

VACINAS ANTI-HEPATITE B E ANTI-HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b

PITA GROZ DIAS

Unidade de Doenças Infecciosas. Serviço de Pediatria - Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

O autor faz uma análise dos aspectos epidemiológicos da infecção com o vírus da hepatite B que justificam o interesse do desenvolvimento da vacina e das diferentes estratégias vacinais. Dispondo-se actualmente de vacinas recombinantes, altamente imunogénicas, seguras e eficazes, defende-se ainda a vacinação de todos os lactentes, de todos os grupos de risco e de todos os adolescentes. São também analisados os aspectos epidemiológicos das infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b, cuja incidência em Portugal parece ser elevada, justificando a utilização duma vacina anti-Hib. Descrevem-se os diferentes tipos de vacinas disponíveis, com ênfase para as conjugadas do polissacárido capsular com uma proteína transportadora, que são imunogénicas já no período de lactente, seguras e bem toleradas. Esta vacina deve ser administrada a todas as crianças até aos 5 anos de idade e de preferência no período de lactente.

SUMMARY

Anti-Hepatitis B and Anti-*Haemophilus influenzae* vaccines

The epidemiologic aspects of hepatitis B are analysed. The author proposes the vaccination of all children, risk groups and teenagers. Also the high incidence of *haemophilus influenzae* infections in Portugal justifies the use of an anti-Hib vaccine administered to all children under 5 years, preferentially in the first year of life.

Foram comercializadas em Portugal duas vacinas que têm sido causa de alguma controvérsia, uma em 1989 contra o Vírus da Hepatite B (VHB) e outra contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). O texto que segue pretende realçar a importância da utilização em pediatria destas duas vacinas.

Vacina anti-hepatite B(VHB)

VHB é causa de uma infecção sistemática, ainda que com patologia hepática mais evidente. A infecção aguda pode variar de formas totalmente assintomáticas, até formas fulminantes com necrose hepática maciça¹. Como é sabido a maioria das infecções com VHB cura completamente com a formação de anticorpos específicos (anti-Hbs) para o antígeno de superfície (AgHBs) mas alguns indivíduos ficam infectados cronicamente. O

risco de infecção crónica é inversamente proporcional à idade de infecção e, por isso, extremamente elevado nas crianças². Dependendo da presença do antígeno e (AgHBe), entre 70 e 90% dos bebés nascidos de mães infectadas ficam infectados³⁻⁶ e 90% destes bebés desenvolvem infecção crónica^{4,7-11}. Das infecções que ocorrem em crianças em idade pré-escolar 23 a 46% seguem um curso crónico^{12,13} e das que ocorrem em adultos, 3 a 10%^{1,14,15}. A infecção crónica é muitas vezes assintomática, mas constitui um risco de desenvolvimento de hepatite crónica activa, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular primário¹⁴. Uma vez que esse risco se relaciona com a duração da infecção crónica, é tanto maior quanto mais baixa for a idade de infecção^{16,17}, sendo de 5% nos indivíduos infectados no período neonatal^{17,18}.

O desenvolvimento de sintomas com a infecção aguda com o VHB relaciona-se directamente com a idade e

assim, ocorrem sintomas em menos de 5% dos lactentes, em 5 a 15% dos lactentes, em 5 a 15% das crianças entre 1 e 5 anos e em 33 a 50% dos indivíduos com mais idade¹⁹. O desenvolvimento de sintomas depende da resposta imune do hospedeiro, compreendendo-se que as infecções assintomáticas evoluam mais vezes para a cronicidade¹⁹⁻²¹. Daí que muitos dos portadores crônicos desconhecem o seu estado.

As pessoas são infectantes quando são positivas para o AgHBs. Os portadores crônicos do VHB constituem o ponto fulcral da epidemiologia da hepatite (HB), por serem o reservatório primário da infecção^{1,22-24}.

A nível mundial há mais de 300 milhões de portadores crônicos, colocando em risco gerações futuras²¹. Em Portugal há 3 milhões de indivíduos que contraíram a infecção, com 20.000 novos casos por ano e 200.000 portadores crônicos, registando-se anualmente de 7.000 a 10.000 casos de cirrose hepática e de 300 a 500 casos de carcinoma hepatocelular primário²⁵.

Compreende-se que principal razão para vacinar contra a HB seja a prevenção da infecção crónica e suas graves consequências, ainda que possa ter importância a prevenção da infecção aguda sintomática e de algumas mortes resultantes de hepatite fulminante²⁴.

A HB é um grave problema de saúde pública em todo o mundo, ainda que com prevalência variável. Portugal está numa situação de endemicidade intermédia baixa, sendo referidos cerca de 2% de portadores crônicos de AgHBs²⁵.

Nos indivíduos infectados o VHB está presente em concentrações elevadas no sangue, soro e exsudados serosos, e em concentrações moderadas no sêmen, secreções vaginais e saliva^{23,24,26-30}. Uma quantidade mínima de sangue, 0,0005 ml, é suficiente para transmitir a doença²³. Foi ainda posta a hipótese de transmissão por percevejos³¹ e o AgHBs foi demonstrado também em mosquitos³² e carraças³³.

A transmissão percutânea (ou permucosa) é um dos modos mais eficientes de transmitir o VHB (transfusões, drogas intravenosas, hemodiálise, tatuagens, acupuntura, picadas acidentais, etc.).

Mas ocorrem muitos casos na ausência de penetração identificável da pele ou exposição a sangue, exsudados, agulhas ou outros instrumentos. Existindo contacto estreito e prolongado o VHB pode disseminar-se largamente¹⁷. Por isso, as fontes de infecção para as crianças são principalmente as mães portadoras do AgHBs, mas ainda outros familiares, cohabitantes, companheiros de brincadeira, etc.^{11,22,23,34-38}. Este modo de transmissão é muito importante em instituições para crianças diminuídas mentais, nomeadamente as com síndrome de Down que são imunodeficientes^{23,39}.

Em pediatria a transmissão sexual é de ter em conta nos adolescentes, sobretudo nos homo e bissexuais masculinos e heterossexuais promíscuos^{24,39}.

A transmissão perinatal ocorre em recém-nascidos de mães portadoras crônicas de AgHBs ou com HB aguda durante o terceiro trimestre da gravidez ou no período do pós parto precoce. Durante o trabalho de parto e o nascimento os bebês são expostos ao sangue e secreções

maternas^{24,37}. A infecção intra-uterina, transplacentária, é rara, inferior a 5%^{37,40}.

Em áreas de baixa prevalência as vias de disseminação do VHB mais importante são a percutânea e a sexual. É o que parece verificar-se em Portugal^{22,41}. A nível mundial, contudo, a transmissão perinatal é mais frequente e mais importante. de reduzida expressão nas regiões de endemicidade baixa e intermédia, atinge valores altíssimos nas regiões de endemicidade elevada^{7-9,42,43}.

