



Universidade Federal de Santa Catarina - U.F.S.C.  
Centro de Ciências da Saúde - C.C.S.  
Programa de Pós-Graduação - Mestrado em Saúde Pública - P.G.S.P.

**EFETIVIDADE DAS VACINAS ANTI-HEPATITE B (DNA-RECOMBINANTE)  
EM DOADORES DE SANGUE**

Andrea Petry

Orientador: Prof. Dr. Emil Kupek

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública na Área de Concentração – Epidemiologia.

Florianópolis, 2004

*Aos meus pais Valdir e Nanci*  
*Dedico esta conquista*  
*Com muito carinho*

## AGRADECIMENTOS

Ao orientador e mestre Prof. Dr. Emil pelos conhecimentos adquiridos nessa caminhada.

Aos meus irmãos: Daniel, Elisabete, Giane, Karine e Valdir Jr. pelo apoio incondicional e carinho durante minha vida.

As queridas amigas: Maria Claudia O. dos Santos, Franciane Dalla Vecchia e Ana Cristina Marcon pela amizade que ultrapassa distâncias.

Aos colegas e amigos do curso de Mestrado em Saúde Pública Helen, Elke, Evelise, Raquel, Simone, Wagner, Paulo e Boing pelo carinho e companheirismo.

As grandes amigas Eléia de Macedo, Liane Mathias Brum e Patrícia Carsten pelo apoio, incentivo e amizade.

A amiga Leila Posenato Garcia pelas excelentes contribuições no desenvolvimento do projeto e dissertação de mestrado.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, em especial a Prof. Dra. Sandra Caponi e ao Prof. Dr. Marco Aurélio de Anselmo Peres.

Aos colaboradores e Direção do HEMOSC (Hemocentro Regional de Joaçaba e Hemocentro Coordenador de Florianópolis) pela colaboração no desenvolvimento deste estudo.

A sempre lembrada Ires Ferri Coelho.

Aos doadores de sangue, motivo deste trabalho.

*O Laboratório e a Estatística são os olhos da Saúde Pública*  
(Oswaldo Cruz, 1872-1917)

## RESUMO

O objetivo desse estudo foi estimar a efetividade das vacinas anti-hepatite B, produzidas através da tecnologia de DNA-recombinante, em um estudo longitudinal e retrospectivo com 1.012 doadores de sangue do Hemocentro de Joaçaba que completaram o esquema de vacinação (três doses + dose de reforço para os que apresentaram títulos de anticorpos inferiores a 10 UI/l) durante o período de 1998 a 2002. Os resultados mostraram que a taxa de soroconversão foi significativamente menor nos doadores de sangue cujo título de anticorpos foi mensurado após seis meses decorrentes da última dose da vacina, e naqueles com idade superior a 50 anos. A efetividade média da vacina, determinada pelo percentual de doadores com títulos de anti-HBs iguais ou maiores que 10 UI/l, foi de 88,7%. A taxa de soroproteção variou de 80,6% nos doadores com idade igual ou superior a 50 anos e 91,4% nos jovens com idade entre 18 e 30 anos. Mais de 99,5% dos doadores tiveram o título de anti-HBs mensurado no período entre dois e seis meses, após terem completado o esquema de vacinação. O regime de dose de reforço mostrou-se efetivo em reduzir a percentagem de não-respondedores (títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l), aumentando a percentagem de baixos respondedores (10-99 UI/l). Concluiu-se que a efetividade média das vacinas foi significativamente reduzida em doadores de sangue cuja detecção do anti-HBs excedeu o intervalo de seis meses e nos doadores com idade acima de 50 anos. A dose de reforço mostrou-se efetiva nos não-respondedores.

Palavras-chave: hepatite B, vacina, doadores de sangue, efetividade, Brasil.

## ABSTRACT

The objective of this work was to estimate the effectiveness of DNA recombinant anti-HBV vaccines in a retrospective cohort study of 1012 Brazilian blood donors who completed the vaccination schedule (3 doses + booster if antibody titer  $<10$  IU/L) during the period 1998-2002. The results showed that seroconversion rates were significantly lower among the donors whose antibody titer was measured after six months of completing the vaccination and among older donors, particularly for those over 50 years of age. Overall vaccine effectiveness (titer 10 IU/L or more) was 88.74%, ranging from 80.6% in the oldest (50 years or over) to 91.4% among youngest (18-30 years) donors. Over 99.5% of the donors whose titer was measured within 2-6 months interval after completing the vaccination reached anti-HBs concentration of at least 10 IU/L compared to approximately 20% lower figures among those with longer intervals. Booster regimen was effective in reducing the percentage of non-responders (titers  $< 10$  IU/L), mainly by increasing the percentage of low responders (10-99 IU/L). In conclusion, the vaccine effectiveness was significantly reduced in blood donors with anti-HBs testing interval exceeding six months and among older donors. The booster dose was effective in non respondedors.

Key words: Hepatitis B, vaccine, blood donors, effectiveness, Brazil.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Eletromicrofotografia de cultura do vírus HBV, aumentada 252.000 vezes, mostrando partículas virais completas, partículas esféricas e tubulares (CDC, 2003).....	19
Figura 2 - Fluxograma das possíveis conseqüências de uma infecção pelo vírus HBV .....	21
Figura 3 - Evolução clínica da hepatite B na forma aguda .....	25
Figura 4 - Progressão sorológica para hepatite B crônica.....	26
Figura 5 - Distribuição Mundial da Prevalência do HBsAg .....	29
Figura 6 - Taxa de detecção da hepatite B (por 100.000 habitantes) por unidades federadas do Brasil nos anos 1996-2000.....	31
Figura 7 - Aspectos da produção das vacinas anti-HBV DNAr .....	36
Figura 8 - Localização da Hemorrede de Santa Catarina .....	41
Figura 9 – Fluxograma de inclusão dos doadores no estudo .....	48

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tendência temporal da prevalência de Anti-HBc e HBsAg na população de doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba (1999 a 2003).....	34
Gráfico 2 - Efetividade média (taxa de soroproteção) das vacinas anti-HBV (DNAr) administradas aos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba (SC), em 2002.....	52
Gráfico 3 - Tendência temporal do percentual de soroconversão para anti-HBs dos doadores de sangue no período 1998-2002 (IC 95%).....	54
Gráfico 4 - Distribuição da população de doadores de sangue em relação ao tempo decorrido entre a realização do teste e a última dose da vacina.....	55
Gráfico 5 - Percentual de doadores não vacinados que apresentaram soroconversão para os marcadores sorológicos para a hepatite B (1998 a 2002). ....	58
Gráfico 6 - Percentual de soroconversão dos doadores para cada marcador sorológico da hepatite B (1998-2002).....	59



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de marcadores virais para hepatite B em doadores de sangue no ano de 1999.....	32
Tabela 2 - Prevalência de HBsAg e anti-HBc nas oito maiores Unidades Hemoterápicas do estado de Santa Catarina (1999 a 2001).....	33
Tabela 3 - Análise univariada dos níveis de produção do anti-HBs associados ao gênero dos doadores .....	53
Tabela 4 - Análise univariada dos níveis de produção de anti-HBs associados ao tempo decorrido entre a data de administração da vacina e a data de realização do teste .....	53
Tabela 5 - Análise univariada dos níveis de produção do anti-HBs associados à faixa etária dos doadores do estudo.....	56
Tabela 6 - Análise univariada dos níveis de anti-HBs associados a cor da pele dos doadores de sangue .....	56
Tabela 7 - Análise univariada dos níveis de anti-HBs associados à administração de dose de reforço .....	57
Tabela 8 - Regressão logística multivariada para o título de anti-HBs inferior a 10 UI/l .....	57

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Padrões sorológicos da hepatite B.....	24
Quadro 2 - Padrões de endemicidade da infecção pelo vírus da hepatite B .....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E UNIDADES DE MEDIDA

ADVS = Associação dos Doadores Voluntários de Sangue do Meio-Oeste de Santa Catarina

Anti-HBc= Anticorpo contra o antígeno “c” do vírus da hepatite B

Anti-HBs = Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HBe = Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B

CEPON = Centro de Pesquisas Oncológicas Dr. Jorge Daura

DNA = Ácido desoxirribonucléico

DNAr = DNA recombinante

EIA = Enzimaimunoensaio

FAHECE = Fundação de Apoio ao HEMOSC/CEPON

FUNASA = Fundação Nacional de Saúde

GAVI = Aliança Global para Vacinas e Imunização

HBcAg = Antígeno do core do vírus da hepatite B

HBeAg = Antígeno “e” do vírus da hepatite B

HBsAg = Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV = Vírus da hepatite B

HEMOSC = Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina

HCC = Hepatocarcinoma celular

HCV = Vírus da hepatite C

HDV = Vírus da hepatite D

HIV = Vírus da imunodeficiência humana

HTLV = Vírus linfotrópico das células T humanas

IC = Intervalo de confiança

INF = Interferon alfa

IgG = Imunoglobulina G

IgM = Imunoglobulina M

mcg/ml = Microgramas por mililitro

ml = mililitro

MS = Ministério da Saúde

nm = Nanômetros

OMS = Organização Mundial da Saúde

°C = graus Celsius

PNI = Programa Nacional de Imunizações

RIA = Radioimunoensaio

Rpm = Rotações por minuto

SAS = Secretaria de Atenção a Saúde

TGP = Transaminase glutâmico pirúvica

UI/L = Unidades internacionais por litro

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	16
2 HEPATITE B.....	19
2.1 O VÍRUS DA HEPATITE B .....	19
2.2 HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B .....	20
2.3 TRANSMISSÃO DO HBV .....	22
2.4 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE B.....	22
2.5 FORMAS CLÍNICAS DA HEPATITE B.....	24
2.6 TRATAMENTO DA HEPATITE B .....	27
EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B .....	28
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B NO MUNDO.....	29
3.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B NA AMÉRICA LATINA .....	30
3.3 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B NO BRASIL.....	30
3.4 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B EM SANTA CATARINA .....	31
3.5 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE .....	32
4 VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B .....	35
4.1 VACINAS DERIVADAS DE PLASMA HUMANO .....	35
4.2 VACINAS DNA RECOMBINANTES (DNAR) .....	36
4.3 ORIENTAÇÕES SOBRE A ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS DNAR.....	37
4.4 CINÉTICA DA PRODUÇÃO DO ANTI-HBs APÓS A VACINAÇÃO .....	37
4.5 RECOMENDAÇÕES PARA A VACINAÇÃO.....	38
4.6 IMPACTO ECONÔMICO DA VACINAÇÃO ANTI-HBV .....	38
5 OBJETIVOS .....	40
5.1 OBJETIVO GERAL .....	40
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
6 MATERIAL E MÉTODOS .....	41
6.1 ÁREA DE ESTUDO .....	41
6.2 POPULAÇÃO .....	43
6.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	43
6.3 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO .....	44
6.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	45
6.5 INSTRUMENTOS DE MEDIDA E COLETA DE DADOS.....	47
6.6 COLETA DOS DADOS.....	49
6.7 ANÁLISE LABORATORIAL .....	50
6.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	50
7 RESULTADOS .....	52
8 DISCUSSÃO .....	60
9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	66
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	67

REFERÊNCIAS.....	69
ANEXO A - CONTROLE DE REGISTRO DOS DOADORES DE SANGUE VACINADOS .	76
ANEXO B - RESULTADO DE ANTI-HBS EM DOADORES DE SANGUE .....	78
ANEXO C - ARTIGO .....	80

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) constitui-se em um problema mundial de saúde pública (CDC, 2003). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma terça parte da população mundial, aproximadamente dois bilhões de pessoas, foi infectada pelo vírus HBV, sendo que 350 milhões estão cronicamente infectados (WHO, 2001).

Dados oficiais do Ministério da Saúde demonstram que 15% da população brasileira apresentam infecção recente ou passada pelo vírus da hepatite B. Os casos crônicos de hepatite B podem corresponder a até 1% da população (BRASIL, 2002b).

A OMS estimou, para 2003, a ocorrência 600.000 mortes em todo o mundo, decorrentes da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sendo que 93% desses óbitos resultariam das seqüelas da infecção crônica: hepatocarcinoma celular (HCC) e cirrose (CDC, 2003).

Estima-se que 82% dos 530.000 casos anuais de carcinoma hepatocelular estejam associados com os vírus causadores das hepatites, com 316.000 casos relacionados ao vírus da hepatite B (LAI et al., 2003). Dentre os agentes oncogênicos conhecidos para humanos, o HBV ocupa o segundo lugar, logo após o tabaco (WHO, 2001).

Apesar dos avanços ocorridos nos últimos 40 anos, desde a descoberta do vírus até a implantação dos programas de vacinação, a hepatite B continua sendo uma doença infecciosa preocupante para os médicos, para os órgãos de saúde pública, serviços de hemoterapia e pesquisadores (ZUCKERMAN, ZUCKERMAN, 2000).

As vacinas anti-HBV são consideradas pela OMS como o melhor meio de prevenção atualmente existente contra a hepatite B. Além disso, em decorrência das seqüelas oriundas da doença, em alta proporção dos pacientes crônicos, a vacina anti-hepatite B também pode ser considerada a primeira forma de imunização utilizada contra o hepatocarcinoma celular (HCC). Trata-se, portanto da primeira vacina anti-câncer produzida pelo homem (WHO, 1996).

A vacina anti-HBV também pode produzir efeitos terapêuticos, quando administrada a pacientes portadores de hepatite B crônica, fazendo com que ocorra a eliminação do vírus (SENTURK et al, 2002; KOFF, 2003). A imunização anti-HBV

indiretamente protege o indivíduo da infecção pelo vírus HDV (vírus da hepatite D), devido ao fato deste ser um vírus incompleto que necessita do vírus da hepatite B para se desenvolver (KOFF, 2003).

No âmbito da saúde pública, as vacinas enquadram-se no nível de proteção primária e específica (PEREIRA, 2000; FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 2003).

As vacinas conferem imunidade ativa. Alguns tipos de vacinas como a anti-HBV atuam através da estimulação de anticorpos humorais (anti-HBs) para um antígeno específico, nesse caso o HBsAg. Fornecem ao indivíduo vacinado algum nível de imunidade individual para a doença específica (PEREIRA, 2000).

Para que uma vacina seja considerada efetiva, ela deve apresentar as seguintes características (JANEWAY; TRAVERS, 1997):

- a) Segurança: a vacina não deve, ela própria causar doença ou morte.
- b) Proteção: a vacina deve proteger contra a doença decorrente da exposição ao agente patogênico.
- c) Fornecer imunidade duradoura: a proteção contra a exposição deve durar anos.

Além disso devem outras questões são consideradas: baixo custo por dose, estabilidade biológica, fácil administração, poucos efeitos colaterais.

Segundo Pereira (2000), a maneira padrão de medir a eficácia de uma nova vacina pode ser realizando um ensaio de campo randomizado. Nesse tipo de ensaio, as pessoas suscetíveis são alocadas em dois grupos, nos quais são administrados as vacinas ou o placebo, geralmente na estação do ano de alto risco. Os indivíduos vacinados e os não vacinados são acompanhados ao longo da estação de alto risco para determinar o coeficiente de ataque, calculado da mesma forma que a incidência.

Estudos de coorte retrospectivos também são métodos de estudo para determinar a eficácia de uma vacina. Trata-se de opção que necessita de menores recursos e de tempo para a sua realização (PEREIRA, 2000).

John M. Last conceituou, na obra *A Dictionary of Epidemiology* (publicada em 1988), efetividade como “o grau em que uma determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um resultado benéfico, quando empregado no *mundo real* em uma população definida; é o resultado verdadeiramente observado nas condições habituais de uso” (apud PEREIRA, 2000). Já a eficácia pode ser determinada pela resposta imune à



vacina, quando esta é administrada condições controladas (ensaios clínicos), nas quais o pesquisador é quem faz a intervenção (PEREIRA, 2000).

A efetividade refere-se ao resultado de uma intervenção aplicada sob as condições habituais da prática médica, que incluem as imperfeições de implementação que caracterizam o mundo cotidiano (MEDRONHO et al, 2003).

Além disso, sendo a avaliação da efetividade considerada como um dos elementos fundamentais para a avaliação da qualidade, enfatizando o aspecto da avaliação do resultado de um serviço ou determinada assistência nas condições da prática diária (MEDRONHO, et al, 2003), foi possível verificar a qualidade das vacinas anti-hepatite B distribuídas pelo PNI e administradas a população em estudo.

O objetivo da escolha do estudo de efetividade da vacina anti-HBV baseou-se na possibilidade de mensurar a resposta vacinal de indivíduos provavelmente saudáveis em situações não controladas ou seja, na “vida real”, comparando os resultados obtidos com aqueles dos estudos controlados.

A escolha da população, constituída por doadores de sangue aptos, baseou-se em características desse grupo: a cada doação esses indivíduos são submetidos a testes sorológicos para a pesquisa de marcadores sorológicos para a hepatite B e outras doenças infecciosas e porque na triagem clínica são investigadas a pré-existência de doenças e a utilização de medicamentos, (BRASIL, 1993). Os doadores aptos constituíram, portanto, uma população formada por indivíduos provavelmente saudáveis.

Buscou-se na literatura científica, outros estudos de efetividade de vacinas anti-HBV em doadores de sangue. Através de pesquisa bibliográfica efetuada na base de dados *Medline*, utilizando-se as palavras-chave: “*hepatitis B vaccine*” and “*blood donors*” and “*effectiveness*” and “*Brazil*”, no período compreendido entre 1996 a outubro de 2004 não foi encontrado nenhum estudo brasileiro no qual a efetividade da vacina DNA recombinante foi mensurada em uma população de doadores de sangue.

## 2 HEPATITE B

### 2.1 O vírus da hepatite B

O agente etiológico da hepatite B, conhecido como vírus da hepatite B (HBV), foi descoberto em 1965 (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965). Pertence à família *Hepadnaviridae*, apresentando como característica o tropismo pelas células hepáticas (GANEN, PRINCE, 2004).

Quando partículas virais intactas foram observadas em microscopia eletrônica (também conhecidas como partículas de Dane) estas se apresentaram como esferas com 40 a 42 nanômetros de diâmetro (DANE et al, 1970). As partículas completas são compostas por uma camada protéica externa ou superficial (regiões pré-S1 e pré-S2 e antígeno de superfície - HBsAg) e pelo nucleocapsídeo (core), formado pelo ácido desoxirribonucléico viral (DNA cadeia dupla e cadeia simples e a enzima DNA polimerase) (GROB, 1998).

Duas frações antigênicas protéicas oriundas da parte central do vírus foram denominadas HBeAg (antígeno “e” do vírus HBV), e HBcAg (antígeno “c” do HBV), como observado na Fig.1. A cada um dos antígenos virais corresponde a produção de um anticorpo respectivo no hospedeiro: HBsAg e anti-HBs (anticorpo contra o antígeno “s” do vírus HBV); HBcAg e anti-HBc (anticorpo contra o antígeno “c” do vírus HBV); HBeAg e anti-HBe (antígeno “e” do vírus HBV) (GROB, 1998; GANEN , PRINCE, 2004).

