

**DENISE ERIG ROCHA DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA ANTI-  
HEPATITE B (DNA-RECOMBINANTE) EM DOADORES DE  
SANGUE DO HEMOCENTRO REGIONAL DE JOAÇABA,  
SANTA CATARINA, BRASIL.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Pública da Universidade Federal de Santa  
Catarina para obtenção de título de Mestre em  
Saúde Pública, área de concentração  
Epidemiologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Emil Kupek

**FLORIANÓPOLIS**

**2006**

Souza, Denise E R

Avaliação da efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-Recombinante) em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba, Santa Catarina, Brasil / Denise Erig Rocha de Souza.—Florianópolis: UFSC, 2006.

68 f. : il; 31cm.

Orientador: Emil Kupek

Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Área de Concentração: Epidemiologia.

Epidemiologia, efetividade de vacina, hepatite B, doadores de sangue.

*“A duas invenções em saúde que  
apresentaram maior  
impacto na saúde pública mundial  
foram a água e as vacinas.” (OMS, 2002)*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado coragem e força para encarar esse desafio.

À minha família, maravilhosa, que me apoiou e incentivou em todos os momentos, desde o início desse projeto até a sua conclusão.

Ao Ricardo, meu amado marido e grande incentivador em todas as horas.

Ao Prof. Dr. Emil Kupek, meu orientador, pela confiança depositada, presença constante, compreensão e conhecimentos compartilhados.

Aos meus queridos amigos, pessoas muito especiais, companheiros de verdade.

À Professora Eleonora D'Orsi, por todas as contribuições em aula, na banca de qualificação, e pelo total apoio prestado no estágio de docência.

Ao Professor Marco Peres, pelas contribuições, desde os conhecimentos repassados nas aulas, assim como pela participação na minha banca de qualificação.

Ao Departamento de Saúde Pública, professores e funcionários, pelo apoio recebido.

Aos doadores de sangue, minha gratidão e respeito.

Ao HEMOSC Joaçaba, direção, gerência técnica, setores de apoio, em especial à Dra. Cristina e Maria Cláudia, às quais agradeço de coração pela valiosa ajuda que deram ao projeto.

À Andréa Petry, pela contribuição imprescindível.

Aos colegas de curso, especialmente Mirvaine e Jane, pelos momentos compartilhados, que não serão esquecidos.

Aos amigos-irmãos Graziela e Gilmar, por toda a atenção e apoio que a mim dispensaram.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite e aplicarem seu tempo e conhecimentos na avaliação deste trabalho.

SOUZA, Denise E.R. **Avaliação da efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-Recombinante) em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba, Santa Catarina, Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública – área de concentração em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

### RESUMO

A hepatite B é um sério problema de saúde pública mundial, atualmente responsável por mais de 1 milhão de mortes em decorrência das formas crônicas da doença, que são o hepatocarcinoma celular e a cirrose. A vacinação é a medida mais efetiva na prevenção da transmissão da doença e de suas conseqüências. Este foi um estudo de coorte retrospectivo, o qual teve como objetivo a avaliação da efetividade das vacinas anti-hepatite B (DNA-recombinantes) em doadores de sangue da região meio-oeste do estado de Santa Catarina, conhecidamente endêmica para a hepatite B. Doadores de sangue compõem um grupo com características específicas, pois a cada doação esses indivíduos são submetidos a testes sorológicos que permitem a identificação de doenças infecciosas, como a HB, e na triagem clínica pode ser identificada a pré-existência de doenças. Logo, compôs-se uma população menos exposta a comportamentos de risco acrescido. Observou-se a efetividade da vacina de 100%, com intervalo de confiança de 95% na faixa de 30,1% a 100%. Para evitar um caso de infecção, precisaria vacinar, na média, 429 doadores de sangue, com intervalo de confiança de 95% entre 217 a 21422. A variação da estimada efetividade da vacina na população é provavelmente a conseqüência do denominador moderado e dos modificadores de efeito normalmente ausentes nas condições controladas dos estudos de eficácia da vacina.

**Descritores:** Hepatite B. Vacina. Efetividade. Doador de sangue.

SOUZA, Denise E.R. **Avaliação da efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-Recombinante) em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba, Santa Catarina, Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública – área de concentração em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

### **ABSTRACT**

Hepatitis B is a serious public health problem worldwide, currently responsible for more than one million deaths resulting from the chronic forms of the illness such as liver cancer and cirrhosis. Vaccination against hepatitis B is the most effective prevention measure. This work reviewed the impact of the vaccination in various countries, including Brazil, and evaluated the effectiveness of anti-hepatitis B (DNA-recombinant) vaccines in blood donors of the Joaçaba region in the state of Santa Catarina, an endemic area for hepatitis B. The latter objective was achieved through a retrospective cohort study of blood donors in the Joaçaba region of the federal state of Santa Catarina, an endemic area for hepatitis B. Blood donors were submitted to routine serology tests which included those for hepatitis B. Vaccine effectiveness was 100%, with 95% confidence interval between 30,1% and 100%. To prevent one infection with hepatitis B virus, 429 blood donors would have to be vaccinated, with 95% confidence interval between 217 and 21422. Considerable variation of the estimates are probably due to the moderate size of the denominator and the presence of effect modifiers normally balanced out in controlled clinical trials of the vaccine efficacy.

**Descriptors:** Hepatitis B. Vaccine. Effectiveness. Blood donors.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	IV
ABSTRACT.....	V
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>14</b>
2.1 O vírus da hepatite B.....	14
2.2 Formas de transmissão do VHB.....	15
2.3 Diagnóstico do VHB.....	16
2.4 Aspectos clínicos da infecção pelo VHB.....	17
2.4.1 Infecção aguda pelo VHB.....	19
2.4.2 Infecção crônica pelo VHB.....	19
2.5 Epidemiologia do VHB.....	19
2.6 Vacina contra o VHB.....	23
2.6.1 Vacina contra o VHB: situação no Brasil.....	24
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>27</b>
4.1 Delineamento do estudo.....	27
4.2 Área de estudo.....	27
4.3 População de referência.....	27
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	28
4.5 Pareamento.....	29

4.6 Variáveis de estudo.....	29
4.6.1 Variável dependente.....	29
4.6.2 Variável independente.....	29
4.6.3 Variáveis de controle.....	30
4.7 Informações coletadas.....	30
4.8 Codificação, digitação e análise dos dados.....	30
<b>5 QUESTÕES ÉTICAS</b>	<b>31</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>32</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>33</b>

## **8 ANEXOS**

8.1 Artigo 1. *“Efetividade dos programas de vacinação contra hepatite B: um desafio para o Brasil”*. A ser submetido aos Cadernos de Saúde Pública.

8.2 Artigo 2. *“Efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-R) em doadores de sangue: um estudo de coorte”* A ser submetido à Revista de Saúde Pública.

8.3 Ficha de coleta dados.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Interpretação dos marcadores sorológicos do VHB.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Conseqüências clínicas da infecção pelo VHB.

Figura 2: Distribuição mundial da prevalência de HBsAg.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Ocorrência de HBsAg e anti-HBc nos principais bancos de sangue de Santa Catarina entre 1999 e 2001.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HBc	Anticorpo do core do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o HBsAg
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DNA	Ácido Desoxorribonucléico
DNA-r	DNA recombinante
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assays
HB	Hepatite B
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCC	Hepatocarcinoma celular
HEMOSC	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	Imunoglobulina da Classe G
IgM	Imunoglobulina da Classe M
IC	Intervalo de Confiança
L	Litro
Mcg	Micrograma
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PNI	Programa Nacional de Imunizações

RR	Risco Relativo
SC	Santa Catarina
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
UI	Unidades Internacionais
U\$	Dólar
VHB	Vírus da hepatite B

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) constitui-se um problema mundial de Saúde Pública (CDC, 2005). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 2 bilhões de pessoas foram infectadas pelo VHB, sendo que 350 milhões estão cronicamente infectados, e a cada ano, no mundo todo estima-se que 1 milhão de pessoas morrem em decorrência das formas crônicas da doença, que são o hepatocarcinoma celular (HCC) e a cirrose (WHO, 2002; CDC, 2005).

A vigilância epidemiológica das hepatites virais no Brasil utiliza o sistema universal e passivo, baseado na notificação de casos suspeitos. Dados do Ministério da Saúde mostram que em 2004, das doenças de notificação compulsória, a hepatite B notificou 13.582 casos novos, sendo que 960 deles em adolescentes (10 a 19 anos) (BRASIL, 2005). Visto que a maioria dos casos de VHB é assintomática, logo, não são captados pelos sistemas de vigilância, pode-se estimar que o real número de pessoas infectadas pelo VHB seja pelo menos de cinco a dez vezes maior do que os valores notificados, pois estados e municípios estão em diferentes estágios de implementação, refletindo diferentes níveis de sensibilidade e capacitação das equipes das vigilâncias epidemiológicas (BRASIL, 2005).

A alta prevalência da doença implica em muitos gastos com despesas médicas e hospitalares, devido ao custo do tratamento dos casos de HCC e cirrose, além de provocar a morte de uma significativa parcela da população devido a estas patologias, que estão relacionadas às formas crônicas da doença (Rosini et al., 2003).

Três quartos da população mundial vive em áreas onde há altos níveis de infecção (WHO, 2002).

Em áreas populosas dos países em desenvolvimento com alta endemicidade pelo VHB (Sudeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio, ilhas do Pacífico, África, e bacia Amazônica), onde a maior parte da população é soropositiva, e 8-15% são portadores

crônicos, a maioria das pessoas adquire a doença no nascimento ou infância. Das mulheres férteis, 5-12% têm a doença, o que faz com que o risco de transmissão perinatal (modo de transmissão que ocorre no momento do parto, onde o bebê entra em contato com o sangue da mãe) seja de 70-90%. Outra parte significativa dessas crianças adquire a doença através do contato intra-domiciliar com irmãos, principalmente, no contato direto com feridas ulcerativas de pele, sangue e saliva. Quando infectados do nascimento aos 5 anos de idade, a probabilidade destas crianças se tornarem doentes crônicos é de 25%. Já os adolescentes e adultos, nessas regiões, adquirem o VHB, principalmente, através do contato sexual, e têm uma probabilidade de se tornarem doentes crônicos em 1-5% dos casos (White e Fenner, 1994).

Diferentemente dos países em desenvolvimento, nos países desenvolvidos a endemicidade da HB é de 1% ou menos. A transmissão via perinatal é pouco comum, e entre adolescentes e adultos os maiores riscos estão entre usuários de drogas injetáveis e nas relações sexuais (incluindo relações homossexuais). Tatuagens, acupuntura e colocação de piercings também têm mostrado ser uma potencial rota de transmissão (White e Fenner, 1994).

A vacinação é a medida mais efetiva na prevenção da transmissão da doença e de suas conseqüências (CDC, 2005). A recomendação da OMS é a de que a vacina seja incluída no calendário de imunização em todos os países do mundo. O objetivo inicial é prevenir as infecções crônicas e suas manifestações, e reduzir o número de novas infecções (WHO, 2002).

