



Prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A em crianças e adolescentes expostos e/ou infectados pelo HIV

The prevalence of hepatitis A antibodies in HIV exposed and/or infected children and adolescents

Aída F. T. B. Gouvêa¹, Maria Isabel de Moraes-Pinto², Daisy M. Machado³,
Fabiana B. do Carmo¹, Suênia C. V. Beltrão¹, Kelly S. Cunegundes¹, Silvana D. Pessoa¹,
Lily Yin Weckx⁴, Regina Célia M. Succì⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A em crianças e adolescentes expostos e/ou infectados pelo HIV.

Métodos: Entre setembro de 1996 e agosto de 2002, foram incluídos neste estudo 352 crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV (200 expostos e não-infectados pelo HIV, e 152 expostos e infectados pelo HIV). Essas crianças e adolescentes, com idade entre 1 e 14 anos, acompanhados no Ambulatório de AIDS Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), fizeram teste sorológico contra hepatite A como parte da avaliação de rotina. A dosagem de anticorpos anti-HAV (anticorpos totais e IgM) foi realizada através do método ELISA (*Dia Sorin e Radim*). A comparação das faixas etárias entre os grupos foi feita utilizando o teste do qui-quadrado e, para comparar as médias de idade das categorias clínicas entre as crianças infectadas, utilizou-se o teste *t*.

Resultados: A prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A foi de 34% nos pacientes infectados e expostos ao HIV e 19,7% no grupo de soro-revertidos (expostos ao HIV e não-infectados). Estratificando a amostra por faixa etária, observamos que, para as crianças de 2 a 10 anos, o grupo de infectados pelo HIV apresentou prevalência de anticorpos para o vírus hepatite A (35,5%) maior do que o grupo de soro-revertidos (16,7%) ($p = 0,005$). Dentro do grupo de infectados pelo HIV, estratificando a amostra em relação à categoria clínica da infecção pelo HIV, observamos que as crianças pertencentes às categorias B e C apresentaram prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite A maior (40,5%) do que aquelas pertencentes às categorias N e A (24,1%) ($p = 0,042$), apesar de apresentarem média de idade sem diferença estatística: 5,66 anos para as categorias N e A e 5,18 anos para as categorias B e C ($p = 0,617$).

Conclusões: A prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A na população de crianças e adolescentes infectados e/ou expostos ao HIV na faixa etária de 1 a 14 anos foi de 26%. Considerando-se a possibilidade de agravamento da infecção pelo HIV quando associada à infecção pelo vírus da hepatite A, sugerimos a profilaxia vacinal nesse grupo de indivíduos.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):205-8: Hepatite A, epidemiologia, síndrome da imunodeficiência adquirida, HIV.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of hepatitis A virus antibodies in HIV-exposed and/or HIV-infected children and adolescents.

Methods: Between September 1996 and August 2002, 352 patients (200 exposed, but not HIV-infected and 152 HIV exposed and infected) were included in this study. These children and adolescents (age ranged between 1 and 14 years) were all followed up at the Pediatric AIDS Clinic of the Federal University of São Paulo (UNIFESP) and had anti-HAV antibodies determined by a commercially available ELISA method (tests for total anti-HAV antibodies and specific IgM antibodies) (*Dia Sorin and Radim*). Statistical analyses were done with chi-squared and *t* test.

Results: The prevalence of hepatitis A virus antibodies in HIV-infected and HIV-exposed, but uninfected patients was 34% and 19.7%, respectively. We noticed that in the age range between 2 years and 10 years, the group of HIV-infected children presented a higher prevalence of hepatitis A virus antibodies (35.5%) than the group of uninfected children (16.7%) ($p = 0.005$). In the HIV infected group, children from B and C categories had a prevalence of hepatitis A virus antibodies (40.5%) higher than N and A categories (24.1%) ($p = 0.042$). Mean age did not differ when children from B and C categories were compared with N and A categories (5.18 and 5.66 years, respectively) ($p = 0.617$).

Conclusions: The prevalence of hepatitis A virus antibodies in HIV exposed and/or infected children and adolescents between 1 and 14 years old was 26%. Considering the possibility of HIV infection aggravation when associated with hepatitis A virus infection, we suggest that hepatitis A virus inactivated vaccine should be administered to these patients.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):205-8: Hepatitis A, epidemiology, acquired immunodeficiency syndrome, HIV.