É do modo mais importante de perpetuação do VHB sendo responsável por mais de 40% dos portadores crônicos⁴. A elevada prevalência do AgHBs nalguns países pode explicar-se, pelo menos em parte, pela elevada frequência da transmissão perinatal, tolerância imune dos recém-nascidos ao VHB resultando num número elevado de portadores crônicos, o que aumenta a frequência da transmissão perinatal, um ciclo vicioso que urge interromper.

Em determinados grupos de crianças existe uma maior probabilidade de contrair infecção com o VHB, quer por uma maior exposição ao vírus pelas condições epidemiológicas, sociais e comportamentais, quer por uma maior susceptibilidade à infecção (factores imunológicos, raciais, genéticos). Assim, nas idades pediátricas podem identificar-se os seguintes grupos de risco:

- Recém-nascidos de mães portadoras crônicas de AgHBs ou com HB aguda.
- Crianças conviventes com portadores crônicos de AgHBs ou com HB aguda.
- Filhos de progenitores com comportamentos de risco.
- Crianças com infecção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou filhos de progenitores com infecção VIH.
- Crianças com doenças hemato-oncológicas, em hemodiálise ou candidatas a transplantes (transfusões, emprego comunitário de material sanitário).
- Adolescentes que usam drogas intravenosas, homo e bissexuais masculinos e heterossexuais promíscuos. (Hoje em dia, talvez devamos considerar todos os adolescentes como grupo de risco).
- Crianças diminuídas mentais (especialmente com síndrome de Down) em instituições.
- Crianças provenientes de países de elevada endemicidade.

Compreende-se o interesse numa vacina contra o VHB, que permitisse o desenvolvimento de anticorpos protectores anti-Hbs.

Em 1982 ficou disponível uma vacina obtida a partir do plasma de portadores do VHB, imunogénica, segura e eficaz^{4,44,45}. Procurou-se uma fonte alternativa de AgHBs o que se conseguiu usando técnicas de recombinação do ácido desoxiribonucleico (ADN). O gene do AgHBs é clonado numa levedura que produz grandes quantidades de proteína antigénica. A vacina recombinante foi introduzida nos Estados Unidos da América (EUA) em 1986⁴⁶ e a produção da vacina plasmática foi interrompida em 1989, ano em que ficou disponível nos EUA uma

segunda vacina recombinante¹. A vacina plasmática e as recombinantes são imunologicamente comparáveis *in vivo*⁴⁷⁻⁴⁹ e pode afirmar-se que são seguras, bem toleradas, altamente imunogênicas e muito eficazes quer em adultos, quer em crianças⁵⁰⁻⁵⁵.

Demonstrada a eficácia da associação da vacina com imunoglobulina anti-HB (IGHB) na prevenção da infecção em recém-nascidos de mães com infecção com o VHB, começou a fazer-se o despiste destas mães, primeiro só nas de risco e depois, desde 1988, em todas as grávidas⁵⁶, o que mostrou ter uma relação custo/benefício extremamente vantajosa⁵⁷. Por exemplo, num estudo realizado em Viana do Castelo, 40% das mães portadoras de AgHBs não tinham conhecimento do seu estado de portador, e 100% não tinham qualquer factor de risco conhecido⁵⁸.

Em 1990 a estratégia para a prevenção da HB nos EUA ainda era vacinar apenas pessoas com risco de infecção e as recomendações da *American Academy of Pediatrics (AAP)* e do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* apontavam nesse sentido^{59,60}. Verificou-se, contudo, que esta estratégia não tem repercussão evidente na incidência da HB⁶¹. Os indivíduos com elevado risco de infecção podem estar já infectados quando são abrangidos pelos programas de vacinação²⁴ e é evidente que a vacinação não é administrada à maioria das pessoas que dela precisam.

Quer a AAP, quer o ACIP recomendam, por exemplo, a imunização de todos os adolescentes⁶², porque o risco de infecção com o VHB aumenta na adolescência. Mas é difícil conseguir a imunização universal dos adolescentes, sendo provável que se vacinem os que estão em maior risco e mais improvável ainda que cumpram a série de três doses num período de seis meses. Além disso, a vacinação dos adolescentes já não impede o estado de portador nos 30 a 40 % em que se desenvolve após infecção na infância⁶³. Sabe-se, por outro lado, que cerca de 30% dos adultos com HB não têm factores de risco identificáveis, e que a vacina confere protecção a longo prazo, sendo provável que administrada na infância, proteja para além da adolescência²⁴. Além da dose de adulto ser mais dispendiosa que a infantil⁶⁴ e os lactentes serem mais facilmente abrangidos pelos programas de vacinação, foi demonstrada uma relação custo/eficácia mais favorável com a imunização rotineira das lactentes contra a HB⁶⁵. Parece, portanto, que a longo

prazo se fará um melhor controle da HB com a vacinação universal dos lactentes^{17,61,66,67}.

Assim, nos finais de 1991 e princípios de 1992 o ACIP e o *Committee on Infectious Diseases da AAP*, publicaram novas recomendações para controle da HB aconselhando uma estratégia combinada que inclui^{68,69}:

1) teste pré-natal para AgHBs de todas as grávidas, para identificar os recém-nascidos que necessitam de imunoprofilaxia e os contactos familiares que devem ser vacinados;

2) vacinação rotineira de todos os lactentes filhos de mães negativas para o AgHBs;

3) vacinação de todos os grupos de risco;

4) vacinação universal dos adolescentes.

Quando os recursos são limitados, a AAP recomenda dar prioridade à imunização dos lactentes e crianças de alto risco, seguindo-se todos os lactentes, adolescentes em áreas de alto risco e, finalmente, todos os adolescentes⁶⁹.

Há disponíveis duas vacinas recombinantes que, ainda que similares, não devem ser consideradas iguais. As doses e o modo de administração devem ser feitos de acordo com as recomendações dos fabricantes⁶². Não há qualquer inconveniente, contudo, em iniciar a imunização com uma vacina e acabá-la com a outra⁶⁴.

Após três doses de qualquer das vacinas recombinantes, aos 0,1 e 6 meses, 95 a 100% das crianças atingem no soro níveis protectores de anticorpos anti-HBs^{68,69}. A administração simultânea de IGHB não interfere com a resposta imune à vacina^{5,70}.

É aceite universalmente que o título protector é de 10 UI/ml^{46,71}. A imunidade parece manter-se a longo prazo e ainda que nalguns indivíduos os níveis de anticorpos declinem com o tempo, ocorre boa resposta anamnésica com uma dose de reforço⁷² ou exposição ao VHB⁴⁶, pelo que parece não serem necessários reforço da vacina^{46,47}. Nos hemodialisados e outros imunodeprimidos, deve fazer-se uma titulação anual e, em face dos resultados, revacinar ou não⁴⁶. A protecção contra a infecção natural com o VHB pode não ser total, mas o desenvolvimento de infecção crónica é extremamente raro^{55,74-76}.

As doses recomendadas das vacinas disponíveis vêm referidas no quadro I^{64,69}. Os doentes imunodeprimidos, incluindo os insuficientes renais em hemodiálise crónica, respondem mal à vacina mas duplicando a dose aumenta a resposta de anticorpos anti-HBs⁶⁴.