A vacina contra o VHB, cujo desenvolvimento se deu inicialmente na França e nos Estados Unidos, foi licenciada em 1982, vem sendo utilizada em milhares de pessoas, mostrando-se segura, e diminuindo o número de casos novos da doença em muitos países. A

vacinação iniciou-se com as vacinas derivadas de plasma, sendo substituídas, na metade da década, pelas vacinas DNA-recombinantes (DNA-r) (WHO, 2002).

As vacinas conferem imunidade ativa, e a vacina anti-VHB atua pela estimulação de anticorpos humorais (anti-HBs) para o antígeno HBsAg, fornecendo ao indivíduo vacinado algum nível de imunidade individual para o VHB (Pereira, 2000).

A efetividade de uma vacina refere-se ao resultado de uma intervenção aplicada sob as condições habituais da prática médica, isto é, nos sistemas operacionais, incluindo as imperfeições de implementação que caracterizam o mundo cotidiano. A avaliação da efetividade tem sido considerada um dos elementos essenciais para a avaliação de qualidade, enfatizando o ângulo da avaliação do resultado de um serviço nas condições da prática diária (Hartz e Silva, 2005; Medronho, 2005).

Estudos de coorte são utilizados para avaliação de efetividade, especialmente estudos de coorte retrospectivos, sendo este último uma boa opção, por necessitar, na sua realização, de menores recursos financeiros e de tempo (Pereira, 2000).

A HB é uma doença infecciosa, que vem matando muitas pessoas no Brasil, possui uma vacina que tem se mostrado efetiva e muito importante na prevenção e controle do VHB, de acordo com estudos sobre efetividade da vacina publicados em diversos países. No Brasil, entretanto, são escassos os estudos publicados nessa área (Martins et al., 2003; Petry, 2006). Daí a importância de se estudar com mais profundidade esse assunto.

Em pesquisa bibliográfica na base de dados *Medline* no período entre 1996 a 2006, utilizando-se as palavras-chave: “*hepatitis B vaccine*” e “*blood donors*” e “*effectiveness*” e “*Brazil*”, não se encontrou nenhum estudo brasileiro sobre efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-r) em doadores de sangue.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O vírus da hepatite B

Em 1963, Blumberg descobriu um anticorpo que reagia na presença do soro de um aborígene australiano. Posteriormente, encontrado em pacientes com hepatite viral, por ter sido descoberto no soro do aborígene, recebeu o nome de antígeno Austrália. Subseqüentemente, com o desenvolvimento de estudos que permitiram conhecer a estrutura do VHB, demonstrou-se que o antígeno Austrália estava na superfície, passando então, a denominar-se antígeno de superfície ou HBsAg (White e Fenner, 1994).

Este vírus, pertencente à família *Hepadnaviridae*, também conhecido por partícula de Dane, possui diâmetro de 42 nanômetros, é formado por um envelope viral e por um núcleo, também chamado de *core* ou nucleocapsídeo. O envelope viral é protéico, constituído pelo antígeno de superfície HBsAg, que aparece sob as formas esférica e tubular, glicoproteínas e lipídios. Nesta mesma região são produzidas muitas partículas virais, constituídas de HBsAg, de aproximadamente 20 nanômetros, que apresentam forma tubular, mas não são infecciosas. No núcleo, encontram-se o DNA, a respectiva DNA polimerase/transcriptase reversa, o antígeno do *core* (HBcAg), e o antígeno *e* (HbeAg) (Silva e Granato, 1986; White e Fenner, 1994).

O VHB possui oito diferentes genótipos (A, B, C, D, E, F, G, H), que diferem entre si de acordo com diferenças no DNA viral, e que se apresentam geograficamente distribuídos de forma distinta. O genótipo A está globalmente distribuído, B e C são encontrados no Continente Asiático, D no sul da Europa, E na África, F nos Estados Unidos e G nos Estados Unidos e França. O genótipo H tem sido encontrado na América Central. Nas Américas do Sul e Central, há predominância do genótipo F. Estudiosos desta área acreditam que os genótipos têm um papel importante nas conseqüências das doenças do fígado associadas ao

VHB, embora ainda faltem dados suficientes para consolidar esta afirmação (Lai et al., 2003; McMahon, 2005).

## 2.2 Formas de transmissão do VHB

Existem atualmente, quatro vias de transmissão pelo VHB, que são: transmissão **perinatal**; por **contato com pessoas infectadas** - pessoa a pessoa, contato intra-domiciliar, através de ulcerações na pele; via **parenteral** - através de exposição ao sangue ou outros fluidos corporais contaminados com o VHB entre os usuários de drogas injetáveis, assim como uso de seringas ou agulhas mal esterilizadas utilizadas na prática de acupuntura, colocação de piercings, tatuagens e tratamentos dentários; e através de **relações sexuais** sem proteção (WHO, 2002; McMahon, 2005).

Entre os diversos fluidos corporais onde se encontra o HBsAg, o soro, sêmen e secreção vaginal, têm demonstrado infectividade, com a ressalva que, desde que não estejam contaminados com sangue, estes fluidos possuem muitas partículas de HBsAg, mas poucas partículas virais infecciosas, o que os torna pouco eficazes na transmissão da doença (WHO, 2002; Passos, 2003; CDC, 2005).

A transmissão do VHB através de transfusão de sangue tem se mostrado cada vez mais rara, devido aos procedimentos sistemáticos de triagem para HBsAg que têm sido adotados em várias partes do mundo (CDC, 2005).

O VHB mostra-se estável no meio ambiente, em superfícies, por aproximadamente 7 dias à temperatura ambiente, e a inoculação de partículas virais pode ocorrer através de objetos, como escovas dentais, brinquedos, lâminas de barbear, equipamentos hospitalares e outros objetos, através do contato direto com a mucosa ou feridas na pele (WHO, 2002; Passos, 2003; CDC, 2005).

### 2.3 Diagnóstico do VHB

É através de técnicas sorológicas que se realiza o diagnóstico da HB. Os marcadores sorológicos são identificados por imunoenaios enzimáticos (ELISA), que têm se mostrado sensíveis e específicos para o diagnóstico do VHB nas formas aguda e crônica (Gonzales, 2003).

Os marcadores sorológicos da HB se caracterizam da seguinte forma, segundo, Marinho e Agostinho (2003):

O HBsAg é um dos primeiros indicadores da infecção pelo VHB. Está presente no soro de 2 a 6 semanas antes do início dos sintomas da doença, permanecendo geralmente até 4-6 meses. A permanência deste indicador além deste tempo caracteriza a hepatite B crônica.

O anti-HBs, detectável após o desaparecimento do HBsAg, marca a recuperação da doença. Em alguns pacientes permanece por toda a vida, indicando imunidade frente ao VHB. O anti-HBs é o único anticorpo induzido pelas vacinas atualmente utilizadas, assim, presente isoladamente indica imunidade vacinal.

O HBcAg se caracteriza por ser um antígeno que não é identificável no soro, estando restrito aos hepatócitos.

O anti-HBc surge durante o curso da infecção. Na infecção aguda aparece como anti-HBc IgM, sendo o primeiro anticorpo detectável. É característico de infecção recente, e durante a fase de recuperação da doença tem seus títulos diminuídos, podendo, entretanto, permanecer no indivíduo por um longo tempo. À medida que vai ocorrendo a recuperação, aparece como anti-HBc IgG.

O HBeAg é considerado um marcador de replicação e de infectibilidade do VHB. Nas infecções agudas o HBeAg surge logo após o aparecimento do HBsAg, podendo persistir no soro por anos em pacientes com infecção crônica.

O anticorpo anti-HBe aparece em pacientes que se recuperam do episódio agudo da doença, podendo permanecer no soro um ano após o término da infecção aguda, e vários anos, nos portadores da infecção crônica.

A presença do DNA viral geralmente está associada à detecção do HBeAg no soro, estando a maioria dos pacientes com doença hepática ativa.

O Quadro 1 mostra a interpretação dos marcadores sorológicos do VHB.

#### **Quadro 1 – Interpretação dos marcadores sorológicos do VHB.**

---

HBsAg	Infecção aguda ou crônica
HbeAg	Hepatite B aguda. Persistência indica estado infeccioso contínuo
Anti-HBe	Convalescência ou estado infeccioso contínuo
Anti-HBc IgM	Infecção recente (títulos altos); infecção crônica (títulos baixos)
Anti-HBc IgG	Infecção crônica ou passada
Anti-HBs	Imunidade para a infecção
Anti-HBc IgG + Anti-HBs	Infecção passada
Anti-HBc IgG + HBsAg	Infecção crônica
DNA do VHB	Estado infeccioso contínuo

---

Fonte: Marinho C, Agostinho C. Hepatite B. In: José Cotter [ed.]. Hepatites Viricas. Núcleo de Gastrenterologia dos Hospitais Distritais, 2003.

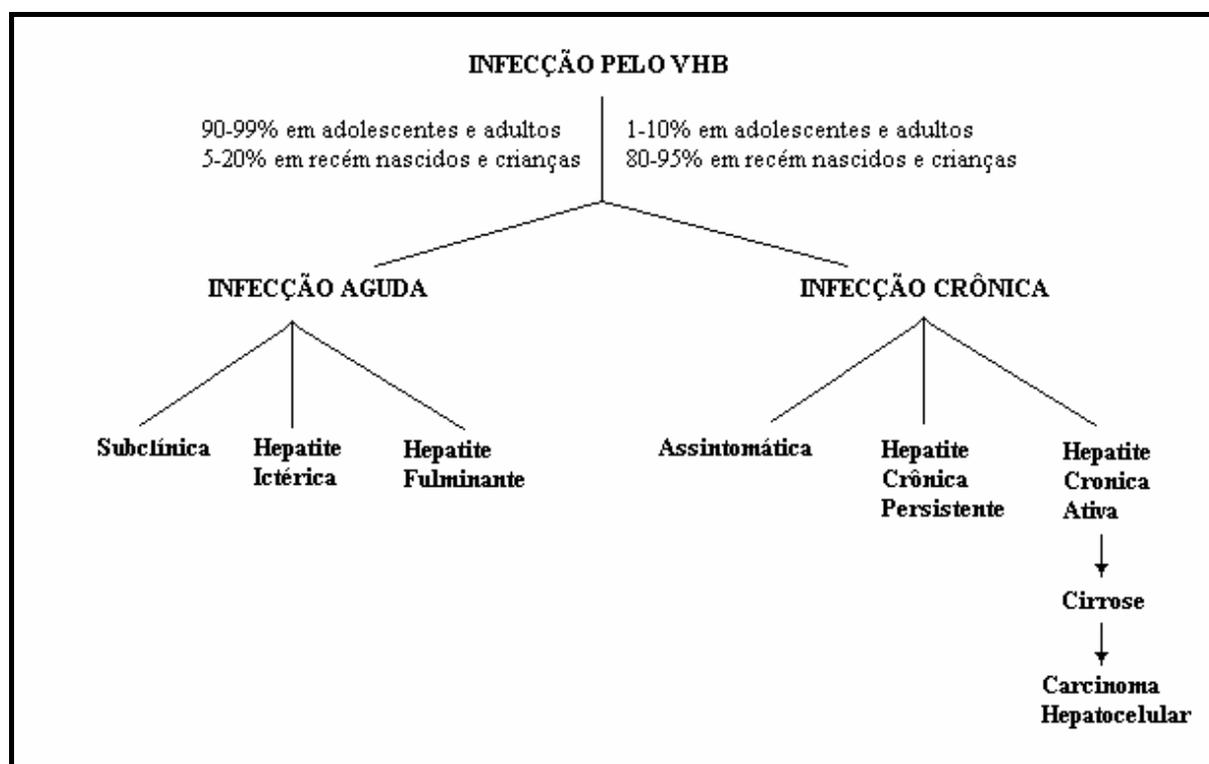
#### **2.4 Aspectos clínicos da infecção pelo VHB**

A hepatite B é uma doença viral aguda com infecções assintomáticas (subclínicas), sintomáticas e formas graves fulminantes. A forma subclínica corresponde a 50% das

infecções. A forma aguda sintomática é caracterizada por mal-estar, cefaléia, febre baixa, anorexia, astenia, fadiga, artralgia, náuseas, vômitos, dor abdominal e aversão a alguns alimentos e cigarro. A icterícia surge quando a febre desaparece, precedida por colúria e fezes acólicas. Os sintomas vão desaparecendo gradativamente. Alguns indivíduos desenvolvem a forma crônica, caracterizada por um processo inflamatório contínuo do fígado, causado pelo VHB, com duração superior a seis meses (FUNASA, 1999).