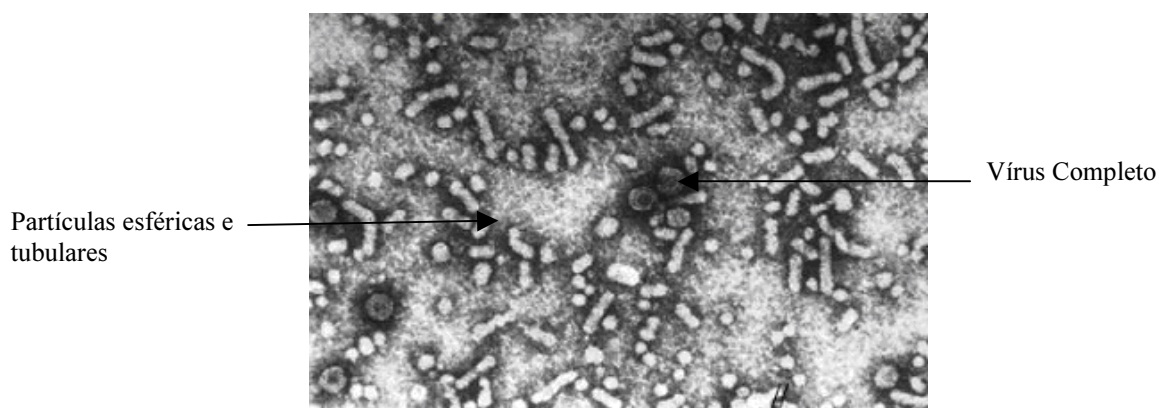


Figura 1 - Eletromicrofotografia de cultura do vírus HBV, aumentada 252.000 vezes, mostrando partículas virais completas, partículas esféricas e tubulares (CDC, 2003)

Existem variações no material genético responsável pela codificação do antígeno HBs e que geram a produção de quatro subtipos. Denominam-se *adw*, *ayw*, *adr* e *ayr*, onde *a*, *d*, *w*, *y* e *r* se referem aos determinantes antigênicos da superfície do HBsAg (KAO, CHEN, 2002; GANEN, PRINCE, 2004).

Sete diferentes genótipos do HBV (A-G) apresentam-se definidos devido à ocorrência de variações na seqüência do DNA viral, que apresentam distribuições geográficas distintas. Na América do Sul predomina o genótipo F, e os subtipos *adw* e *ayw* (KAO, CHEN, 2002).

Quando o indivíduo se infecta com o HBV, este invade os hepatócitos, onde se replica. Os nucleocapsídeos são produzidos no citoplasma destas células hepáticas. As partículas completas são produzidas nas membranas intracelulares. Os hepatócitos secretam as partículas de Dane, as quais são liberadas na circulação. As partículas podem, dessa forma infectar outras células ou serem transmitidas ao novo hospedeiro através do sangue ou outros fluidos biológicos (GROB, 1998; KAO, CHEN, 2002).

Durante a infecção pelo vírus da hepatite B nos hepatócitos, são produzidas grandes quantidades de antígeno de superfície. No entanto, somente uma pequena quantidade de HBsAg combina-se com os nucleocapsídeos para formar partículas virais completas. A maior parte do HBsAg parece ser liberada na corrente sangüínea como pequenas partículas esféricas ou filamentosas (Fig.1). Essas partículas não são infecciosas (GROB, 1998; JUSZCZYK, 2000).

O vírus da hepatite B apresenta-se 100 vezes mais infeccioso do que o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estima-se que 0,00004 ml de sangue infectado pelo HBV, seria o suficiente para transmitir a infecção a um indivíduo suscetível (KOZIOL, HENDERSON, 1993).

## **2.2 História natural da hepatite B**

Clinicamente a infecção pelo HBV pode variar da forma subclínica até a hepatite fulminante durante a fase aguda, até o estado de portador crônico com diversos graus de gravidade (FATTOVICH, 2003).

O maior determinante do curso clínico da hepatite B parece ser a idade em que ocorre a infecção: em recém-nascidos e crianças a doença em geral, é assintomática, mas pode vir a se tornar crônica em 90% dos casos (GROB, 1998; BLUM, MARCELLIN, 2003). Na Fig. 2 estão demonstradas de forma esquemática as possíveis conseqüências da infecção pelo HBV.

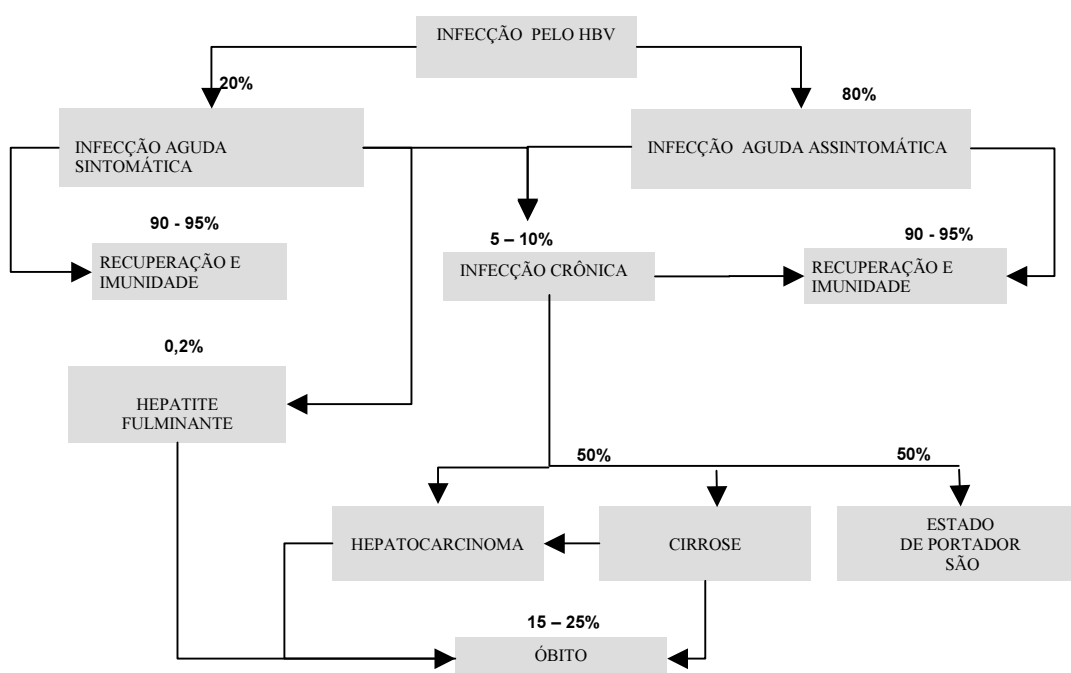


Figura 2 - Fluxograma das possíveis conseqüências de uma infecção pelo vírus HBV<sup>1</sup>

A hepatite B apresenta-se assintomática em aproximadamente 80% dos indivíduos infectados. A hepatite fulminante, complicação da hepatite aguda, ocorre em 0,2% dos infectados, resultando em óbito (SHAPIRO, 1993).

<sup>1</sup> Fonte: SHAPIRO CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5): 433-437.

### 2.3 Transmissão do HBV

Como ocorre com outros agentes infecciosos, a infecção pelo HBV depende de três fatores: a existência de uma fonte de infecção, de uma rota de transmissão definida e de um hospedeiro suscetível (KAO, CHEN, 2002).

As principais vias de infecção do HBV são: transmissão perinatal, relações sexuais, transfusão de sangue, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos ou tecidos, lesões de pele, exposição percutânea (tatuagem, *piercing*, acupuntura) (KIFFER et al, 2003). Também são relatadas como fatores de risco para a infecção pelo HBV os procedimentos odontológicos e cirúrgicos, hospitalização, compartilhamento de lâminas de barbear em barbearias, e contato intrafamiliar com portadores do vírus (SAGLIOCCA et al, 1997). Outras formas de contágio são decorrentes de acidentes de trabalho envolvendo material biológico contaminado com o vírus da hepatite B, como os acidentes com agulhas e outros materiais perfurocortantes, comuns em profissionais da área da saúde (CARMO, 1996).

### 2.4 Diagnóstico da hepatite B

O diagnóstico específico da hepatite B é realizado através de técnicas de imunodiagnóstico, sendo possível identificar no soro dos pacientes os antígenos (HBsAg e HBeAg), e os anticorpos (anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe). Pode também ser realizada a pesquisa quantitativa e qualitativa do DNA viral com o uso de técnicas de biologia molecular, principalmente nos casos de suspeita de infecção crônica (KAO e CHEN, 2002; GONÇALES JR, 2003).

O HBcAg não está circulante no sangue dos pacientes, fica assim restrito aos hepatócitos. Sua detecção ocorre com o auxílio de técnicas de imunohistoquímica no tecido hepático, após realização de biópsia (GONÇALES JR, 2003).

Segundo Kao e Chen (2002), os marcadores sorológicos da hepatite B podem ser caracterizados da seguinte forma:

- a. HBsAg: corresponde a um dos primeiros indicadores de infecção pelo HBV, precedendo a sintomatologia clínica. Aparece depois da exposição ao vírus e persiste durante quatro a 24 semanas. O HBsAg está presente nos portadores crônicos da hepatite B. As variantes de vírus mutantes podem não produzir o antígeno de superfície S.

- b. Anti-HBs: anticorpo produzido em resposta ao HBsAg. Geralmente detectável duas a seis semanas depois que o HBsAg desaparece. Sua presença indica recuperação clínica e está associada com imunidade frente ao HBV (CDC, 2003). Detecta-se o anti-HBs somente durante a fase de convalescença após o desaparecimento do HBsAg em pacientes que não progridem para a infecção crônica. É o marcador que presente isoladamente, indica imunidade vacinal.
- c. HBcAg: antígeno associado com o nucleocapsídeo do vírus e não pode ser detectado no sangue durante a hepatite aguda ou crônica. Está presente somente no tecido hepático.
- d. Anti-HBc: anticorpo produzido em resposta ao HBcAg. Caracteriza-se por ser o primeiro anticorpo a aparecer depois da infecção. Pode ser detectável quando aparece a enfermidade clínica na fase aguda (anti-HBc IgM). Está presente no sangue de indivíduos com hepatite B crônica e aguda e naqueles que estão recuperados da infecção (anti-HBc IgG). Não neutraliza o vírus.
- e. HBeAg: antígeno que aparece posteriormente ao HBsAg e geralmente persiste por 36 semanas. Indica replicação viral ativa no fígado. Níveis séricos moderados a elevados indicam que o indivíduo possa ser altamente contagioso. Pacientes com doença persistente (crônica) podem ter níveis de HBeAg detectáveis por anos.
- f. Anti-HBe: anticorpo produzido em resposta ao HBeAg e representa uma diminuição na infectividade do indivíduo. Geralmente persiste durante um ano ou mais depois da infecção aguda e durante anos nos portadores da infecção crônica.
- g. DNA viral: presente nos indivíduos com hepatite B nas formas agudas e crônicas. Importante na identificação de portadores de vírus mutantes (região pré-core). Sua quantificação pode ser realizada nos pacientes em tratamento contra a hepatite B, sendo reconhecido como importante marcador da replicação viral (PAWLOTSKY, 2003).

A detecção de diferentes antígenos e anticorpos torna o diagnóstico da hepatite B bastante complexo, como pode ser visto no Quadro 1, onde estão demonstrados os diferentes padrões sorológicos da hepatite B.

**Quadro 1 - Padrões sorológicos da hepatite B<sup>2</sup>**

<b>Interpretação</b>	<b>HBsAg</b>	<b>HBeAg</b>	<b>DNA-HBV</b>	<b>Anti-HBc IgM</b>	<b>Anti-HBc Total</b>	<b>Anti-HBe</b>	<b>Anti-HBs</b>
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+) (+) (+)	(+) (-) (-)	(+) (+) (+)	(+)/(-) (+)/(-) (+)/(-)	(+) (+) (+)	(-) (+) (-)	(-) (-) (-)
Início da fase de convalescença ou infecção recente	(-)	(-)	(+)/(-)	(+)/(-)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)/(-)
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

## 2.5 Formas Clínicas da Hepatite B

### 2.5.1 Infecção Aguda

O período de incubação da hepatite B em média é de 4 semanas (variando até 180 dias), sendo que os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica (JUSZCZYK, 2000).

A hepatite B, na sua forma sintomática, apresenta-se com os seguintes sintomas: icterícia, colúria, acolia, fadiga, náusea, febre baixa (inferior a 38°C), desconforto, vômitos e dor abdominal. Esses sintomas podem ter duração de algumas semanas a um ano (GONÇALES JR, 2003).

A Fig. 3 demonstra a cinética da produção dos marcadores virais, nos indivíduos com a infecção primária típica pelo HBV.

<sup>2</sup> Fonte: Adaptado de Hepatites Virais – o Brasil está atento (BRASIL, 2002b, p.8).

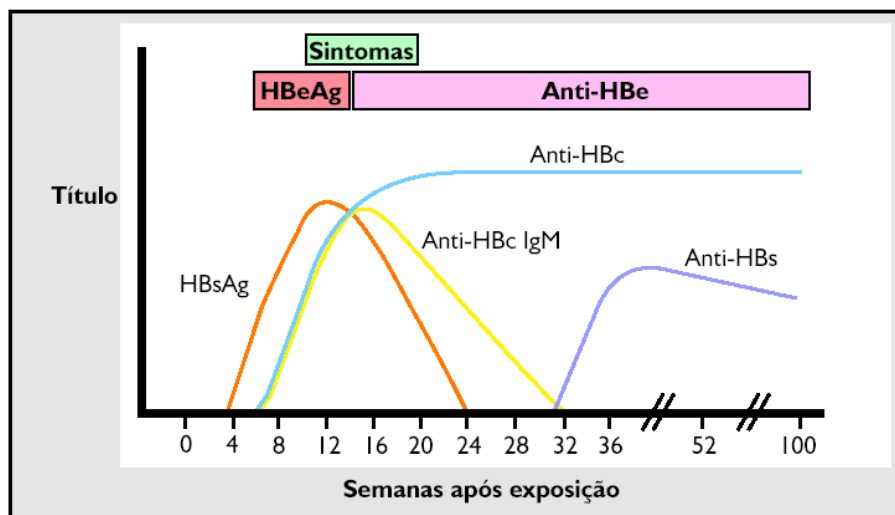


Figura 3 - Evolução clínica da hepatite B na forma aguda<sup>3</sup>

Em 4 semanas após o início da infecção os títulos de HBsAg começam a serem detectados no soro, tendendo a desaparecer 24 semanas após o contato com o vírus HBV. Os títulos de anti-HBc (IgG) surgem, em média, na sétima semana e são detectados por toda a vida, sendo que os títulos de anti-HBs começam a serem detectados a partir da 32ª semana (CDC, 2003).

Na fase sintomática (cerca de 20% dos casos totais de infecção pelo HBV), geralmente são detectáveis o HBsAg e os anticorpos anti-HBc das classes IgM e IgG (CDC, 2003).

Admite-se que a infecção aguda pelo HBV evolua para cura em 90 a 95% dos casos (JUSZCZYK, 2000), com a permanência de anticorpos anti-HBc por toda a vida. Já o anticorpo anti-HBs sofre declínio com o passar dos anos, podendo desaparecer em casos de infecção passada há anos (CDC, 2003).

### 2.5.2 Infecção crônica

Os pacientes com hepatite B crônica são aqueles nos quais, o antígeno de superfície (HBsAg) pode ser detectado no soro por mais de seis meses. Nesses pacientes, HBsAg e anti-HBc são detectáveis geralmente por toda a vida. O HBeAg pode ou não estar

<sup>3</sup> Fonte: ANVISA, Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, 2004, p.39.



presente nesses pacientes (JUSZCZYK, 2000; FATTOVICH, 2003; CDC, 2003). A presença de HBeAg no soro do paciente com hepatite B crônica está associada a uma alta replicação viral, com conseqüente alta transmissibilidade do HBV (JUSZCZYK, 2000).

Entre 5% e 10% dos adultos infectados pelo HBV desenvolvem infecção crônica, sendo que as graves seqüelas associadas com o vírus ocorrem nessas pessoas (CDC, 2003). A cirrose e o hepatocarcinoma celular (HCC) relacionados ao HBV acometem geralmente indivíduos entre 35 e 65 anos de idade, quando estão na sua fase de produtividade máxima e apresentam responsabilidades familiares (WHO, 2000). O HCC constitui-se na quinta maior causa de mortalidade por câncer no mundo (BRUIX; LLOVET, 2003).

Cerca de metade dos portadores do HBV não apresentam doença hepática (portadores sãos), mas a outra metade mostra sinais de atividade inflamatória no fígado, com intensidade variada, por anos, podendo desenvolver cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular nas fases mais tardias da enfermidade (JUSZCZYK, 2000).

Na Fig. 4 verifica-se a cinética dos marcadores sorológicos dos indivíduos cuja infecção típica pelo vírus HBV se torna crônica. Percebe-se nesses pacientes a ausência da produção de anti-HBs, que são considerados os anticorpos neutralizantes do vírus HBV (CDC, 2003).

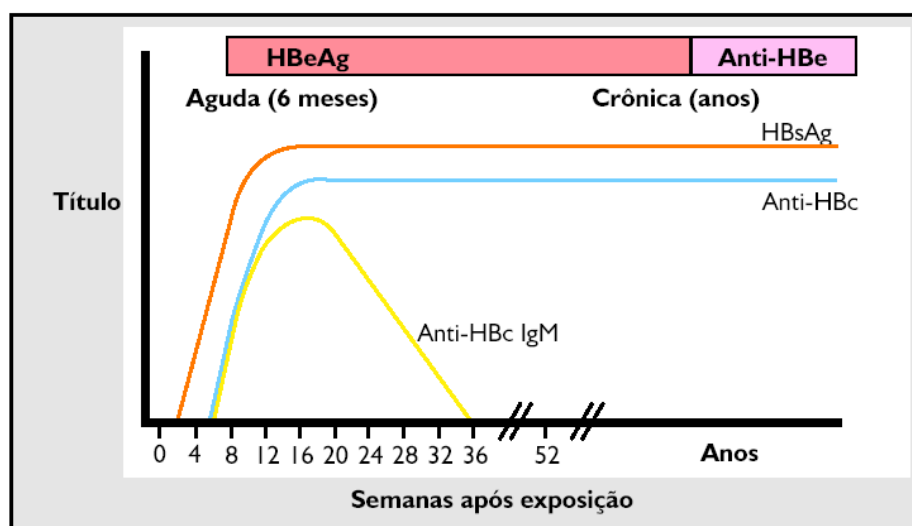


Figura 4 - Progressão sorológica para hepatite B crônica<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Fonte: ANVISA, Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, 2004, p39.

## 2.6 Tratamento da hepatite B

O objetivo do tratamento é de tentar diminuir a progressão do dano hepático através da supressão da replicação viral. Portanto, são os pacientes com replicação viral ativa os que mais necessitam serem tratados (FERREIRA, 2000).

Nenhuma forma de tratamento específico é indicada nas formas agudas sintomáticas da hepatite B. Entre dois a três em cada 1000 indivíduos infectados desenvolvem hepatite fulminante a subfulminante - formas com elevada mortalidade (acima de 80%). Esses pacientes necessitam serem tratados em unidades de terapia intensiva, devido às múltiplas complicações decorrentes da insuficiência hepática aguda (FERREIRA, 2000).

Não existe tratamento efetivo para os portadores crônicos da hepatite B. Drogas farmacologicamente ativas têm sido avaliadas no tratamento dessa virose e a eficácia de cada uma delas tem sido pesquisada em ensaios clínicos. Drogas terapêuticas como interferon alfa (INF ) e lamivudina, têm sua indicação para alguns pacientes, mas o sucesso do tratamento farmacológico nem sempre ocorre (FERREIRA, 2000; WHO, 2000).

Na Conferência Internacional do Consenso sobre Hepatite B, ocorrida em setembro de 2002 na Suíça foram definidas as estratégias de tratamento para os portadores da infecção (EASL JURY, 2002). A Secretaria de Assistência a Saúde (SAS), vinculada ao MS (Ministério da Saúde) regulamentou, através da Portaria 860/2002, o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas” objetivando o tratamento da hepatite B crônica no âmbito da assistência do Sistema Único de Saúde brasileiro (BRASIL, 2002c).

Infelizmente, alguns pacientes infectados poderão evoluir com ou sem tratamento para a cirrose hepática e HCC. Os pacientes cirróticos descompensados, possuem poucas chances de resposta a qualquer terapia viral e devem ser encaminhados para o transplante hepático, o qual apresenta taxas de sucesso variáveis (WHO, 2000).

