



ARTIGO DE REVISÃO

Imunização ativa e passiva em hepatites agudas virais*Active and passive immunization against acute viral hepatitis*Heliane Brant Machado Freire¹, Lincoln Marcelo Silveira Freire²**Resumo**

Objetivo: Os autores apresentam as principais indicações relacionadas ao emprego da imunização passiva e ativa frente às hepatites agudas virais, sendo discutidos, com ênfase, a composição, a característica e os aspectos mais atuais da vacinação contra a hepatite A. São também enfocadas medidas indicadas para a prevenção da hepatite B, em especial para sua transmissão vertical.

Métodos: Selecionados artigos de maior relevância publicados sobre o tema nos últimos anos, sendo discutidas as particularidades da resposta imunológica aos diversos imunógenos, nas diversas faixas etárias pediátricas.

Resultados: O texto analisa medidas gerais, pré e pós-exposição, para a prevenção da hepatite A ao se empregar as duas vacinas inativadas, resumando também a indicação e a composição das vacinas contra o vírus da hepatite B.

Conclusões: A literatura documenta as normas da imunização ativa e passiva em hepatites agudas virais, sendo os principais aspectos atualizados nesta revisão.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S68-S73: hepatites virais, vacina contra hepatite.

Hepatite A

Para a profilaxia da hepatite A são fundamentais as medidas que possibilitem, nas áreas endêmicas, melhoria das condições sanitárias e de higiene pessoal. Dispõe-se também da imunoglobulina e da vacina.

Imunoglobulina

A imunoglobulina *standard* fornece proteção contra a hepatite A através da transferência passiva de anticorpos, sendo maior sua eficácia quando administrada precoce-

Abstract

Objective: The authors present the main indications related to the use of passive and active immunization against acute viral hepatitis, specially the composition, characteristics and current aspects of hepatitis A vaccination. Measures for hepatitis B prevention are also discussed.

Methods: The most recent and relevant articles published about the subject were selected and the special aspects of the immunological response, through different pediatric ages, are shown.

Results: The text analyzes the general measures for prevention of hepatitis A using the two inactivated vaccines, and also summarizes the indications and composition of the hepatitis B vaccines.

Conclusions: Literature provides the guidelines for active and passive immunization against viral hepatitis and the present review is an update in the subject.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S68-S73: viral hepatitis, vaccine against hepatitis.

mente no período de incubação da hepatite A. Quando empregada tardiamente, no final do período de incubação, apenas atenua o curso clínico da doença.

Após sua utilização, obtém-se a maior concentração de anticorpos em 48 a 72 horas. Na profilaxia pré-exposição, a dose de 0,02 ml/kg confere proteção por < 3 meses e a dose de 0,06 por ≤ 5 meses. Para a profilaxia pós-exposição (0,02 ml/kg), sua administração, nas duas semanas seguintes à exposição, associa-se a eficácia superior a 85% na prevenção da hepatite A¹.

A indicação da imunoglobulina, administrada por via intramuscular, em dose única, para os contatos íntimos de um caso de hepatite A, associa-se à proteção imediata, mas não duradoura. No nível individual, vem sendo utilizada com bons resultados, não tendo ainda sido determinado o valor de uso, isoladamente, para o controle de surtos comunitários da doença. Alguns autores² postulam que a

1. Professora Adjunta, Doutora, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina (Universidade Federal de Minas Gerais). Membro do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

2. Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina (Universidade Federal de Minas Gerais). Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria.

utilização da gamaglobulina poderia prolongar a duração destes surtos: devido à curta duração da proteção obtida, pessoas com imunidade transitória se tornariam susceptíveis à infecção meses mais tarde, pois tais surtos, caracteristicamente, em áreas endêmicas, têm duração de um a dois anos. Argumentam que esta seria situação para o emprego simultâneo da imunoglobulina e vacina, para se obter proteção imediata e duradoura.

Pacientes que fazem uso da gamaglobulina venosa provavelmente encontram-se protegidos da infecção pelo vírus da hepatite A, pois estudos de eficácia (dose de 400 mg/kg) sugerem proteção por pelo menos seis meses.

Vacina

A propagação do vírus da hepatite A em culturas celulares, no fim da década de 70, permitiu o início do desenvolvimento de vacinas para esta doença associada a significativa morbidade, principalmente em adultos, mesmo não evoluindo para a cronicidade. Diversas vacinas inativadas e atenuadas foram avaliadas em experimentação animal e estudos clínicos.