Como mostra a Fig. 1, as manifestações clínicas e o prognóstico dependem principalmente da idade de aquisição da infecção. As infecções adquiridas na infância geralmente são assintomáticas, mas têm alto risco de cronicidade, podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma celular. Já as infecções adquiridas na vida adulta estão associadas com hepatite sintomática, porém com um baixo nível de cronicidade (White e Fenner, 1994).

**Figura 1 – Conseqüências clínicas da infecção pelo VHB.**



Fonte: White OD, Fenner FJ. Medical Virology. New York: Academic Press, 1994.

### **2.4.1 Infecção aguda pelo VHB**

O período de incubação varia de 60 a 90 dias, podendo chegar até 120 dias. Esta variação depende da quantidade de vírus inoculado, do modo de contágio e de fatores relacionados ao hospedeiro. A forma aguda regride espontaneamente após 4-8 semanas. A maioria dos casos na infecção aguda é subclínica, e um pequeno percentual (menos de 1%) dos indivíduos morrem de hepatite fulminante (WHO, 2002).

Na infecção aguda há a presença de HBsAg no sangue durante 4-8 semanas após o contato com o vírus, com tendência à diminuição em até 6 meses. O antígeno HBsAg e os anticorpos anti-HBc das classes IgM e IgG são os marcadores detectáveis nessa fase da doença (White e Fenner, 1994; CDC, 2005).

### **2.4.2 Infecção crônica pelo VHB**

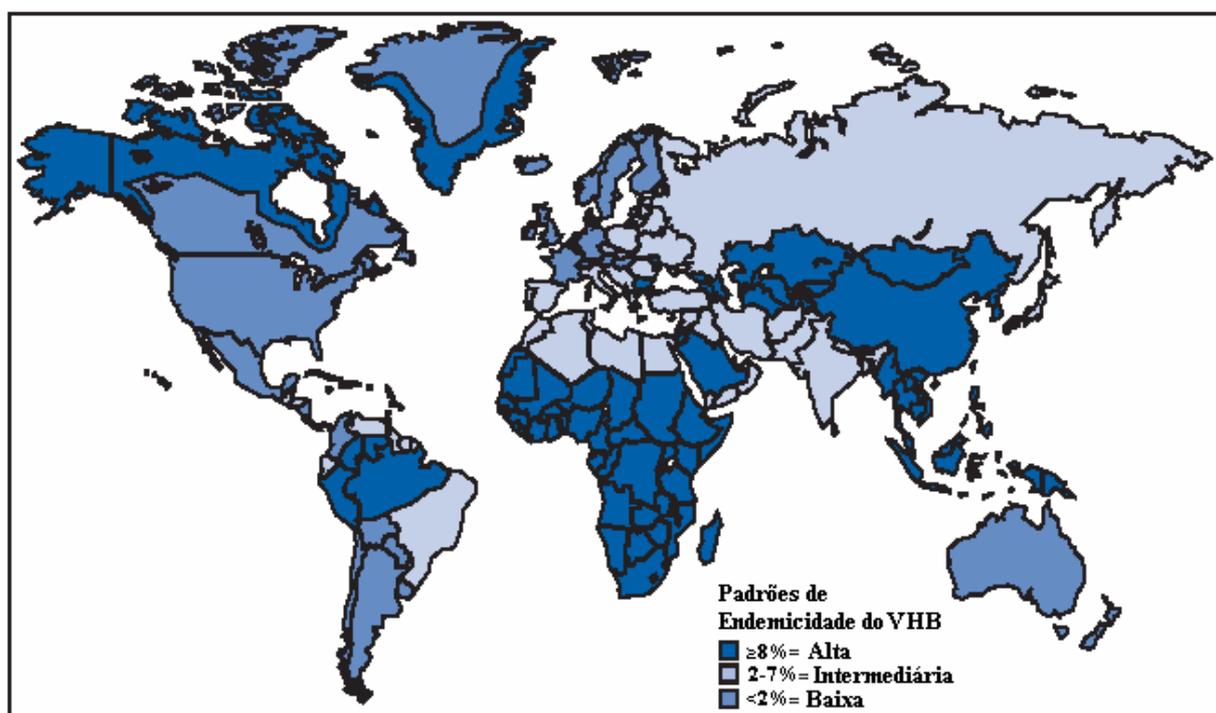
A infecção crônica é caracterizada pela persistência do HBsAg além de 6 meses, mais frequentemente por anos ou por toda a vida, assim como o anti-HBc. A presença de HbeAg e do DNA viral implica em fase de replicação viral ativa, conseqüentemente com alta transmissibilidade e possíveis danos ao fígado (White e Fenner, 1994).

## **2.5 Epidemiologia do VHB**

Os padrões de endemicidade da infecção pelo VHB se dividem em: alta, média e baixa (Figura 2). As áreas com alta endemicidade, mais de 8% da população é reagente para o antígeno HBsAg e mais de 60% da população tem evidências sorológicas de infecção prévia. Essa é a condição de regiões como a África, parte da América do Sul, Sudeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio e ilhas do Pacífico. Nas regiões com média endemicidade, a prevalência de positividade fica entre 2% - 8%, sendo que evidências sorológicas de infecção passada ocorrem entre 10% - 60% da população. Nesta categoria estão o Leste Europeu, os

países europeus do Mediterrâneo, parte da América do Sul, Oriente Médio e Rússia. Já as regiões com baixa endemicidade, menos de 2% da população é reagente para HBsAg, onde se encaixam os países da América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália (White e Fenner, 1994; WHO, 2002).

**Figura 2 – Distribuição mundial da prevalência de HBsAg.**



Fonte: CDC-CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005; 54: 16.

No Brasil, existem três padrões de distribuição da HB: alta endemicidade, presente na Região Amazônica, alguns locais do Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; endemicidade intermediária, nas Regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste; e baixa endemicidade, na Região Sul do País. No entanto, esta infecção é muito dinâmica e variável. Alguns estudos classificam a Região Norte como de baixa ou moderada endemicidade, permanecendo com

alta endemicidade a região sudeste do Pará. A Região Sudeste apresenta baixa endemicidade, com exceção do sul do Espírito Santo e do nordeste de Minas Gerais, onde são encontradas altas prevalências. O Nordeste está em situação de baixa endemicidade. A Região Centro-Oeste possui baixa endemicidade, com exceção do norte de Mato-Grosso, com prevalência moderada (Chavez et al., 2003; BRASIL, 2005).

No Estado de Santa Catarina, conforme dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, no período 1996-2004, a proporção de todos os casos investigados e notificados das hepatites virais, passou de 32,46%, em 1996, para 18,31%, em 2004, o que representou uma redução de 43,6%. As diferenças regionais na incidência da doença que ocorrem no estado mostram-se expressivas, sendo que as macro-regiões que apresentaram maior incidência de 1996 a 2004 foram a do Extremo Oeste e Meio Oeste, com taxas acima de 20 casos por 100.000 habitantes, ao passo que a que apresentou menor incidência foi a Planalto Norte, com taxas menores de 5 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2004).

Estudos de Rosini et al. sobre a soroprevalência de HBsAg e Anti-HBc (IgG) em doadores de sangue em unidades hemoterápicas em diversas cidades em Santa Catarina mostram um declínio nas taxas de prevalência de hepatite B entre os anos de 1999 a 2001 (Rosini et al., 2003).

**Tabela 1 – Ocorrência de HBsAg e anti-HBc nos principais bancos de sangue de Santa Catarina entre 1999 a 2001.**

Ano	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>

Fonte: Adaptado de ROSINI N. et al. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. Braz J Infect Dis, 2003; 7(4): 262-7.

Esse declínio pode estar associado ao uso de testes de detecção (ELISA) cada vez mais sensíveis, além dos esforços, nos bancos de sangue, em recrutar doadores voluntários de sangue de repetição, assim como excluir doadores que tenham comportamento de risco para a doença, através da triagem clínica. Rosini et. al. coloca ainda que a redução na prevalência de hepatite B no estado pode estar relacionada aos constantes esforços na vacinação de crianças e mulheres em idade fértil contra o VHB (White e Fenner, 1994; Rosini et al., 2003).

## 2.6 Vacina contra o VHB

A vacinação é o método mais importante (barato e eficaz) que se tem para a prevenção da transmissão do VHB. A segurança e a efetividade da vacina contra a infecção pelo VHB vem sendo avaliada há aproximadamente 20 anos.

Tem se mostrado efetiva na prevenção da doença quando administrada antes ou rapidamente após a exposição ao vírus. Pelo menos 85-90% dos óbitos associados ao VHB são preveníveis através da vacinação. A OMS recomenda que a vacina contra o VHB seja incluída na rotina dos programas de imunização em todos os países do mundo. Ao prevenir a disseminação da doença, a vacina reduz o número de pessoas portadoras do vírus, que infectarão outras pessoas, pois aquelas apresentam-se como reservatórios circulantes do vírus da hepatite B (WHO, 2002).

Estudos sobre o impacto de campanhas de vacinação em massa em crianças e adolescentes que ocorreram em países com alta prevalência do VHB mostram diminuição nas taxas da doença.

Em Taipei City, Taiwan, Ni et al. conduziu um estudo que avaliou o impacto de uma campanha de vacinação realizada há 15 anos e observou que a prevalência de HBsAg em crianças menores de 15 anos diminuiu de 9,8% em 1984, para 0,7% em 1999 (Ni et al., 2001). Na Itália, país que iniciou o seu programa de vacinação em 1991, a taxa de incidência de hepatite B passou de 10,4/100.000 habitantes em 1987, para 2,0/100.000 habitantes em 2001, e a taxa de novas infecções entre 1991 e 2001 foi 40% menor do que a observada entre os anos anteriores ao início da campanha de vacinação (Fitzsimons et al., 2004).