Nos pacientes que desenvolveram hepatocarcinoma, os procedimentos cirúrgicos e quimioterapia podem prolongar a vida por alguns anos, porém geralmente sobrevivem poucos meses após o diagnóstico (WHO, 2000).

## EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

A endemicidade da infecção pelo HBV apresenta três padrões definidos: alta, intermediária e baixa, como demonstrado no Quadro 2.

**Quadro 2 - Padrões de endemicidade da infecção pelo vírus da hepatite B<sup>5</sup>**

Endemicidade	Principais vias de transmissão	Prevalência de infecção crônica	Percentual da população global
Alta	Perinatal, domiciliar, nosocomial	8%	45%
Intermediária	Domiciliar, sexual, ocupacional, uso de drogas ilícitas injetáveis, nosocomial.	2-7%	43%
Baixa	Sexual, uso de drogas ilícitas injetáveis, ocupacional.	< 2%	12%

As áreas com alta endemicidade são aquelas nas quais mais de 8% da população é reagente para o antígeno HBsAg. Nessas áreas 70% a 90% da população tem evidências sorológicas de infecção prévia pelo HBV. Quando a infecção ocorre no período perinatal ou início da infância, ocorrem elevadas taxas de portadores crônicos nessas populações (ALTER, 2003).

Ainda segundo Alter (2003), nas áreas com intermediária endemicidade, a prevalência de positividade para o HBsAg varia de 2% a 7%, sendo que evidências sorológicas de infecção passada ocorrem entre 10% a 60% da população. As áreas com baixa endemicidade compreendem aquelas em que menos de 2% da população apresenta-se reagente para HBsAg.

<sup>5</sup> Fonte: Adaptado de ALTER, MJ. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B. **Semin. Liver Disease**, vol.23, n.01, 2003.

### 3.1 Epidemiologia da Hepatite B no Mundo

As áreas com alta endemicidade compreendem o continente africano, e parte do continente asiático. Nos países do norte e oeste da Europa, na América do Norte e Austrália, a infecção pelo HBV ocorre raramente, sendo consideradas áreas de baixa endemicidade (LAVANCHY, 2004). As demais áreas, apresentam o padrão de intermediária endemicidade, como observado na fig.5.

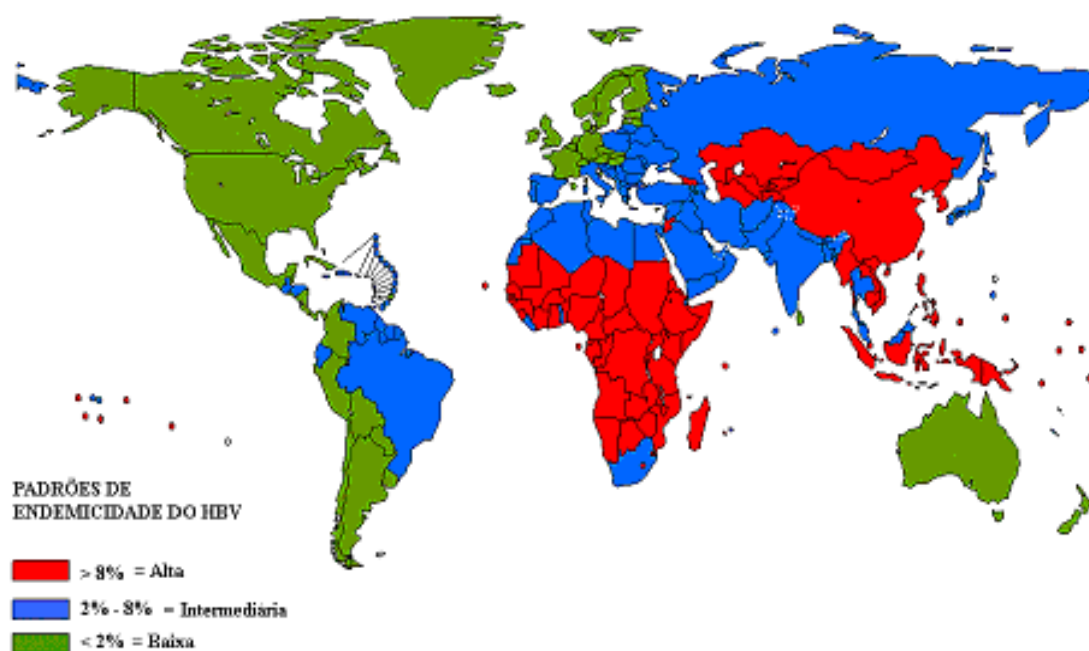


Figura 5 - Distribuição Mundial da Prevalência do HBsAg<sup>6</sup>

<sup>6</sup> Fonte: Organização Mundial da Saúde, (WHO, 2004).

### 3.2 Epidemiologia da Hepatite B na América Latina

Na América Latina estima-se que existam aproximadamente seis milhões de infectados pelo vírus da hepatite B, sendo que ocorrem cerca de 400.000 novos casos de portadores crônicos a cada ano (TANAKA, 2000).

A maioria dos países latino-americanos apresenta baixa endemicidade. Nestes países incluem-se Bahamas, Barbados, Cuba, Granada, Jamaica, Trinidad e Tobago. Na área do Caribe: Costa Rica, El Salvador; na América Central: Nicarágua, Panamá, México (na América do Norte), e na América do Sul: Argentina, Bolívia, Equador, Chile, Paraguai, Uruguai. As áreas com intermediária prevalência são Haiti, República Dominicana, Guatemala, Honduras, Colômbia, Suriname e Venezuela (WHO, 2004).

A taxa de soroprevalência para anti-HBc observada em um estudo publicado por Tanaka (2000), na República Dominicana correspondeu a 21,4%, no México (1,4%) e na Argentina (0,6%).

### 3.3 Epidemiologia da Hepatite B no Brasil

No Brasil, em decorrência das diferenças regionais, existem os três padrões de endemicidade para a hepatite B, de acordo com estimativas de prevalência de portadores assintomáticos do antígeno de superfície viral (HBsAg). O primeiro padrão, de alta endemicidade, presente na região amazônica, no Espírito Santo, e oeste de Santa Catarina; o segundo padrão, de média endemicidade, nas regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil; e o terceiro padrão, de baixa endemicidade, nas demais unidades federadas das regiões Sul e Sudeste (FUNASA, 2002).

Segundo informações oficiais divulgadas pela Fundação Nacional da Saúde (FUNASA) em 2002, dentre os estados brasileiros, Santa Catarina apresenta a maior taxa de detecção<sup>7</sup> da hepatite B, correspondendo a 117 casos por 100.000 habitantes, seguido pelo Distrito Federal, com 92,8 casos por 100.000 habitantes, pelo Paraná com 63,8 casos por

---

<sup>7</sup> A taxa de detecção é a medida de ocorrência de doenças utilizada para a hepatite B, que é equivalente à incidência que foi realmente detectada já que, muitos casos não são percebidos por serem oligossintomáticos ou assintomáticos (FUNASA, 2002).

100.000 habitantes e posteriormente pelo estado de Roraima com 56,8 casos por 100.000 habitantes (Fig.5).

No Brasil, a taxa de mortalidade pela hepatite B corresponde a 0,6 por 100.000 habitantes (CHAVEZ, CAMPANA, HASS, 2003).

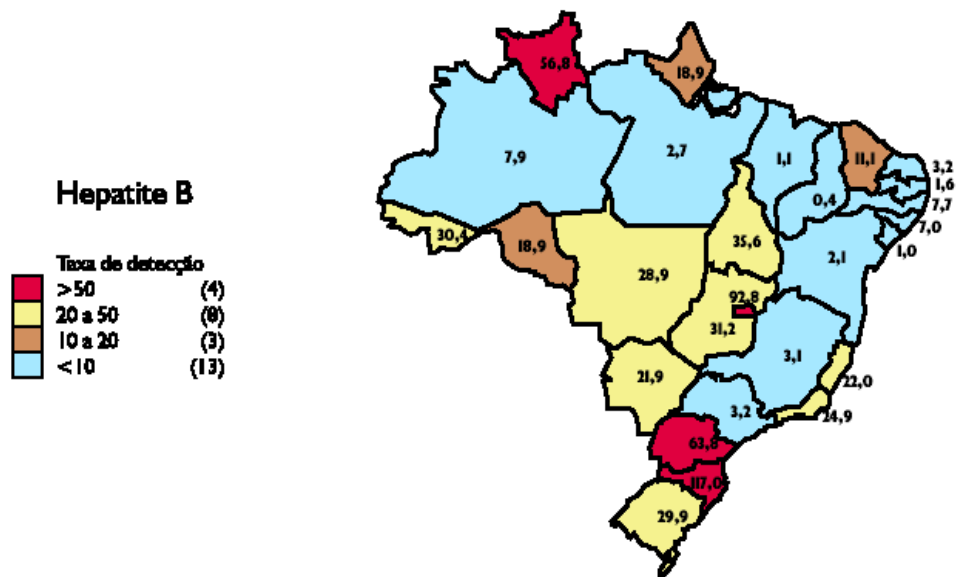


Figura 6 - Taxa de detecção da hepatite B (por 100.000 habitantes) por unidades federadas do Brasil nos anos 1996-2000<sup>8</sup>

### 3.4 Epidemiologia da Hepatite B em Santa Catarina

Dados publicados por Chavez, Campana e Hass (2003), indicam que a Região Sul, dentre as regiões brasileiras, apresenta o maior número de casos confirmados de hepatite B entre 1997 e 1999, no Brasil.

Em Santa Catarina houve o predomínio da hepatite B, em relação às outras hepatites virais no período de 1997 a 2001. O sexo mais atingido foi o masculino, e a maior incidência foi observada na faixa etária dos 20 aos 49 anos no estado catarinense e na acima dos 30 anos para o Brasil (CHAVEZ, CAMPANA, HASS, 2003).

A incidência no estado de Santa Catarina, calculada no ano de 2001 correspondeu a 11,99 casos por 100.000 habitantes, (CHAVEZ, CAMPANA, HASS, 2003).

<sup>8</sup> Fonte: FUNASA. Situação do Controle e da Prevenção das Doenças Transmissíveis no Brasil. MS, Brasília, set. p.34,2002.

### 3.5 Epidemiologia da Hepatite B em Doadores de Sangue

As fontes de dados mais utilizadas nas estimativas da prevalência para a hepatite B na população são os resultados sorológicos dos doadores de sangue, das Unidades Hemoterápicas. Isso porque as amostras são testadas a cada doação contra o HBsAg e anti-HBc total (WENDEL, 2003).

Wendel (2003), publicou dados referentes à prevalência de HBsAg e anti-HBc em doadores de sangue no território brasileiro com base a dados do MS de 1999 (Tabela 1).

**Tabela 1 - Prevalência de marcadores virais para hepatite B em doadores de sangue no ano de 1999<sup>9</sup>**

Estado	N	HBsAg (%)	Anti-HBc (%)
Acre	5.410	1,15	28,0
Amapá	10.182	0,05	4,18
Amazonas	39.260	1,14	12,79
Pará	43.292	0,31	4,13
Rondônia	14.911	1,97	25,59
Roraima	4.763	2,73	16,15
Tocantins	16.257	1,09	6,53
Alagoas	35.661	1,74	9,82
Bahia	56.170	0,66	6,23
Ceará	62.393	1,28	5,10
Maranhão	27.935	1,33	9,90
Paraíba	12.892	0,92	5,72
Pernambuco	106.577	1,61	6,18
Piauí	28.627	0,36	3,81
Rio Grande do Norte	26.771	0,28	2,97
Sergipe	16.631	0,60	6,12
Espírito Santo	12.909	0,64	9,57
Minas Gerais	243.715	0,28	3,87

<sup>9</sup> Fonte: WENDEL, S. **Epidemiologia – Prevalência em Bancos de Sangue**. In: FOCACCIA, R. Tratado de Hepatites Virais. São Paulo. Atheneu, 2003. p.39.

Continua...			
Rio de Janeiro	192.188	0,39	5,44
São Paulo	462.794	0,32	3,33
Paraná	103.289	0,94	9,63
Rio Grande do Sul	31.556	0,55	6,88
Santa Catarina	72.806	1,01	10,20
Goiás	27.680	0,65	6,20
Mato Grosso do Sul	27.474	0,33	4,36
Mato Grosso	12.894	1,04	10,62
Distrito Federal	52.883	0,27	3,95

Dados referentes à prevalência de marcadores virais para a hepatite B (HBsAg e anti-HBc total), nos doadores do estado de Santa Catarina foram publicados por Rosini et al (2003), e estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2 - Prevalência de HBsAg e anti-HBc nas oito maiores Unidades Hemoterápicas do estado de Santa Catarina (1999 a 2001)<sup>10</sup>.**

Ano Localização	1999		2000		2001	
	HBsAg %	Anti-HBc %	HBsAg %	Anti-HBc %	HBsAg %	Anti-HBc %
Florianópolis	0,71	5,30	1,15	4,52	0,58	3,53
Lages	0,26	2,37	0,27	1,80	0,37	2,12
Joaçaba	0,80	9,16	0,53	6,28	0,48	4,36
Chapecó	3,20	29,04	1,63	18,09	1,54	12,72
Criciúma	0,50	6,52	0,29	3,83	0,31	2,95
Joinville	0,58	7,17	0,45	6,81	0,53	4,23
Tubarão	1,12	5,54	0,24	2,73	0,78	3,92
Blumenau	0,67	4,12	0,79	9,33	0,85	9,25
Jaraguá do Sul	0,91	11,10	0,73	9,97	0,69	8,10
<b>Total</b>	<b>0,98</b>	<b>8,83</b>	<b>0,84</b>	<b>7,09</b>	<b>0,64</b>	<b>5,35</b>

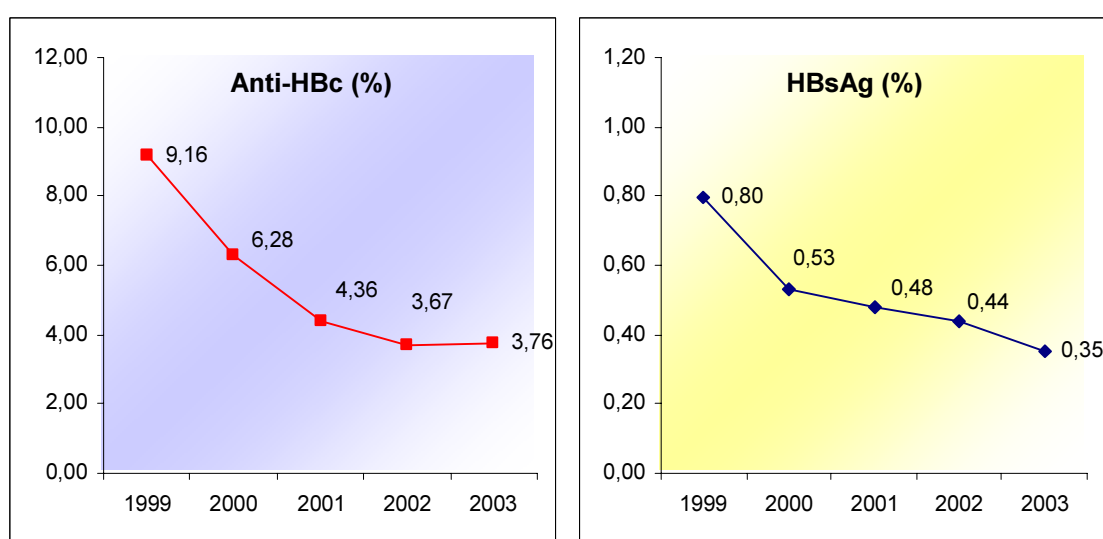
Os autores deste estudo demonstram a ocorrência de redução nas taxas de prevalência para os marcadores da hepatite B (HBsAg e anti-HBc), no estado de Santa

<sup>10</sup> Fonte: ROSINI, et al. Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. Braz J Inf Dis 7(4): 262-267, 2003.



Catarina, nos anos de 1999 a 2001. Essa redução pode estar associada aos esforços das unidades hemoterápicas em recrutar maior número de doadores fidelizados e na detecção de comportamentos de risco acrescido durante a triagem dos candidatos à doação (ROSINI et al, 2003).

**Gráfico 1 - Tendência temporal da prevalência de Anti-HBc e HBsAg na população de doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba (1999 a 2003)<sup>11</sup>**



Além da elevada taxa de detecção na população em geral, constata-se que na população de doadores de sangue existe também uma alta prevalência da hepatite B. A presença dos marcadores sorológicos HBsAg e/ou anti-HBc constitui a maior causa de inaptidão sorológica no Brasil (WENDEL, 2003).

<sup>11</sup> Adaptado de: ROSINI, et al. Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. Braz J Inf Dis 7(4): 262-267, 2003 e Relatório de Atividades 2003 – Hemocentro Regional de Joaçaba.

## 4 VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B

### 4.1 Vacinas derivadas de plasma humano

Desde a descoberta e associação do HBV com a hepatite B, não foram medidos esforços para o desenvolvimento de vacinas. Hilleman e colaboradores, em 1968 iniciaram pesquisas sobre a eficácia de vacinas derivadas de plasma de portadores crônicos. O processo foi bem sucedido, onde constataram que após a inativação, o HBV não se propagava *in vitro*. Os primeiros ensaios clínicos em humanos ocorreram em 1980 e a vacina foi licenciada em 1982 (HILLEMANN, 2000).

Na década de 1970 duas vacinas contra a hepatite B foram desenvolvidas nos Estados Unidos e na França. Ambas continham o HBsAg purificado obtido do soro de portadores crônicos do HBV, através de plasmaféreses. A vacina derivada do plasma era submetida a uma combinação de tratamentos biofísicos e bioquímicos com a parcial separação do HBsAg. Finalmente o HBsAg plasmático era submetido ao tratamento com formaldeído e adsorvido com alumínio. Nos Estados Unidos o antígeno era formado por partículas de 22 nm derivadas da região pré-S viral. A vacina francesa apresentava pequenas e variáveis quantidades de antígenos pré-S1 e pré-S2. Posteriormente vacinas similares foram produzidas na Coreia e na China (STEPHENNE, 1990; SHOUVAL, 2003).

As vacinas derivadas de plasma apresentam alta imunogenicidade, eficácia, segurança e são conhecidas como de primeira geração (HWANG et al, 1983; STEPHENNE, 1988; MÖST, et al, 1992; HEIJTINK, et al, 1999).

Na década de 90 tiveram seu uso restrito, por haver a possibilidade que vírus como o HIV não pudessem ser inativados nos processos de fabricação. Porém, a administração de milhões de doses confirmou que essa preocupação era infundada (WHO, 1997).

Os processos que possibilitam prevenir essas ocorrências, são dispendiosos e acabam refletindo em aumento dos custos da produção e inviabilizam a utilização dessa vacina em programas de imunização em massa. Limitações como a dificuldade em se obter plasma humano, aliada aos custos, impulsionaram a busca de alternativas na produção das vacinas anti-HBV (STEPHENNE, 1990).

## 4.2 Vacinas DNA recombinantes (DNAr)

Ainda na década de 1970, os avanços em biologia molecular e engenharia genética possibilitaram que cientistas pudessem clonar genes e expressar polipeptídeos em organismos unicelulares para que produzissem grandes quantidades de HBsAg (SHEPENNE, 2000).

A vacina chamada “de segunda geração”, foi resultante da aplicação dos conhecimentos modernos de biotecnologia, que iniciaram em 1975 (VESPA, MARTINS, 2000) e teve sua utilização licenciada em 1986, sendo reconhecida como a primeira vacina construída geneticamente para uso humano (HILLEMANN, 2000).