Preparo e conservação

A vacina Havrix[®], licenciada pelo FDA em fevereiro de 1995, consiste da cepa vacinal HM 175, procedente das fezes de um paciente australiano com hepatite causada pelos Vírus A e cultivada em células diplóides humanas MRC-5, onde, após período de incubação de três semanas, é realizada sua extração das células. A purificação dos virions é realizada em etapas que incluem filtração estéril, ultrafiltração e concentração por cromatografia de coluna, sendo então realizada a *inativação* dessa suspensão de vírus purificada e filtrada. Emprega-se formaldeído (250 µg/ml), por 15 dias, a 37°C. Os virions inativados são absorvidos em hidróxido de alumínio, que atua como adjuvante. Utiliza-se o fenoxietanol como preservativo.

Outra cepa de vacina inativada para a prevenção da hepatite A é a cepa *CR-326F'*, que compõe a vacina VAQTA[®], aprovada pelo FDA em abril de 1996. Obtida inicialmente de infecção de sagüís pelo vírus da hepatite A, com posterior cultivo em células diplóides humanas MRC-5, é inativada com formalina, adsorvida em hidróxido de alumínio (adjuvante) e recebe neomicina como conservante. Esta vacina é formulada sem o fenoxietanol.

Os estudos clínicos demonstraram imunogenicidade, proteção e reatogenicidade similares ao se empregar as duas vacinas inativadas, tanto em adultos quanto em crianças.

A potência da vacina, por dose, é expressa em unidades ELISA (u EI), para a Havrix[®], e unidades (u) para a Vaqta[®], sendo 1u equivalente a 1 nanograma da proteína viral. As vacinas contra a hepatite A devem ser mantidas em temperatura entre 2 e 8°C, não devendo ser congeladas.

A literatura registra a existência de outra cepa inativa da vacina contra a hepatite A, que leva como adjuvante um virossoma do vírus *influenza*. Desenvolvida na Suíça, apresenta boa tolerância e imunogenicidade, embora os títulos de anticorpos obtidos sejam menores do que os produzidos com as vacinas inativadas descritas. Seu uso seria indicado para crianças menores de cinco anos de idade.

Esquema de vacinação

Os títulos séricos de anticorpos IGM obtidos após a vacinação são menores do que os decorrentes da infecção pelo vírus A, não sendo suficientemente sensíveis os testes disponíveis comercialmente. São, entretanto, detectáveis por métodos que empregam imunoenaios, considerando-se protetoras concentrações ≥ 20 u/ml, obtidas em 80% a 90% dos vacinados 15 dias após a 1ª dose da vacina e em 96% após um mês da imunização. Com as doses de reforço os títulos se elevam, atingindo 40 a 80 vezes as requeridas para proteção, observando-se, ao término do esquema primário de vacinação, soroconversão de aproximadamente 100% dos vacinados. Embora a primeira dose forneça proteção elevada, as doses subsequentes são de valor para o prolongamento do tempo dessa proteção.

A vacina Havrix[®] é licenciada em três formulações, variando com a idade da pessoa vacinada, o número de doses e a formulação a ser utilizada:

Idade (anos)	Dose (u EI)	Volume (ml)	Nº de doses	Intervalo (meses)
1-18	360	0,5	3	*0,1, 6-12
	720	0,5	2	0,6-12
> 18	1.440	1,0	2	0,6-12

*Representa o início da vacinação

A vacina Vaqta[®] apresenta duas formulações, cujo emprego e número de doses também é dependente da idade da pessoa a ser imunizada:

Idade (anos)	Dose (u)	Volume (ml)	Nº de doses	Intervalo (meses)
2-18	25	0,5	2	*0,6-18
> 18	50	1,0	2	0,6-12

*Representa o início da vacinação

As vacinas são administradas por via intramuscular. Como não estão disponíveis dados dos fabricantes que determinem a possibilidade de intercâmbio entre estes imunógenos, é preferível que se complete o esquema inicial de imunização empregando o mesmo produto. É aceitável, entretanto, a vacinação com qualquer produto se for desconhecido aquele utilizado para a primeira dose.