1. Médica pediatra, Ambulatório de Infectologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
 2. Doutora. Professora e Chefe do Laboratório de Infectologia Pediátrica, UNIFESP, São Paulo, SP.
 3. Doutora. Professora e Médica pediatra, Ambulatório de Infectologia Pediátrica, UNIFESP, São Paulo, SP.
 4. Doutora. Professora, Departamento de Pediatria, UNIFESP. Chefe do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, UNIFESP, São Paulo, SP.
 5. Doutora. Professora, Departamento de Pediatria, UNIFESP. Chefe do Ambulatório da Disciplina de Infectologia Pediátrica, UNIFESP, São Paulo, SP.
- Fonte financiadora: FADA (Fundo de Auxílio ao Docente e ao Aluno) da UNIFESP.

Artigo submetido em 30.09.04, aceito em 12.01.05.

Como citar este artigo: Gouvêa AF, de Moraes-Pinto MI, Machado DM, do Carmo FB, Beltrão SC, Cunegundes KS, et al. Prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A em crianças e adolescentes expostos e/ou infectados pelo HIV. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:205-8.

Introdução

A hepatite A é uma doença viral aguda classicamente caracterizada como benigna. A transmissão é feita por via fecal-oral, ocorrendo de pessoa a pessoa ou por água ou alimentos contaminados.

Em crianças, a doença é geralmente assintomática ou tem manifestações clínicas leves, ao passo que, em adultos, o curso da doença é predominantemente sintomático. A probabilidade de desenvolvimento de icterícia aumenta com a idade: é de 7% entre 0 e 4 anos, 37% dos 5 aos 9 anos, 70% de 10 a 17 anos e 85% a partir dos 18 anos¹. Raramente fatal, a hepatite A não evolui com portadores ou formas crônicas da doença; em adultos, pode ter evolução mais grave, com maior proporção de formas prolongadas e polifásicas da doença, maior frequência das formas colestática e fulminante, esta última de extrema gravidade.

A hepatite A fulminante é evento raro, ocorrendo ao redor de 0,008% dos casos². Os fatores que podem ter importância no desenvolvimento da falência hepática nos doentes pediátricos com hepatite A são os seguintes: dimensão do inóculo, base genética do hospedeiro e presença de infecções simultâneas². Apesar da raridade da forma grave de hepatite A, na Argentina, 20% dos transplantes de fígado em crianças ocorrem devido à hepatite A³.

Alguns estudos sugerem que a hepatite A aguda atue como um possível "gatilho" para o desenvolvimento de hepatite auto-imune em indivíduos suscetíveis: pessoas que apresentam um defeito nos linfócitos T supressores poderiam desenvolver hepatite crônica auto-imune quando expostas ao vírus da hepatite A (HAV)^{4,5}.

O vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) pode influenciar a evolução clínica da hepatite A^{6,7}. Por outro lado, a infecção pelo HAV pode estar associada a um aumento prolongado da carga viral do HIV^{8,9}. Preocupados com a presença dessa co-infecção na nossa população de crianças e considerando que a doença hepática de base (que nessas crianças pode ser consequência tanto do próprio HIV, quanto das infecções oportunistas e da terapia anti-retroviral) aumenta o risco de hepatite fulminante, decidimos investigar a frequência de infecção pelo HAV em crianças expostas e/ou infectadas pelo HIV.

Casuística e métodos

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Este estudo avaliou dados de prontuário de 352 crianças nascidas de mães soropositivas para o HIV, acompanhadas no Ambulatório da Disciplina de Infectologia Pediátrica (CEADIPE) da UNIFESP/EPM, em São Paulo, durante o período de setembro de 1996 a agosto de 2002. Os dados do prontuário (identificação, idade, sorologia para o HAV, classificação clínica e imunológica da infecção pelo HIV) foram armazenados no programa Microsoft Excel 1997.

As crianças infectadas pelo HIV foram classificadas clínica e imunologicamente segundo as normas do CDC de

1994¹⁰: Categorias clínicas: N (ausência de sintomas da doença AIDS), A (sintomas leves), B (sintomas moderados), C (sintomas graves). Categorias imunológicas: 1 (sem supressão imunológica de acordo com a contagem de linfócitos T CD4), 2 (supressão imunológica moderada), 3 (supressão imunológica grave).

