHB; a adição de imunoglobulina confere pequena proteção adicional. Quando indicada, a imunoglobulina deve ser aplicada no máximo até sete dias após o parto. Uma pequena proporção de crianças pode sofrer infecção intraútero, situação na qual a imunoprofilaxia é ineficaz.

Crianças nascidas de mãe com perfil sorológico desconhecido para o VHB devem receber apenas a vacina. O aleitamento materno não é contraindicado para filhos de mãe AgHBs positivas.

11.6.1.2 Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB

Ver profissionais expostos a risco, Tabela 7 e Tabela 8.

Cabe ressaltar que o uso da IGHAHB em duas doses, com intervalo de um mês entre as doses, está indicado para aqueles que já receberam duas séries de três doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal, ou que tenham alergia grave à vacina.

11.6.1.3 Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B

Deve-se tentar identificar a situação do exposto quanto à hepatite B. Caso a pessoa exposta seja suscetível, estão indicadas a HB e a IGHAHB, aplicadas o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição. Quando não for possível identificar a situação do exposto, considerar o indivíduo previamente vacinado como protegido.

11.6.1.4 Vítimas de violência sexual

Se a vítima não for vacinada ou estiver com vacinação incompleta contra hepatite B, vacinar ou completar a vacinação. Não se recomenda o uso rotineiro

de IGHAHB, exceto se a vítima for suscetível e o responsável pela violência seja AgHBs positivo ou pertencente a grupo de risco (usuários de droga, por exemplo). Quando indicada, a IGHAHB deve ser aplicada o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição.

IGHAHB E VACINA HEPATITE B são recomendadas:

- Como profilaxia para pessoas suscetíveis, expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B por **violência sexual**.
- Como profilaxia para pessoas suscetíveis com exposição sexual à pessoa com **hepatite B aguda**.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais, 2021.

11.6.1.5 Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados

Imunodeprimidos devem receber IGHAHB após exposição de risco, pois sua resposta à vacinação pode ser inadequada.

TRANSPLANTADOS DE FÍGADO INFECTADOS PELO VHB

O uso da IGHAHB em pacientes infectados pelo VHB submetidos a transplante de fígado é regulamentado pela Portaria n.º 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e essa indicação não é de responsabilidade dos Crie.

11.7 Contraindicações

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior.

11.8 Eventos adversos

11.8.1 Vacina hepatite B

Locais: a vacina produz eventos locais de pequena intensidade, tais como dor e enduração.

Sistêmicos: as reações sistêmicas, tais como febre, são incomuns.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

11.8.2 IGHAHB

Locais: eritema, enduração e dor de intensidade leve são comuns.

Sistêmicos: febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia e exantema, ocasionalmente.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Quadro 9 Vacina hepatite B em suscetíveis de outros grupos especiais

CONDIÇÃO	DOSE/ESQUEMA	SOROLOGIA PÓS-VACINAÇÃO
Fibrose cística	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Hepatopatia crônica, portadores de VHC	3 doses com esquema de 0/1/6 meses em estágios precoces da doença e nas fases avançadas, 4 doses dobradas.	Sim
Diabetes	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Doenças de depósito tais como Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacaridoses tipo I e II, glicogenoses	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Transplante de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias e ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, e outras imunodeficiências	4 doses com o dobro da dose para a idade, com esquema de 0/1/2/6 a 12 meses	Sim
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatia e outras condições associadas à disfunção esplênica	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Pacientes com doenças hemorrágicas e politransfundidos	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Profissionais de saúde	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Renais crônicos, pré-diálise	4 doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes.
Renais crônicos, hemodialisados	4 doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes. Retestar anualmente e fazer reforço para os que apresentarem títulos menores que 10 mUI/mL na retestagem.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

Bibliografia

- ADKINS, J. C.; WAGSTAFF, A. J. Recombinant hepatitis B vaccine. **Biodrugs**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 137-158, 1998.
- AGGARWAL, R.; PIYUSH, R. Preventing and treating hepatitis B infection. **BMJ**. [S. l.], v. 329, n. 7474, p. 1080-1086, 2004.
- BONAZZI, P. R. *et al.* Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 306-9, Aug. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2008. 60 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. 2. ed. rev. Brasília, DF: MS, 2022.
- BRODERICK, A. L.; JONAS, M. M. Hepatitis B in children. **Seminar in Liver Disease**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 59-68, 2003.
- BRUCE, M. G. *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.**, [S. l.], v. 214, n. 1, p. 16-22, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 62, n. RR-10, p. 1-19, 20 dez. 2013.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations and reports: updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 61, n. RR-3, p. 1-12, 2012.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 70, n. 4, 2021.
- EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet**, [S. l.], v. 355, p. 561-565, 2000.
- FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatite B. In: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 357-373.
- 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**, [S. l.], v. 23, n. 22, p. 2902-2908, 2005.
- HOU, J. *et al.* Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.
- KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.
- KOZIEL, M. J.; SIDDIQUI, A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p. 1864-1890.
- LEE, C. *et al.* Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. [S. l.], v. 332, p. 328-336, 2006.