Inicialmente, as publicações indicavam que o começo do esquema de vacinação contra o VHA deveria ser aos dois anos de idade. Posteriormente, algumas investigações demonstraram, de forma inequívoca, a boa resposta obtida em crianças vacinadas entre um e dois anos. Em 1996, um grupo de pesquisadores da Universidade de Milão³ avaliou a resposta da imunização de 273 vacinados com 360 u EI da vacina formulada a partir da cepa HM175, em três doses, apresentando, todos os participantes, soroconversão um mês após a última dose de reforço (média geométrica média 5489 ml u/ml). Naquele mesmo ano, Innis e colaboradores⁴ investigaram em mais de 33.000 crianças tailandesas, com idades de um a 16 anos, a proteção e reatogenicidade da vacina Havrix®. Este estudo, muito bem definido metodologicamente, não menciona a avaliação, em separado, da resposta em crianças com um ano de idade, mas reafirma a ausência de graves reações adversas à proteção obtida contra a hepatite A por pelo menos um ano após a vacinação.

Nos esquemas recomendados, não se considerou o emprego das vacinas em menores de um ano devido à possibilidade de interferência de eventuais anticorpos de aquisição transplacentária. Embora os dados sejam limitados a este respeito, Troisi e colaboradores⁵, ao avaliar a imunogenicidade e reatogenicidade da vacina Havrix® em crianças não possuidoras de anticorpos maternos vacinou lactentes, com 360 u EI, aos dois, quatro e seis meses de idade (grupo 1) ou aos dois, quatro e quinze meses (grupo 2), observando taxas de soroconversão, três meses após a última dose, de 100% e 93%, respectivamente. Não foram registradas reações sistêmicas ou locais graves. O estudo de Shapiro e colaboradores⁶ demonstrou em 25 portadores de anticorpos maternos contra o VHA, que receberam 360 u EI da vacina Havrix® aos dois, quatro e seis meses, níveis de anticorpos detectáveis aos oito meses de idade, embora em títulos três vezes inferiores (média geométrica) aos obtidos naqueles não detentores de anticorpos adquiridos passivamente. Os autores concluíram afirmando sobre a necessidade de seguimento posterior dessas crianças para determinar se essas diferenças observadas seriam importantes quanto à duração da proteção obtida. Mc Mahon e colaboradores⁷, em estudo realizado no Alasca, administraram uma dose da vacina Havrix® a 18 crianças, com idade entre um e nove meses, com dosagem pré e pós-vacinação dos títulos de anticorpos contra o VHA. A titulação materna, realizada em 16 casos, evidenciou 11 mães soropositivas e cinco, negativas. Quatro crianças das 11 mães anti VHA positivas apresentaram também níveis de anticorpos pré-vacinação (> 20

ml u < 1000 ml u), que decresceram ligeiramente um mês após a vacinação. Os sete lactentes soronegativos, filhos de mães soropositivas, comportaram-se de forma diversa em análise feita um mês após a vacina: três apresentaram elevação de título (> 20 ml u) e quatro não demonstraram resposta. Das cinco crianças de mães soronegativas, em quatro, também soronegativas na titulação precedendo à vacinação, demonstrou-se soroconversão (> 20 ml u) após a imunização e uma teve nível pré-imunização elevado, sugerindo infecção aguda.

A eficácia da profilaxia pós-exposição com o emprego das vacinas inativadas é, atualmente, desconhecido. Embora, teoricamente, a imunização fosse eficaz se utilizada até 15 dias após o contágio, não há comprovação prática dessa sua potencial indicação.

Quando se requer proteção imediata contra a hepatite A, justifica-se a administração intramuscular da imunoglobulina *standard* (0,02 a 0,06 ml/kg) e, em outro local, a aplicação simultânea da vacina para a hepatite A. Os títulos de anticorpos obtidos com esta dupla intervenção são discretamente menores do que quando se administra a vacina isoladamente, mas comprovou-se, através da titulação de anticorpos, que as concentrações obtidas ainda são muito superiores à necessária à proteção. Esse esquema tem a vantagem de fornecer proteção ao mesmo tempo imediata e duradoura, com possibilidade de administração de um reforço mais precocemente.

Indicações

Embora mais de 104 estudos, realizados em 27 países, incluindo aproximadamente 50.000 pessoas e 120.000 doses da vacina tenham comprovado ser a vacina contra o vírus hepatite A segura, bem tolerada e altamente imunogênica em adultos e crianças, a indicação do grupo a ser imunizado permanece em aberto.

Tanto o custo atual como considerações epidemiológicas realizadas nos países com maior disponibilidade da vacina contra a hepatite A não indicam ainda seu emprego em grande escala, embora alguns autores enfatizem ser improvável a obtenção da real redução na transmissão do vírus da hepatite A sem o emprego da vacinação universal. Este programa, ao utilizar uma vacina inativada, impediria a circulação do vírus selvagem e, conseqüentemente, produção da resposta anamnésica frente a subseqüentes exposições, o que exigiria a utilização de dose(s) de reforço posterior.