Quadro I - Doses recomendadas das vacinas da HB

POPULAÇÃO	Recombivax HB® (MSD)		Engerix B® (SK)	
Lactentes filhos de mães negativas para AgHBs e crianças < 11 anos	2.5	0.25	10	0.5
RN filhos de mães positivas para AgHBs (dar também IGHB - 0,5 ml)	5.0	0.5	10	0.5
Crianças e adolescentes, 11 - 19 anos	5.0	0.5	20	1.0
Adultos > 20 anos	10.0	1.0	20	1.0
Doentes em diálise e outros indivíduos imunodeprimidos	40.0	1.0*	40	2.0**

Ambas as vacinas são dadas num esquema de 3 doses aos 0,1 e 6 meses.

* Formula especial para doentes em diálise< ** 2 doses de 1.0 ml dadas de uma só vez num esquema de 4 doses aos 0, 1, 2 e 6-12 meses

As vacinas devem ser guardadas no frigorífico 2 a 8 ° C, mas não devem ser congeladas.

O local de injeção afecta a absorção e, consequentemente, a resposta de anticorpos à vacina. As injeções devem ser dadas por via intramuscular, no músculo deltoide nas crianças e adultos e nos músculos ântero-laterais da coxa nos recém-nascidos e lactentes^{64,77}.

Com as vacinas recombinantes os efeitos colaterais são pouco frequentes e sem gravidade - dor e rubor no local de injeção, febre alta ligeira e breves períodos de irritabilidade e anorexia^{55,64,78-80}. Verificou-se uma possível associação entre casos de síndrome de Guillain-Barré e a vacina plasmática, em adultos^{81,83}, mas não com as vacinas recombinantes⁵⁵. Há casos referidos de reacções adversas graves apenas em adultos⁸³⁻⁸⁵ mas não se verificou que ocorresse em taxas mais elevadas nos já vacinados e não se demonstrou que se devessem a hipersensibilidade às leveduras^{87,88}.

As vacinas recombinantes podem administra-se simultaneamente com outras vacinas, desde que o local da injeção seja diferente⁸⁹. A administração corrente com outras vacinas não originou maior número de reacções adversas⁵⁵, nem houve interferência das outras vacinas com a resposta à vacina HB, nem da vacina da HB com a resposta às outras vacinas⁸⁹⁻⁹³.

Pode dizer-se que não há contra-indicações para as vacinas contra a Hb, excepto a coexistência de doença infecciosa grave e, naturalmente, hipersensibilidade a qualquer dos componentes da vacina⁶⁴.

A realização de testes serológicos antes de vacinar só está indicada nos indivíduos de risco. Como testes de *screening* são suficientes a determinação do AgHBs e dos anticorpos anti-HBs^{46,69}. Não existe qualquer risco em vacinar indivíduos previamente infectados com o VHB.

Testes pos-vacinação devem fazer-se nas pessoas cuja condução futura dependa do seu estado de imunidade, como doentes em hemodiálise, com infecção VIH, pessoas com risco ocupacional e bebês nascidos de mães positivas para AgHBs. Nestes bebês, AgHBs e anti-HBs permitem identificar os poucos que não respondem à imunoprofilaxia ou que ficam cronicamente infectados⁹⁴. Os testes devem fazer-se um a três meses após a terceira dose. Se forem negativos para anti-HBs, fazer uma a três doses adicionais de vacina, seguidas de teste para anti-HBs um mês após cada dose adicional, ou fazer três doses com um a dois meses de intervalo e fazer o teste para anti-HBs um mês após a terceira dose⁶⁹. Se depois de três doses adicionais não houver resposta não vale a pena insistir. Trata-se dum verdadeiro *non-responder*.

Quadro II – Vacinas conjugadas para Hib (1)

Abreviatura	Nome comercial	Proteína transportadora
PRP-D	Prohibit	Toxóide diftérico
HbOC*	Hibtiter	CRM197 (mutante não só de toxina diftérica)
PRP-OMP	PedvaxHid	OMP (complexo proteico da membrana exterior de <i>Neisseria meningitidis</i>)
PRP-T**	ActHib	
OmniHib	Toxóide tetânico	

(1) A AAP (64) recomenda PRP-D apenas para crianças com mais de 12 meses. As outras três vacinas para crianças a partir dos 2 meses.

* HbOC está disponível nos EUA em combinação com DTP (HbOC-DTP); ** PRP-T pode ser reconstituída com DTP manufacturada pelos laboratórios Connaught.

Vacina anti-*Haemophilus influenzae* tipo b

As estirpes de *Haemophilus influenzae* são classificadas pelos polissacáridos capsulares em tipos, de a a f. Os polissacáridos são polímeros de unidades repetidas dum dissacárido.

Aproximadamente 95% das doenças invasivas ou bacterianas por *Haemophilus influenzae* são devidas ao tipo b (Hib), no qual o dissacárido é o fosfato de *polirribosil ribitol* (2 *polyribosyl ribitol phosphate* (PRP))⁹⁷. Das infecções bacteriémicas ou invasivas causadas pelo Hib destacam-se meningite, pneumonia, septicémia, epiglote, artrite séptica, celulite, e menos frequentemente, osteomielite, pericardite, epididimite, bacteriémia oculta, peritonite primária ou secundária, piomiosite, endocardite, abscessos pulmonar, cerebral, das partes moles, etc.^{95,96}.

Nos EUA, antes da introdução da vacina, eram registados 20.000 casos por ano, na maioria meningites, com 1.000 mortes e frequentes sequelas neurológicas nos sobreviventes^{97,98}. Podia esperar-se, globalmente, que uma em cada 200 crianças tivesse risco de sofrer um episódio de doença invasiva por Hib nos primeiros cinco anos de vida⁹⁹⁻¹⁰¹. 85% dos casos ocorriam em crianças com menos de cinco anos, com uma incidência anual máxima de 275/100.000 nos lactentes entre os 6 e os 11 meses de idade¹⁰².

Não sabemos, concretamente, o que se passa em Portugal uma vez que as infecções por Hib não são notificadas obrigatoriamente e o seu diagnóstico laboratorial não é fácil. Podemos afirmar, da nossa experiência, que é o agente causal de pelo menos 30% das meningites bacterianas com agente identificado, sendo 13% resistentes à ampicilina. Num trabalho realizado em 1995 por Paula Valente e Armando Fernandes (comunicação pessoal - dados não publicados) foi possível concluir que em Portugal a incidência de infecções bacterianas por Hib nas crianças de idade inferior a cinco anos é de pelo menos, 19.59/100.000/ano (no primeiro ano de vida 50.65/100.000/ano), sendo a patologia mais frequente a meningite, com uma incidência de 14.01/100.000/ano abaixo dos cinco anos (39.11/100.000/ano abaixo dos 12 meses), sendo a taxa de mortalidade baixa (0.5%), desconhecendo-se a morbilidade.