O processo de produção dependeu do sequenciamento do genoma do vírus HBV em 1978 (GEIER; GEIER; ZAHALSKY, 2003).

O gene que codifica a produção da proteína do antígeno de superfície (HBsAg) é retirado de culturas virais e inserido em leveduras do gênero *Saccharomyces* ou *Hansenula*. As cepas de leveduras passam a serem produtoras do HBsAg. Após processos industriais envolvendo etapas de fermentação e de centrifugação controladas, demonstradas na Fig. 7, o antígeno é purificado e a vacina produzida (STEPHENNE, 1990).

	Tempo Necessário
Etapa 1 - Retirada das cepas de leveduras congeladas a -70 °C	1 semana
Etapa 2 - Fermentação em unidades de 1.500 litros	
▪ rompimento das células de leveduras	
▪ extração com detergente	
▪ precipitação	
▪ centrifugação	
▪ ultracentrifugação	2 semanas
▪ ultrafiltração	
Etapa 3 - Purificação	
▪ cromatografia	8 semanas
▪ ultracentrifugação	
▪ “desalting”	
Etapa 4 - Filtração estéril e controle de qualidade	8 semanas
Etapa 5 - Adsorção	
Etapa 6 - Envase e acondicionamento	
Etapa 7 - Controle de qualidade	

Figura 7 - Aspectos da produção das vacinas anti-HBV DNAr<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Adaptado de STEPHENNE, J. Development and production aspects of a recombinant yeast derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* (8):S69-S73, 1990.

### 4.3 Orientações sobre a administração das vacinas DNAr

O Programa Nacional de Imunizações recomenda o uso exclusivo de vacinas DNAr no território nacional (FUNASA, 2001a).

O esquema de administração da vacina contra a hepatite B constitui-se de um protocolo composto por três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose. A terceira dose deve ser administrada seis meses após a primeira. Situações individuais específicas podem exigir a adoção de outro esquema (FUNASA, 2001a,b).

O volume a ser administrado corresponde a 0,5 ml (ou 10 mcg) para neonatos, lactentes, crianças e menores de 20 anos; a partir desta idade a dose recomendada corresponde a 1,0 ml (ou 20 mcg). Considerando que em certos grupos de risco acrescido (renais crônicos, politransfundidos, hemofílicos, imunossuprimidos) ocorre uma menor produção de anticorpos, recomenda-se administrar o dobro da dose (VESPA, MARTINS, 2000; FUNASA, 2001a).

A vacina contra a hepatite B deve ser administrada por via intramuscular, na região do músculo deltóide, na face externa superior do braço. Nas crianças menores de dois anos a vacina deve ser administrada na face lateral da coxa. Deve ser evitada a região glútea, pois nesse sítio de aplicação a vacina pode não ser inoculada no interior do músculo e sim no tecido adiposo, o que diminui sensivelmente a resposta imunológica (VESPA, MARTINS, 2000).

A dor no local da injeção, “*rash*” e febre baixa são os eventos adversos mais freqüentemente observados em crianças e adultos, ocorrendo em 1% a 6% dos vacinados. Mal-estar, cefaléia e fadiga podem ocorrer, havendo relatos, muito raros, de reações anafiláticas sistêmicas após a aplicação de dose anterior da vacina (KEATING, NOBLE, 2003; GEIER, GEIER, ZAHALSKY, 2003).

### 4.4 Cinética da produção do anti-HBs após a vacinação

Os títulos mais altos de anti-HBs são geralmente observados um mês após a terceira dose da vacina, podendo declinar rapidamente nos próximos doze meses, e depois disso lentamente. O nível protetor de anti-HBs aceito é igual ou maior a 10 UI/l, considerando a resposta individual e a redução dos níveis de anti-HBs, bem como a

possibilidade de erros na determinação quantitativa do anti-HBs (ZUCKERMAN , ZUCKERMAN, 2000).

Segundo Shouval (2003), os indivíduos vacinados que desenvolvem títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l após o esquema de três doses podem ser caracterizados como não-respondedores (ou hiporespondedores) e provavelmente não estão imunologicamente protegidos contra a infecção pelo HBV. Já os vacinados cujos títulos de anti-HBs situam-se entre 10 e 100 UI/l após as três doses são referidos como baixos respondedores. No Reino Unido, o nível de anticorpos protetores para o HBV foi redefinido como maior ou igual a 100 UI/l. Essa situação tem implicações na saúde pública já que pode requerer redefinições dos não respondedores na rotina da imunização (ZUCKERMAN , ZUCKERMAN, 2000).

#### **4.5 Recomendações para a vacinação**

O Manual de Procedimentos para a Vacinação (FUNASA, 2001b) recomenda que no Brasil a vacina contra a hepatite B deva ser administrada aos seguintes grupos:

- a) Nos menores de um ano de idade, a partir do nascimento, se possível, nas primeiras doze horas após o parto;
- b) Na faixa etária até 19 anos de idade;
- c) Nos doadores regulares de sangue para mantê-los em tal condição;
- d) Em grupos de risco acrescido como: pacientes de clínicas de hemodiálise em terapia substitutiva, usuários de drogas ilícitas, pacientes politransfundidos (principalmente hemofílicos e talassêmicos), profissionais da área da saúde, populações indígenas, comunicantes domiciliares de portadores do vírus da hepatite B, portadores do HIV (sintomáticas ou assintomáticas); membros das forças armadas e indivíduos reclusos em presídios, hospitais psiquiátricos ou instituições de menores da idade, homens que fazem sexo com homens e profissionais do sexo.

#### **4.6 Impacto econômico da vacinação anti-HBV**

A maior barreira para a introdução da vacinação contra a hepatite B está relacionada ao elevado custo das vacinas. Apesar dos custos das doses individuais das vacinas anti-HBV terem sido reduzidos de U\$ 3,00 em 1990 para U\$ 0,30 em 2001, ainda

são maiores do que outras vacinas como a antipoliomielite e sarampo que variam de U\$ 0,06 a U\$ 0,10. Desde 1999 a Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI), tem acelerado a introdução da vacinação contra a hepatite B nos países mais pobres (CDC, 2003).

Em 1997, no Brasil, o custo da dose unitária para hepatite B adquirida pelo MS, através de importação oscilava entre R\$ 40,00 e R\$ 45,00 (TONIAL, 1998). Em 2002, o custo das três doses da vacina anti-HBV DNAr era inferior a US\$ 1,00. Essa queda nos custos também foi o resultado da produção nacional da Vacina Recombinante para a Hepatite B (Butang®) pelo Instituto Butantan (RAW, 2003).

Os custos com o tratamento da hepatite B e com as complicações tardias da infecção são mais dispendiosos. Em 1995, nos Estados Unidos, os custos anuais envolvendo serviços de saúde e medicamentos no tratamento de cada paciente com cirrose hepática foram estimados em U\$ 22.072 e dos portadores de HCC em U\$ 19.589. O custo unitário do transplante de fígado nesse mesmo ano foi estimado em U\$ 89.076 (LAVANCHY, 2004).

Os dados referentes aos custos com o tratamento de pacientes portadores das complicações da hepatite B crônica, no Brasil atendidos pelo SUS, não se encontravam disponíveis na literatura consultada.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Estimar a efetividade das vacinas anti-hepatite B (DNA-recombinante) administrada aos doadores de sangue.

### **5.2 Objetivos específicos**

Estimar a proporção de soroproteção do anticorpo anti-HBs (acima de 10 UI/l) em doadores de sangue aptos a doação e vacinados no período de 1998 a 2002, no Hemocentro Regional de Joaçaba.

Testar associações entre a taxa de soroproteção e a faixa etária, ao gênero, a cor da pele e ao tempo decorrido entre a data da aplicação da última dose da vacina e a realização do teste anti-HBs.

Estimar a efetividade da dose de reforço nos doadores não respondedores.

## 6 MATERIAL E MÉTODOS

### 6.1 Área de estudo

Aproximadamente 90% das atividades hemoterápicas<sup>13</sup> em Santa Catarina estão subordinadas ao HEMOSC (Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina), da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Santa Catarina, vinculado a FAHECE (Fundação de Apoio ao HEMOSC/CEPON). Cinco Hemocentros Regionais, localizados nos municípios de Lages, Joaçaba, Chapecó, Criciúma e Joinville (Fig.8) e um Hemocentro Coordenador (Florianópolis) compõem a Hemorrede de Santa Catarina (HEMOSC, 2004).



Figura 8 - Localização geográfica da Hemorrede de Santa Catarina (HEMOSC, 2004)

O Hemocentro Regional de Joaçaba foi inaugurado em 1994. A sua região de abrangência é composta por 50 municípios das regiões do meio-oeste, e uma parcela das regiões do planalto e oeste catarinenses. A macro-região constitui-se pelos seguintes municípios: Abdon Batista, Água Doce, Alto Bela Vista, Arabutã, Arroio Trinta, Brunópolis, Caçador, Calmon, Campos Novos, Catanduvas, Capinzal, Celso Ramos,

---

<sup>13</sup> As atividades hemoterápicas compreendem os procedimentos de captação de doadores, coleta de sangue, processamento e análise do sangue coletado e transfusão.



Concórdia, Curitiba, Erval Velho, Fraiburgo, Hercilópolis, Herval d'Oeste, Ipumirim, Iomerê, Ibiam, Ibicará, Irani, Ipira, Joaçaba, Jaborá, Lacerdópolis, Lebon Régis, Lindóia do Sul, Luzerna, Matos Costa, Macieira, Monte Carlo, Ouro, Presidente Castelo Branco, Pinheiro Preto, Piratuba, Peritiba, Ponte Alta do Norte, Rio das Antas, Santa Cecília, Salto Veloso, São Cristóvão do Sul, Tangará, Timbó Grande, Treze Tílias, Vargem, Vargem Bonita, Videira e Zortéia, conforme descrito na Fig. 8.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a região possui uma população de 576.000 habitantes no ano de 2002 (DATASUS, 2004).

A qualidade do sangue a ser processado e transfundido depende da realização das etapas: pré-triagem, triagem clínica (entrevista), testes sorológicos, imunohematológicos e hematológicos, além do processo de produção, prescrição médica e transfusão de hemocomponentes. Os procedimentos hemoterápicos, no território brasileiro, estavam no período regulamentados pelas Portarias 1376/93 121/95 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1995).

A legislação brasileira (BRASIL, 1993, 1995, 2003, 2004) preconiza que testes sorológicos devam ser realizados a cada doação de sangue, com a finalidade de detecção de doadores portadores de doenças hemotransmissíveis:

- a. Pesquisa de hepatite B (HBsAg e anti-HBc IgM+IgG);
- b. Pesquisa de anticorpos anti-hepatite C (anti-HCV);
- c. Pesquisa de Doença de Chagas - anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* (dois testes);
- d. Pesquisa de anticorpos anti-HTLV I/II;
- e. Pesquisa de anticorpos HIV 1, 2 e subtipo 0 (dois testes);
- f. Pesquisa de anticorpos anti-treponêmicos diretos ou indiretos (sífilis);
- g. Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica (valor de corte 60UI/l)<sup>14</sup>

Na exigência do cumprimento da legislação em vigor, o Ministério da Saúde do Brasil, através de seu órgão fiscalizador das atividades hemoterápicas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), procuram assegurar a qualidade do sangue, hemocomponentes e hemoderivados a serem transfundidos no território brasileiro.

---

<sup>14</sup> Teste abolido nas RDC 343 (2003) e RDC 153 (2004). Foi realizado nas amostras dos doadores de sangue que compõem a população deste estudo

## **6.2 População**

A população do estudo correspondeu a 19.114 doadores de sangue. Todos pertenciam à faixa etária entre 18 a 60 anos e compareceram no período de 20 de julho de 1998 a 31 de dezembro de 2002, no Hemocentro Regional de Joaçaba para realizarem doações de sangue.

No período foram realizadas 24.692 doações de sangue. Do total, 8.224 doadores realizaram doações de repetição, dos quais 3.440 (41,83%) pertencentes ao gênero feminino e 4.784 (58,17%) ao gênero masculino.

### **6.2.1 Critérios de inclusão e exclusão**

Os indivíduos incluídos no estudo, foram os doadores de sangue de repetição (N=8.224). Estes apresentaram todos os marcadores sorológicos recomendados para a triagem de doadores de sangue, comprovadamente “não reagentes” (sífilis, hepatites B e C, anti-HIV e anti-HTLV, doença de Chagas), incluindo níveis de TGP abaixo do valor de corte (60 UI/l). Os doadores participantes no estudo apresentaram, no mínimo, uma doação prévia antes da vacinação anti-HBV. Os doadores de sangue foram incluídos no estudo sem terem sido vacinados previamente.

Foram excluídos doadores que não receberam a vacina anti-HBV, que não apresentaram documento de comprovação de vacinação e/ou com marcadores sorológicos reagentes para as doenças testadas no Hemocentro.

Os doadores cujo intervalo entre a realização do teste e aplicação da terceira dose a vacina foi inferior a 60 dias também foram excluídos.

### **6.2.2 Características da vacinação da população do estudo**

Os doadores foram vacinados nas unidades de saúde de seus municípios de procedência, de acordo com o esquema recomendado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do MS correspondendo a três doses (0,1 e 6 meses), aplicadas no músculo deltóide (FUNASA, 2001a,b). A concentração de cada dose administrada correspondeu a 20 mcg/ml, nos doadores vacinados com idade superior a 20 anos e 10

mcg/ml naqueles entre 18 e 19 anos. A mesma concentração foi administrada em cada dose de reforço.

Para a obtenção da procedência das vacinas distribuídas pelo PNI ao estado de Santa Catarina no período de 1998 a 2002, foram realizadas diversas tentativas. Infelizmente a única informação obtida através de correio eletrônico junto ao PNI, referiu-se às marcas comerciais das vacinas adquiridas pelo MS no período e distribuídas a todos os estados brasileiros. A 8ª Coordenaria Regional de Saúde que abrange a região de Joaçaba, as Secretarias Municipais de Saúde e a Secretaria Estadual de Saúde não dispõem de informações sobre as procedências das vacinas administradas a população em estudo.

As vacinas DNAr disponibilizadas pelo PNI período analisado foram: Engerix B® (SmithKline Beecham), Euvax-B® (LG Chemical Ltd), Hepavax-Gene® (Korea Green Cross) e Vacina Recombinante contra Hepatite B – Butang® (Instituto Butantan).

Todas as vacinas apresentam hidróxido de alumínio como adjuvante, tiomersal como conservante, sendo produzidas com a utilização da tecnologia DNAr. As vacinas Engerix B® e Euvax-B® são produzidas utilizando leveduras do gênero *Saccharomyces*. Já a Hepavax-Gene® e a Butang® resultam da fermentação da levedura *Hansenula polymorpha* modificada geneticamente. A dose administrada independeu da procedência da vacina.

Os serviços de imunização municipais e a Secretaria Estadual de Saúde não têm registros referentes a qual(is) marca(s) de vacinas anti-HBV foram administradas aos doadores. As carteiras de vacinação apresentam as seguintes informações: nome do vacinado, data de administração das doses e assinatura do responsável pela aplicação da vacina.

### **6.3 Caracterização do estudo**

Tratou-se de um estudo epidemiológico longitudinal, observacional e retrospectivo. Todos apresentavam doações prévias nas quais haviam sido avaliadas as ausências de marcadores sorológicos relacionados a doenças hemotransmissíveis, principalmente hepatite B.

## 6.4 Variáveis do estudo

### 6.4.1 Variável dependente

A variável dependente foi caracterizada como a taxa de soroproteção dos doadores de sangue. Segundo recomendação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 1986), “o nível mínimo que confere soroproteção aos indivíduos vacinados contra o HBV corresponde a 10 UI/l, utilizando testes EIA (enzimaimunoensaio) ou RIA (radioimunoensaio)”.

A taxa de soroproteção (efetividade da vacina) foi calculada como demonstrado a seguir: :

$$\text{Efetividade} = \frac{\text{doadores vacinados com títulos de anti-HBs acima de 10 UI/l (DV)}}{\text{Total de doadores (N)}} \times 100$$

Os doadores foram agrupados de acordo com os seguintes níveis de respostas imunes apresentados após a vacinação (CDC, 1986):

- a. não respondedor: correspondeu aos indivíduos que apresentaram concentrações do anticorpo anti-HBs abaixo de 10 UI/l;
- b. fraco respondedor: correspondeu aos indivíduos que apresentaram concentrações do anticorpo anti-HBs entre 10 e 100 UI/l;
- c. respondedor: correspondeu aos indivíduos que apresentaram concentrações do anticorpo anti-HBs acima de 100 UI/l.

### 6.4.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes relacionadas aos doadores de sangue fora as seguintes:

Variável	Identificação	Categoria
Faixa etária	1	18 a 30 anos
	2	31 a 40 anos
	3	41 a 50 anos
	4	Acima de 50 anos
Idade	Ano a ano	18 a 60 anos
Gênero	1	Masculino
	2	Feminino
Cor da pele <sup>15</sup>	1	Branca
	2	Negra
	3	Outra
Ano de realização do teste anti-HBs	1	1998
	2	1999
	3	2000
	4	2001
	5	2002
Dose de reforço	1	Sim
	2	Não
Tempo decorrido entre a última dose e a realização do teste anti-HBs <sup>16</sup>	1	2 a 6 meses
	2	7 a 12 meses
	3	13 a 24 meses
	4	Acima de 25 meses

<sup>15</sup> Essa classificação foi realizada pelas responsáveis pela entrevista realizada aos doadores, através da observação visual da cor da pele dos indivíduos.

<sup>16</sup> No cálculo da variável independente “tempo” foi realizada a subtração entre a data do teste anti-HBs realizado e a data de aplicação da última dose da vacina, incluindo os doadores que receberam doses de reforço

## 6.5 Instrumentos de medida e coleta de dados

Na Fig. 9 estão relacionados os procedimentos de inclusão dos doadores no estudo, desde a chegada do doador no Hemocentro até a emissão do resultado do teste anti-HBs.

O candidato à doação de sangue chegava a Instituição, munido de documento para sua identificação. Após o preenchimento de registros (ficha rascunho e ficha de cadastro do doador), era encaminhado para a triagem clínica, onde eram verificados os sinais vitais (pulso, pressão arterial, temperatura axilar).

Sendo considerado apto, o candidato era encaminhado para a triagem clínica, onde era submetido a entrevista, através de questionário padrão. Estando apto nessa etapa, as profissionais responsáveis pela entrevista indagavam se o candidato (a partir de agora denominado doador) já havia recebido a vacina anti-HBV. Caso a resposta fosse positiva, era orientado sobre a realização do teste laboratorial, que poderia verificar se a vacina estaria o protegendo ou não contra uma possível infecção pelo vírus da hepatite B. Nesse momento era solicitado o consentimento verbal do doador.

Após os esclarecimentos, era solicitada a carteira de vacinação para a realização dos registros referentes às datas da vacinação (Anexo A). Caso o doador não apresentasse o comprovante da vacinação, era registrada a dada provável, de acordo com informações fornecidas pelo próprio doador.

Posteriormente, o doador era encaminhado à sala de coleta de sangue para a doação. A amostra de sangue utilizada para o teste anti-HBs era a mesma utilizada para os demais testes sorológicos de rotina do doador.

No laboratório de sorologia, a amostra era centrifugada, identificada e acondicionada em geladeira. Após todos os testes da triagem sorológica serem realizados, e apresentarem seus resultados não reagentes, incluindo os níveis da TGP abaixo do valor de corte, a amostra era testada para anti-HBs EIA e os resultados registrados no formulário do laboratório de sorologia (Anexo B).