A estratégia restringe-se ao possível emprego da vacinação seletiva contra a hepatite A, embora não seja fácil de ser implementada, como observado quando do emprego da vacina contra a hepatite B nos grupos de risco. As indicações para a imunização contra a hepatite A devem ser estudadas em função da epidemiologia atual dessa doença em cada país e de sua evolução previsível, como também se basear na duração da proteção vacinal. Ao deslocar-se a susceptibilidade ao vírus A para faixas etárias superiores, quando a doença é mais grave, impor-

se-ia o emprego de dose(s) de reforço, com conseqüente aumento no custo. Este fato é de relevância para países em desenvolvimento que caracteristicamente, além de escassez de recursos, apresentam a infecção pelo vírus A em idades mais jovens, quando a evolução da doença é mais benigna.

É consenso sua indicação para viajantes que se destinam a locais onde a hepatite A é endêmica. Em países industrializados, tem sido proposta a imunização de grupos análogos àqueles da vacinação contra hepatite B: pessoas vivendo em instituições fechadas, trabalhadores da área da saúde ou de alimentação, aqueles expostos ao contágio por suas práticas sexuais, usuários de drogas intravenosas. O CDC, nos Estados Unidos, observou entretanto que em mais de 50% dos casos de hepatite A naquele país não há identificação de um fator de risco para a ocorrência do caso e a estratégia de vacinar somente os grupos de risco não identificaria muitas dessas pessoas. Alguns autores propõem, além daquelas indicações, a imunização contra a hepatite A para membros da família ou em creches, devido à freqüência da infecção assintomática. Somente o acompanhamento dessa conduta permitirá no futuro, em função da evolução da epidemiologia da doença, observar a necessidade de ampliação dessas atuais indicações da vacina contra a hepatite A.

Tolerância e duração da proteção

As vacinas anti VHA inativadas possuem excelente tolerância, que aumenta com o número de doses, o que evidencia a ausência de sensibilização. Mostraram-se menos reatogênicas em crianças do que em adultos. As reações locais, vinculadas ao coadjuvante, se limitam a dor no local da injeção; as sistêmicas são raras, moderadas e com resolução espontânea em menos de três dias. Alguns pacientes queixaram-se de cefaléia (6% dos vacinados), sendo também incomum a elevação das enzimas hepáticas.

A duração da proteção e a necessidade de reforços não poderão ser determinadas senão quando várias coortes de vacinados forem seguidas, mas estudos demonstraram, por projeções matemáticas, que a proteção duraria de 10 a 11 anos após o reforço e seis a sete anos após a primovacinação sem reforço.

A imunoglobulina M contra o vírus da hepatite A não é um bom marcador da vacinação pois os baixos títulos induzidos raramente são detectáveis nos testes disponíveis comercialmente, embora sejam títulos mensuráveis através dos imunoenaios.

As tentativas de fabricação de vacina para o vírus da hepatite A a partir de peptídeos sintéticos não forneceram resultados alentadores até o momento. Vacinas de vírus vivo encontram-se já em fase de observação em ensaios clínicos, registrando a literatura resultados alentadores após investigações realizadas por equipes norte-americanas e chinesa.

Os ensaios iniciais empregando a vacina de vírus vivo atenuado, precedentes da cepa H2, constataram boa tole-

rância. No estudo norte-americano de Midthun e colaboradores⁸, o vírus vacinal não pôde ser detectado nem no soro nem em fezes dos imunizados, demonstrando estar presente em número inferior ao limite da detecção e, portanto, com pouca probabilidade de ser transmitido. Na investigação chinesa conduzida por Mao e colaboradores⁹ o vírus vacinal pôde ser detectado nas fezes por uma a três semanas após a imunização, mas 87 contatos escolares dos 141 vacinados persistiram soronegativos nos seis meses seguintes à imunização.

Hepatite B

A profilaxia para o VHB é complexa, envolvendo uma série de fatores, inclusive as diversas formas de transmissão da infecção. O meio mais efetivo de se evitar a transmissão do vírus B é a utilização da vacinação *pré-exposição*, sendo que após ter ocorrido a exposição, em circunstâncias específicas, pode-se empregar a imunoglobulina específica (HBIG) e a vacina.