A maior incidência de doença invasiva por Hib verifica-se entre os 3 meses e os 3 anos, com uma taxa mais elevada entre os 6 e 11 meses, depois entre os 12 e os 17 meses⁹⁵. Um dos aspectos mais notáveis da doença por Hib é, exactamente, a susceptibilidade relacionada com a

idade⁹⁶. Anticorpos anti-capsulares, anti-PRP, conferem imunidade para o Hib e todas as pessoas que não possuam estes anticorpos são consideradas susceptíveis¹⁰³⁻¹⁰⁵.

O título de anticorpos anti-PRP varia com a idade, tal com a actividade bacteriana do soro¹⁰⁶. Aproximadamente 65% dos recém-nascidos têm níveis de anticorpos séricos anti-PRP protectores, descendo a 10% aos 6 meses de idade, subindo depois lentamente e atingindo os níveis de adulto pelos 6 anos de idade¹⁰¹.

A maioria dos indivíduos com mais de 5 anos de idade têm concentrações protectoras de anticorpos anti-PRP, ainda que muito poucos tenham tido infecções invasivas com Hib. As crianças podem ser colonizadas com Hib e desenvolver-se imunidade natural a partir dessa infecções assintomáticas⁹⁶. Além disso, muitas bactérias que colonizam o tracto gastrointestinal, como *Escherichia coli*, têm reacções antigénicas cruzadas com Hib e podem funcionar como estímulo primário para o desenvolvimento de imunidade natural¹⁰⁷.

Compreende-se que teriam o maior interesse vacinas que permitissem a produção de anticorpos anti-PRP. Mas as crianças abaixo dos 2 anos de idade, especialmente abaixo dos 18 meses, têm uma resposta muito fraca aos antígenos polissacáridos, mesmo quando sofrem infecções bacteriémicas^{108,109}. Por se tratarem de antígenos independentes das células T, todos os polissacáridos induzem apenas respostas primárias IgM, sem memória imunológica, não há *switch* de IgM para IgG, pelo que não há resposta anamnésica aos reforços^{100,112}. As respostas IgG aos antígenos polissacáridos são IgG2 e só se verificam depois dos 2 anos de idade^{110,111}.

Num estudo realizado na Finlândia em 1974-75, uma vacina de polissacárido capsular provou ser eficaz nas crianças com mais de 18 meses de idade¹¹². Com base nestes resultados a vacina foi licenciada nos EUA em 1985¹¹³ mas a eficácia protectora foi inferior ao que se previa^{114, 115}, de 90% dos 2 aos 5 anos de idade; mas de apenas 80% dos 24 aos 35 meses. Mesmo que a eficácia protectora fosse de 100% acima dos 24 meses, vacina de

polissacárido é uma má vacina, dado que 75% das infecções bacteriémicas, invasivas, ocorrem abaixo daquela idade⁹⁵. A vacina de polissacárido seria apenas uma solução parcial do problema¹¹⁶.

Isto levou ao desenvolvimento de vacinas conjugadas de PRP com uma proteína transportadora. As vacinas conjugadas funcionam como antígenos dependentes das células T, induzem concentrações mais elevadas de anticorpos, memória imunológica, com uma resposta anamnésica IgG^{117,118} e são, dum modo geral, imunogénicas em lactentes^{98,116,119,122}, com uma eficácia de 94% ou superior^{118,123}.

Há dados convincentes que mostram uma redução espectacular de doenças invasivas por Hib nas crianças, após a introdução de vacinas conjugadas anti-Hib nos programas de imunização em vários países¹²³⁻¹²⁶, mesmo em regiões com incidência extremamente elevada¹²⁷⁻¹²⁹. Mas uma vacina ideal deve não só proteger da doença invasiva, como prevenir o estado de portador e consequente transmissão aos contactos susceptíveis¹³⁰. As vacinas conjugadas reduzem o estado de portador^{125,126,131-135} o que é a favor de que a sua administração parentérica induz imunidade local na oro e nasofaringe, o que foi demonstrado¹³⁰.

As vacinas conjugadas são imunogénicas mesmo em grupos específicos de crianças que não respondiam às vacinas de polissacárido, como crianças com doenças Hib prévia¹³⁶, com doença de células falciformes ou défice de subclasses de IgG¹³⁷.

Desconhece-se qual a concentração de anticorpos séricos anti-PRP, necessária para conferir protecção contra infecções Hib invasivas. O nível específico que parece correlacionar-se com protecção em crianças não vacinadas é de 0.15 ug/ml, e em crianças vacinadas de 1.0 ug/ml^{96,114,138}. É evidente que isso pode depender doutros componentes da imunidade. Por outro lado, a concentração sérica de anticorpos declina com o tempo, o que significa que o organismo confrontado com um estímulo antigénico, não possa reagir com boa resposta

Quadro III – Esquema de vacinação para o Hib iniciada aos 7 meses, ou depois

Idade de início da imunização (meses)	Vacina conjugada para iniciar a vacinação	Número total de doses a administrar	Esquema vacinal recomendado
7-11	HbOC, PRP-T	3	2 doses com intervalos de 2 meses (usar a mesma vacina) 3ª vacina dos 12 aos 18 meses (pelo menos 2 meses de intervalo entre as doses 2 e 3) (qualquer das vacinas conjugadas)
12-14	HbOC, PRP-T PRP-OMP, PRP-D	2	2 doses com intervalo entre as doses (qualquer das vacinas conjugadas para qualquer das doses)
15-59	HbOC, PRP-T, PRP-OMP, PRP-D	1*	Qualquer das vacinas conjugadas
60 ou mais**	HbOC, PRP-T, PRP-OMP, PRP-D	1 ou 2 **	Qualquer das vacinas conjugadas

* Para algumas crianças com doenças subjacentes associadas com um risco aumentado de invasiva, ou resposta de anticorpos reduzida para Hib, podem recomendar-se 2 doses intervaladas de 2 meses; ** Apenas para crianças com doença crónica associada com risco aumentado de doença Hib.

anamnética⁹⁸. Daí que a eficácia das vacinas deva ser avaliada pela sua *eficácia clínica* e não pelo nível de anticorpos atingindo^{121,139}. Uma dose única de vacina conjugada seria, talvez, suficiente para induzir uma imunização primária, permitindo uma resposta anamnética rápida à infecção Hib¹²¹.

Há situações que implicam um risco aumentado de infecção Hib bacteriémica, invasiva, incluindo doença de células falciformes, asplenia, défice de anticorpos, transplantes de medula óssea e doenças malignas tratadas com quimioterapia¹⁴⁰. Nas crianças com infecção VIH as respostas de anticorpos à vacina HbOC eram menores nas crianças rapidamente sintomáticas e nas que tinham contagens baixas de linfócitos CD4+, mas eram normais nas crianças das classes p1 e p2A¹⁴¹. Daí ser importante vacinar com vacinas Hib conjugadas as crianças com infecção VIH, precocemente, quando o sistema imune está ainda relativamente intacto¹⁴¹.

