

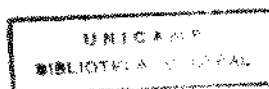
RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI BOCCATO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA À
VACINA CONTRA A HEPATITE B APLICADA PELAS
VIAS INTRADÉRMICA OU INTRAMUSCULAR EM
PROFISSIONAIS DA SAÚDE DE HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO: SEGUIMENTO DE CINCO ANOS**

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do Título de
Doutor em Medicina , na área de Clínica Médica.*

Orientador: PROF. DR. FERNANDO LOPES GONÇALES JUNIOR

***Campinas
1996***



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	7/UNICAMP
	B63a
V.	Ex.
TÍTULO BCI	29.544
PROC.	281/97
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	08/02/97
N.º CFI	

CM-00098060-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP**

Boccatto, Raquel Silveira Bello Stucchi

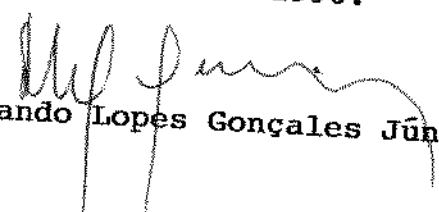
B63a Avaliação da resposta imunológica à vacina contra a hepatite B aplicadas pelas vias intradérmica ou intramuscular em profissionais de saúde de Hospital Universitária : seguimento de cinco anos / Raquel Silveira Bello Stucchi Boccatto. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: Fernando Lopes Gonçalves Junior

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hepatite. 2. Vacinas. 3. Imunização. I. Fernando Lopes Gonçalves Junior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Este exemplar corresponde a versão final da
tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de Doutor
em Medicina, na área de Clínica Médica, da
Médica RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI BOCCATO:
Campinas, 31 de outubro de 1996.


Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Júnior
Orientador

RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI BOCCATO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA À
VACINA CONTRA A HEPATITE B APLICADA PELAS
VIAS INTRADÉRMICA OU INTRAMUSCULAR EM
PROFISSIONAIS DA SAÚDE DE HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO: SEGUIMENTO DE CINCO ANOS**

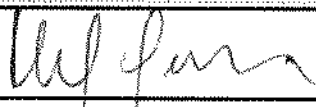
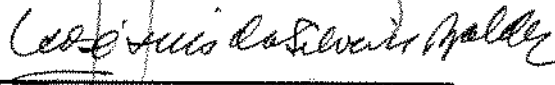
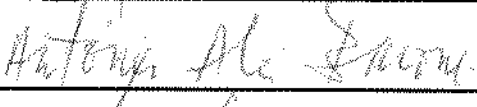
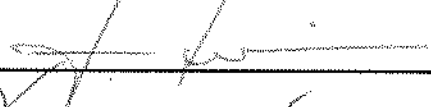
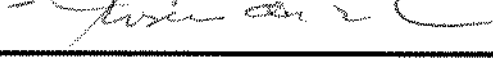
Campinas
1996

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr. Fernando Lopes Gonçalves Júnior

Co-orientador:

Membros:

1. Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Júnior - 
2. Prof. Dr. José Luiz Silveira Belloz - 
3. Prof. Dr. Antônio Alcides Bonavente - 
4. Prof. Dr. Domingos Alves Maia - 
5. Prof. Dr. Roberto de Jesus Peano - 

Curso de pós-graduação em Medicina, Área de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21/10/90

Chuva

*Chuva morna, chuva de verão
Borbulha de árvores e arbustos.
Oh!! Como é bom e cheio de benção
Uma vez mais sonhar de verdade!*

*Quanto tempo fiquei aqui fora,
Quão estranha essa sensação:
Habitar a própria alma,
o estranho, sem atração.*

*Nada quero, nada peço.
Baixinho cantarolo sons de criança,
E, surpreso, chegue ao berço
Dos sonhos quentes de folgança.*

*Coração, como estás machucado
Porém feliz, remexendo cegamente,
Nada pensar, nada saber
Respirar e sentir, somente.*

Hermann Hesse

A

Mário e Judith.

Regina, Renato e Rosana

*por planejarem, construir, moldarem, educarem
repreenderem, aceitar, estimular, compartilhar.*

A

Fernando, Glaucia e Silvia

*por acreditar, estimular, encorajar,
aceitar, incentivar, acolher, suportar.*

Ao Prof.Dr. Fernando Lopes Gonçalves Junior, enquanto meu professor, pela forma carinhosa, dedicada e sempre presente com que transmitiu seus conhecimentos e experiências, contribuindo de modo singular para a minha formação profissional. Ainda enquanto meu professor, por permitir que eu pudesse me iniciar na difícil, mas prazerosa, pesquisa clínica. Enquanto orientador, pela disponibilidade em assumir a elaboração de novas etapas deste trabalho, pelas sugestões precisas, pela presença atuante e, sobretudo, pelas inúmeras horas pacientemente gastas durante todo este árduo processo, agora concluído.