O antígeno utilizado nas vacinas contra o VHB é o HBsAg. Há dois tipos de vacina contra hepatite B: a de primeira geração, que contém partículas virais inativadas pelo formol, obtidas do plasma de portadores do vírus; e a de segunda geração, que é produzida através de

técnica de engenharia genética e obtida com a tecnologia de recombinação de DNA (FUNASA, 2001b; CDC, 2005).

### **2.6.1 Vacina contra o VHB: Situação no Brasil**

No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram em 2004 uma cobertura vacinal para hepatite B de 90,4%, sendo que a região sul, com 95,7%, e o estado de Santa Catarina, com 98,6% alcançou a maior cobertura vacinal no país, comparados às outras regiões brasileiras (BRASIL, 2005).

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomenda o uso exclusivo de vacinas DNA-r, as quais devem seguir um protocolo de três doses, as quais induzem títulos protetores ( $\geq 10\text{UI/L}$ ) em mais de 90% dos receptores adultos e em mais de 95% em lactentes, crianças e adolescentes de até 19 anos de idade. Idosos, dialisados e imunodeficientes apresentam menor resposta imunológica (FUNASA, 2001a).

Segundo o Manual de Procedimentos para Vacinação da FUNASA (FUNASA, 2001b), a vacina é indicada para:

- ◆ menores de 1 ano de idade, a partir do nascimento, se possível nas primeiras doze horas de vida;
- ◆ faixa etária de 1 a 19 anos em todo território nacional (BRASIL, 2003);
- ◆ nos doadores de sangue, para mantê-los em tal condição;
- ◆ em grupos classificados de risco, como: usuários de hemodiálise, politransfundidos, hemofílicos, profissionais de saúde, comunicantes domiciliares de portadores do VHB, pessoas portadoras do HIV, profissionais das forças armadas, reclusos (presídios, hospitais psiquiátricos), homens que fazem sexo com homens e profissionais do sexo.

O esquema de administração corresponde a três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose, e a terceira dose com intervalo de seis meses após a primeira

dose. A dosagem padronizada é de 10 mcg para indivíduos de 0 a 20 anos e 20 mcg para adultos. A injeção é feita no músculo deltóide, na face externa superior do braço. Em crianças menores de dois anos de idade a vacina é administrada na face lateral da coxa. Outras situações individuais podem exigir a adoção de esquemas mais específicos (FUNASA, 2001b).

Os custos com o tratamento da HB e suas complicações são muito mais dispendiosos do que o custo do esquema de vacinação. Os valores aumentam de acordo com o estágio em que se encontra a doença. Dados levantados em estudo realizado nos Estados Unidos em 1995 mostram que o custo anual estimado para o tratamento de pacientes com cirrose em estágio inicial é US\$ 4,175, ao passo que doentes em estágios avançados da doença gastam aproximadamente US\$ 22,072. Os gastos com transplantes de fígado são os maiores, em torno de US\$ 89,076 (Lavanchy, 2004; Lavanchy, 2005).

No Brasil, não há dados disponíveis em relação aos valores gastos com o tratamento de pacientes acometidos de hepatite B crônica atendidos através do Sistema Único de Saúde (SUS).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Estimar a efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-recombinante) administrada aos doadores de sangue de repetição do Hemocentro Regional de Joaçaba, Santa Catarina.
  
- Avaliar a implementação das estratégias de vacinação voltadas para a prevenção da hepatite B na forma aguda e crônica da doença.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a incidência do vírus da hepatite B em doadores de repetição vacinados e não vacinados.
- Comparar a incidência da hepatite B nos dois grupos (vacinados e não vacinados), para avaliar a efetividade (proteção atribuível) da vacina anti-hepatite B (DNA-r)

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo de coorte longitudinal, com base em dados secundários, com grupo de comparação, onde se levantaram dados registrados no Hemocentro Regional de Joaçaba, no período de 1998 a 2006.

### **4.2 Área de estudo**

O trabalho realizou-se no Hemocentro Regional de Joaçaba, cidade situada na região meio-oeste do estado de Santa Catarina, o qual analisou doadores de 30 municípios abrangidos por este Hemocentro.

Joaçaba, junto com outros 53 municípios, compõe a macro-região meio-oeste. Segundo o IBGE, em 2006, estima-se que a população residente nessa macrorregional seja de 600.000 habitantes (DATASUS, 2006).

O Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC) pertence à Hemorrede de Santa Catarina, e o Hemocentro Regional de Joaçaba está subordinado ao Hemocentro Coordenador, localizado em Florianópolis-SC. O HEMOSC é uma unidade da Secretaria de Estado de Saúde, foi criado em 20 de julho de 1987 através do decreto Lei Estadual 272, com o objetivo de prestar atendimento hemoterápico de qualidade à população da região, bem como dar assistência aos portadores de doenças hematológicas (HEMOSC, 2006).

### **4.3 População de referência**

Foram estudadas duas coortes: doadores de sangue de repetição vacinados com a vacina anti-hepatite B (DNA-r) entre os anos de 1998 a 2000, e doadores de repetição não

vacinados, que serviram como grupo de comparação, o que correspondeu a um total de 1734 doadores.

Para o cálculo de pessoa-tempo no grupo dos doadores vacinados, o denominador da incidência foi calculado como diferença entre a data da última doação e a data da última dose da vacina contra hepatite B. No caso dos doadores não vacinados, o denominador da incidência foi calculado como diferença entre as datas da primeira e da última doação no período pesquisado, se não fosse soropositivo para hepatite B. Caso tivesse um teste sorológico positivo para hepatite B no período, o tempo foi reduzido pela metade entre a última doação em que o doador estava soronegativo e a doação em que estava soropositivo.

Os doadores das duas coortes estão cadastrados no Hemocentro Regional de Joaçaba, e os dados sobre os vacinados foram obtidos com base num estudo anterior de soroconversão (Petry e Kupek, 2006), que serviu como ponto de partida para delinear as coortes.

A facilidade em encontrar doadores vacinados contra a HB ocorre porque em 1998 a direção deste hemocentro articulou uma campanha de vacinação anti hepatite B, onde todos os doadores de sangue da região que manifestaram interesse puderam ser vacinados com a vacina anti-hepatite B (DNA-r).

#### **4.4 Critério de inclusão e exclusão**

Os participantes do estudo, indivíduos adultos aptos à doação de sangue, com faixa etária entre 18 e 65 anos, tiveram que ter realizado, no mínimo, uma doação de sangue no Hemocentro Regional de Joaçaba após a data de vacinação, e para o grupo de comparação, devem ter realizado doações de sangue na mesma época em que os indivíduos vacinados.

Foram excluídos do estudo doadores de sangue vacinados que não apresentaram o anticorpo anti-HBs em exames laboratoriais realizados posteriormente à vacinação, e doadores não vacinados que não fizeram doação de repetição.

## **4.5 Pareamento**

Houve um emparelhamento na seleção dos doadores do grupo de comparação, sendo que para cada doador de repetição vacinado foi selecionado outro doador, com características semelhantes (sexo, faixa etária, residência), porém que não tenha sido submetido à vacina anti-hepatite B DNA-r.

Os doadores do grupo de comparação foram selecionados buscando-se, na gaveta de registros com as fichas dos doadores, o primeiro doador de repetição não vacinado com características semelhantes ao doador vacinado, localizado anteriormente. Esta pode ser considerada uma amostra sistemática, que provavelmente é igual a uma amostra aleatória, já que é difícil imaginar alguma relação entre a ordem alfabética e exposição (vacina e soroconversão) e/ou desfecho (infecção por hepatite B).

## **4.6 Variáveis de estudo**

### **4.6.1 Variável dependente**

A variável dependente foi caracterizada como a incidência de infecção pelo VHB, a qual será detectada pela presença, nos doadores, dos marcadores HBsAg e anti-HBc (IgG). O HBsAg mostra-se reagente logo no início da infecção pelo VHB e nos portadores crônicos da doença. O anti-HBc pode ser detectado quando aparece a enfermidade clínica na fase aguda (anti-HBc IgM), e naqueles que estão recuperados da infecção (anti-HBc IgG).

### **4.6.2 Variável independente**

A variável independente foi a proteção contra a infecção pelo vírus da hepatite B, devido a soroconversão com titulação de no mínimo 10UI/L, após ter recebido a vacina DNA-r no esquema de 3 doses previsto pelo Ministério da Saúde (FUNASA, 2001a).

#### **4.6.3 Variáveis de controle**

Sexo, idade, estado civil, residência e número de doações no período, foram considerados co-variáveis que serviram para controle, a fim de minimizar o confundimento.

#### **4.7 Informações coletadas**

Um formulário manual de coleta de dados padronizado (Anexo 3) constituiu o instrumento da coleta, uma vez que o Hemocentro Regional de Joaçaba não dispunha de sistema informatizado de cadastro dos doadores.

Após a coleta manual dos dados, compôs-se um banco de dados criado através do software EpiData 3.1.<sup>®</sup>

#### **4.8 Codificação, digitação e análise dos dados**

Os dados obtidos foram codificados e digitados em um banco de dados, utilizando-se o software EpiData 3.1.<sup>®</sup>

O processamento dos dados e as análises estatísticas foram realizados nos programas Stata 9.0 e WINPEPI (Abramson JH e Gahlinger PM, 2001). Este último foi utilizado para calcular o risco relativo ( $RR = \text{Incidência em expostos} / \text{Incidência em não expostos à vacina}$ ) com respectivo intervalo de confiança de 95%, e a efetividade da proteção conferida pela vacina ( $\text{Efetividade} = 1 - RR$ ).

Testes de associação foram realizados, através do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), entre a variável dependente e as independentes.

## **5 QUESTÕES ÉTICAS**

Os dados utilizados nesta pesquisa foram todos secundários, obtidos no Hemocentro Regional de Joaçaba.

## 6. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho estão descritos em forma de dois artigos científicos a serem submetidos à revista Cadernos de Saúde Pública e à Revista de Saúde Pública.

No anexo 8.1 encontra-se o primeiro artigo, intitulado “*Efetividade dos programas de vacinação contra a hepatite B: um desafio para o Brasil*”.

O segundo artigo, “*Efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-r) em doadores de sangue: um estudo de coorte*,” está no anexo 8.2.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson JH, Gahlinger PM. Computer programs for epidemiologists: PEPI version 4. Sagebrush Press: Salt Lake City, 2001.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está Atento. Brasília, 2002. 24p.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Série Histórica. Disponível em <[http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21925](http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21925)>. (acessado em: 01/Abr/06).
4. BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília, 2003. 212p.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação das doenças transmissíveis no Brasil. Brasília, 2004. Disponível em [http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao\\_doencas/situacao.htm](http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao_doencas/situacao.htm). (acessado em 10/Out/05).
6. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Vigilância em Saúde: dados e indicadores selecionados. Brasília, 2005.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hepatitis B virus. Disponível em:<<http://www.cdc/ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm>>. (acessado em: 12/Out/05).
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2005; 54:16.
9. Chavez JA, Campana SG, Hass P. Panorama da Hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. Rev Panam Salud Publica, 2003; 14 Suppl 2: 91-6.
10. DATASUS. População estimada para a macrorregional meio-oeste de Santa Catarina referente ao ano 2006. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptSC.def> (acessado em 01/Set/06).
11. Fitzsimons D, François G, Bonanni P, Mele A, Zanetti A, Stroffolini T. et al. Prevention of viral hepatitis in Italy. Vaccine, 2004; 22: 4092-6.
12. FUNASA. Doenças infecciosas e parasitárias do Ministério da Saúde. Ministério da Saúde: Centro Nacional de Epidemiologia, 1999. Disponível em: <[http://www.hemonline.com.br/hepat\\_b.htm](http://www.hemonline.com.br/hepat_b.htm). (acessado em 01/Abr/06).
13. FUNASA, Ministério da Saúde. Manual de Normas para a Vacinação. Brasília, 2001 a.