Actualmente, há disponíveis comercialmente, quatro vacinas conjugadas para Hib (*Quadro II*): PRP-D (conjugação de PRP com toxoide diftérico), HbOC (conjugação do oligossacárido capular com CRM197, uma mutante não tóxica de toxina diftérica), PRP-OMP (conjugação de PRP com um complexo proteico da membrana exterior de *Neisseria meningitidis*) e PRP-T (conjugação de PRP com o toxoide tetânico). Em Portugal só esta comercializada HbOC, mas é provável a comercialização em breve de PRP-T.

Há apenas diferenças mínimas na imunogenicidade das diferentes vacinas conjugadas em crianças entre os 17 e os 19 meses de idade. Essa diferença são mais evidentes em lactentes, mas não se correlacionam necessariamente com diferenças na capacidade de conferir protecção contra doença Hib invasiva. Qualquer das vacinas imuniza primariamente os lactentes, o que pode ser suficiente para conferir protecção mesmo na ausência dum nível *protector* de anticorpos séricos^{116,142}. HbOC, PRP-T e PRP-OMP induzem níveis de anticorpos séricos anti-PRP acima de 0.15ug/ml após uma ou duas doses^{120,143,144}, e a sua eficácia protectora foi confirmada em vários estudos controlados^{123,124,145-147}. A eficácia protectora de PRP-D, após três doses aos 3,4 e 6 meses foi de 87% e após uma quarta dose aos 14 meses, de 100%¹²³, ainda que a resposta de anticorpos fosse inferior a 0.42ug/ml¹⁴⁸, valor muito inferior a 1.0ug/ml, sugerido como preditor de protecção a longo prazo. No EUA, contudo PRP-D só pode ser usada em crianças com 18 meses de idade, ou mais¹⁴⁹.

Mas, se a imunização primária é capaz de proteger contra a doença Hib independentemente do nível de anticorpos circulantes, então um conceito duma *concentração mínima protectora de anticorpos* não é relevante¹⁴².

Pode dizer-se que não há contra-indicações para as vacinas conjugadas para Hib, e apenas em caso de doença febril aguda se poderá adiar a vacinação¹⁴⁰.

Foi documentado um declínio transitório nas concentrações dos anticorpos séricos anti-PRP imediatamente após a administração de qualquer das vacinas para o Hib^{150,151}, provavelmente pela ligação dos anticorpos pre-existentes ao antigénio da vacina, mas não parece que

haja um maior risco de infecção com o Hib imediatamente após a vacinação⁹⁸.

As quatro vacinas são seguras e bem toleradas. Em 15 a 25% há reacções locais consistindo em dor, eritema e induração no local de injeção. Não são raras reacções sistémicas (10 a 15%), febre ligeira e irritabilidade, desaparecendo em poucos dias, e em números idênticos aos injectados com placebo^{98,140,152}. As reacções aumentam com o número de injeções¹⁵²⁻¹⁵⁴, quando administradas simultaneamente com outras vacinas, vacina anti-diftérica, anti-tetânica e anti-pertussis (DTP), vacina inactivada anti-poliomielítica (VIP), vacina oral anti-poliomielítica (VOP) e vacina anti-sarampo, anti-papeira e anti-rubéola (VASPR), não induziram mais reacções do que as que são causadas pelas outras vacinas^{121,153,154}.

No sentido de reduzir ao mínimo o número de visitas para imunização, recomenda-se que a vacina para o Hib seja administrada ao mesmo tempo que as primeiras doses de DTP, ou DTP/VIP, ou DTP e VOP. Para evitar duas injeções separadas seria desejável uma preparação que combinasse numa única injeção, num pequeno volume, a vacina para o Hib com DTP ou DTP/VIP. Isto aumentaria a aceitabilidade da vacina e reduziria os custos^{153,154}.

Foram estudadas várias combinações na mesma seringa, de DTP e vacinas conjugadas para o Hib, que se mostraram em geral satisfatórias, seguras e imunogénicas, com títulos de anticorpos protectores para todos os componentes¹⁵⁴⁻¹⁶⁰. Os títulos de aglutininas anti-pertussis e de anticorpos anti-tetânicos são menores se as vacinas são combinadas na mesma seringa do que se dadas separadamente^{153,154}, sendo, contudo, protectores e com uma resposta anamnética excelente¹⁵⁴. Há trabalhos que referem não haver depressão das respostas de anticorpos¹⁶⁰. Uma razão para fazer as vacinas separadamente é que a administração anterior ou concomitante da proteína transportadora aumenta a imunogenicidade do componente polissacárido, estimulando a memória imunológica^{152,161}.

É provável que as interacções verificadas não reduzam a eficácia protectora de qualquer dos componentes das vacinas, pelo menos a curto prazo. Pode ser que a protecção seja afectada, mas só nos meses que precede a doses de reforço aos 18 meses. Se a redução das respostas de anticorpos não afecta a eficácia protectora, então uma vacina pentavalente seria um verdadeiro avanço¹⁵³.

É de salientar que os componentes D e T de PRP-D e PRP-T não são capazes de induzir anticorpos protectores duradouros contra a difteria e contra o tétano em lactentes, pelo que se não recomendam para, por si sós, imunizarem contra a difteria e contra o tétano^{125,155,158}. PRP-T induz, contudo, uma boa resposta anamnética de anticorpos anti-tetânicos, quando administrada a indivíduos já imunizados contra o tétano^{152,162}.

O limite superior de idade para vacinar contra Hib é de 60 meses porque o Hib raramente causa infecções graves, invasivas, em indivíduos imunologicamente normais, com mais de 5 anos de idade¹⁰¹.

Nenhuma destas vacinas faz parte dos esquemas rotineiros de vacinação dos lactentes, em Portugal. Apenas a vacina da HB é aconselhada aos adolescentes, para além dos grupos de risco. Qualquer das vacinas é comparti-

pada pelo estado, a 40%, pelo que têm sido administradas numa base de voluntariado e a quem tenha recursos económicos para as comprar. Além de ser uma manifesta injustiça social, de modo algum é uma boa acção de saúde pública. Estou certo de que não falta vontade aos responsáveis pela saúde de incluir estas duas vacinas, no esquema rotineiro de vacinação dos lactentes, em Portugal. Faltarão, talvez, recursos financeiros e, de certeza, vontade política.