Ao Prof.Dr. Marcelo de Carvalho Ramos, não apenas pelo estímulo dado ao iniciar-me na carreira científica, mas também pelo apoio e amizade.

À Prof.Dra. Maria Luiza Moretti Branchini, pelo auxílio na elaboração inicial deste trabalho, pela disponibilidade e cooperação durante toda a primeira fase deste projeto.

Aos Professores Dr. José Martins Filho e Dr. Fernando Lopes Gonçalves Jr, na época diretor da FCM/Unicamp e Superintendente do HC/Unicamp, pelo apoio institucional e pelos recursos colocados a nossa disposição.

À bióloga Nancy F.Nishimura pelos ensinamentos e exaustiva supervisão na realização dos exames sorológicos, na primeira fase deste trabalho.

À bióloga Giane Cristina Zen, pela realização dos testes sorológicos na segunda fase deste estudo, pela catalogação do banco de soros, pela atenção e carinho sempre demonstrados.

À estatística Eliani Guelli, pela maneira carinhosa com que me fez entender alguns caminhos da Estatística.

Aos colegas da Disciplina de Moléstias Infecciosas, particularmente ao Prof.Dr. Luis Jacintho da Silva e a Profa.Dra. Priscila Maria O.Papaiordanou, pela forma solícita e pela disponibilidade, carinhosamente demonstradas em substituir-me em diversas atribuições.

Ao Prof.Dr. Rogério de Jesus Pedro, pela dedicação, pelos ensinamentos e pela competência, que figuram como um prêmio, que espero, um dia, igualmente poder conquistar.

À enfermeira Maria Silvia Kroll Lazarini que, através de sua extrema dedicação e competência, tornou viável a realização da segunda fase deste trabalho. Pela amizade, pelo carinho, pela compreensão.

À secretária Glaucia Maria Quaresma, pela inesgotável paciência, pela incomparável dedicação e pelo atencioso trabalho de digitação e organização de todos os dados contidos neste trabalho. Pela atenção, pela disponibilidade, pelo carinho e amizade.

Ao Grupo de Estudos das Hepatites Virais da Disciplina de Moléstias Infeciosas/Unicamp, pela riqueza da convivência harmoniosa, cooperativa, prazerosa.

À XVI Turma, FCM/Unicamp, vibrante, inesquecível, eterna !

Aos alunos da FCM/Unicamp, a razão primordial da existência da Universidade, e da nossa permanência nela !

Aos residentes da Disciplina de Moléstias Infeciosas/Unicamp, pelo carinho e motivação constantes.

Aos funcionários que participaram deste estudo.

À toda equipe do Pronto Socorro/HC/Unicamp, com a qual compartilhei inúmeros e inesquecíveis momentos de tristezas e alegrias, pelo estímulo e amizade!

Aos amigos da Vacin - Clínica de Imunizações, pelo companheirismo, amizade e incentivo !

Aos amigos da Chris Sports, especialmente à Cris, Beto, Simone, Ale, Lu, Sandrinho, Tici, Sueli e Samira, pela energizante e carinhosa convivência diária - foi fundamental !

SUMÁRIO

	Pág
RESUMO	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	29
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
4. RESULTADOS	43
5. DISCUSSÃO	90
6. CONCLUSÕES	109
7. SUMMARY	112
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
9. ANEXOS	143

LISTA DE QUADROS E TABELAS

	Pág.
Quadro 1 Vacinas contra o VHB: recomendação das doses segundo o fabricante e o grupo populacional.....	15
Tabela 1 Distribuição dos funcionários pré-selecionados convocados para a vacinação, segundo a via de aplicação da vacina contra VHB.....	34
Tabela 2 Dinâmica de comparecimento dos servidores convocados à 1ª dose de vacina.....	44
Tabela 3 Distribuição, por função, dos servidores que foram convocados e compareceram para a primeira dose da vacina.....	45
Tabela 4 Distribuição, segundo o sexo, dos grupos de funcionários que compareceram à 1ª dose de vacina.....	45
Tabela 5 Prevalência do anti-HBc nos grupos profissionais.....	46
Tabela 6 Prevalência do anti-HBc, de acordo com o sexo.....	47
Tabela 7 Prevalência do anti-HBc, de acordo com a cor da pele.....	48
Tabela 8 Prevalência do anti-HBc, de acordo com a faixa etária.....	49
Tabela 9 Prevalência do anti-HBc, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde.....	50
Tabela 10 Prevalência do anti-HBc nas diferentes categorias médicas.....	52
Tabela 11 Prevalência anti-HBc entre médicos contratados e residentes, de acordo com sexo.....	53
Tabela 12 Prevalência do anti-HBc nos docentes, de acordo com o sexo.....	53
Tabela 13 Prevalência do anti-HBc no grupo médico, de acordo com a cor da pele.....	53
Tabela 14 Prevalência do anti-HBc nos docentes, de acordo com a cor da pele....	54
Tabela 15 Prevalência do anti-HBc no grupo médico, de acordo com a faixa etária.....	54
Tabela 16 Prevalência do anti-HBc nos docentes, de acordo com a faixa etária...	55