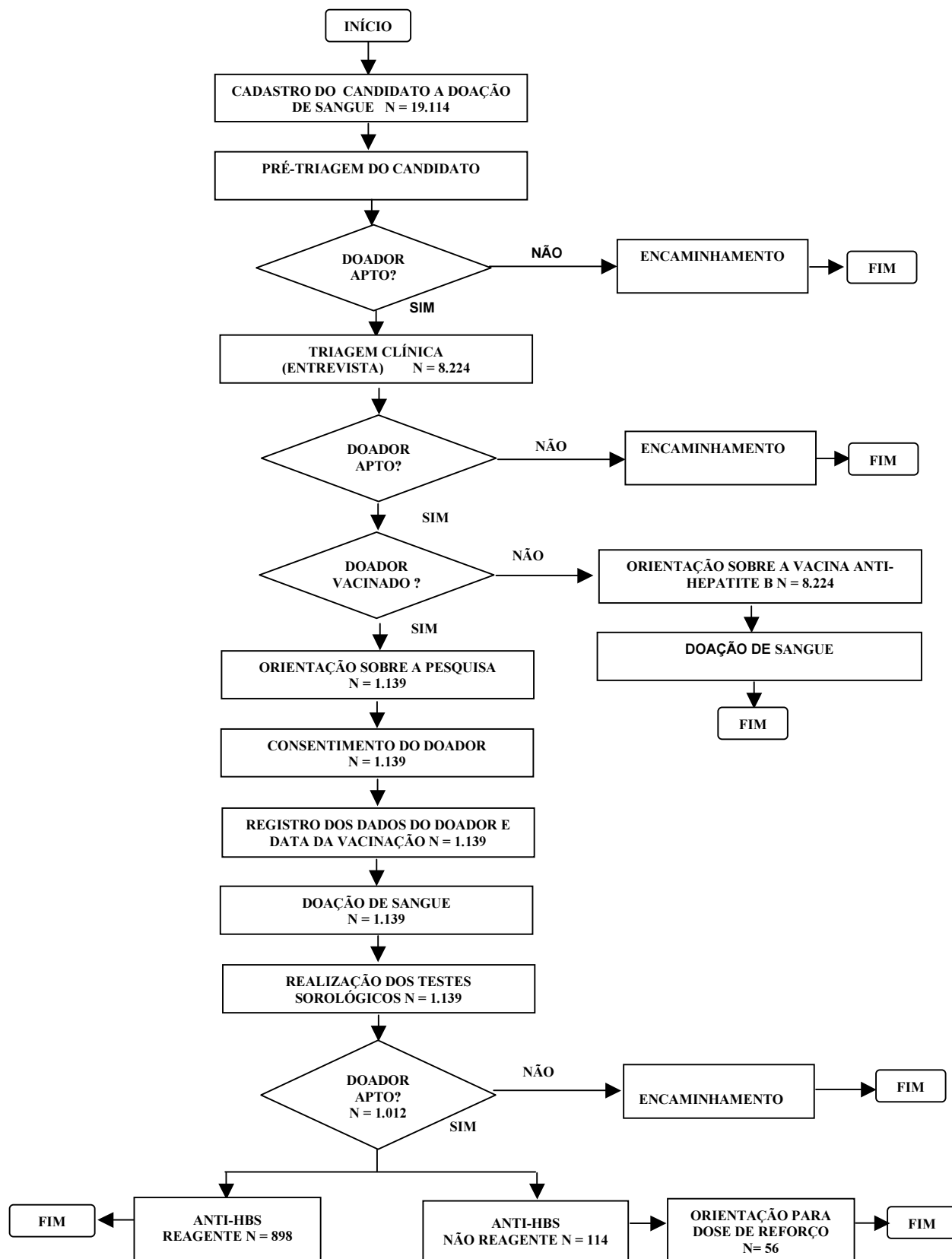


Figura 9 – Fluxograma de inclusão dos doadores no estudo

Os resultados dos testes anti-HBs foram entregues aos doadores, através de laudos laboratoriais. No caso de resultados “não reagentes”, os doadores eram orientados a procurarem novamente o serviço básico de atendimento a saúde (Unidade Sanitária) do município de sua procedência para receberem dose de reforço. Após essa dose de reforço, novo teste anti-HBs foi realizado.

Os doadores que ainda não haviam recebido a vacina anti-HBV, eram orientados a procurarem as unidades sanitárias dos seus municípios de procedência para a vacinação, munidos de sua carteira de identificação do doador. Além das enfermeiras do setor de triagem clínica, o setor de captação de doadores do Hemocentro Regional de Joaçaba procedeu à orientação dos doadores sobre a importância da vacinação contra a hepatite B.

## **6.6 Coleta dos dados**

A coleta das informações referentes aos doadores vacinados foi efetuada através do formulário (Anexo A), preenchido por uma equipe composta por três enfermeiras treinadas, pertencentes ao setor de coleta do Hemocentro Regional de Joaçaba. Os formulários foram preenchidos durante os procedimentos de entrevista (triagem clínica) dos candidatos à doação de sangue.

Os dados referentes aos resultados dos testes laboratoriais foram obtidos do formulário (Anexo B), preenchido pela bioquímica responsável pelo laboratório de sorologia do Hemocentro Regional de Joaçaba, onde foram realizados os testes laboratoriais.

Ambos os registros compuseram bancos de dados distintos, elaborados através do *software EpiData* versão 2.1a (LAURITSEN, BRUSS, MYAT, 2001). Os dois bancos de dados foram unidos posteriormente em arquivo único. Utilizou-se o nome do doador como critério para a união dos bancos de dados.

Dados adicionais referentes aos doadores foram obtidos através de consulta às fichas de cadastro dos doadores, arquivadas e disponibilizadas no Hemocentro Regional de Joaçaba.



Por tratar-se de estudo no qual foram utilizados dados secundários, o presente projeto não foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina.

### **6.7 Análise laboratorial**

As amostras de sangue analisadas foram coletadas no momento da doação de sangue, na sala de coleta do Hemocentro Regional de Joaçaba, e corresponderam a 10 ml de sangue total coletado em tubo seco (sem utilização de anticoagulante).

Após a coleta as amostras foram encaminhadas ao laboratório de sorologia. As amostras foram centrifugadas (3.000 rpm por 10 minutos), o soro foi separado e acondicionado em tubos identificados, em freezer (-20 a -24°C) aguardando a realização do teste para determinação *in vitro* do anticorpo anti-HBs.

A determinação do anticorpo anti-HBs, nas amostras séricas dos doadores foi realizada no laboratório de sorologia do Hemocentro Regional de Jaçaba, através de técnica de detecção indireta, semiquantitativa, imunoenzimática, na qual foram observadas rigorosamente as determinações dos fabricantes. No presente estudo foram utilizados “kits” comerciais diagnósticos: *AUSAB*<sup>®</sup> (*Abbott Laboratories Inc*) e *Hepanostika Anti-HBs*<sup>®</sup> (*Organon Teknica*). Os dois kits não foram utilizados simultaneamente, sendo que os títulos do anticorpo anti-HBs foram descritos em UI/l.

Os técnicos do laboratório de sorologia que realizaram os testes desconheciam quais amostras entre aquelas analisadas pertenciam aos doadores vacinados participantes do estudo.

### **6.8 Análise dos dados**

Os métodos estatísticos utilizados de análise univariada foram utilizados para determinar a taxa percentual de soroproteção dos doadores relacionada ao gênero, a cor da pele, ao tempo decorrido entre a última dose e a determinação do anti-HBs e faixa etária, bem como para o cálculo da efetividade da dose de reforço administrada aos doadores não respondedores. Por tratar-se de dados não paramétricos foi utilizado o teste estatístico Qui-

quadrado de Pearson. A significância estatística correspondeu a valores de  $p < 0,05$ . Para variáveis associadas com  $N < 5$ , foi utilizado o Teste Exato de Fischer.

O OR (*Odds Ratio*), com o intervalo de confiança (IC) de 95% foi obtido através da técnica de regressão logística multivariada, para as variáveis com valor de  $p < 0,20$ . Esta ferramenta foi utilizada para estimar a chance de atingir o nível de soroproteção (título de anti-HBs acima de 10 UI/l) entre os doadores de sangue.

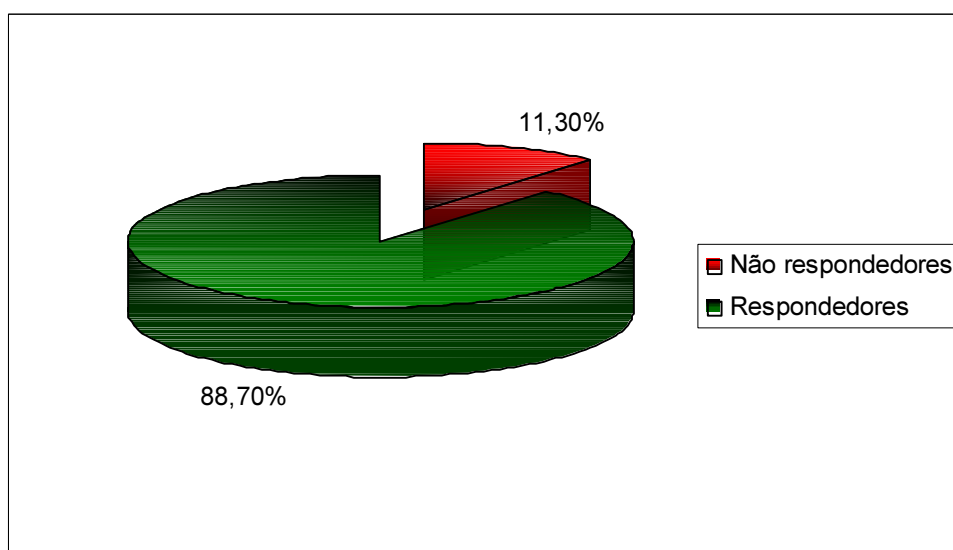
Na análise dos dados foram utilizados os programas estatísticos *EpiInfo 6.04d* (DEAN et al, 1994) e *Stata 6.0* (RABE-HESKETH, EVERITT, 1999).

## 7 RESULTADOS

A amostra de doadores do estudo correspondeu a 1.139 indivíduos, que receberam as três doses das vacinas recombinantes anti-HBV, e realizaram doações de sangue no Hemocentro Regional de Joaçaba, no período de 20/07/1998 a 31/12/2002. Destes, 1.012 fizeram parte do estudo. Os demais doadores (N=127) foram excluídos, devido ao período compreendido entre a data da administração da vacina e a da realização do teste anti-HBs ser inferior a 30 dias e/ou por não apresentarem dados completos no preenchimento dos formulários.

A efetividade média das vacinas DNAr, obtida no presente estudo, utilizando como valor de corte o título de anti-HBs acima de 10 UI/l, foi de 88,7% (IC<sup>95%</sup> 86,6-90,6%). Quando o valor de corte de 100 UI/l foi utilizado, a efetividade apresentou-se reduzida para 69,3% (IC<sup>95%</sup> 66,3-72,1%).

**Gráfico 2 - Efetividade média (taxa de soroproteção) das vacinas anti-HBV (DNAr) administradas aos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba (SC), em 2002**



**Tabela 3 - Análise univariada dos níveis de produção do anti-HBs associados ao gênero dos doadores**

Variável	Categorias	N	%	Nível de Produção de Anti HBs (%)			Qui- Quadrado (Pearson)	p
				< 10 UI/l	10-99 UI/l	>100 UI/l		
Gênero	Masculino	542	53,6	12,4	18,3	69,4	2,11	0,348
	Feminino	470	46,4	10,0	20,9	69,1		
Total		1012	100,0	11,3	19,5	69,3		

Compuseram a população de doadores vacinados, 542 doadores do gênero masculino (53,6%) e 479 (46,4%) pertencentes ao gênero feminino. A efetividade das vacinas anti-HBV, em relação ao gênero dos doadores, correspondeu a 87,7% no gênero masculino e 90,0% no gênero feminino. Apesar da taxa de soroconversão ser 2,3% mais elevada, no gênero feminino, não houve significância estatística quando utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ( $p=0,348$ ).

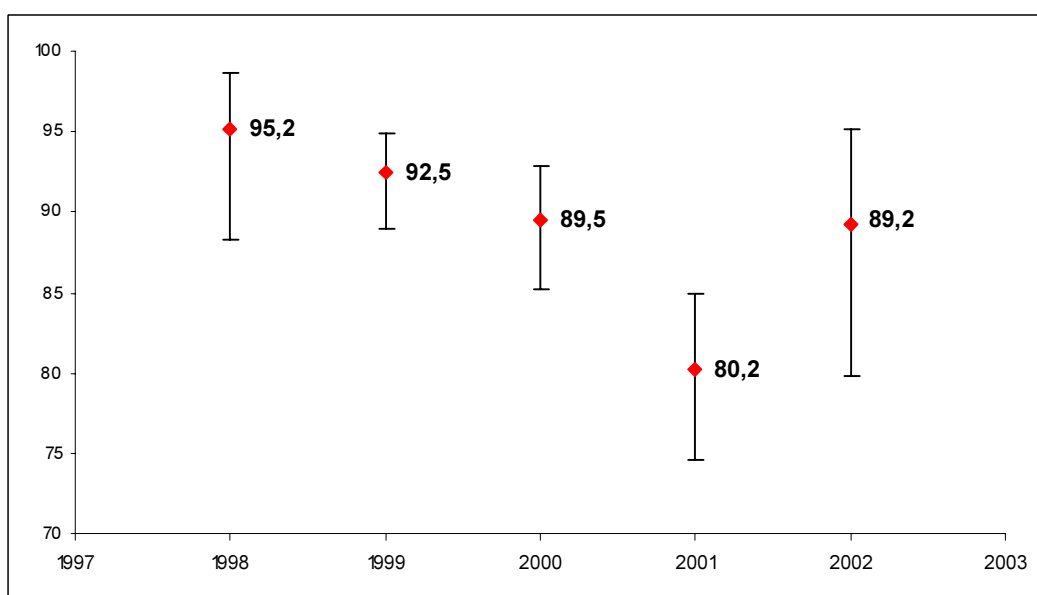
**Tabela 4 - Análise univariada dos níveis de produção de anti-HBs associados ao tempo decorrido entre a data de administração da vacina e a data de realização do teste**

Variável	Categorias	N	%	Nível de Produção de Anti-HBs (%)			Qui- Quadrado (Pearson)	p
				< 10 UI/l	10-99 UI/l	>100 UI/l		
Tempo decorrido (meses)	2-6	483	47,7	0,4	19,5	80,1	117,31	< 0,001
	7-12	276	27,3	22,8	17,4	59,8		
	13-24	178	17,6	17,4	21,9	60,7		
	25+	75	7,4	24,0	21,3	54,7		
Total		1012	100,0	11,3	19,5	69,3		

Entre as variáveis analisadas, o intervalo de tempo decorrido entre a data da aplicação da última dose da vacina e a realização do teste anti-HBs foi a que apresentou o maior impacto na taxa de soroproteção ( $p < 0,0001$ ), como pode ser observado na Tabela 4.

Mais de 99% dos doadores que tiveram o título do anti-HBs medido no intervalo entre dois e seis meses apresentaram títulos acima de 10 UI/l, comparando com 77,2% para 7 a 12 meses de intervalo; 82,4% para o intervalo de 13 a 24 meses e 76,0% para o intervalo de 25 meses ou mais (Tabela 4).

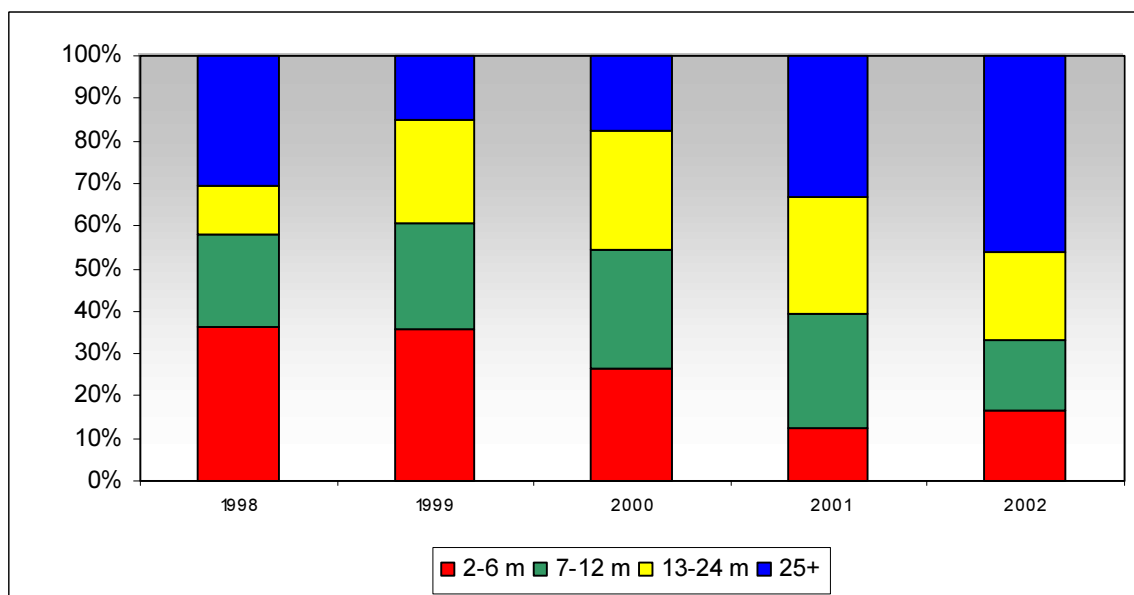
**Gráfico 3 - Tendência temporal do percentual de soroconversão para anti-HBs dos doadores de sangue no período 1998-2002 (IC 95%)**



Em relação ao ano de realização do teste anti-HBs, observado no Gráfico 3, ocorreu um declínio nas taxas de soroconversão ano a ano. Observou-se uma taxa de 95,2% (IC<sup>95%</sup> 91,7-98,7%) para doadores testados no ano de 1998, chegando em 1999 a 92,5% (IC<sup>95%</sup> 90,1-94,9%), em 2000 a 89,5% (IC<sup>95%</sup> 86,1-92,9) e em 2001 a 80,2% (IC<sup>95%</sup> 75,4-85%).

No ano de 2002 a taxa de soroconversão apresentou aumento para 89,2% (IC<sup>95%</sup> 83,2-95,2%).

**Gráfico 4 - Distribuição da população de doadores de sangue em relação ao tempo decorrido entre a realização do teste e a última dose da vacina.**



No Gráfico 4 observa-se a distribuição da população de doadores associando o tempo decorrido até a realização do teste anti-HBs e o ano de participação no estudo. Observa-se que há uma relação entre a redução da taxa de soroconversão e do percentual de doadores testados no período de tempo entre dois e seis meses.

Em 1998, observou-se a mais elevada taxa de soroconversão dos doadores (Gráfico 3). Também foi o ano com o maior percentual de doadores testados para anti-HBs no período inferior a seis meses (Gráfico 4).

Em 2001, ano no qual a efetividade mostrou-se mais reduzida em relação aos outros anos (Gráfico 3), verificou-se um menor percentual de doadores testados no período entre dois e seis meses (Gráfico 4).

**Tabela 5 - Análise univariada dos níveis de produção do anti-HBs associados à faixa etária dos doadores do estudo**

Variável	Categorias	N	%	Nível de Produção de Anti-HBs (%)			Qui- Quadrado (Pearson)	p
				< 10 UI/l	10-99 UI/l	>100 UI/l		
Faixa etária (anos)	18-30	407	40,2	8,6	16,0	75,4	17,06	0,009
	31-40	332	32,8	11,4	20,8	67,8		
	41-50	211	20,8	13,7	24,2	62,1		
	50+	62	6,1	19,4	19,4	61,2		
Total		1012	100,0	11,3	19,5	69,3		

A taxa percentual de soroconversão mostrou-se decrescente quando relacionada à faixa etária (Tabela 5), sendo esta associação estatisticamente significativa, quando utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson ( $p=0,009$ ). A taxa de soroproteção foi observada com maior frequência no grupo de doadores com idade entre 18 e 30 anos (91,4%).