BIBLIOGRAFIA

- WEST DJ, CALANDRA GB, ELLIS RW: Vaccination of infants and children against hepatitis B. *Pediatr Clin N Am* 1990;37:585-601
- TONG MJ: Hepatitis B vaccination of neonates and children. *Am J Med* 1989;87(Suppl 3A):33-5 S.
- STEVENS CE, BEASLEY RP, TSUI J, LEE WC: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
- BEASLEY RP, HWANG LY, LEE GCY et al: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;1:1099-102.
- WONG VCW, REESINK HW, IP HMH et al: Prevention of HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin: double-blind randomised and placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6
- MCMAHON BJ, ALBETS SR, WAINWRIGHT RB et al: Hepatitis B related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051-4.
- OKADA K, KEMİYAMA I, INOMATA M et al: E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-9.
- STEVENS CE, NEURATH RA, BEASLEY RP, SZMUNESS W: HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979;3:237-41.
- BEASLEY RP, TREPTO C, STEVENS CE, SZMUNESS W: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105:94-8.
- ZANETTI AR, FERRONI P, MAGLINANO EM: Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in Northern Italy. *J Med Virol* 1982;9:139-48.
- WHITTLE H, INSKIP H, BRADLEY AK et al: The pattern of childhood hepatitis B infection in two Gambian villages. *J Infect Dis* 1990;161:1112-5.
- BEASLEY RP, HWANG L, LIN C et al: Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
- BEASLEY RP, HWANG L: Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-90.
- REDEKER AG: Viral hepatitis: clinical aspects. *Am J Med Sci* 1975;270:9-16.
- BEASLEY RP, HWANG L, LINC et al: Incidence of hepatitis B among students at a university in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1983;117:213-22.
- BEASLEY RP: Hepatitis B virus: The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
- KANE MA, ALTER MJ, HEDLER SC et al: Hepatitis B infection in the United States. Recent trends and future strategies for control. *Am J Med* 1989;87 (Suppl 3A):11-3S.
- BEASLEY RP, HWANG L, LINC: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129.
- MCMAHON BJ, ALWARD WLM, HALL DB et al: Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- SHERLOCK S: The natural history of hepatitis B. *Post Grad Med J* 1987;63(Suppl 2):7-11S.
- PAWŁOSISKY JM, DHRUMEUX D: Hepatitis à virus B. Épidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, principes du traitement. *Rev Prat* 1992;42:616-24.
- RAMALHO F, VELOSAJ, CARNEIRO DE MOURA M: Riesgo de infección por contactos familiares con portadores crónicos y asintomáticos de HBsAg. *Gastroenterol Hepatol* 1986;9:492-6.
- PINA DI, CARNICE RT: Prevención de la hepatitis B en pediatría. *Acta Pediatr Esp* 1990;48:169-74.
- SHAPIRO CN: Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis* 1993;12:433-7.
- CARNEIRO DE MOURA M: Vacinação contra a hepatite B. *Acta Med Port* 1990;2:67-8.
- CAMERON HC, DANE SD: Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1974;1:71-3.
- VILLAREGOS MV, VISONA AK, GUTIERREZ D et al: Saliva, urine and feces as transmitters of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974;291:1375-8.
- DARANI M, GERBER M: hepatitis B antigen in vaginal secretions. *Lancet* 1974;2:1008.
- FOSTER O, ADJUKIEWICZ A, RYDER et al: Hepatitis B transmission in West Africa: a role for tropical ulcer? *Lancet* 1984;1:576-7.
- JENISON SA, LEMON SM, BAKER LN et al: Quantitative analysis of hepatitis B virus in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987;156:299-307.
- MAYANS MV, HALL AJ, INSKIP HM et al: Risk factors for transmission of hepatitis B virus to Gambian children. *Lancet* 1990;336:1107-9.
- PRINCE AM, METSELAAR D, KAFUKO GW et al: Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet* 1972;2:247-50.
- JOUBERT JJ, JUPP PG, PROZESKY OW, LOURENS JGH: Infection of wild populations of the tsetse fly, *Ornithodoros moubata* Murray, with hepatitis B virus in the Kavango, Northern Namibia. *S Afr J Sci* 1985;81:167-8.
- HEATHCOTE J, GATEAU PH, SHERLOCK S: Role of hepatitis B antigen carriers in non parenteral transmission of the hepatitis B virus. *Lancet* 1974;2:370-2.
- PERRILHO PR, GELB L, CAMPPBELL C et al: Hepatitis B e antigen, DNA polymerase activity and infection of household contacts with hepatitis B virus. *Gastroenterol* 1979;76:1319-25.
- FRANKS AL, BERG CJ, KANE MA et al: Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. *N Engl J Med* 1989;321:1301-5.
- YEON EK: Hepatitis B virus infection in children. *Vaccine* 1990;8(Suppl):29-30 S.
- HURIE MB, MAST EE, DAVIS JP: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics* 1992;89:269-73.
- SALAZAR DE SOUSA J: Prioridades y controversias en la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en los recién nacidos hijos de madres positivas para el AGsHB. *Acta Pediatr Esp* 1983;41:405-8.
- TADA HL, YANAGIDA M, IISHINA J et al: Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 1982;70:613-9.
- VELOSA J, CARNEIRO DE MOURA M, RAMALHO F: Transmission of hepatitis B virus (HBV) from HBsAg positive mothers to offspring and household contacts. *J Hepatol* 1985;1(Suppl):147 S.
- DERSO A, BOXALL EH, TARLOW MJ, FLEWETT TH: Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. *Br Med J* 1978;1:949-52.
- LEE AKY, IP HMH, WONG VCW: Mechanism of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978;138:688-71.
- SZMUNESS W, STEVENS CE, ZANG EA et al: A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax-B): a final report. *Hepatology* 1981;1:377-85.
- FRANCIS DP, HADLER SC, THOMPSON SE et al: Hepatitis B virus with vaccine: report of the Center for Disease Control multicenter efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982;97:362-6.
- YAP I, GUAN R: Hepatitis B vaccination - the present status. *Singapore Med J* 1990;31:303-5.
- JILG W, LORBEER B, SCHMIDT M et al: Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984;2:1174-5.
- DAVISON M, KRUGMAN S: Immunogenicity of recombinant yeast hepatitis B vaccine. *Lancet* 1985;1:108-9.
- EMINI EA, ELLIS RW, MILLER WJ et al: Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1986;13 (Suppl A):3-9 S.
- MEHEUS A, ALISJAHBANA A, VRANCKX R et al: Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates. *Postgrad Med J* 1987;63:(Suppl 2):139-41 S.