A pesquisa qualitativa de anticorpos totais anti-HVA foi realizada, como parte da avaliação de rotina, através de um teste laboratorial, comercialmente disponível em nosso meio, baseado na técnica de ensaio imunoenzimático - ELISA - competitivo dos fabricantes Dia Sorin e Radim, ambos de procedência italiana. Os resultados foram considerados positivos, negativos ou *borderline* de acordo com os controles positivos e negativos. Foi calculado o valor de corte, abaixo do qual a amostra foi positiva, e acima, negativa. Os testes com absorbância dentro da zona cinza, que correspondia a mais ou menos 20% do valor de corte, foram considerados *borderline*. Níveis de anticorpos acima de 20 mIU/ml foram considerados protetores. A detecção qualitativa de anticorpos IgM foi feita através do método imunoenzimático de captura (IEMA) ou "ELISA sanduíche". Esses exames foram todos realizados no Laboratório Central do Hospital São Paulo.

A análise estatística foi feita através do teste qui-quadrado para comparar as faixas etárias dos dois grupos estudados e do teste *t* para comparar a média de idade dos pacientes pertencentes às categorias clínicas dentro do grupo de crianças infectadas pelo HIV. O nível de significância usado foi de 0,05.

Resultados

A população inicialmente estudada era de 352 pacientes, constituída por 177 (50,3%) pacientes do sexo feminino e 175 (49,7%) do sexo masculino.

Foram excluídas do estudo 17 crianças que apresentaram sorologia *borderline* ou indeterminada para o HAV: cinco (3,28%) pacientes do grupo HIV (HIV) e 12 (6%) pacientes do grupo de crianças soro-revertidas (S/R). Sendo assim, o número de crianças avaliadas no grupo HIV passou a ser de 147, e do grupo S/R, de 188 crianças, perfazendo um total de 335 crianças. Entre essas, a média de idade do grupo HIV foi de 4,6 anos, e a do grupo S/R foi de 2,5 anos ($p < 0,0001$). No grupo HIV, a maioria das crianças era do sexo feminino, e no grupo S/R, do sexo masculino ($p = 0,011$) (Tabela 1).

É importante salientar que nenhuma das crianças analisadas neste estudo havia recebido vacina contra o HAV. Além disso, nenhuma criança havia recebido imunoglobulina ou hemoderivados nos últimos 6 meses.

A prevalência de anticorpos totais para o HAV foi maior no grupo HIV ($p = 0,003$) quando comparado ao grupo SR (Tabela 2). Crianças infectadas pelo HIV apresentaram maior soroprevalência em relação ao grupo de crianças soro-revertidas para o HIV em todas as faixas etárias estudadas (Tabela 3), sendo estatisticamente significativa para a faixa etária entre 2 e 10 anos ($p = 0,005$).

No grupo de pacientes infectados pelo HIV, 50/147 (34%) apresentaram sorologia positiva para o HAV. Estratificamos o grupo segundo a classificação clínica e imunológica (CDC, 1994)¹⁰ aplicada no momento da coleta da sorologia para HAV. As crianças pertencentes às categorias clínicas B e C (moderadamente e gravemente sintomáticas) foram agrupadas e comparadas àquelas das categorias clínicas A e N (oligosintomáticos e sem sintomas). Para a classificação imunológica, foram comparadas as crianças classificadas como 1 (sem imunossupressão) com as crianças classificadas como 2 e 3 (imunossupressão moderada e imunossupressão grave). Verificamos que não havia associação entre categoria imunológica e presença de anticor-

Tabela 1 - Características dos pacientes dos grupos HIV e soro-revertidas em relação à idade e sexo

	Grupo		p
	HIV	S/R	
Idade (anos)			
Média	4,6	2,5	< 0,0001 *
Desvio padrão	3,1	1,9	
Mediana	3,4	1,7	
Sexo	n	(%)	n (%)
Feminino			
Masculino	84	(57,1)	81 (43,1)
	63	(42,9)	107 (56,9)

* p-valor obtido através do teste t para variâncias desiguais.

† p-valor obtido através do teste qui-quadrado.

Tabela 2 - Prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A (segundo grupo)

Presença de IgG	Grupo		Total
	HIV (n = 147)	S/R (n = 188)	
Positivo	50 (34%)	37 (19,7%)	87 (26%)
Negativo	97 (66%)	151 (80,3%)	248 (74%)

S/R = soro-revertido.