14. FUNASA, Ministério da Saúde. Manual de Procedimentos para a Vacinação. Brasília, 2001 b.
15. Gonzales JR FL. Hepatite B. Imunodiagnóstico. In: FOCCACIA, R. Tratado de Hepatites Virais. São Paulo: Atheneu, 2003.
16. Hartz ZMA, Silva LMV, organizadoras. Avaliação em saúde: dos modelos teóricos à prática na avaliação de programas e sistemas de saúde. Salvador: EDUFBA; Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.
17. HEMOSC. Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. O HEMOSC: a Instituição. Disponível em: [http://www.hemosc.org.br/index1.php?pg=hemo\\_inst&esq=1](http://www.hemosc.org.br/index1.php?pg=hemo_inst&esq=1) (acessado em 01/Set/06).
18. Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*, 2003; 362: 2089-94.
19. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 2004; 11 Suppl 2: 97-107.
20. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*, 2005; 34 Suppl. 1: S1-S3.
21. Marinho C, Agostinho C. Hepatite B. In: José Cotter, editor. Hepatites Viricas. Núcleo de Gastreenterologia dos Hospitais Distritais, 2003.
22. McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, 2005; vol. 25. n. 01.
23. Medronho RA, et. al. *Epidemiologia*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2005.
24. Ni YH, Chang MD, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic área: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*, 2001; vol. 135. n.09.
25. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina*, Ribeirão Preto, 2003; 36: 30-6.
26. Pereira M. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
27. Petry A, Kupek EJ. Efetividade das vacinas anti-VHB (DNA-recombinante) em doadores de sangue de uma região endêmica para hepatite B no sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2006; 39 (5): 462-6.
28. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis*, 2003; 7 Suppl 4: 262-7.
29. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Eng J Med* 1996; 334: 1685-90.
30. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 9*. College Station, TX: StataCorp LP, 2005.

31. Silva LC, Granato C. Características do vírus e dos marcadores - Importância clínica. In: SILVA, LC. Hepatites agudas e crônicas. São Paulo: Sarvier, 1986.
32. White OD, Fenner FJ. Medical Virology. New York: Academic Press, 1994.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B. 2002. Disponível em: <<http://www.who/cds/csr/lyo/2002.2:HepatitisB>> (acessado em: 10/Out/2005).
34. Zanetti AR. Update on hepatitis B vaccination in Italy 10 years after its implementation. Vaccine, 2001; Suppl 19: 2380-3.

**Anexo 8.1**

**ARTIGO 1 - “Efetividade dos programas de vacinação contra a hepatite B: um desafio para o Brasil.”**

**EFETIVIDADE DOS PROGRAMAS DE VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B:  
UM DESAFIO PARA O BRASIL.**

**EFFECTIVENESS OF THE PROGRAMS OF VACCINATION AGAINST  
HEPATITIS B: A CHALLENGE FOR BRAZIL.**

**Denise Erig Rocha de Souza<sup>1</sup>**

**Emil Kupek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC.

**Correspondência:**

**E Kupek**

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Pública. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC. 88040-970, Brasil.

[kupek@ccs.ufsc.br](mailto:kupek@ccs.ufsc.br)

**RESUMO**

A hepatite B constitui-se um problema médico-sanitário de grande relevância, representando um desafio mundial para a saúde pública. A vacinação tem se mostrado o método mais eficaz para prevenir a transmissão da hepatite B. O objetivo do presente artigo é mostrar como estratégias de vacinação impactaram positivamente no controle da doença e na redução de gastos a ela associados. Gastos com o tratamento medicamentoso da hepatite B e com transplantes hepáticos provenientes de pacientes com hepatite B crônica são muito maiores que o custo de vacinação. Resultados de campanhas de vacinação em massa em diversos países, como Itália, Espanha, Estados Unidos, e China, entre outros, mostraram uma drástica redução das taxas de incidência e prevalência da doença, assim como a diminuição de mortes precoces, atribuídas às formas crônicas da doença. No estado de Santa Catarina - Brasil, os dados de cobertura vacinal mostram a necessidade de uma ação mais efetiva dos programas de vacinação contra hepatite B.

**Palavras-chave:** Hepatite B. Vacina. Efetividade. Custo-benefício.

**ABSTRACT**

Hepatitis B is a public health issue of great relevance world-wide. Vaccination is the most effective and the cheapest method to prevent the transmission of hepatitis B. Medical expenses for hepatitis B treatment are much higher than the vaccination against the disease. The objective of this work is to show the effectiveness of vaccination in controlling the disease and reducing related medical expenses. The results of mass vaccination campaigns in different countries, such as Italy, Spain, United States and China, among others, show a drastic reduction in the disease incidence and prevalence, as well as in the number of premature deaths, attributed to the chronic forms of the illness. In the state of Santa Catarina, Brazil, the official data on vaccine coverage show the need for more effective implementation of the vaccination program against hepatitis B.

**Key-Words:** Hepatitis B. Vaccine. Effectiveness. Cost-effectiveness.

## INTRODUÇÃO

Por se tratar de uma doença com distribuição universal e apresentar elevado potencial de cronificação, a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) constitui-se um problema médico-sanitário de grande relevância, representando um desafio mundial para a saúde pública. Este vírus apresenta oscilações importantes de incidência e prevalência, de acordo com diferentes regiões geográficas.<sup>1</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 2 bilhões de pessoas foram infectadas pelo VHB, sendo que 350 milhões estão cronicamente infectados, e a cada ano, no mundo todo estima-se que 1 milhão de pessoas morrem em decorrência de hepatocarcinoma celular e cirrose, que são as doenças relacionadas à forma crônica da hepatite B. De todos os casos diagnosticados de hepatocarcinoma, estima-se que o VHB seja responsável por 60% a 80% deles.<sup>2,3,4</sup>

A vacina anti-VHB é a medida mais efetiva na prevenção da transmissão da doença e de suas conseqüências, e a recomendação da OMS é a de que esta esteja incluída no calendário de imunização em todos os países do mundo, a fim de prevenir as infecções crônicas e suas manifestações, e reduzir o número de novas infecções. Com a prevenção da disseminação da doença, interrompe-se a cadeia de transmissão viral, pois os doentes com o VHB apresentam-se como reservatórios circulantes do vírus. De acordo com a UNICEF e OMS, há estimativas que em 2004, 153 países haviam inserido a vacina anti-hepatite B em suas políticas nacionais de imunização, mas que infelizmente as áreas com menores índices de cobertura vacinal e com maior endemicidade são as que não têm programas de vacinação efetivamente funcionando.<sup>2,4,5</sup>

Analisando-se o resultado de campanhas de vacinação em massa na população em diversos países como Itália, Taiwan, Arábia Saudita, Estados Unidos, entre outros, nota-se que esses países têm conseguido atingir significativo nível de proteção a longo prazo contra a

doença na população, assim como reduzir os gastos com o tratamento das formas crônicas da hepatite B.<sup>6,7,8</sup>

No Brasil o que se percebe é que existem políticas públicas com estratégias de controle para as hepatites virais, mas que ainda se mostram muito estratificadas, e que, além disso, o país possui escassa produção de estudos epidemiológicos sobre hepatite B, principalmente estudos sobre efetividade da vacina anti-HB.<sup>9</sup> De acordo com Ferreira e Silveira (2004), a heterogeneidade socioeconômica do Brasil, a distribuição irregular dos serviços de saúde e a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento das enfermidades, são elementos importantes que devem ser considerados na avaliação do processo endemo-epidêmico das hepatites virais.

O objetivo do presente artigo é mostrar como estratégias de vacinação bem organizadas, voltadas para a prevenção da hepatite B na forma aguda e crônica impactaram positivamente no controle da doença.

### ***Transmissão do vírus VHB***

São quatro as vias de transmissão pelo VHB: transmissão **perinatal** (transmissão que ocorre no momento do parto, onde o recém-nascido se infecta através do sangue contaminado da mãe portadora do VHB); por **contato com pessoas infectadas** (pessoa a pessoa, contato intradomiciliar, lesões na pele, como impetigo); **via parenteral** (através de exposição ao sangue ou outros fluidos corporais contaminados com o VHB - entre os usuários de drogas injetáveis, assim como uso de seringas ou agulhas mal esterilizadas utilizadas na prática de acupuntura, colocação de piercings, tatuagens e procedimentos odonto-médico-cirúrgicos); e através de **relações sexuais** sem proteção.<sup>2,10</sup>

A rota de transmissão do VHB tem grande importância clínica, e a via perinatal é a que apresenta maior risco de o portador da doença (recém nascido) tornar-se um doente

crônico (80-95% de chance), o que, anos mais tarde acarretaria em padecimento deste por graves afecções hepáticas. Esta é a principal forma de transmissão do VHB nos países em desenvolvimento, naqueles que ainda não adotaram medidas efetivas no controle da doença, como monitoramento dos indivíduos recentemente infectados, triagem sorológica rigorosa em gestantes no exame pré-natal e aplicação da primeira dose da vacina combinada com imunoglobulina, antes das 12 primeiras horas de vida de recém nascidos de mães que possuem os marcadores sorológicos da doença. A aplicação da vacina e imunoglobulina tem eficácia de 70%-90% em prevenir a transmissão vertical.<sup>11,12,13,14</sup>

### ***Vacina contra o VHB***

A vacinação tem se mostrado o método mais importante (barato e eficaz) que existe para a prevenção e eliminação da transmissão do VHB em todas as faixas etárias, especialmente em crianças. De acordo com Aliança Global para Vacinas e Imunização, estima-se que se houvesse a administração de todas as vacinas disponíveis a todas as crianças nos países em desenvolvimento, 3 milhões de vidas poderiam ser salvas a cada ano.<sup>5</sup> Segundo Ferreira e Silveira (2004), estudos demonstraram que a vacina apresenta bons resultados para a proteção de grupos de risco: homossexuais promíscuos, hemodializados, pacientes imunodeprimidos, usuários de drogas injetáveis, profissionais da saúde, e outros.

A segurança e a efetividade da vacina contra a infecção por VHB estão sendo avaliadas há mais de 20 anos. Ao se fazer uma previsão dos custos para a implementação de programas de vacinação, verifica-se que estes são muito menores do que o que se gastará com o tratamento, como o uso dos anti-retrovirais, internações, cirurgias, transplantes, uma vez que as despesas aumentam progressivamente à medida que vão se atingindo diferentes estágios da doença.