Imunoglobulina específica

A HBIG assegura proteção temporária contra a infecção pelo vírus B, sendo preparada de plasma de doadores com alto título de anti-HBs. Seu processo de preparo inativa toda partícula viva porventura existente, não permitindo a presença do vírus da hepatite C ou HIV no produto final.

Vacina

A Organização Mundial de Saúde, em 1997, recomendou a vacinação universal contra a hepatite B em todos os países. No Brasil, a imunização no primeiro ano de vida, com a primeira dose aplicada idealmente por ocasião do nascimento, consta do Programa Nacional de Imunização.

As vacinas induzem somente formação de anti-HBs, não estimulando o anti-HBc.

Vacinas Plasmó-derivadas

As vacinas plasmó-derivadas para a hepatite B contêm uma suspensão de partículas do HBsAg, inativadas pelo formaldeído e purificadas por ultracentrifugação a partir do plasma humano.

Demonstrou-se que essas etapas de tratamento inativam representantes de todas as classes de vírus encontrados no sangue humano, incluindo o HIV. Apesar de liberada para o uso nos Estados Unidos, tem seu uso restrito a pacientes em hemodiálise, imunocomprometidos e pessoas com alergia à levedura.

Ensaios clínicos evidenciaram ser esta vacina igualmente imunizante se comparada à vacina recombinante. Atualmente, está sendo avaliada pela via intradérmica, em doses menores, com resultados promissores. A baixa

disponibilidade de plasma humano tem-se constituído em obstáculo para a produção desta vacina em larga escala, de forma a atender aos programas de imunização do mundo inteiro.

Vacinas Recombinantes

As vacinas recombinantes atualmente licenciadas são produzidas a partir do *S. cerevisiae* (levedura de padeiro), na qual se introduziu um plasmídeo contendo o gen HBsAg. Após sua multiplicação, as células são lisadas, separando-se o antígeno por cromatografia. O HBsAg assim obtido difere do encontrado no plasma de portadores por ser, este último, glicosado.

Estas vacinas têm, em sua composição, 10 a 40 mg/ml de antígeno (HbsAg), adsorvidos em hidróxido de alumínio, utilizando-se o timerosal como conservante. Três doses dessa vacina, aplicadas por via intramuscular, induzem títulos protetores (≥ 10 mui/ml) em mais de 90% dos receptores adultos saudáveis e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes de até 19 anos de idade. Idosos, dialisados e imunodeficientes apresentam pior resposta.

A imunogenicidade da vacina para adultos é significativamente menor quando aplicada na região glútea, fato este ainda não documentado consistentemente na faixa etária pediátrica. O local indicado para a aplicação da vacina é a região deltoideana em crianças maiores e adultos e no vasto lateral da coxa em lactentes de baixa idade e recém-nascidos.

Cerca de 30% a 50% das pessoas que apresentam títulos adequados de anticorpos após três doses da vacina, têm estes títulos diminuídos após sete anos de sua aplicação, parecendo, entretanto, persistir a proteção contra a infecção virêmica e a doença clínica.

Vacinação do Recém-nascido (RN)

Imunização dos RN de mães HBsAg negativas:

- Administrar a primeira dose antes da alta no berçário, a segunda dose com um a dois meses de vida e a terceira dose com seis a 18 meses de idade.

Imunização dos RN de mães HBsAg positivas:

- Aplicar imunoglobulina hiperimune (IGHB) ao nascimento (0,5 ml I.M. nas primeiras 12 horas de vida).
- Vacina: 0,5 ml (metade da dose de adultos), IM, nos primeiros sete dias de vida, preferencialmente nas 12 horas iniciais após o parto. A segunda dose deve ser administrada um mês após a primeira dose e a terceira, seis meses após a primeira.

Em lactentes que receberam as três doses da vacina neste esquema, há redução de 65% a 90% do risco de conversão em portadores crônicos do HBsAg. A simultaneidade do uso de IGHB reduz este risco em mais de 5% a 20%.

Aos nove meses é recomendada pesquisa de HBsAg e anti-HBsAg, recomendando-se uma quarta dose nos que forem, simultaneamente, HBsAg e anti-HBsAg negativos.

Indicações¹⁰

Vacinação pré-exposição:

- Crianças com retardo mental institucionalizadas;
- Receptores habituais de derivados sanguíneos;
- Pacientes dialisados;
- Contatos com portadores domiciliares do VHB;
- Parceiros sexuais de portadores do VHB;
- Crianças adotadas e originárias de países de alta endemicidade;
- Populações com alta endemicidade de infecção pelo VHB;
- Pessoas heterossexuais e homossexuais com múltiplos parceiros;
- Viciados em drogas endovenosas.