Tabela 3 - Estratificação da amostra por faixa etária das crianças com sorologia positiva para o vírus da hepatite A (segundo grupo)

Faixa etária (anos)	Grupo		p *
	HIV (n = 147)	S/R (n = 188)	
1-2	6/24 (25%)	24/110 (21,8%)	0,735
2-10	39/110 (35,5%)	13/78 (16,7%)	0,005
≥ 10	5/13 (38,5%)	-	

* p-valor do teste qui-quadrado.

S/R = soro-revertido.

pos anti-HAV. Entretanto, as crianças com classificação clínica B e C apresentaram uma proporção maior de crianças soropositivas para o HAV (40,5%) quando comparadas àquelas classificadas como N e A (24,1%) (p = 0,042) (Tabela 4).

Vale notar que a média de idade das crianças soropositivas para o HAV foi semelhante entre aquelas do grupo HIV com categorias clínicas N e A (média de 5,7 anos e desvio padrão de 2,6 anos) e com categorias clínicas B e C (média de 5,2 anos e desvio padrão de 3,2 anos) (teste t = 0,617).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes do grupo HIV segundo categorias clínicas e imunológicas de acordo com a soroprevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite A

Categoria da infecção pelo HIV	Presença de anticorpos anti-HAV		p *
	Positivo	Negativo	
Clínica			
N+A	14 (24,1%)	44 (75,9%)	0,042
B+C	36 (40,5%)	53 (59,5%)	
Imunológica			
1	9 (28,1%)	23 (71,9%)	0,392
2+3	41 (36,3%)	72 (63,7%)	

Obs.: Duas crianças sem informação quanto à categoria imunológica.

* p = qui-quadrado.

Discussão

Na população geral, a prevalência de anticorpos contra o HAV varia conforme a idade, condição epidemiológica local, situação socioeconômica e saneamento básico nas diferentes regiões de todo o mundo¹¹⁻¹⁵. Pesquisas feitas no Brasil mostram que a prevalência de anticorpos contra o HAV está diretamente relacionada à idade e é inversamente proporcional ao nível socioeconômico¹⁶⁻¹⁸.

Em nosso trabalho, a prevalência de anticorpos contra o HAV nas 335 crianças testadas infectadas e/ou expostas ao HIV foi de 26% (Tabela 2). Esses dados coincidem com os valores encontrados por Ferreira et al.¹⁹, em 2002, estudando crianças e adolescentes com hepatopatia crônica no Rio Grande do Sul.

A maior prevalência de anticorpos para o HAV entre as crianças infectadas (34%) em relação àquelas soro-revertidas (19,7%) foi, provavelmente, consequência da diferença de idade entre esses dois grupos, uma vez que a média das idades dessas duas populações foi distinta (4,6 anos para o grupo HIV e 2,5 anos para o grupo de soro-revertidos) (Tabela 1). Com a finalidade de obter grupos comparáveis, excluímos do grupo HIV as crianças entre 1 e 2 anos (devido à diferença importante no número de pacientes entre os dois grupos para essa faixa

etária) e aquelas com idade superior a 10 anos (uma vez que não havia crianças dessa faixa etária no grupo de soro-revertidos). Comparando os dois grupos de crianças entre 2 e 10 anos de idade, observamos que a soroprevalência para o HAV foi de 35,5% no grupo HIV, e de 16,7% no grupo S/R, reforçando a maior soroprevalência de HAV no grupo HIV. Considerando-se que a prevalência de anticorpos contra o HAV tende a aumentar com a idade, comparamos os dois grupos estudados por meio da estratificação por faixa etária (Tabela 3). Embora a prevalência de anticorpos contra o HAV tenda a ser maior no grupo de pacientes infectados pelo HIV quando comparado com o grupo de crianças soro-revertidas, essa diferença foi estatisticamente significativa somente para a faixa etária compreendida entre 2 e 10 anos de idade.

Focaccia *et al.*¹⁸, em 1998, ao avaliarem a população geral de São Paulo, encontraram uma prevalência de anticorpos contra HAV de 21,9% entre 2 e 9 anos. Essa diferença em relação à população de crianças infectadas pelo HIV do nosso estudo pode ser consequência do nível socioeconômico das duas populações avaliadas. Focaccia *et al.*¹⁸ estudaram a população geral com indivíduos pertencentes a todas as classes socioeconômicas, ao passo que a maioria das crianças que freqüentam o ambulatório de Infectologia Pediátrica pertence a classes econômicas menos favorecidas, de acordo com a ANEP²⁰.