Observou-se uma tendência decrescente na soroconversão associada à faixa etária. Verificou-se a efetividade de 88,6% nos doadores com idades entre 31 e 40 anos, 86,3% naqueles entre 41 e 50 anos. O percentual de doadores não respondedores (produção do anticorpo anti-HBs nos níveis inferiores a 10 UI/l), foi mais elevado na faixa etária dos doadores com idade superior a 50 anos (19,4%).

**Tabela 6 - Análise univariada dos níveis de anti-HBs associados a cor da pele dos doadores de sangue**

Variável	Categorias	N	%	Nível de Produção de Anti-HBs (%)			Teste de Fischer	p
				< 10 UI/l	10-99 UI/l	>100 UI/l		
Cor da pele	Branca	979	96,7	11,3	19,7	68,9	2,91	0,573
	Negra	4	0,4	25,0	0,00	75,0		
	Outros	29	2,9	6,9	13,8	79,3		
Total		1012	100,0	11,3	19,5	69,3		

Não houve diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,573$ ) na soroconversão dos doadores associada a cor da pele. Observou-se um reduzido número de doadores não caucasianos no estudo ( $N=33$ ) correspondendo a apenas 3,3% da população de doadores estudada (Tabela 6).

**Tabela 7 - Análise univariada dos níveis de anti-HBs associados à administração de dose de reforço**

Variável	Categorias	N	%	Nível de Produção de Anti-HBs (%)			Qui- Quadrado (Pearson)	p
				< 10 UI/l	10-99 UI/l	>100 UI/l		
Dose de reforço	Não	961	95,0	11,2	18,5	70,2	11,34	0,003
	Sim	51	5,0	11,7	37,3	51,0		
Total		1012	100,0	11,3	19,5	69,3		

Dos 51 doadores de sangue vacinados (não respondedores após o primeiro esquema vacinal) que receberam doses de reforço, 43 receberam uma dose, sete receberam duas doses e apenas um doador recebeu três doses. O regime de reforço foi efetivo, com  $p=0,003$  (Tabela 7). Contudo, o ganho observado foi relativamente maior nos fracorespondedores do que nos bons respondedores. Apenas 11,7% dos vacinados com doses de reforço mantiveram seu *status* de não respondedores.

**Tabela 8 - Regressão logística multivariada para o título de anti-HBs inferior a 10 UI/l**

Variável	Categoria	OR	IC 95%
Tempo decorrido entre a última dose e a realização do teste anti-HBs (meses)	25+	0,013	(0,003 – 0,055)
	13-24	0,021	(0,005 – 0,088)
	7-12	0,014	(0,003 – 0,059)
	2-6	1,000	
Idade (anos)	ano a ano	0,978	(0,959 – 0,998)



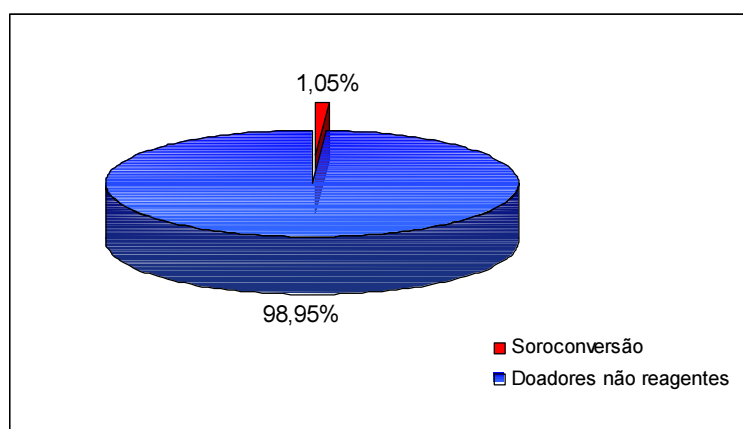
A regressão logística multivariada, com IC 95% (Tabela 8) foi a ferramenta estatística utilizada para testar a associação entre as variáveis com significância estatística ( $p < 0,20$ ). O objetivo dessa análise foi de verificar a chance dos doadores atingirem o nível de soroproteção (produção de anticorpos acima de 10 UI/l), sendo apresentada como razão de odds (OR).

Houve a confirmação do efeito estatisticamente significativo da variável tempo decorrido. Por exemplo, doadores testados entre sete e 12 meses após terem recebido a última dose da vacina apresentaram chance de 98,6% de atingir o nível de soroproteção (isto é, a diferença percentual entre 0,014 e a linha de base) quando comparados aos doadores testados no período acima de seis meses após receberem a última dose. Similar ordem de redução na chance de atingir o nível de soroproteção, foi observada nos doadores com maiores intervalos entre a última dose e a data de detecção do anti-HBs.

Outro efeito estatisticamente significativo observado na análise multivariada, foi verificado na variável faixa etária dos doadores. Nesse caso, observou-se uma redução na chance de soroproteção na ordem de 2,2% a cada ano de vida.

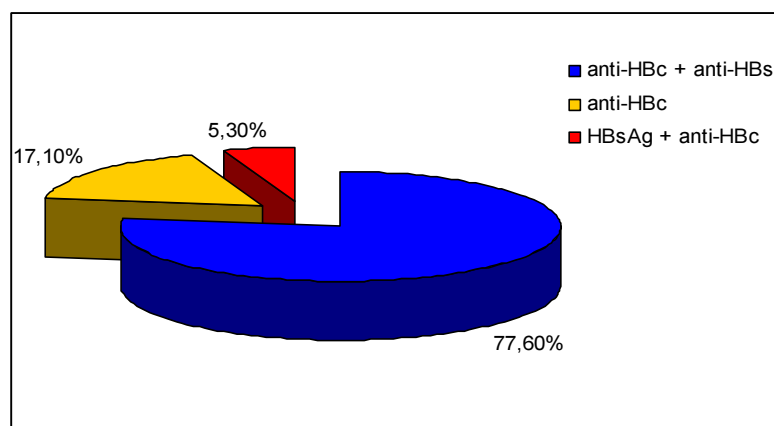
Avaliando os 7.212 doadores de repetição não participantes do estudo, verificou-se que houve 76 (1,05%) casos de soroconversão para a hepatite B no período analisado, correspondendo a uma taxa de incidência de 105,3 casos novos a cada 10.000 doadores (Gráfico 5).

**Gráfico 5 - Percentual de doadores não vacinados que apresentaram soroconversão para os marcadores sorológicos para a hepatite B (1998 a 2002).**



Dos doadores que soroconverteram 77,6% (IC<sup>95%</sup> 66,6-86,4%) apresentaram anti-HBc e anti-HBs reagentes. Em 17,1% (IC<sup>95%</sup> 9,4-27,4%) foram detectados anticorpos anti-HBc isoladamente e em quatro doadores, correspondendo a 5,3%, HBsAg e anti-HBc (IC<sup>95%</sup> 1,5-12,9%) (Gráfico 6). Quanto aos 1.012 doadores que participaram do estudo, não houve nenhum caso de soroconversão para a hepatite B.

**Gráfico 6 - Percentual de soroconversão dos doadores para cada marcador sorológico da hepatite B (1998-2002)**



## 8 DISCUSSÃO

A hepatite B constitui-se em uma das doenças que mais preocupam os organismos de saúde no mundo todo, sendo prevenível atualmente por vacinas seguras efetivas (WHO, 2001).

Um aspecto relevante em relação à hepatite B envolve diretamente os Serviços de Hemoterapia e tem relação com o risco transfusional para a transmissão da hepatite B para os receptores. A infecção pelo HBV pode ser considerada, a doença infecciosa transmitida com maior freqüência, aos receptores de sangue, hemocomponentes e derivados (KITCHEN, 1998).

Desde o ano de 1943 existem relatos da associação entre casos de icterícia e transfusão de plasma e sangue total (BEENSON, 1943). Mesmo com o avanço tecnológico na triagem sorológica de doadores de sangue, e na utilização de testes cada vez mais sensíveis, a hepatite B continua sendo um grande complicador na hemoterapia (WENDEL, 2003).

O risco de transmissão da hepatite B no HEMOSC (Florianópolis) estimado para o período 1991 a 2001 correspondeu a 1:2077 doações (KUPEK, 2001; 2004). Na Alemanha, em 1996, por exemplo, o risco para transmissão da hepatite B era de 1:134.000 doações (GERLICH, CASPARI, 1999) e 1:52.000 doações, no Reino Unido (SOLDAN, BARBARA, DOW, 2002). Estudo realizado por Mac-Dowell e colaboradores (2004), analisou os resultados dos testes de biologia molecular, realizados nas 1.159.241 amostras de plasma dos hemocentros brasileiros encaminhadas à indústria internacional de hemoderivados, indicou que 54 em cada 100.000 bolsas transfundidas possam transmitir o vírus da hepatite B.

Devido ao elevado risco transfusional associado à presença do vírus da hepatite B em hemocomponentes, associada a alta prevalência da hepatite B na região de abrangência do Hemocentro Regional de Joaçaba (localizado na região meio-oeste de Santa Catarina), tornou-se evidente a necessidade de vacinar os doadores de sangue contra a hepatite B.

Apesar do Manual de Procedimentos para a Vacinação, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2001 (FUNASA, 2001b) recomendar a vacinação para os doadores de sangue, essa é uma prática ainda não adotada no território brasileiro. No final de 1997, a Direção Geral do Hemocentro Regional de Joaçaba e a ADVS (Associação dos Doadores Voluntários de Sangue do Meio-Oeste de Santa Catarina) encaminharam ofício a 8ª

Coordenadoria Regional de Saúde (sediada em Joaçaba) solicitando a Vigilância Epidemiológica a administração das vacinas anti-HBV aos doadores de sangue.

A 5ª Regional de Saúde solicitou aprovação da Secretaria Estadual de Saúde e assim os doadores de sangue puderam ser vacinados, bastando apresentar nas Unidades de Saúde Municipais a carteira de identificação de doador de sangue.

No início de 1998 os doadores puderam, enfim receber as doses da vacina. A partir da liberação, os profissionais dos setores de coleta e captação de doadores iniciaram procedimentos de orientação aos doadores de sangue sobre a importância da vacina anti-hepatite B.

Devido a escassez de informações sobre a efetividade da vacina anti-HBV em doadores de sangue, as amostras dos doadores vacinados foram submetidas a pesquisa do anticorpo anti-HBs, para determinação da taxa de soroproteção nesta população.

Neste estudo de efetividade das vacinas anti-HBV, a vacinação dos doadores foi realizada em condições consideradas reais, ou seja, coube a cada doador procurar os serviços de vacinação, receber as doses da vacina, sem intervenção ou controle. Constituiu-se em um estudo observacional.

Uma situação que chamou a atenção foi o percentual reduzido de doadores vacinados, correspondendo a 12,3% do total de doadores que compareceram ao Hemocentro para realizar doações de sangue no período de 1998 a 2002. Esse reduzido percentual pode significar um viés de seleção, já que a amostra de doadores participantes no estudo poderia ser formada por um grupo de indivíduos mais esclarecidos e preocupados com sua saúde do que a média dos doadores.

O estudo realizado baseou-se na detecção de anticorpos anti-HBs em amostras de soro dos doadores de sangue aptos, vacinados e com doações prévias, a fim de verificar a taxa de soroproteção nessa população. Sabe-se que a detecção do anticorpo anti-HBs isoladamente, representa o perfil sorológico dos indivíduos vacinados (BRASIL, 2002b).

A efetividade média das vacinas DNAr observada no grupo de doadores de sangue correspondeu a 88,7% (IC<sup>95%</sup> 86,6-90,6%) e foi inferior a demonstrada em estudos com indivíduos saudáveis adultos: 95% (CDC, 1987), 90,5% (PERERA et al, 2001), 98% (ZANETTI et al,1990), incluindo estudos brasileiros com as vacinas Butang® (79,9 a 95,5%) e (91,8 a 92,5%) Engerix B® (MARTINS et al, 2004); Euvax-B 93,3% (TELES et al, 2001) e 90% (LOPES et al, 2001).

A revisão de 181 estudos clínicos, publicada por Coates et al (2001), demonstrou que um título médio de anti-HBs superior a 10 UI/l foi encontrado em 92,2 a 94,5% dos adultos saudáveis (profissionais da área da saúde), vacinados com o regime padrão de três doses, sendo superior ao obtido no estudo dos doadores (88,7%).

O estudo de Rendi-Wagner e colaboradores (2001), demonstrou uma efetividade média de 88,6%, em indivíduos vacinados em uma clínica para viajantes internacionais. Verificou-se a produção do anticorpo anti-HBs no período de seis meses após os indivíduos terem completado a terceira dose da vacina no esquema padrão (0, 1 e 6).

O fato da taxa de soroproteção encontrada ter sido inferior a demonstrada em outros estudos, foi surpreendente porque os doadores de repetição estudados constituem possivelmente um grupo menos exposto a comportamentos de risco acrescido. Esses comportamentos poderiam desencadear doenças capazes de reduzir a resposta imune frente à vacina, quando comparados com a média da população em geral, pois os doadores de sangue são submetidos previamente a uma série de exames na triagem clínica e laboratorial (BRASIL, 2004).

Uma das hipóteses para este achado poderia estar na análise da variável tempo decorrido entre a realização do teste e a última dose da vacina. Na Tabela 4 observa-se a soroconversão de 483 doadores de sangue testados em um período de seis meses após a última dose da vacina, que corresponde a 99,6%, um valor surpreendentemente elevado. No entanto, a efetividade média estimada, para os doadores do estudo foi reduzida para 88,7%, já que maior parte dos doadores foi testada em intervalo superior a seis meses.

Aproximadamente um quarto dos doadores do estudo teve a concentração de anti-HBs mensurada mais de um ano após terem completado a terceira dose do esquema vacinal (Tabela 7). Houve redução da taxa de soroproteção relacionada ao tempo decorrido entre a data da administração da última dose da vacina e a data da realização do teste. Declínio semelhante nos títulos do anticorpo foi observado neste intervalo, nos estudos de Scheiermann et al (1990), Zanetti et al (1990) e Rendi-Wagner et al (2001).

No estudo publicado por Scheiermann et al (1990), foi observada uma taxa de soroproteção equivalente a 98%, em indivíduos saudáveis, no período de 48 meses após a terceira dose da vacina. Observa-se resultado inferior foi nos doadores de sangue (Tabela 7), onde se encontrou o percentual de 76% de soroproteção, para aqueles testados em período superior a 25 meses.

No Gráfico 3, observa-se que houve um decréscimo na taxa de soroconversão dos doadores, quando analisado o período do estudo (1998 a 2002). Percebe-se que a menor taxa de soroconversão entre os doadores ocorreu em 2001. Uma provável explicação encontra-se no Gráfico 4, o qual demonstra a distribuição dos doadores em relação ao tempo decorrido entre as datas da última dose da vacina e a realização do teste anti-HBs. Comparando os dois gráficos (3 e 4), verifica-se claramente que nos anos em que a taxa de soroconversão reduziu, o número de doadores testados em período entre dois e seis meses diminuiu proporcionalmente. Nota-se que em 2001 um maior número de doadores foram testados no período de tempo superior a 6 meses. O tempo decorrido entre a realização do teste e a data de aplicação da última dose da vacina constitui-se em uma importante variável do estudo.

Embora estudos tenham demonstrado não haver diferenças significativas na imunogenicidade da vacina em relação ao gênero (TELES et al, 2001; PERERA, GAMAGE, 2001; KEATING , NOBLE, 2003), outros relatam baixa percentagem de indivíduos não-respondedores pertencentes ao gênero feminino (MARINHO et al, 1998; RENDI-WAGNER et al, 2001). Outros, ainda, demonstraram uma melhor taxa de soroproteção associada ao gênero feminino em adolescentes (HERON et al, 2002) e em profissionais da área da saúde (FLOREANI et al, 2004).

Nos doadores de sangue analisados observou-se uma pequena diferença entre a taxa de soroconversão entre os gêneros (Tabela 3), indicando taxas de proteção para o gênero feminino de 90% e 87,6% para o gênero masculino, não havendo significância estatística, quando utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ( $p=0,348$ ). Esse achado é perfeitamente compreensível já que não existe consenso entre os estudos sobre diferenças na resposta imune dos indivíduos vacinados, em relação ao gênero masculino ou feminino.

Uma relação inversa entre a produção de níveis de anti-HBs e a idade dos doadores vacinados foi identificada na meta-análise publicada por Fisman, Agrawal e Leder (2002). O estudo, incluiu 24 artigos publicados e mostrou que tem início aos 30 anos de idade a redução na imunogenicidade frente à vacinação. Isso pode ser confirmado nos doadores de sangue, nos quais a percentagem de não respondedores aumenta consideravelmente após os 30 anos de idade e foi mais relevante nos doadores com idade acima de 50 anos (Tabela 5).

Dois estudos brasileiros mostram o efeito da idade incluindo profissionais da saúde nos quais a resposta imune à vacina era significativamente menor após os 35 anos de idade (FERRAZ et al, 1992; IOSHIMOTO et al, 1999). Um estudo realizado em Portugal com

profissionais da saúde também demonstrou melhor imunogenicidade nos indivíduos mais jovens (MARINHO et al, 1998).

Baldy et al (2004), realizaram um estudo no qual foram avaliadas as taxas de soroconversão das vacinas disponibilizadas pelo PNI. Este estudo demonstrou uma média de 97,2% de indivíduos com níveis de anti-HBs acima de 10UI/l, em uma amostra de indivíduos saudáveis com idade inferior a 20 anos.

O estudo multicêntrico realizado no Brasil (MARTINS et al, 2004) mostra uma significativa diferença na resposta vacinal dos indivíduos vacinados com Butang® em relação a Engerix B®, nos indivíduos acima de 30 anos de 79,9% e 92,5%, respectivamente. Este achado caracteriza uma menor efetividade da vacina brasileira nos vacinados maiores de 30 anos.

Kunal Das, Gupta e Kumar (2003), verificaram a imunogenicidade da vacina anti-HBV em 102 indivíduos com idade acima de 40 anos. Naqueles com idade entre 40 e 49 anos, a taxa de soroproteção obtida foi de 86,7%, semelhante ao obtido com os doadores de sangue com idades entre 42 e 50 anos (86,3%), como observado na Tabela 4. A análise multivariada (Tabela 8) confirma a significância estatística dessa variável.

Não foi observada uma significância estatística ( $p=0,573$ ) na associação entre a resposta vacinal e a cor da pele dos doadores. Como o número de doadores não brancos foi reduzido na amostra (Tabela 6), essa associação pode não ser real. Estudos relacionando a cor da pele de indivíduos vacinados e a resposta vacinal não foram encontrados na literatura pesquisada até outubro 2004.

Nos estudos publicados por Ayerbe et al (2001), Perera et al (2001) e Goldwater (1997) a efetividade do regime de dose de reforço reduziu a percentagem de não-respondedores e aumentando os títulos de anti-HBs produzidos. Nos doadores de sangue não respondedores e que receberam dose (s) de reforço, observou-se uma soroconversão em 88,24% (Tabela 8). Dessa forma, verificou-se que o reforço foi efetivo para reduzir o número de não respondedores. Infelizmente a resposta sorológica frente à vacina não resultou em incremento no percentual de bons respondedores, mas sim no percentual dos fracos-respondedores.

Segundo o Grupo do Consenso Europeu (EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY, 2000), o nível de anti-HBs entre 10 UI/l e 100 UI/l poderia ser uma indicação para dose de reforço, em grupos específicos como profissionais da saúde e

pacientes imunocomprometidos. A administração de doses de reforço universal para os vacinados não foi recomendada pelo Consenso. O estudo realizado por Wang et al (2004), demonstra que *in vitro* não respondedores podem apresentar memória celular que os protege contra o vírus HBV, mesmo com níveis indetectáveis de anti-HBs.