Um estudo realizado na Coréia do Sul em 1997, que estimou o gasto anual com o VHB, mostra que a despesa com a doença naquele país, foi de aproximadamente 960 milhões de dólares, sendo 13,2% atribuído a custos com prevenção (vacina, testes de anticorpo, imunoglobulina), 20,9% com custos indiretos (baixa produtividade no trabalho com perda de mão de obra, mortalidade precoce), e o restante, 632,3 milhões de dólares (65,86%) gasto com tratamento da hepatite aguda, crônica, cirrose e hepatocarcinoma celular.<sup>15</sup>

Se comparados, os gastos com vacinação revelam-se muito menores, representando em 2002, somente 1,7% de toda a movimentação do mercado farmacêutico mundial.<sup>5</sup>

### ***Resultados de experiências em países que implementaram campanhas de vacinação***

É nítida a percepção de que um programa de vacinação bem conduzido é capaz de mudar a evolução da incidência da hepatite B, diminuindo sensivelmente o número de internações e de mortes provenientes das seqüelas das formas crônicas do VHB.

No ano de 1999, em Taipei City-Taiwan, Ni et al. (1999) conduziu um estudo que avaliou o impacto de uma campanha de vacinação após 15 anos de sua implementação, e observou que a prevalência de HBsAg em crianças menores de 15 anos diminuiu de 9,8% em 1984, para 0,7% em 1999, e que a cobertura vacinal mostrou-se maior de 90% em crianças menores de 8 anos de idade, e 80% a 86% em crianças na faixa etária entre 8 a 15 anos. O programa de imunização iniciou-se em 1984, a fim de prevenir infecções pelo VHB em crianças menores de 1 ano de vida. No primeiro momento a campanha atingiu todos os recém-nascidos de mães portadoras do VHB. Em 1987 o programa de vacinação incluiu todos os recém-nascidos e as crianças em idade pré-escolar, evoluindo de forma que, em 1990 todas as crianças em idade escolar, adolescentes e adultos foram incluídos na campanha.<sup>16</sup>

Na Itália, na década de 80, a hepatite B era considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade, com aproximadamente 7500 novos casos da doença diagnosticados

anualmente. Diante disso, em 1983, foi implementado, a nível nacional, o programa de vacinação contra hepatite B, o qual tinha como prioridade atingir a população considerada de risco: usuários de drogas injetáveis, homossexuais, profissionais da saúde, familiares de portadores do HBsAg e bebês nascidos de mães infectadas com o VHB. Em 1991 a vacinação tornou-se obrigatória para todas as crianças até 12 anos de idade, assim como a triagem sorológica em todas as gestantes, a fim de identificar os recém-nascidos que necessitariam associar imunoglobulina com a vacina no momento do nascimento. Os grupos considerados de risco permaneceram também no foco da campanha, e os postos de saúde e as escolas tornaram-se responsáveis pela distribuição e aplicação das vacinas. Até 2003 mais de 12 milhões de crianças de até 12 anos haviam recebido as doses da vacina, atingindo a cobertura de aproximadamente 94%. Estudos mostram que entre 1991 a 1997 o número de novos casos de hepatite B diminuiu aproximadamente 40% em relação ao período entre 1988 a 1991, que a redução foi mais evidente entre crianças na faixa etária de 0-14 anos (66%), e entre os indivíduos entre 15-24 anos (59%). A taxa de incidência de hepatite B passou de 10,4/100.000 habitantes em 1987, para 2,0/100.000 habitantes em 2001, e houve uma sensível redução na circulação do VHB entre crianças e adolescentes na última década.<sup>17,18,19,20</sup>

Na Arábia Saudita, país endêmico para o VHB, cujo programa de vacinação obrigatória iniciou-se em 1989 para todas as crianças nos primeiros anos de vida, e em 1990 se estendeu às crianças em idade escolar e profissionais de saúde, a prevalência da doença caiu de 6,7% em 1989 para 0,3% em 1997. A taxa de cobertura vacinal mostrou-se alta, e a efetividade da vacina foi estimada em 99%.<sup>6</sup>

Nos Estados Unidos, após a realização de uma campanha de vacinação iniciada em 1991, a incidência de hepatite B aguda caiu de 8,1 casos/100.000 habitantes em 1990, para 2,8 casos/100.000 habitantes em 2001. Esta campanha teve como estratégias principais: vacinação de todos os recém-nascidos; prevenção da transmissão perinatal através de exames

de triagem para o HBsAg em todas as gestantes, imunoprofilaxia a todos os recém-nascidos de mães portadoras da infecção, e de mães com sorologia desconhecida para o VHB; vacinação de todas as crianças que não haviam sido vacinadas previamente; e vacinação em adultos pertencentes a grupos de risco. Em 2004, mais de 92% das crianças com idade entre 19-35 meses haviam sido vacinadas com as três doses da vacina. Grande parte do sucesso da campanha se deve às rigorosas regras estabelecidas no programa, assim como as condições de infra-estrutura na distribuição das vacinas e na ostensiva campanha de prevenção da transmissão da hepatite B via perinatal. Em novembro de 2005, no país, 34 estados passaram a exigir, para a admissão de alunos nas escolas de ensino médio, que estes estejam vacinados contra a hepatite B.<sup>6,8</sup>

### ***Eficácia a longo prazo das vacinas anti-hepatite B***

Os títulos mais altos de anti-HBs são geralmente observados um mês após a terceira dose da vacina, sofrendo um rápido declínio durante os próximos 12 meses, e após esse tempo, mais lentamente. O nível protetor mínimo de anti-HBs aceito é 10 UI/L, e abaixo deste valor considera-se o indivíduo como não-responder (imunologicamente não protegido contra a infecção por VHB). Já os indivíduos que apresentam títulos entre 10 a 100 UI/L são caracterizados como baixo respondedores.<sup>21</sup> Indivíduos imunocomprometidos devem ser monitorados regularmente, devendo ser feita dose de reforço, caso apresentem títulos de anti-HBs mais baixos que 10 UI/L.<sup>6</sup>

Estudos feitos em alguns países para avaliar a eficácia a longo prazo das vacinas anti-hepatite B têm mostrado, na sua maioria, que a vacina confere proteção por 15 anos, e na opinião de alguns, a eficácia pode ser de até 20 anos ou mais, embora existam ainda muitas divergências de opiniões a esse respeito. Em 2003, 12 anos após a introdução do programa de imunização na Itália, foram feitos estudos de coorte para avaliar a duração da imunidade da

vacina e a possível necessidade de doses de reforço. Observou-se que a memória imunológica das crianças vacinadas persistiu pelo menos por 11 anos, e doses de reforço não se mostraram necessárias, embora informações adicionais ainda se façam necessárias. Um estudo no Alaska mostrou que após 15 anos da vacinação, em 66% do grupo pesquisado verificaram-se títulos de anti-HBs acima de 10UI/L.<sup>6</sup>

### ***Brasil: Programa Nacional de Imunizações e Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais***

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomenda o uso exclusivo de vacinas DNA-recombinante, as quais devem seguir um protocolo de três doses, as quais induzem títulos protetores ( $\geq 10\text{UI/L}$ ) em mais de 90% dos receptores adultos e em mais de 95% em lactentes, crianças e adolescentes de até 19 anos de idade. Idosos, dialisados e imunodeficientes apresentam menor resposta imunológica.<sup>21</sup>

Segundo o Manual de Procedimentos para Vacinação da FUNASA,<sup>22</sup> a vacina é indicada para menores de 1 ano de idade, a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras doze horas de vida; nos doadores de sangue, para mantê-los em tal condição; na faixa etária de 1 a 19 anos em todo território nacional,<sup>23</sup> e em grupos classificados de risco, como: usuários de hemodiálise, politransfundidos, hemofílicos, profissionais de saúde, comunicantes domiciliares de portadores do VHB, pessoas portadoras do HIV, profissionais das forças armadas, reclusos (presídios, hospitais psiquiátricos), homens que fazem sexo com homens e profissionais do sexo.

O esquema de administração corresponde a três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose, e a terceira dose com intervalo de seis meses após a primeira dose. A dosagem padronizada é de 10 mcg para indivíduos de 0 a 20 anos e 20 mcg para adultos. A injeção é feita no músculo deltóide, na face externa superior do braço. Em

crianças menores de dois anos de idade a vacina é administrada na face lateral da coxa. Outras situações individuais podem exigir a adoção de esquemas mais específicos.<sup>22</sup>

O Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV) foi criado pela portaria 2080 de 31 de outubro de 2003 para aprimorar ações de controle e de prevenção das hepatites virais. Teve como metas para 2004, junto com o PNI: vacinação nas primeiras 12 horas do recém-nascido em 100% das maternidades públicas, com o objetivo de reduzir a transmissão vertical, e manter cobertura vacinal em menores de 1 ano em pelo menos 95%, atingindo a mesma cobertura em adolescentes. Junto ao Programa de Saúde da Mulher, para 2005: triagem sorológica para o VHB durante a gestação a partir de 2005; e intensificação da vacinação em pessoas de risco acrescido.<sup>25</sup>

## **CONCLUSÃO**

Métodos eficazes e efetivos para a prevenção e controle da doença existem, foram executados e demonstraram grande impacto nos países que adotaram programas de vacinação anti-hepatite B em massa à população, e que o mantiveram por 10 anos ou mais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina*, Ribeirão Preto, 2003; 36: 30-6.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B. [http://www.who/cds/csr/lyo/2002.2:Hepatitis B](http://www.who/cds/csr/lyo/2002.2:Hepatitis%20B) (acessado em: 10/Out/2005).
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hepatitis B virus. <http://www.cdc/ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm> (acessado em: 12/Out/2005).
4. Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E, SEIEVA Collaborative Group . Epidemiology of acute viral hepatitis:twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a reiew of de literature.2006,v.30, Rapporti ISTISAN 06/12.
5. Peny JM, Gleizis O, Covillard JP. Financial requirements of immunisation programmes in developing countries: a 2004-2014 perspective. *Vaccine*, 2005; 23: 4610-8.
6. Fitzsimons D, François G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine*, 2005; 23: 4158-66.
7. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 2004; 11 Suppl 2: 97-107.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Commitee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005; 54: 16.
9. Petry A, Kupek EJ. Efetividade das vacinas anti-VHB (DNA-recombinante) em doadores de sangue de uma região endêmica para hepatite B no sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2006; 39 (5): 462-6.
10. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin in Liver Dis*, 2005; vol.25. n. 01.
11. White OD, Fenner FJ. *Medical Virology*. New York: Academic Press, 1994.
12. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol*, 2004; 7 Suppl 4: 473-87.
13. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*, 2005; 34 Suppl 1: S1-3.
14. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005; 296-303.