É interessante observar que as crianças que apresentavam sintomatologia moderada e grave em relação ao HIV (categorias B e C) apresentaram maior prevalência de anticorpos contra o HAV quando comparadas às crianças sem sintomas ou com sintomas leves (categorias N e A) (qui-quadrado, $p = 0,042$) (Tabela 4). Considerando que essa maior prevalência pudesse estar associada à idade maior dos pacientes moderada e gravemente enfermos, comparamos as médias de idades desses dois grupos e verificamos que eram semelhantes (5,7 anos para o grupo N e A e 5,2 anos para o grupo B e C, $p = 0,617$). Não encontramos justificativas para essa diferença de soroprevalência.

Em relação às crianças infectadas pelo HIV de 10 a 14 anos, a soroprevalência foi comparável aos dados de Focaccia *et al.*¹⁸. Considerando-se que a soroprevalência de anticorpos contra o HAV nas crianças infectadas pelo HIV aumentou com a idade até os 10 anos, caindo entre aquelas com 10 a 14 anos, podemos inferir que esses pacientes possam perder os anticorpos contra o HAV na época da adolescência. Nossos resultados devem ser vistos com cautela para pacientes acima de 10 anos, pois o tamanho da amostra para essa faixa etária é pequeno.

Levando-se em consideração que os pacientes moderada e gravemente sintomáticos para o HIV apresentaram maior soroprevalência para o HAV e que esse grupo de crianças é mais sujeito a infecções oportunistas e à hepatotoxicidade devido aos anti-retrovirais que utilizam, reforçamos a necessidade de se prevenir agravos hepáticos através da profilaxia vacinal em todos os pacientes infectados pelo HIV.

Referências

1. Armstrong GL. Hepatitis A infections in United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics*. 2002;109:839-45.
2. Shah U, Habib Z, Kleinman RE. Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics*. 2000;105:436-8.
3. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*. 2000;18:S71-4.
4. Jonas MM. Viral hepatitis. In: Allan Walker V, editor. *Pediatric gastrointestinal disease*. 2nd ed. Missouri: Mosby-Year Book. Inc.; 1996. p. 1028-1051.
5. Vento S, Garofano T, DiPerri G. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type I in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337:1183-7.
6. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, *et al.* Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34:379-85.
7. Costa-Mattioli M, Allavena C, Poirier AS, Billaudel S, Raffi F, Ferré V. Prolonged hepatitis A infection in an HIV-1 seropositive patient. *J Med Virol*. 2002;68:7-11.
8. Wallace MR, Hill HE, Tasker SA, Miller LK. Hepatitis A in human immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27:651-3.
9. Roldofo AL, Rusconi S, Antinori S, Balotta C, Galli M. Persisting HIV-1 replication triggered by acute hepatitis A virus infection. *Antiviral Therapy*. 2000;5:15-18.
10. Centers for Disease Control and Prevention :1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43:1-17.
11. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine*. 2000;18:S68-70.
12. Bargaza NG. Hepatitis A shifting epidemiology in south-east Asia and China. *Vaccine*. 2000;18:S61-4.
13. Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine*. 2000;18:S65-7.
14. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000;18:S57-60.
15. Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola A, *et al.* Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:825-9.
16. Pannuti CS, Mendonça JS, Carvalho MJ. Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1985;27:162-4.
17. Pinho JR, Sumita LM, Moreira RC, Souza VA, Saraceni CP, Oba IT, *et al.* Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: A study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo state, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998;40:105-6.
18. Focaccia R, Conceição OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, *et al.* Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of São Paulo, Measured by Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis*. 1998;2:269-84.
19. Ferreira CT, Taniguchi AN, Vieira SM, Lima JP, Silveira TR. Prevalência do anticorpo da hepatite A em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica. *J Pediatr*. 2002;78:503-8.
20. ANEP - Associação Nacional de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica. Brasil, 2002. Disponível em: <http://www.anep.org.br>.

Correspondência:
Regina Célia M. Succi
Rua Pedro de Toledo, 924, Vila Clementina
CEP 04039-002 – São Paulo, SP
E-mail: succi@picture.com.br