Um dos achados do estudo com os doadores de sangue, foi a constatação de que no grupo dos doadores participantes no estudo, não houve casos de soroconversão para a hepatite B. Já no grupo de doadores de repetição não participantes no estudo, foi constatada uma incidência de 105 casos de infecção pelo HBV para cada 10.000 doadores, no período entre 1998 e 2002.

Apesar do Ministério da Saúde ter adotado a vacinação universal de crianças e adolescentes contra a hepatite B, sua implantação é ainda recente e seu acompanhamento pode influenciar a médio ou longo prazo o contexto da doação de sangue. No entanto, oferecer vacinas anti-HBV eficientes aos doadores de sangue parece ser necessário para manter a sua aptidão a doação, já que a faixa etária dessa população varia de 18 a 65 anos (BRASIL, 2004).

A vacina DNA-recombinante encontra-se acessível a todos os doadores de sangue aptos, com sorologia negativa, bastando apresentar nas Unidades Sanitárias da região de abrangência do Hemocentro Regional de Joaçaba, a Carteira de Identificação de Doador. Esta foi uma conquista da ADVS (Associação dos Doadores Voluntários de Sangue de Joaçaba) em conjunto com a Direção Geral do Hemocentro Regional de Joaçaba e a 8ª Coordenadoria Regional de Saúde.

O objetivo da imunização anti-hepatite B na população de doadores é de diminuir a ocorrência de casos da doença, protegendo imunologicamente os doadores esporádicos<sup>17</sup> ou de repetição<sup>18</sup>, caso fossem expostos ao HBV. Dessa forma, haveria possibilidade de redução dos casos de hepatite B pós-transfusional, e a redução de perdas de doadores aptos devido à ocorrência de soroconversão para a hepatite B.

---

<sup>17</sup> Doadores esporádicos são aqueles que doam eventualmente num intervalo superior a 13 meses

<sup>18</sup> Doadores de repetição são aqueles indivíduos que doam pelo menos uma vez a cada treze meses considerando a data de sua última doação no mesmo serviço de hemoterapia. Também considerados doadores de retorno, fidelizados ou habitais, dependendo do número de doações/ano (BRASIL, 2001).



## 9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os achados dessa primeira avaliação da efetividade da vacina anti-HBV em doadores de sangue devem ser vistos com cautela, devido às limitações do presente estudo. As informações referentes ao exato tipo de vacina administrado a cada indivíduo que participou do estudo não puderam ser obtidas. No entanto, essa informação seria facilmente obtida, se fosse registrada na carteira de vacinação dos doadores.

A média geométrica dos títulos (GMT) constituiu-se em outra informação relevante não disponível neste estudo, pois os títulos de anti-HBs acima de 100 UI/l não foram determinados em termos quantitativos.

Nos ensaios de efetividade ocorre maior capacidade de generalização, porém com menor validade interna, já que não é um ensaio controlado (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 2003). Essa também pode ser considerada uma limitação do estudo.

Outros fatores conhecidos que podem influenciar a imunogenicidade frente a vacina foram omitidos desse estudo. Por exemplo, a associação da resposta vacinal ao tabagismo e ao IMC (índice de massa corporal) não foi analisada. Em alguns estudos esses dois fatores estão associados a uma menor produção de anti-HBs (RENDI-WAGNER et al, 2001; KEATING, NOBLE, 2003).

Finalmente, a variabilidade genética dos doadores associada ao HLA classe II (antígenos de leucócitos humanos), foi uma implicação na resposta vacina não estudada (LIU, et al, 2004), mas que poderá ser avaliada em estudos posteriores.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente estudo, foi possível calcular a efetividade média das vacinas anti-HBV administradas aos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba, que neste estudo correspondeu a 88,7% (IC <sup>95%</sup> 86,6-90,6%)

Verificou-se que ocorreram variações na produção de anticorpos anti-HBs, relacionadas à idade dos indivíduos vacinados, com o decréscimo na resposta vacinal associado ao aumento da idade. O tempo decorrido entre a administração da última dose e a testagem para o anti-HBs interferiu nas taxas de soroconversão, em uma relação inversa.

Os doadores de sangue necessitam serem vacinados contra a hepatite B para mantê-los aptos à doação, dessa forma garantindo uma maior segurança transfusional. O risco de transmissão da hepatite B através da transfusão de sangue com certeza teria uma redução significativa com a implementação de um programa de incentivo a vacinação na população de doadores.

Outra consideração diz respeito aos registros das informações referentes às vacinas nas unidades de saúde. Para facilitar o rastreamento da procedência das vacinas administradas a população e disponibilizadas pelo PNI, faz-se necessário que sejam criados dispositivos de registros junto às salas de vacina para a realização dos procedimentos de rastreabilidade. Estes procedimentos proporcionarão no futuro, a monitoração da efetividade das diferentes vacinas, marca a marca, lote a lote. Esse registro seria importante também na vigilância dos efeitos adversos a vacinação.

O estudo de efetividade representou a possibilidade de avaliar o programa de vacinação anti-HBV. Esperava-se obter uma taxa menor de soroproteção daquela informada nos estudos controlados, já que havia a possibilidade da conservação inadequada da vacina nas unidades de saúde; a possibilidade do recebimento de mais de uma marca de vacina pelo doador e a forma de aplicação da vacina incorreta. Observou-se, no entanto, que na situação real, a vacina apresentou efetividade semelhante à eficácia em estudos clínicos controlados.

Em decorrência do impacto da infecção pelo HBV, representado não somente pela sua elevada mortalidade e morbidade, mas também pelos gastos do governo com tratamentos aos portadores crônicos, e de pacientes com formas graves da doença aguda, a vacinação em massa de toda a população resultaria em ganhos econômicos e sociais em médio prazo.

Além do ganho no âmbito da saúde coletiva, a vacinação poderia trazer benefícios para a hemoterapia, devido principalmente à redução do risco transfusional para a hepatite B nos receptores. Outra implicação seria o aumento nos estoques de sangue e componentes, já que a infecção pelo HBV constitui o maior motivo de descarte de hemocomponentes.

A vacinação dos doadores de sangue poderia ser uma medida importante na redução do risco transfusional, proporcionalmente a sua efetividade média (88,7%).

## REFERÊNCIAS

ALTER MJ. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B. **Semin. Liver Disease** 2003 vol.23 n 01.

ANVISA, **Manual Técnico para a Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue (Versão preliminar)**. Brasília, Ministério da Saúde p.38-46 2004.

AYERBE MC, PEREZ-RIVILLA A. ICOVA HB group - Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. **Eur J Epidemiol** 2001; (17):150-156.

BALDY JLS, LIMA GZ, MORIMOTO HK, REICHE EMV, MATSUO T, MATTOS ED, SUDAN LCP. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccine administered to students in three doses containing half antigen amount routinely use for adult vaccination. **Rev Inst Med Trop S Paulo** 2004; 46(2); 103-107.

BEENSON, PB. Jaundice occurring one to four the months after transfusion of blood and plasma. **JAMA** 1943;121:1332-1334.

BLUM HE, MARCELLIN P. Foreword. **J. Hepatology** 2003;(39): S1-S2.

BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S. A “new” antigen in leukemia sera. **JAMA** 1965; v.191(15):541-546.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria 1376**. Brasília 19 nov. 1993. in: CARNEIRO AR; LOPES MED (Org). Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Coletânea de Legislação em Hemoterapia e Hematologia. Rio de Janeiro, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria 121**. Brasília 24 de nov. 1995. in: CARNEIRO AR; LOPES MED (Org). Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Coletânea de Legislação em Hemoterapia e Hematologia. Rio de Janeiro, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Hepatites Virais – O Brasil está Atento**. Brasília, Ministério da Saúde, 2002b. 24 p.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência a Saúde. **Portaria 860**. Brasília, Secretaria de Atenção a Saúde, novembro/2002c. Disponível em [www.portalsaude/politicadeprevencaodashepatitevirais](http://www.portalsaude/politicadeprevencaodashepatitevirais). Acesso em 18/10/2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria do Colegiado – RDC 343**. Disponível em [www.sbh.com.br/menu/63.asp](http://www.sbh.com.br/menu/63.asp). Acesso em 24/02/2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria do Colegiado – RDC 153**. Brasília 14 jun. 2004. Disponível em [www.sbh.com.br/menu/63.asp](http://www.sbh.com.br/menu/63.asp). Acesso em 24/02/2004.

BRUIX J, LLOVET JM. Hepatitis B virus and hepatocelular carcinoma. **J Hepatology** 2003; (39): S59-S63.

CARMO, RA. **Hepatites Virais**. Belo Horizonte, Fundação Hemominas, 1996. pp.7-14.

CDC. **Global Progress Toward Universal Childhood Hepatitis B Vaccination 2003**. MMWR 52(36);868-879 2003.

CDC. National Center for Infectious Diseases. **Hepatitis B virus**. Disponível em: <[www.cdc.ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm](http://www.cdc.ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm)> Acesso em 20 de jun. 2003.

CDC. **Immunization Practices Advisory Committee. Recommendations of the Update on Hepatitis B Prevention**. MMWR Vol 36 n. 23; 353. Atlanta 19 jun. 1987.

CHAVES JA, CAMPANA SG, HASS P. Panorama da hepatite B no Brasil e no estado de Santa Catarina. **Rev Pan Saúde Publ** 2003 14(2):91-96.

COATES T, WILSON R, PATRICK G, ANDRE F, WATSON V. Hepatitis B vaccines assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. **Clin Therapy** 2001; 23 392-403.

DANE DS, CAMERON CH, BRIGSS M. Virus-like particules in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. **Lancet** 1970;1: 695-698.

DATASUS. **População estimada para a macrorregional meio-oeste de Santa Catarina referente ao ano 2003**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptsc.def>

DEAN AG. et al. **Epi info [computer program]. Version 6.04: a Word Processing Database and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers**. Atlanta Geórgia CDC 1994.

EASL JURY. Internacional Consensus Conference on Hepatitis B. **J Hepatology** 2003; 39: S3-S25

ERENSON S et al. Low dose intramuscular hepatitis B vaccination in medical students: 4year follow-up. **Infection** 2002;30(5): 30-35.

EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. Are Booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet** 2000 (55):561-565.

FATTOVICH G. Natural history of hepatitis B. **Hepatology** 2003;39:S50-S58.

FERRAZ MLG, SILVA AEB, KEMP VL, CRUZ CN, GUIMARÃES RX. Avaliação da resposta imunológica à vacina contra a hepatite B em profissionais da área da saúde. **Ver Assoc Med Bras** 1992;38(1): 5-8.

FERREIRA CRR. Immunization against hepatitis B in children from endemic zone: evaluation of the antibody response against the DNA recombinant vaccine. **Rev Inst Med Trop São P.** 1993;35(1): 89-92.

FERREIRA MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Rev Soc Med Trop** 2000; 33(4):389-400.

FISMAN DN, AGRAWAL D, LEDER K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine. A meta-analysis. **Clin Inf Dis** 2002;(35):1368-75.

FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER, EH. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais.** São Paulo, Artmed, 2003. pp160-161.

FLOREANI A, BALDO V, CRISTOFOLETTI M, RENZULLI G, VALERI A, ZANETTI C, TRIVELLO R. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. **Vaccine** 2004;22:607-610.

FUNASA. **Manual de Normas para a Vacinação.** Ministério da Saúde Brasília jun.2001a. pp.25-26.

FUNASA. **Manual de Procedimentos para a Vacinação.** Ministério da Saúde Brasília ago.2001b. pp.161-164.

FUNASA. **Situação do Controle e da Prevenção das Doenças Transmissíveis no Brasil.** Ministério da Saúde Brasília set.2002. pp.33-5.

GANEN D, PRINCE AM. Mechanisms of Disease: Hepatitis B Virus Infection – Natural History and Clinical Consequences (Review Article). **N Engl J Med** 2004;. 350(11):1118-1129.

GEIER MR, GEIER DA, ZAHALSKY AC. A review of hepatitis B vaccination. **Expert Opin Drug Saf** 2003;2(2): 113-122.

GERLICH H, CASPARI G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. **J. Viral Hepatitis** 1999;(6)6-15 supl.1.

GOLWATER PN. Randomized comparative trail of 20 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine nonresponders. **Vaccine** 1997;15(4): 35-36.

GONÇALES JR FL. **Hepatite B. Imunodiagnóstico.** In: FOCACCIA Ricardo.Tratado de Hepatites Virais. São Paulo Atheneu 2003. p.167-187.

GROB PJ. Hepatitis B pathogenesis and tratament. **Vaccine** 1998;16: S11-S16.

HEIJTINK RA et al. Anti-HBs characteristics after hepatitis B immunization with plasma-derived and recombinant DNA-derived vaccines. **Vaccine** 2000; 18:1531-1538.

HEMOSC Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. **Relatório Anual de Atividades - 2003**. Joaçaba, Coordenadoria de Planejamento e Qualidade, 2003.

HEMOSC Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. **Manual da Qualidade**. Florianópolis, Coordenadoria de Planejamento e Qualidade, 2004.

HERON LG, CHANT KG, JALALUDIN BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. **Vaccine** 2002; 4: 3472-3476.

HILLEMANN MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. **Vaccine** 2000;18: 1436-1447.

HWANG LY; BEASLEY RP; STEVENS CE; SZMUNESS W. Immunogenicity of HBV vaccine in health Chinese children. **Vaccine** 1983;1: 10-12.

IOSHIMOTO LM, RISSATO ML, BONILHA VSJ, MIYAKI C, RAW I, GRANOVSKI N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang® in adults. **Rev Inst Med Tropical de São Paulo** 1999;41:191-193.

JANEWAY JR CA; TRAVERS P. **Imunobiologia – O sistema Imunológico na Saúde e na Doença**. São Paulo Artes Médicas 2ª .ed.p.12;26 1997.

JUSZCZYK J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. **Vaccine** 2000;18 :S23-S25.

KAO JH, CHEN DS. Global control of hepatitis B virus infection. **The Lancet Inf Dis** 2002;(2):395-403.

KEATING Gillian M; NOBLE Stuart. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix B®): A Review of its Immunogenicity and Protective Efficacy Against Hepatitis B.[Miscellaneous Article]. **Drugs** 2003;63(10): 1021-1051.

KIFFER CRV, VIANA GB, CHEINQUER H. **Hepatite B Epidemiologia** . In: FOCACCIA Roberto. Tratado de Hepatites Virais. São Paulo. Atheneu 2003. p.127-140.

KITCHEN A. Hepatitis B and blood safety. **Vaccine** 1998;16: S34-S37.

KOFF R. Hepatitis vaccines: recent advances. **Intern J Parasitology**. 2003;(33):517-523.

KOZIOL DE; HENDERSON DK. Risk analysis and occupational exposure to HIV and HBV. **Curr. Clin Inf Dis** 1993; (6):506-510.

KUNAL DAS RK, GUPTA V, KUMAR PK. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. **World J Gastroenterology** 2003;9(5); 1132-1134.

KUPEK EJ. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil 1991-99. **J Viral Hepat**. 2001;Jan;8(1): 78-82.

KUPEK E. Transfusion risk for hepatitis B hepatitis C and HIV in the State of Santa Catarina Brazil 1991-2001. **Br J Inf Dis** 2004;8(3):236-40.

LAURISTSEN JM BRUSS M MYATT MA. **EpiData version 2.1. An extended tool for validated entry and documentation of data.** The EpiData Association Odense Denmark. 2001-2002.

LAVANCHY D. Hepatitis B virus epidemiology disease burden treatment and current and emerging prevention and control measures. **J Viral Hepat** 2004;11(2):97-107.

LAI CL, RATZIU V, YUEN, MF, POYNARD T. Viral hepatitis B. **Lancet** 2003;362:2089-2094.

LIU P, XU LIU P, XU H, WANG X, et al. Field epidemiological and experimental study on relationship between genetic factor and nonresponse or hyporesponse to hepatitis B vaccine. **Chin Med J** 2000;113:547-50(abstract).

LOPES CLR, MARTINS RMB, TELES SA, SILVA SA, MAGGI SO, YOSHIDA CFT. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás Brasil Central. **Rev Soc Bras Med Trop** 2001;(34): 543-548.

MAC-DOWELL B, AMORIN L, SABACK F, MELO H, MENDES A. Resultados dos testes de biologia molecular (NAT) para os vírus HIV, hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV) em doadores de sangue. (CD-ROM). **Rev Bras Epidemiologia** 2004, supl.especial.

MARINHO RT, PEDRO M, RAMALHO F, VELOSA J, DE MOURA MC. Vacinação contra hepatite B: oito anos de experiência. **Acta Med Port** 1998;11: 971-977.

MARTINS RM, BENSABAT E, ARRAES LC, BARBOSA GG, OLIVEIRA MLA, CAMACHO LAB. Estudo multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra a hepatite B: informe preliminar. **Epidemiologia Serv Saúde** 2003;12(3):165-166.

MATTOS AA, FLORES AL, CORAL GP, GOLDANI JC, LOSEKANN A, BECKER M, ASQUIDAMINI S, FOSSATI L. Incidência dos marcadores virais para a hepatite B e resposta a vacinação em uma unidade de hemodiálise. **GED** 1999;18(5): 193-196.

MEDRONHO R et al. **Epidemiologia.** São Paulo, Ed. Atheneu 2003, p.365.

MÖST J. Recombinant versus plasma-derived hepatitis B vaccine: comparison of immunogenicity in medical students. **Vaccine** 1992;10(11):740-741.

PAWLOTSKY JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. **J Hepatology** 2003;(39): S31-S35.

PEREIRA M. **Epidemiologia Teoria e Prática.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. p.562.



PERERA J, PERERA B, GAMAGE S. Seroconversion after hepatitis B vaccination in healthy young adults and the effect of a booster dose. **Ceylon Med J** 2002;(47): 6-8.

RABE-HESKETH S, EVERITT B. **A Handbook of Statistical Analysis Using Stata**. Boca Raton, Chapman e Hall, CRC 1999.

RAW I. **Saúde Biotecnologia e Ciência**. Disponível em: [www.unicamp.br/unicamp/canal\\_aberto/clipping/agosto2002/clipping020816\\_folha.html](http://www.unicamp.br/unicamp/canal_aberto/clipping/agosto2002/clipping020816_folha.html). Acesso em 08 out. 2004.

RENDI-WAGNER P, KUNDI M, STEMBERGER H, WIEDERMANN G, HOLZMANN MH, WIESINGER K, KOLLARITSCH H. Antibody response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel clinic based experience. **Vaccine** 2001;28: 205-206.

ROSINI N, MOUSSE D, SPADA C, TREITINGER A. Seroprevalence of HBsAg anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil 1999-2001. **Braz J Inf Dis** 2003;7(4): 262-267.

SAGLIOCCA L, STROFOLINI T, AMOROSO P, MANZILLO G, FERRIGNO L, CONVERTI F, PALUMBO F, IZZO E, MELE A. Risk factors for acute hepatitis B: a case-control study. **J Viral Hepat**.1997;(4):63-66.

SCHEIERMANN N, GESSEMANN M, MAURER C, JUST M, BERGER R. Persistence of antibodies after immunisation with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. **Vaccine** 1990;(8):844-846.

SENTURK H, TABAK F, AKDOGAN M, ERDEN L, MERT A, OZARAS R, SANDER E, OZBAY BADUR S. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. **J Gastr Hepatology** 2002;(17): 72-76.

SHAPIRO CN. Epidemiology of hepatitis B. **Pediatr Infect Dis J** 1993;12(5): 433-437.

SHOUVAL D. Hepatitis B vaccines. **J Hepatology** 2003;39:S70-S76.