15. Yang BM, Paik SW, Hahn S, Yi DH, Choi MS, Payne S. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16: 301-8.
16. Ni YH, Chang MD, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic área: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*, 2001; vol. 135. n.09.
17. Zanetti AR. Update on hepatitis B vaccination in Italy 10 years after its implementation. *Vaccine*, 2001; 19: 2380-3.
18. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis*, 2005; 37: 622-7.
19. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*, 2005; 366: 1379-84.
20. Fitzsimons D, François G, Bonanni P, Mele A, Zanetti A, Stroffolini T, et al. Prevention of viral hepatitis in Italy. *Vaccine*, 2004; 22: 4092-6.
21. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Current Topics in Hepatitis B. *J Infect*, 2000; 41: 130-6.
22. FUNASA, Ministério da Saúde. Manual de Normas para a Vacinação. Brasília:MS, 2001.
23. FUNASA, Ministério da Saúde. Manual de Procedimentos para a Vacinação. Brasília:MS, 2001.
24. BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília:MS, 2003.
25. BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Metas do Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais [http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21937](http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21937) (acessado em: 01/Set/2006).

**COLABORADORES**

Denise Erig Rocha de Souza organizou os dados, fez a revisão bibliográfica e redigiu o artigo.

Emil Kupek planejou, coordenou o trabalho e fez a revisão do artigo.

**Anexo 8.2**

**ARTIGO 2 - “Efetividade da vacina anti-hepatite B (DNA-r) em doadores de sangue: um estudo de coorte”.**

**EFETIVIDADE DA VACINA ANTI-HEPATITE B (DNA-R) EM DOADORES DE SANGUE: UM ESTUDO DE COORTE**

**EFFECTIVENESS OF THE VACCINE ANTI-HEPATITIS B (DNA-R) IN BLOOD DONORS: A COHORT STUDY**

**Denise Erig Rocha de Souza<sup>1</sup>**

**Emil Kupek<sup>1</sup>**

**Andrea Petry<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, BR.

<sup>2</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil.

**Correspondência:**

**E Kupek**

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Pública. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC. 88040-970, Brasil.

[kupek@ccs.ufsc.br](mailto:kupek@ccs.ufsc.br)

---

**EFETIVIDADE DA VACINA ANTI-HEPATITE B**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Embora a eficácia das vacinas DNA-recombinantes contra a hepatite B já tenha sido comprovada, sua efetividade nas condições reais de serviços de saúde ainda não foi pesquisada adequadamente.

**MÉTODOS:** Este estudo de coorte acompanhou dois grupos de doadores de repetição, vacinados e não vacinados contra a hepatite B, pareados por principais variáveis de confusão (sexo, faixa etária, município de residência). O desfecho foi a infecção pelo vírus da hepatite B, definida como resultado positivo nos marcadores sorológicos HBsAg e/ou anti-HBc. Os doadores pertenciam ao Hemocentro Regional de Joaçaba, situado em uma área endêmica para a hepatite B no estado de Santa Catarina.

**RESULTADOS:** Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos comparados com relação à faixa etária, gênero e estado civil. Porém, os vacinados fizeram mais doações e residiam no centro regional em maior proporção que os não vacinados. A incidência da hepatite B por 1000 pessoas-ano foi zero em vacinados e 2,33 em não vacinados, indicando a efetividade da vacina de 100%, com intervalo de confiança de 95% na faixa de 30,1% a 100%. Para se evitar um caso de infecção, precisaria vacinar, na média, 429 doadores de sangue, com intervalo de confiança de 95% entre 217 a 21422.

**DISCUSSÃO:** Foi confirmada a alta efetividade das vacinas DNA-recombinantes anti-hepatite B em doadores de sangue. A variação da estimada efetividade da vacina na população é provavelmente a consequência do tamanho de amostra e dos

modificadores de efeito normalmente ausentes nas condições controladas dos estudos de eficácia da vacina.

**DESCRITORES:** Hepatite B. Vacina. Efetividade. Doador de sangue.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Although various studies have demonstrated efficacy of DNA-recombinant anti-hepatitis B vaccines, their performance in health care settings, in terms of effectiveness, has not been researched into adequately. This gap is particularly visible regarding blood donors, a group of great importance for public health.

**METHODS:** This is a cohort study of repeated blood donors during the period 1998-2002, involving a vaccinated and unvaccinated cohort, with the latter being matched to the former in terms of sex, age and residence. The outcome measure was infection with hepatitis B virus (HBV), defined by testing positive on serologic markers HbsAg or anti-HBC. All blood donors were from the regional blood bank in Joaçaba, federal state of Santa Catarina, Brazil.

**RESULTS:** The cohorts did not differ significantly regarding sex, age and marital status but the vaccinated cohort had higher mean number of blood donations and higher proportion of blood donors residing in the regional centre. Hepatitis B incidences per 1000 person-years were zero among vaccinated and 2,33 among non-vaccinated, resulting in 100% vaccine effectiveness with 95% confidence interval from 30,1% to 100%. The number of vaccinees necessary to avoid one HBV infection in blood donors was estimated at 429 with 95% confidence interval from 217 to 21422.

**DISCUSSION:** The results confirmed high effectiveness of DNA-recombinant anti-hepatitis B vaccines in blood donors. Considerable variation of this estimate is likely

due to the limited follow-up and the influence of confounding factors normally balanced out in efficacy clinical trials.

**KEYWORDS:** Hepatitis B. Vaccine. Effectiveness. Blood donors.

## INTRODUÇÃO

Existe o consenso que vacinação é a melhor ferramenta no combate à hepatite B,<sup>15</sup> uma doença cujo impacto na mortalidade é subestimada no Brasil, calculando-se apenas mortes por formas fulminantes da doença e não por sua contribuição ao desenvolvimento de doenças graves como cirrose e hepatocarcinomas. Estima-se que, se todas as crianças nos países em desenvolvimento recebessem o esquema completo de vacinação contra hepatite B, três milhões de vidas poderiam ser salvas a cada ano e 60-80% dos casos de hepatocarcinoma seriam evitados.<sup>4,12,15</sup> Atualmente, os programas de imunização vêm se constituindo como ações de alta prioridade no combate à doença em mais de 150 países.<sup>12</sup>

Embora a imunogenicidade das vacinas DNA-recombinantes contra hepatite B já tenha sido confirmada no país,<sup>8,11,16</sup> seu desempenho nas condições reais do SUS, medido através da efetividade, não foi pesquisado adequadamente. Essa lacuna é particularmente visível com relação a doadores de sangue, um grupo cuja importância para saúde pública levou a incluí-lo como alvo da vacinação contra hepatite B em qualquer idade.<sup>13</sup>

O risco de uma doação de sangue contaminado com o vírus da hepatite B (VHB) não ser detectada pelos testes de rotina em um banco de sangue da capital do estado de Santa Catarina diminuiu consideravelmente durante a década de 1990, mas ainda estava no patamar muito alto de 1:2077 no final da década<sup>9</sup> e até começou a subir levemente em seguida.<sup>10</sup> O comportamento de alto risco de um pequeno grupo de candidatos à doação de sangue que usam os hemocentros para testes anônimos, gratuitos e confiáveis, com objetivo de verificar se foram infectados recentemente pelo HIV, pode prejudicar as grandes conquistas na qualidade e

segurança da medicina transfusional no país.<sup>10,3</sup> Esta é mais uma razão de reforçar o programa de incentivo a vacinação em doadores de sangue no Brasil e verificar sua efetividade.

## **MÉTODOS**

Aplicou-se um estudo de dupla-coorte retrospectivo,<sup>7</sup> com coortes definidas pela proteção vacinal (vacinados e imunizados contra hepatite B versus não vacinados) como preditor da incidência da hepatite B. Os não vacinados foram um grupo de comparação, pareado por principais variáveis de confusão (sexo, faixa etária, município de residência) com os vacinados. Os dados sobre os vacinados foram obtidos com base num estudo anterior de soroconversão<sup>16</sup> que serviu como ponto de partida para delinear as coortes.

Para fins deste trabalho, a infecção pelo VHB foi definida pela presença dos marcadores HBsAg (teste Hepanostika–Biomerieux) e/ou anti-HBc IgM + IgG (anti-HBc - Ortho Diagnostics) em doadores de repetição.

Para inclusão no estudo, foram selecionados indivíduos adultos aptos à doação de sangue, com faixa etária entre 18 e 65 anos, que realizaram no mínimo uma doação de sangue após a data de vacinação (coorte de vacinados) ou no mínimo duas doações de sangue na mesma época em que os indivíduos vacinados (coorte de não vacinados). Para cada doador vacinado, procurou-se nas fichas um doador não vacinado do mesmo sexo, faixa etária e, quando disponível, do mesmo município de residência que doou sangue no mínimo duas vezes no período. Caso não fosse encontrado o doador não vacinado no mesmo município, buscou-se um outro nos municípios vizinhos. Todos doadores pertenciam ao Hemocentro Regional de

Joaçaba, situado em uma área endêmica de hepatite B no meio-oeste do estado de Santa Catarina.

Para os vacinados, o denominador da incidência foi calculado como diferença entre a data da última doação e a data da última dose da vacina contra hepatite B. Para os não vacinados, o denominador da incidência foi calculado como diferença entre as datas da primeira e da última doação no período pesquisado, caso não fosse soropositivo pela hepatite B. Esse tempo foi reduzido pela metade do tempo entre a última doação em que o doador estava soronegativo e a doação em que estava soropositivo para hepatite B, caso tivesse um teste sorológico positivo para hepatite B no período.<sup>18</sup>

As vacinas administradas no período foram “Engerix-B<sup>®</sup>” (SmithKline Beecham Biologicals), “Euvax-B<sup>®</sup>” (LG Chemical, Korea), e “ButaNG<sup>®</sup>” (Instituto Butantã, São Paulo, Brasil), fornecidas pelo Ministério da Saúde através do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Os doadores de sangue vacinados, que apresentaram títulos do anticorpo anti-HBs abaixo de 10 UI/l em exames laboratoriais realizados posteriormente à vacinação, foram excluídos do estudo (teste anti-HBs – Biomerieux).

O cálculo do tamanho da amostra considerou a razão das incidências entre não-vacinados e vacinados igual a 19, baseado na eficácia da vacina contra hepatite B de 95%. A incidência da infecção por VHB foi definida através da média ponderada dos testes positivos para o marcador sorológico HBsAg no período 1999-2001 no Hemocentro Regional de Joaçaba,<sup>17</sup> resultando em 0,67%. Assumindo erros tipo I e II de 5% e 20%, respectivamente, e igual denominador das incidências comparadas,

o tamanho da amostra foi estimado em 2148 pessoas-ano e no mínimo 4 casos de infecção pelo VHB entre as duas coortes, usando o método Breslow-Day.<sup>1</sup>

Na análise estatística utilizaram-se os programas estatísticos Stata<sup>19</sup> e WINPEPI,<sup>1,2</sup> aplicando o método mid-P para o cálculo dos intervalos de confiança de 95% (IC95%) e o teste de qui-quadrado para distribuição de fatores de risco entre doadores de sangue incluídos e excluídos da análise de efetividade da vacina.