Vacinação pós-exposição:

- Recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg;
- Exposição percutânea acidental a sangue positivo (IGHB + vacinação);
- Parceiros sexuais ou exposição a pessoas com infecção aguda pelo VHB (IGHB + vacinação).

Quadro 1- Esquema de vacinação contra Hepatite B

Número de doses: três

O intervalo entre a primeira e a segunda doses deve ser de 30 dias e a terceira dose deve ser aplicada seis meses após a primeira.

O intervalo entre a segunda e a terceira doses deve ser superior a quatro meses, podendo-se admitir intervalos de seis a 12 meses entre estas doses.

Vacinação combinada contra Hepatite A e B

O uso de vacinas combinadas facilita a administração e aceitação do imunógeno, com conseqüente ampliação da cobertura vacinal. Com relação à hepatite A e B, que apresentam modos diversos de transmissão e evolução clínica mas similar distribuição geográfica do VHA e VHB, o desenvolvimento de uma vacina combinada A e B, com formulação para adultos induziu resposta imune similar à produzida pelas vacinas em cada componente empregado separadamente. A investigação em grupo pediátrico foi recentemente avaliada por Diaz-Mitoma e colaboradores¹¹ que, empregando 360 u EL da vacina formulada a partir da cepa HM 175 do VHA e 10 mg da

vacina contra VHB, em esquema de três doses (0 -1 mês - 6 meses), demonstraram sua boa tolerabilidade e elevada imunogenicidade em crianças canadenses com idade entre um e 15 anos de idade.

Outras hepatites agudas virais

Acredita-se que uma vacina contra a hepatite C será disponível em futuro próximo, pois a imunidade homóloga é fraca ou ausente. A heterogeneidade do VHC, com a identificação de diversos subtipos, tem implicações tanto na formação da resposta imunológica a este agente quanto no futuro desenvolvimento de vacinas. Ainda são fatores de destaque a impossibilidade de propagação do VHC em culturas de tecido e/ou modelo animal para a infecção¹².

Quanto à prevenção da hepatite D, por ser seu agente dependente do VHB, a vacinação e as medidas utilizadas na prevenção da hepatite B afastam, simultaneamente, o risco da infecção pelo vírus Delta.

A imunoprofilaxia passiva contra a hepatite E, empregando uma imunoglobulina preparada nos Estados Unidos, não se mostrou efetiva, sendo a boa higiene e a não ingestão de água ou alimentos potencialmente contaminados as medidas que têm maior valor profilático.

Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Hepatitis A Infections: Guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. *Pediatrics* 1996; 98:1.207-15.
2. Brewer MA, Edwards KM, Decker MD. Who should receive hepatitis A vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 1995; 12:258-60.
3. Zuccotti GV, Decartis S, Bernardo L, Rica E, Soncini R, Giovannini M. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. 7th International Congress for Infectious Diseases; 1996. June 10-13; Hong Kong (China).
4. Innis BL, Snibhan R, Kunasol P, Laorakponse T, Poopatanakool W, Kozik CA et al. Proteção contra hepatite A através de vacina inativada. *JAMA GASTRO* 1994; 2:327-40.
5. Troisi CL, Hollinger FB, Krause DS, Pickering LK. Immunization of seronegative infants with hepatitis A vaccine (Havrix® SKB): a comparative study of two dosing schedules. *Vaccine* 1997; 15:1613-17.
6. Shapiro CN, Letson GW, Kuehn D, Welty T, Krause D, Lambert S et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1995, September 17-20; San Francisco (Ca, USA).
7. McMahon BJ, Beller M, Williams J, Scholoss M, Tanttala H, Bulkow L. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:733-9.
8. Midthun K, Elerbeck E, Gershman K. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J Infect Dis* 1991; 163:735-9.
9. Mao JS, Chen NL, Huang HY. Development of live attenuated hepatitis A vaccine (H2 strain). *Chin Med J* 1992; 105:189-93.
10. Koff R. Hepatitis B today: clinical and diagnostic overview. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:428-32.
11. Diaz-Mitoma F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:109-14.
12. A-Kader HH, Balistreri WF. Hepatitis C virus: implications to pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:853-67.

Endereço para correspondência:

Dra. Heliane B. M. Freire

Rua Califórnia, 900 / 203

CEP 30315-500 - Belo Horizonte - MG

Fone: (31) 239.9084