51. CADRANEL S, ZEGHLACHE S, FERNANDEZ S et al: Vaccination of newborns HBsAg positive carrier mothers with a recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987;63(Suppl 2):159-60 S.
52. ANDRE FE, SAFARY A: Summary of clinical findings on Engerix B a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987;63(Suppl 2):169-78 S.
53. MOYES CD, MILNE A: Immunogenicity of a recombinant Yeast-derived hepatitis B vaccine (Engerix B) in children. *NZ Med J* 1988;101:162-4.
54. DAHL-HANSEN E, SIEBK JC, FROLAND SS, DREGÉ M: Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccine from two different producers. *Epidemiol Infect* 1990;104:143-9.
55. GREENBERG DP: Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:438-45.
56. Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988;37:341-6, 351.
57. AREVALO JA, WASHINGTON E: Cost-effectiveness of prenatal screening and immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988;259:365-9.
58. REGO AB, COSTA A, CORREIA C et al. Gravidex e hepatite B. *Rev Port D Infec* 1994;17:233-6.
59. American Academy of Pediatrics: report of the Committee on Infectious Diseases. Ed 21, 1988.
60. Centers for disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990;39:(RR-2):1-26.
61. ALTER MJ, HADLER SC, MARGOLIS HS et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218-22.
62. HALSEY NA: Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:446-9.
63. MARGOLIS HS, ALTER MJ, HADLER SC: Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
64. American Academy of Pediatrics: report of the Committee on Infectious Diseases. Ed 23, 1994.
65. KRAHN M, DETSKY A: Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1993;13:4-20.
66. HOOFNAGLE JH: Toward universal vaccination against hepatitis B virus. *N Engl J Med* 1989;321:1333-4.
67. WANG EE, KING S, GOLDBERG E et al. Hepatitis B and human immunodeficiency virus infection in street youths in Toronto, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:130-3.
68. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40:(RR-13):1-25.
69. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992;89:795-800.
70. XU Z-Y, LIU C-B, FRANCIS DP et al: Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985;76:713-8.
71. GOLDFARB J, BAILEY J, MEDENDORP SV et al: Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:18-22.
72. MOYES CD, MLINE A, WALDON J: Very low dose hepatitis B vaccination in the newborn: anamnestic response to booster at four years. *J Med Virol* 1990;30:216-8.
73. HEDLER CS, FRANCIS DP, MAYNARD JE et al: Long-term immunogenicity and efficacy of HB vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
74. LO KJ, LEE SD, TSAI YT et al: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HbsAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
75. STEVENS CE, TOY PT, TAYLOR PE et al: Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
76. POOVORAWAN Y, SANPAVAT S, PONGPUNLERT W et al: Long-term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-81.
77. Centers for Disease Control. Suboptimal response to HB vaccine given by injection into the buttock. *MMWR* 1985; 34:105
78. GUNN TR, BOSLEY A, WOODFIELD DG: The safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in neonates. *NZ Med J* 1989; 102: 1-3
79. LEE CY, HUANG LM, CHANG MH et al: The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B and antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 299-303
80. PANDA SK, RAMESH R, RAO KVS et al: Comparative evaluation of the immunogenicity of yeast-derived (recombinant) and plasmid-derived hepatitis B vaccine in infants. *J Med Virol* 1991; 35: 297-301
81. SHAW FE, GRAHAM DJ, GUESS HA et al: Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination: experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 337-52
82. MCMAHON BJ, HELMINIAK C, WAINWRIGHT RB et al: Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-6
83. FRIED M, CONENE D, CONZELMANN M, STEINEMAN E: Uveitis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1987; 2: 631-2
84. GOOLSBY PL: Erythema nodosum after recombinant hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1198-9
85. HERROELEN L, DE KEYSER J, EBINGER G: Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338:1174-5
86. HUDSON TJ, NEWKIRK M, GERVAIS F, SHUSTER J: Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 821-2
87. ANDRE FE, PATH FRC: Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3a): 14-20
88. WEST DJ: Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control* 1989; 17: 172-80
89. HUANG LM, LEE CY, HSU CY et al: Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 461-5
90. COURSAGET P, YVONNET B, RELYVELD EH et al: Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. *Infect Immun* 1986; 51: 784-7
91. YVONNET B, COURSAGET P, DEUBEL V et al: Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *J Med Virol* 1986; 19: 307-11
92. BARONE P, MAURO L, LEONARDI S et al: Simultaneous administration of HB recombinant vaccine with diphtheria and tetanus toxoid and oral polio vaccine: a pilot study. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 455-8
93. GIAMMANCO G, LI VOLTI S, MAURO L et al: Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9: 747-50
94. JONAS MM, REDDY RK, DEMEDIRA M, SCHIFF ER: Hepatitis B infection in a large municipal obstetrical population: characterization and prevention of perinatal transmission. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 277-80
95. KAPLAN SL: *Haemophilus influenzae*. In: Oski FA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. Principles and practice of pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott Company 1990: 1086-90
96. MENDELHAM PM, SMITH AL: *Haemophilus influenzae*. In: Heigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1117-40
97. BROOME CV: Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 779-82
98. SHAPIRO ED: New vaccines against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Clin N Am* 1990; 37: 567-83
99. COCHI SL, BROOM CV, HIGHTOWER AW: Immunization of US children with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. *JAMA* 1985; 253: 521-9
100. LICHTMEN J, SHAPIRO ED, PETERSEN L et al: *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine in New Haven, Connecticut. *Pediatrics* 1987; 80: 288-9
101. FRENKEL LD. ROUTINE IMMUNIZATION FOR AMERICAN CHILDREN IN THE 1990S. *PEDIATR CLIN N AM* 1990; 37: 531-48
102. WARD J, COCHI S: *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 300-2