SOLDAN K, BARBARA JAJ, DOW BC. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in the UK: a small and moving target. **Vox Sanguinis** 2002; 83:305-308.

STEPHENNE J. Development and production aspects of a recombinant yeast derived hepatitis B vaccine. **Vaccine** 1990;(8):S69-S73.

STEPHENNE J. Recombinant versus plasma-derived hepatitis B vaccines: issues of safety immunogenicity and cost effectiveness. **Vaccine** 1988;(6): 299-303.

TANAKA, J. Hepatitis B Epidemiology in Latin América. **Vaccine**, 2000; 18 S17-18.

TELES AS, MARTINS RMB, LOPES CLR, CARNEIRO MAS, SOUZA KP, YOSHIDA CFT. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in hemodialysis patients and staff. **Eur J Epidemiology** 2001;17:145-149.

TONIAL AM. Começa hoje vacinação contra hepatite B. **Jornal A Notícia** Joinville 20 jan. 1998.

VESPA GNR MARTINS NC. **Hepatite B**. In: FARAHT C CARVALHO ES; WECKZ L; CARVALHO LHFR SUCCI LCM. *Imunizações – Fundamentos e Prática*. São Paulo Atheneu, 2000. p.428.

WANG RX, BOLAND GJ, HATTUN JV, GAST GC. Long persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. **World J Gastroenterology** 2004;10(2): 260-263.

WENDEL S. **Epidemiologia – Prevalência em Bancos de Sangue**. In FOCACCIA R. *Tratado de Hepatites Virais*. São Paulo. Atheneu 2003. pp.33-53.

WHO. Avances na lucha contra la hepatitis B. **Rev. Pan. Saúde Publica** 1997;1(4): 333-334.

WHO. **Hepatitis B vaccine: making global progress**. Genebra, EPI 31-1996.

WHO. **Hepatitis B**. October 2000. Disponível em: <[www.who.int/inf.fs/en/fact2004.html](http://www.who.int/inf.fs/en/fact2004.html)> Acesso em 05 de jun.2003 às 18:00.

WHO. **Immunización contra la Hepatitis B**. Out. 2001. Disponível em <[www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)> Acesso em 05 de jun. 2003 às 19:00.

ZANETTI AR et al. Yeast-derived hepatitis B vaccine in dental students. A three-year follow-up study. **Vaccine** 1990;(8):205-208 1990.

ZUCKERMAN JN, ZUCKERMAN AJ. Current Topics in Hepatitis B. **J Infection** 2000;41:130-136.

**ANEXO A - CONTROLE DE REGISTRO DOS DOADORES DE SANGUE  
VACINADOS**

Formulário foi preenchido pela equipe de enfermagem, durante os procedimentos de triagem clínica (entrevista) dos doadores de sangue.



**ANEXO B - RESULTADO DE ANTI-HBS EM DOADORES DE SANGUE**

Formulário preenchido pelos técnicos do laboratório de Sorologia do Hemocentro Regional de Joaçaba após a determinação do anticorpo anti-HBs nas amostras dos doadores de sangue vacinados.



**ANEXO C - ARTIGO**

O artigo a seguir “*Effectiveness of recombinant hepatitis B vaccines in Brazilian blood donors*” foi submetido à publicação na revista *VACCINE*, na versão em língua inglesa.

Title

Effectiveness of recombinant hepatitis B vaccines in Brazilian blood donors

Running title

Effectiveness of recombinant HBV vaccines

Authors

Andrea Petry

Emil Kupek

Affiliation

Department of Public Health, Universidade Federal de Santa Catarina, Brazil

Correspondence address

Prof. Dr. Emil Kupek

Departamento de Saúde Pública - CCS

Universidade Federal de Santa Catarina

Campus Universitário, Trindade

88040-900 Florianópolis-SC

Brazil

**SUMMARY**



The effectiveness of DNA recombinant anti-HBV vaccines was evaluated in a retrospective cohort study of 1012 Brazilian blood donors who completed the vaccination schedule (3 doses + booster if antibody titer <10 IU/L) during the period 1998-2002. Overall vaccine effectiveness (10 IU/L or higher) was 88.74%, ranging from 80.65% in the oldest (50 years or over) to 91.40% among youngest (18-30 years) donors. Over 99.5% of the donors whose titer was measured within 2-6 months interval after completing the vaccination reached anti-HBs concentration of at least 10 IU/L compared to approximately 20% lower figures among those with longer intervals.

Key words: Hepatitis B, vaccine effectiveness, blood transfusion.

## INTRODUCTION

Brazilian official estimates single out the West of the federal state of Santa Catarina as an endemic area of high prevalence (7% or higher) of hepatitis B virus (HBV), together with the federal state of Espírito Santo and the Amazon region (FUNASA, 2002). It is also the state with the highest detection rate in Brazil, reaching 117 cases of HBV per 100000 inhabitants annually (FUNASA, 2002). During the period 1999-2001, improvements in donor selection and serologic screening reduced the prevalence of anti-HBsAg and anti-HBc among blood donors in the state from 0.98% to 0.64% and from 8.83% to 5.35%, respectively (Rosini *et al.*, 2003). However, the residual risk of HBV contamination of donor blood in the state capital still remained very high at 1:2077 by the end of the 1990 decade, principally due to the high HBV incidence of 3 per 1000 person-years among repeat donors (Kupek, 2001).

Although the efficacy of anti-HBV vaccines was demonstrated in the newborn (99%), adolescents (95% or more), immunosuppressed or hemodialysis patients (50-70%) and liver patients (60-70%), among others (WHO, 2003), no published works were found on its efficacy in blood donors in a MEDLINE search by “hepatitis B vaccine” and “blood donors” and “efficacy” for the 1996-2003 period. The aim of this paper is to estimate the effectiveness of DNA recombinant anti-HBV vaccine applied to the blood donors in the western part of the federal state of Santa Catarina where HBV infection is endemic and its prevalence is high.

Effectiveness was chosen over efficacy because of the difficulties in conducting a controlled efficacy study in a blood bank setting without interfering with its daily activities. The former also gives a more realistic measure of the vaccine effect in a concrete health care setting rather than under favourable conditions of a randomized controlled efficacy trial.

## MATERIALS AND METHODS

This is a population cohort study of all blood donors vaccinated against HBV by a DNA recombinant vaccine in the city of Joaçaba blood bank between 20 July 1998 and 31 December 2002. The starting date marks the beginning of the Brazilian Ministry of Health initiative to supply DNA recombinant anti-HBV vaccine to be offered to apt blood donors. The vaccines applied were “Engerix-B” (SmithKline Beecham Biologicals, Belgium), “Euvax-B” (LG Chemical, Korea), and “Butang” (Instituto Butantan, São Paulo, Brazil).

One hundred and twenty-seven donors who did not have complete data or had their antibody titer measured in less than 30 days since receiving the last dose of vaccine were excluded from the analysis, thus reducing the effective sample size from 1139 to 1012 subjects. Vast majority (96.74%) of the 1012 blood donors included in the analysis were White. Predominant age group was 18-30 years (40.22%), followed by the 31-40 years group (32.81%). Slightly more than half (53.56%) of the donors were male. All donors were from the region of Joaçaba with population of 576000 inhabitants.

The donors were considered apt if serological screening, predonation interview on behavioural risks and general health indicators (body temperature, height, weight, blood pressure, heart rate, haemoglobin level) were adequate. The screening tested for hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (anti-HBc), hepatitis C antibody (anti-HCV), Human Immunodeficiency Virus type 1 and 2, antibodies to Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 and 2, *Treponema Pallidum* using Venereal Disease Research Laboratory test, *Trypanosoma cruzi*, as well as alanine aminotransferase level. Serological HBV markers were assayed by Abbot Lab. Kits (Corzyme, Auszyme, Ausab), Organon Teknica (Hepanostica) and “Ortho Diagnostic Systems”.

The advantages of immunization against HBV and the vaccine schedule were explained to all 1139 apt repeat donors as they were invited to take up the vaccine. No refusals to participate were registered.

The vaccine schedule included 3 doses of 20 mcg/1.0 ml applied to the deltoid muscle. The second and third dose were administered one and six months after the initial dose, respectively. The donors who completed this schedule were tested for the anti-HBs antibody using a semi-quantitative immunoassay on their next donation. Those with antibody production  $<10$  IU/L were considered non-responders (CDC, 1987) and were treated with a 20 mcg/1.0 ml booster dose. The same procedure was repeated up to three times on each subsequent donation until the anti-HBs titer of at least 10 IU/L was reached. Slightly less than half (47.73%) of the subjects were tested for anti-HBs within six months of completing the basic 3-dose vaccine schedule, 26.78% during next six months and the remaining donors more than a year after completing the vaccination. The biochemists who realized the laboratory tests did not know which samples among those analysed belonged to the vaccinated donors.

Statistical analysis used chi-square to test the association between levels of antibody production (non-responders with  $<10$  IU/L, low responders with 10-99 IU/L and good responders for 100 IU/L or higher) and age, sex, race, testing interval and booster regimen.

## RESULTS

Overall, the effectiveness of DNA recombinant vaccines using the 10 IU/L cut-off point was 88.74%, ranging from 80.65% in the oldest (50 years or over) to 91.40% among youngest (18-30 years) blood donors (Table 1). When the 100 IU/L cut-off point was used, average effectiveness was reduced to 69.27%, ranging from 61.29% in the oldest to 75.43% in the youngest group.

Decreasing seroconversion by age was statistically significant (Table 1). Both antibody production levels of 10-99 IU/L and <10 IU/L follow this general scheme, although it is worth noticing that the decrease was accelerated after 50 years of age, mainly due to the increase in non-responders.

Time interval between last dose of the vaccine and the anti-HBs test made the largest impact on seroprotection rates among the variables analysed. Over 95% of the donors whose titer was measured within 2-6 months interval reached at least 10 IU/L compared to 77.12% for 7-12 months interval, 82.87% for 13-24 months interval and 75.32% for the interval of 25 months or longer (Table 1). Similar order of the differences was observed for the 100 IU/L cut-off point.

Among 51 vaccinees who failed to seroconvert after the standard three-dose schedule and therefore entered the booster regimen, 43 received one dose, seven received two doses and one received three booster doses. The booster was effective in practically removing the difference in percentage of non-responders between the donors with and without the booster (Table 1). However, the gain was much higher in increasing the percentage of low responders than in reaching the anti-HBs level of 100 IU/L.

No evidence was found for statistically significant differences in seroconversion due to sex or race. It should be noted that there were too few cases of non-White donors to draw firm conclusions on this matter.

## **DISCUSSION**

The effectiveness of DNA recombinant anti-HBV vaccines in this group of Brazilian blood donors was lower than reported in most studies with healthy adults (CDC, 1987; Coates *et al.*, 2001; WHO, 2003), including Brazilian studies of ButaNG and Engerix-B

(Ioshimoto *et al.*, 1999) and Euvax-B (Teles *et al.*, 2001; Lopes *et al.*, 2001) vaccines. This may appear surprising because repeat donors studied here were likely to be less exposed to behavioural risk factors for various diseases capable of reducing immunogenicity to the vaccine compared to an average adult from the general population – a conjuncture based on a series of health checks the former were submitted to. On the other hand, approximately a quarter of donors had their antibody concentration measured more than a year after completing the standard 3-dose schedule. Large decline in antibody titer was observed for this interval (Scheiermann *et al.*, 1990; Rendi-Wagner *et al.*, 2001).

A rare study reporting similarly low effectiveness (88.6%) of this type of vaccine in healthy adults was made in a travel clinic (Rendi-Wagner *et al.*, 2001) where subjects were tested for anti-HBs within six months of completing the standard 3-dose schedule. However, the effectiveness among 483 Brazilian blood donors with the same testing interval reached 99.59% - a surprisingly high value. The overall efficacy among Brazilian blood donors was attenuated due to the majority of the donors whose testing interval exceeded six months and whose anti-HBs titer was approximately 20% lower. Thus the average effectiveness is somewhat deceiving as it combines an extremely high and a rather low seroprotection rate into a single percentage.

A comprehensive review of 181 clinical studies by Coates *et al.* (2001) found anti-HBs titer of 10 IU/L or greater in the range of 92.2-94.5% among healthy adults (health care workers) vaccinated by a standard 3-dose regimen. This compares favourably to the average of Brazilian blood donors (88.74%), although the above caution on interpreting the average applies here.

The inverse relationship between the antibody production levels and the vaccinees' age was identified in a comprehensive meta-analysis (Fisman *et al.*, 2002) which

showed that after only 30 years of age the difference in immunogenicity becomes notable. This can be confirmed for the Brazilian blood donors. It is also worth noticing that the percentage of non-responders increases considerably after the age of 50 years but this is not the case with low responders.

Although some studies demonstrated no significant differences in the vaccine immunogenicity regarding sex (Teles *et al.*, 2001; Perera *et al.*, 2002), the others found lower percentage of non-responders among women (Marinho *et al.*, 1998; Rendi-Wagner *et al.*, 2001) and higher anti-HBs concentration among female adolescents (Heron *et al.*, 2002; Rendi-Wagner *et al.*, 2001). On the other hand, there is a pretty good agreement on the effectiveness of a booster regimen in reducing the percentage of non-responders and increasing concentration of anti-HBs antibodies as shown in Ayerbe *et al.* (2001) and Perera *et al.* (2002), among others.

The findings of this first assessment of anti-HBV vaccine effectiveness in Brazilian blood donors should be viewed with caution due to the limitations of the study. Among the latter, the lack of information on exactly which DNA recombinant vaccine was applied on individual level should be stressed. Although this information is in principle easily obtainable, it was simply not annotated on the donor record. Nevertheless, broadly similar efficacy of the vaccines reviewed by Coates *et al.* (2001) and the one produced in Brazil (Martins *et al.*, 2003), leads us to believe that this information would not alter the main conclusions of this study. As for the age effect, Fisman *et al.* (2002) showed that both and Recombivax were significantly less effective in older subjects, whereas the Butang vaccine showed steeper age-related decline in immunogenicity compared to Engerix-B (Martins *et al.*, 2003). Geometric mean titer was another relevant information unavailable in this study because all values above 100 IU/L were not annotated in quantitative terms. Other limitations

include the lack of a control group which prevented the use of comparative effectiveness measures such as HBV infection rate in vaccinated versus non-vaccinated subjects. Finally, many factors known to influence immunogenicity were left out from this study. For example, seven HBV genotypes show distinct geographic distribution and may have clinical relevance (Kao & Chen, 2002) but even vaccine trials rarely analyse this issue (Gilbert *et al.*, 2001). In addition, Teles *et al.* (2001) hypothesized that Euvax-B vaccine efficacy might be lower in Brazilian population than in Asian population because it contains subunit S of HBsAg, subtype adr, which is uncommon in the former.

Although Brazil has adopted universal vaccination of infants and adolescents against HBV, its implantation is too recent and its coverage is still too low to yield sufficient protection in the context of blood donation. Therefore, offering efficient anti-HBV vaccines to blood donors is still necessary in order to help maintaining their donation aptitude. A concerted effort in assessing vaccine effectiveness among blood donors can be very helpful for guiding future resource allocation in this field.



## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank Dr. Nilson F. Dorl, Ana Maria Maresch, Regina S. Fontana, Solange Bertoldi, Elizangela Soares and Maria Claudia dos Santos from the HEMOSC blood bank in Joaçaba. Our thanks are also due to the blood donors who participated in this study.

**REFERENCES**

Ayerbe MC, Perez-Rivilla A, ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *European Journal of Epidemiology* 2001; **17**:150-56.

CDC - Immunization Practices Advisory Committee. Recommendations of the Update on Hepatitis B Prevention. *MMWR* 1987; **36**:353-53.

Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clinical Therapy* 2001; **23**:392-403.

Ferraz MLG, Silva AEB, Kemp VL, Cruz CN, Guimarães R. (1992) Avaliação da resposta imunológica à vacina contra a hepatite B em profissionais da área da saúde. *Revista da Associação Médica Brasileira* **38**, 5-8.

Fisman DN, Agrawal D, Leder, K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccines: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2002, **35**:1368-75.

FUNASA. Hepatite B. In: FUNASA, editor. *Situação do Controle e da Prevenção das Doenças Transmissíveis no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde/FUNASA, 2002:33-35.

Gilbert, P, Self, S, Rao, M, Naficy, A, Clemens, J. (2001) Sieve analysis: methods for assessing from vaccine trial data how vaccine efficacy varies with genotypic and phenotypic pathogen variation. *Journal of Clinical Epidemiology*, **54**, 68-85.

Heron LG, Chant KG, Jalaludin BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine* 2002; **4**:3472-76.

Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VSJ, Miyaki C, Raw I, Granovski N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine ButaNG in adults. *Revista do Instituto da Medicina Tropical de São Paulo* 1999; **41**:191-93.

Kao, J.H, Chen, D.S. (2002) Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet*, **2**, 395-403.

Kupek, E. (2001) Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *Journal of Viral Hepatitis*, **8**:78-82.

Lopes, C.L.R, Martins, R.M.B, Teles, S.A, Silva, S.A, Maggi, P.S, Yoshida, C.F.T. (2001) Perfil soroepidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. *Revista da Sociedade Brasileira da Medicina Tropical*, **34**, 543-548.

Marinho RT, Pedro M, Ramalho F, Velosa J, De Moura MC. Vacinação contra hepatite B: oito anos de experiência. *Acta Medica Portuguesa* 1998; **11**:971-77.

Martins RM, Bensabeth G, Arraes LC, Barbosa GG, Oliveira ML, Camacho LAB. Estudo multicêntrico de imonogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminar [Multicenter study on immunogenicity and reatogenicity of vaccines against hepatitis B: a preliminary report]. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2003; 12(3):165-66.

Perera J, Perera B, Gamage S. Seroconversion after hepatitis B vaccination in healthy young adults, and the effect of a booster dose. *Ceylon Medical Journal* 2002; 47:6-8.

Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, Wiesinger K, Kollaritsch H. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines, comparative evaluation of multicenter travel clinic based experience. *Vaccine* 2001; 19:2055-60.

Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003; 7:262-67.

Scheiermann N, Gessemann M, Maurer C, Just M, Berger R. Persistence of antibodies after immunisation with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990; 8:844-46.

Teles SA, Martins RMB, Lopes CLR, Carneiro MAS, Souza KP, Yoshida CFT. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in hemodialysis patients and staff. *European Journal of Epidemiology* 2001; 17:145-49.

WHO - World Health Organization. *Hepatitis B*. (2003). Available via URL <[www.who.int/inf.fs/en/fact2004.html](http://www.who.int/inf.fs/en/fact2004.html)> [Accessed 5 June 2003]

WHO - World Health Organization. (1996) *Hepatitis B vaccine, making global progress*. EPI, Geneve.

**Table 1. Univariate analysis of anti-HBs production level (%) by independent variables**

Independent variables	Level	N*	Anti-HBs production level (%)			Chi-square	p-value
			< 10 IU/L	10-99 IU/L	100+ IU/L		
Time since last dose of vaccine (months)	2-6	483	0.41	19.46	80.12	118.286	0.001
	7-12	271	22.88	17.34	59.78		
	13-24	181	17.13	21.55	61.33		
	25+	77	24.68	22.08	53.25		
	18-30	407	8.60	15.97	75.43		
Age	31-40	332	11.45	20.78	67.77	17.059	0.009
	41-50	211	13.74	24.17	62.09		
	50+	62	19.35	19.35	61.29		
	Male	542	12.36	18.27	69.37		
Sex	Female	470	10.00	20.85	69.15	2.112	0.348
	White	979	11.34	19.71	68.95		
Race	Black	4	25.00	0.00	75.00	2.910	0.573
	Other	29	6.90	13.79	79.31		
Booster regimen	No	961	11.24	18.52	70.24	11.335	0.003
	Yes	51	11.76	37.25	50.98		

\* Sample size