## RESULTADOS

Os doadores vacinados excluídos da análise de efetividade da vacina (não localizados ou sem doação após vacinação) têm um perfil semelhante aos vacinados incluídos na análise, exceto por um percentual menor de pessoas com elevado número de doações no período (qui-quadrado=535, com 3 graus de liberdade e  $p < 0.01$ ) e com residência no centro regional (qui-quadrado=91, com 2 graus de liberdade e  $p < 0.01$ ), ou seja, nas cidades de Joaçaba ou Herval d'Oeste (tabela 1).

Entre os grupos incluídos na análise de efetividade da vacina, observa-se um percentual maior dos residentes no centro regional em doadores de repetição vacinados (56,2%) que em não-vacinados (37,7%), assim como uma diferença expressiva em número de doações no período, tendo 73,3% dos não vacinados com até cinco doações comparado com 18,4% em vacinados (tabela 1).

O intervalo médio entre as doações também foi significativamente maior em não vacinados: 0,62 anos com IC95% de 0,58 a 0,65 anos, comparado com 0,46 anos (IC95% de 0,43 a 0,50) em vacinados.

Efetividade da vacina foi calculada como redução de risco relativo (RR) de se infectar com VHB no período do estudo, através da expressão  $1 - RR$ , e convertida

em percentual, obtendo-se assim a efetividade de 100%, com IC95% de 30,1% a 100% (tabela 2).

A diferença da incidência da infecção pelo VHB entre as coortes foi de 2,33 por 1000 pessoas-ano (IC95% de 0,05 a 4,62). Outra medida de impacto é o número de indivíduos necessários a serem vacinados para evitar um caso de infecção pelo VHB, estimado em 429, com IC95% de 217 a 21.422.

Para verificar possível confundimento dos fatores não equilibrados entre as coortes, a efetividade foi também calculada estratificando por estes fatores (12 categorias de estratificação, cruzando 4 níveis de número de doações com 3 níveis de área de residência). Não houve significância estatística ( $p < 0.05$ ) em nenhuma das categorias de estratificação (detalhes não apresentados), tampouco entre os efeitos fixos no conjunto dos dados estratificados, conforme o teste Maentel-Hanzel para diferença das incidências em vacinados e não vacinados de -9,82 (IC95% de -21,19 a 1,54) por mil pessoas-ano. A mesma conclusão se manteve com teste DerSimonian-Laird para variação aleatória dos efeitos entre as categorias de estratificação (IC95% de -94,72 a 56,57). O teste de Higgins e Thompson revelou que notáveis dois terços da variação entre as categorias de estratificação podem ser atribuídos a heterogeneidade.

## **DISCUSSÃO**

Os dados desta pesquisa confirmam a alta efetividade das vacinas DNA-recombinantes na prevenção da infecção pelo VHB em doadores de sangue, semelhante aos outros estudos que demonstraram que a vacina apresenta bons resultados para a proteção de grupos de risco acrescido: homossexuais promíscuos,

pacientes hemodialisados, imunodeprimidos, usuários de drogas injetáveis ilícitas, profissionais da saúde, entre outros.<sup>5</sup> A acentuada variação da efetividade estimada da vacina na população de doadores de sangue é provavelmente a consequência do denominador moderado para cálculo de incidência de um evento relativamente raro e dos modificadores de efeito normalmente ausentes nas condições controladas dos estudos de eficácia da vacina.

Os países que implementaram e mantiveram a vacinação maciça contra hepatite B por mais de uma década conseguiram reduzir a incidência da doença mais de dez vezes.<sup>14,6</sup> O Programa Nacional de Imunizações do Brasil seguiu esse modelo quando introduziu a vacina contra hepatite B como obrigatória para todas crianças e adolescentes até 15 anos de idade.<sup>13</sup> Porém, até agora somente os menores de um ano atingiram uma cobertura vacinal elevada, deixando ainda a esmagadora maioria da população adulta desprotegida contra hepatite B. Uma campanha tipo “catch-up” seria pertinente para melhorar a situação.

Algumas limitações do estudo devem ser lembradas. Apesar de pareamento por sexo e faixa etária, e estratificação e ajuste estatístico por fatores não equilibrados pelo delineamento do estudo (número de doações e área de residência), ainda é possível que variáveis de confusão, tais como a motivação de doar sangue, conhecida associada com comportamento de risco, não teriam sido adequadamente quantificadas neste estudo. Um estudo prospectivo teria melhores condições de controlar esse fator. Segundo, o teste HBsAg deixa de detectar até 25% recém infectados pelo VHB que tem reação primária de anticorpos,<sup>18</sup> não atingindo a titulação necessária de antígeno “s” para ter um resultado positivo no imunoensaio de rotina. Terceiro, o delineamento retrospectivo limitou o tempo de

acompanhamento das coortes. Poucos casos de infecção com VHB, ainda sendo todos eles em não vacinados, diminuíram o poder do teste estatístico e aumentaram o intervalo de confiança para efetividade de vacina. Finalmente, meio-oeste do estado de Santa Catarina é uma área endêmica para hepatite B, deixando maior espaço para redução da incidência da infecção por causa da vacinação. Logo, a efetividade pode ser menor nas áreas de menor incidência do VHB, levando um maior tempo para se mostrar estatisticamente significativa num determinado grupo. Apesar das limitações, este é o primeiro estudo de efetividade da vacina em doadores de sangue, com delineamento de coorte e com grupo controle pareado para minimizar o efeito de confundimento. A mesma metodologia poderia ser facilmente aplicada nos outros hemocentros, sem interferir na sua rotina, para avaliar sistematicamente o efeito protetor da vacina contra hepatite B, providenciando assim uma contribuição importante no combate à doença em população adulta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson JH, Gahlinger PM. **Computer programs for epidemiologists: PEPI version 4.** Sagebrush Press: Salt Lake City, 2001.
2. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows) computer programs for epidemiologists. **Epidemiologic Perspectives & Innovations**, 2004, 1:6 [www.epi-perspectives.com/content/1/1/6](http://www.epi-perspectives.com/content/1/1/6) (acessado em 20/Set/2006).
3. Barreto CC, Sabino EC, Gonçalves TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in São Paulo, Brazil. **Transfusion** 2005, 45 (11): 1709-14.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 2005; 54:16.
5. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev Bras Epidemiol** 2004; 7 (4): 473-87.
6. Fitzsimons D, François G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. **Vaccine** 2005; (23): 4158-66.
7. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.** Porto Alegre: Artmed, 2003.
8. 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 Trop São Paulo** 1999, 41: 191-93.
9. Kupek E. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. **J Viral Hepat** 2001, 8: 78-82.
10. Kupek E. Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C and HIV in the state of Santa Catarina, Brazil, 1991-2001. **Braz J Infect Dis** 2004, 8(3): 236-40.
11. Martins RM, Bensabeth G, Arraes LC, Barbosa GG, Oliveira ML, Camacho LAB. Estudo multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminar. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** 2003; 12 (3): 165-6.

12. Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E, SEIEVA Collaborative Group . Epidemiology of acute viral hepatitis:twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature.2006,v.30, Rapporti ISTISAN 06/12.
13. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Metas do Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais. [http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21937](http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21937) (acessado em: 01/Set/2006).
14. Ni YH, Chang MD, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. **Ann Intern Med** 2001; 135-9.
15. Peny JM, Gleizis O, Covillard JP. Financial requirements of immunisation programmes in developing countries: a 2004-2014 perspective. **Vaccine**, 2005; 23: 4610-8.
16. Petry A, Kupek EJ. Efetividade das vacinas anti-VHB (DNA-recombinante) em doadores de sangue de uma região endêmica para hepatite B no sul do Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 2006; 39 (5): 462-6.
17. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HBsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **Braz J Infect Dis** 2003, 7: 262-7.
18. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. **N Engl J Med** 1996; 334: 1685-90.
19. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 9. College Station, TX: StataCorp LP, 2005.

**Tabela 1** - Perfil dos doadores de sangue vacinados e não vacinados (faixa etária, sexo, estado civil, município de residência, número de doações no período).

Fatores de risco		Incluídos na análise				Excluídos da análise			
Variáveis	Categoria	Não Vacinados		Vacinados de repetição		Vacinados sem repetição		Vacinados não localizados	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Faixa etária (anos)	18-29	112	15,7	105	15,0	26	12,7	18	16,4
	30-44	351	49,2	323	46,3	106	52,0	56	50,9
	45+	250	35,1	270	38,7	72	35,3	36	32,7
Sexo	Masculino	376	52,7	377	54,0	113	55,4	51	46,4
	Feminino	337	47,3	321	46,0	91	44,6	59	53,6
Estado civil	Solteiro	169	23,7	179	25,6	5	20,8	40	36,4
	Casado	484	67,9	470	67,3	16	66,7	67	60,9
	Separado	12	1,7	13	1,9	1	4,2	2	1,8
	Viúvo	24	3,4	19	2,7	2	8,33	1	0,9
	Outro	24	3,6	17	2,4	0	0,0	0	0,0
Município de residência	Centro regional*	269	37,7	392	56,2	78	38,2	40	36,4
	Cidade >20 mil hab.*	175	24,5	51	7,3	31	15,2	20	18,2
	Outro <sup>§</sup>	269	37,7	255	36,5	95	46,6	50	45,4
Número de doações no período	1-2	120	16,8	40	5,7	8	33,3	59	54,6
	3-5	403	56,5	89	12,7	13	54,2	34	31,5
	6-10	169	23,7	224	32,1	2	8,33	9	8,33
	>10	21	2,9	345	49,4	1	4,2	6	5,6

\* Cidades: Joaçaba e Herval D'Oeste.

\* Cidades com mais de 20.000 habitantes: Campos Novos, Capinzal, Caçador, Concórdia, Fraiburgo e Videira.

§ Cidades: Abdon Batista, Água Doce, Arroio Trinta, Catanduvras, Erval Velho, Ibicaré, Ibiam, Iomerê, Ipira, Irani, Jaborá, Lacerdópolis, Luzerna, Monte Carlo, Ouro, Peritiba, Piratuba, Salto Veloso, Tangará, Treze Tílias, Vargem e Zórtea.

**Tabela 2** - Efetividade da vacina anti-hepatite B DNA-Recombinante em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Joaçaba.

<b>Coorte</b>	<b>Casos VHB+</b>	<b>Pessoas-ano</b>	<b>Incidência</b>	<b>RR (IC95%)</b>
Vacinados	0	2715	0	1.000 *
Não- vacinados	4	2747	2.33	0 (0, 0.696)

\* por mil pessoas-ano

### Anexo 8.3 - Formulário de Coleta das Informações

#### **Formulário de Coleta das Informações**

1- Nome do doador: \_\_\_\_\_

2- Situação: ( ) 1=vacinado; 2=não vacinado      Se vacinado, data da vacinação: ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )

3- Sexo: ( ) 1=masc. 2=fem.

4- Idade: \_\_\_\_\_ anos

5- Residência: \_\_\_\_\_

6- Estado Civil: ( ) 1=solteiro; 2=casado; 3=viúvo; 4=divorciado; 5=não informado; 6=outros

7- Número de doações: ( )

8- Triagem sorológica

1=positivo; 2=negativo; 3=inconclusivo

	Data - result.					
<b>HBsAg</b>						
<b>Anti-HBc</b>						
<b>Obs:</b>						