103. SCHNEERSON R, RODRIGUES LP, PARKE JC et al: Immunity to diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b. II. Specificity and some biologic characteristics of natural infection and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharides of *Haemophilus influenzae*, type b. *J Immunol* 1971; 107: 1081-9
104. ANDERSON P: The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1984; 149: 1034-5
105. STULL TL, JACOBS RF, HAAS JE et al: Human serum bactericidal activity against *Haemophilus influenzae* type b. *J Gen Microbiol* 1984; 130: 665-72
106. FEIGIN RD: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin R, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders company, 1992: 401-28
107. ROBBINS JB, SCHNEERSON R, ARGAMAN M et al: *Haemophilus influenzae* type b: disease and immunity in humans. *Ann Intern Med* 1973;78:259-69
108. NORDEN CW, MICHAELS RH, MELISH M: Serologic responses of children with meningitis due to *Haemophilus influenzae*, type b. *J Infect Dis* 1976;134:495-9
109. KAYHTY H, JOUSIMES-SOMER H, PELTOLA H et al: Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b during bacteremic disease. *J Infect Dis* 1981;143:32-41
110. MIMS CA, PLAYFAIR JHL, ROITT IM, WAKELIN D, WILLIAMS R: *Medical microbiology*. 1st ed. London: Mosby-Year Book Europe Limited 1993
111. SIBER GR, SCHUR PH, AISENBERG AC et al: Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med* 1980;303:178-82
112. PELTOLA H, KAYHTY H, VIRTANEN M, MAKELA PH: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984;310:1561-6
113. Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR* 1985;34: 201-5
114. SHAPIRO ED, MURPHY TV, WALD ER, BRADY CA: The protective efficacy of *Haemophilus b* polysaccharide vaccine. *JAMA* 1988;260:1419-22
115. BLACK SB, SHINEFIELD HR, HIATT RA, FIREMAN BH: The Kaiser Permanent Pediatric Vaccine Study Group. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:149-56
116. ESKOLA J, KAYHTY H, TAKALA AK et al: A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990;323:1381-7
117. Kayhty H, Eskola J, Peltola H et al: Immunogenicity in infants of a vaccine composed of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide mixed with DPT or conjugated to diphtheria toxoid. *J Infect Dis* 1987;155:100-6
118. Weinberg GA, Granoff DM: Polysaccharide-protein conjugated vaccines for the prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Pediatr* 1938;113:621-31.
119. ESKOLA J, KAYHTY H, PELTOLA H et al: Antibody levels achieved in infants by course of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Lancet* 1935;1:1184-6
120. EINHORN MS, WEINBERG GA, ANDERSON EL et al: Immunogenicity in infants of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide in a conjugate vaccine with *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein. *Lancet* 1936;2:299-302
121. KAYHTY H, PELTOLA H, ESKOLA J et al: Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* oligosaccharide-protein and polysaccharide-protein conjugate vaccination of children at 4, 6 and 14 months of age. *Pediatrics* 1939;84:995-9.
122. DE FEBRES OC, DECKER MD, ESTOPINAM M et al: Enhanced antibody response in Venezuelan infants immunized with *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:635-9
123. ESKOLA J, TAKALA AK, KAYHTY H et al: Experience in Finland with *Haemophilus influenzae* Type b vaccines. *Vaccine* 1994; (Suppl):14-6 S
124. PELTOLA H, KILPI T, ANTTILA M: Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592-4
125. BLACK SB, SHINEFIELD HR: The Kaiser Permanent Pediatric Vaccine Study Group. Immunization with oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: extended follow-up and impact on *Haemophilus influenzae* disease epidemiology. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:610-3
126. JONSDOTTIR KE, STEINGRIMSSON Ó, ÓLAFSSON Ó: Immunisation of infants in Iceland against *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 1992;340:252-3
127. MICHAELS R, ALI O: A decline in *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Pediatr* 1993;122: 407-9
128. SCHEIFELE D, GOLD R, LAW B et al: Decline of *Haemophilus influenzae* type b invasive infections at five Canadian pediatric centres. *Can Dis Resp* 1993;19:88-91
129. SINGLETON RJ, DAVIDSON NM, DESMET IJ et al: Decline of *Haemophilus influenzae* type b disease in a region of high risk: impact of passive and active immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:362-7
130. KAUPPI M, ESKOLA J, KAYHTY H: Anti-capsular polysaccharide antibody concentrations in saliva after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:286-94
131. TAKALA AK, ESKOLA J, LEINONEN M et al: Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164:982-6
132. MURPHY TV, PASTOR P, MEDLEY F et al: Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993;122:517-23
133. BARBEUR ML, BOOY R, CROOK DWM et al: *Haemophilus influenzae* type b carriage and immunity four years after receiving the *Haemophilus influenzae* oligosaccharide-CRM197 (HbOC) conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:478-84
134. MOHLE-BOETANI JC, AJELLO G, BRENNAN E et al: Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:589-93
135. TAKALA AK, SANTOSHAM M, ALMEIDO-HILL J et al: Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:593-9
136. EDWARDS KM, DEEKER MD, PORAH CR et al: Immunization after invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: serologic response to a conjugate vaccine. *Am J Dis Child* 1939;143:31-3
137. INSEL RA, ANDERSON PW: Response to oligosaccharide-protein conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* b in two patients with IgG2 deficiency unresponsive to capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1986;315:499-503
138. KAYHTY H, PELTOLA H, KARANKO V et al: The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1933;147:1100
139. VADHEIM CM, GRENBERG DP, ERIKSEN E et al: Protection provided by *Haemophilus influenzae* type conjugate vaccines in Los Angeles County: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13: 274-80
140. WILSON MH: Immunization. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Principles and practice of pediatrics*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1990:553-69
141. KALE KL, KING JC JR, FARLEY JJ et al: The immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate (HbOC) vaccine in human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:350-4
142. GRANOFF DM, HOLMES SJ: Comparative immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Vaccine* 1991;9(Suppl):30-4 S
143. ANDERSON P, PICHICHERO ME, INSEL RA: Immunization of 2-month-old infants with protein-coupled oligosaccharides derived from the capsule of *Haemophilus influenzae* type b. *J Pediatr* 1985; 107:346-51
144. CLAESSEON BA, SCHNEERSON R, ROBBINS JB et al: Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. *J Pediatr* 1989;114:97-100
145. SANTOSHAM M, WOLFF M, REID R et al: The efficacy in Navajo infants of conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991;324:1767-72
146. BLACK SB, SHINEFIELD HR, FIREMAN B et al: Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61080 children.

- Pediatr Infect Dis J 1991;10:97-104
147. BCOY R, MOXON ER, MACFARLANE JA et al: Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Oxford region. Lancet 1992;340:847
148. ESKOLA J, PELTOLA H, TAKALA AK et al: Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. N Engl J Med 1987; 317:717-22
149. Immunization Practices Advisory Committee. Update: prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. MMWR 1988;37:13-6
150. MARCHANT CD, BAND E, FROESCHL JE et al: Depression of anticapsular antibody after immunization with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 1989;8:508-11
151. DAUM RS, SOOD SK, OSTERHOLM MT et al: Decline in serum antibody to the capsule of *Haemophilus influenzae* type b in the immediate postimmunization period. J Pediatr 1939;114:742-7
152. CARLSSON R-M, CLAEISSON BA, IWARSON S et al: Antibodies against *Haemophilus influenzae* type b and tetanus in infants after subcutaneous vaccination with PRP-T/diphtheria, or PRP-OMP/ diphtheria-tetanus vaccines. Pediatr Infect Dis J 1994;13:27-33
153. GOLD R, SCHEIFELE D, BARRETO L et al: Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered currently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1994;13:348-55
154. DAGAN R, BOTUJANSKY C, WATEMBERG N et al: Safety and immunogenicity in young infants of *Haemophilus b*-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine. Pediatr Infect Dis J 1994;13:355-61
155. ESKOLA J, KAYHT H, GORDON LK et al: Simultaneous administration of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine with routine diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus vaccination of childhood. Pediatr Infect Dis J 1993;7:480-4
156. WATEMBERG N, DAGAN R, ARBELLI Y et al: Safety and immunogenicity of *Haemophilus* type b-tetanus protein conjugated vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. Pediatr Infect Dis J 1991;10:758-61
157. FERRECCIO C, CLEMNS J, AVENDANO A et al: The clinical and immunologic response of Chilean infants to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1991;10:764-71
158. KOVEL A, WALD ER, GUERRA N et al: Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and *Haemophilus* conjugate vaccines in a combination or at separate injection sites. J Pediatr 1992;120:84-7
159. BARRA A, DAGAN R, PREUD'HOMME JL et al: Characterization of the serum antibody response induced by *Haemophilus influenzae* b tetanus protein-conjugate vaccine in infants receiving a DTP-combined vaccine from two months of age. Vaccine 1993;11:1003-6
160. AVENA DOA, FERRECCIO C, LAGOS R et al: *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serological response to diphtheria, tetanus, or pertussis antigens when co-administered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1993;12:638-43
161. GRANOFF DM, RATHORE FLR, HOLMES SJ et al: Effect of immunity to the carrier protein on antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Vaccine 1993;11(Suppl):46-51 S
162. CLAEISSON BA, TROLFORS B, LAGERGAT T et al: Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18 to 23-month-old children. J Pediatr 1988; 112: 695-702