Tabela 17	Prevalência do anti-HBc no grupo médico, de acordo com o tempo de atuação na área de saúde.....	55
Tabela 18	Prevalência do anti-HBc em docentes, de acordo com o tempo de atuação.....	56
Tabela 19	Prevalência do anti-HBc entre médicos contratados e residentes, de acordo com a área de atuação.....	56
Tabela 20	Prevalência do anti-HBc em docentes, de acordo com a área de atuação.....	57
Tabela 21	Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com o sexo.....	58
Tabela 22	Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com a cor de pele.....	58
Tabela 23	Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com a faixa etária.....	59
Tabela 24	Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com o tempo de atuação da área de saúde.....	59
Tabela 25	Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com o sexo.....	60
Tabela 26	Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com a cor da pele.....	60
Tabela 27	Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com a faixa etária.....	60
Tabela 28	Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com o tempo de atuação na área de saúde.....	61
Tabela 29	Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com o local de atuação.....	61
Tabela 30	Dinâmica de comparecimento dos servidores à vacinação (1ª e 2ª doses).....	63
Tabela 31	Comparecimento dos grupos profissionais pertencentes ao GARV, por dose.....	63
Tabela 32	Dinâmica de comparecimento à 1ª e à 2ª doses da vacina dos servidores convocados e pertencentes ao GARV.....	65

Tabela 33	Ocorrência de reação vacinal após a 1ª dose, segundo a via de aplicação da vacina.....	66
Tabela 34	Frequência da reação vacinal, segundo o sexo.....	66
Tabela 35	Presença de reação vacinal após a 1ª dose, segundo o sexo e via aplicação da vacina.....	67
Tabela 36	Ocorrência de reações locais e sistêmicas após a 1ª dose de vacina, segundo a sua via de aplicação.....	68
Tabela 37	Reações locais e sistêmicas referidas após a 1ª dose, segundo a via de aplicação da vacina.....	69
Tabela 38	Distribuição, por função, dos funcionários pertencentes ao GARV que compareceram à 2ª e à 3ª doses da vacina.....	70
Tabela 39	Distribuição, por função, dos funcionários pertencentes ao GARV que receberam a 3ª dose de vacina e retornaram, após trinta dias, para controle da resposta vacinal.....	71
Tabela 40	Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que receberam a vacina via intramuscular com esquema vacinal completo.....	72
Tabela 41	Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que receberam a vacina via intradérmica com esquema vacinal completo.....	72
Tabela 42	Soroconversão por dose, de acordo com a via de aplicação da vacina.....	73
Tabela 43	Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com o sexo.....	75
Tabela 44	Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com a cor.....	76
Tabela 45	Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com a função.....	77
Tabela 46	Soroconversão após cada dose, de acordo com a faixa etária.....	78
Tabela 47	Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com o hábito de fumar nos indivíduos acompanhados durante cinco anos.....	79

Tabela 48	Soroconversão após a terceira dose, de acordo com o peso, nos indivíduos acompanhados durante cinco anos.....	79
Tabela 49	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após as três doses de vacina, de acordo com a sua via de aplicação.....	80
Tabela 50	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após três doses de vacina aplicadas via intramuscular, de acordo com a faixa etária.....	81
Tabela 51	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após três doses de vacina aplicadas via intradérmica, de acordo com a faixa etária.....	81
Tabela 52	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após as três doses de vacina aplicadas via intramuscular, de acordo com o peso.....	81
Tabela 53	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após as três doses de vacina aplicadas via intradérmica, de acordo com o peso.....	82
Tabela 54	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, em servidores com resposta vacinal adequada, de acordo com a via de aplicação da vacina.....	83
Tabela 55	Distribuição dos títulos de anti-HBs após três doses de vacina, de acordo com a via de aplicação.....	83
Tabela 56	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intramuscular, de acordo com a faixa etária.....	85
Tabela 57	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intradérmica, de acordo com a faixa etária.....	85
Tabela 58	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intramuscular, de acordo com o peso.....	86
Tabela 59	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intradérmica, de acordo com o peso.....	87
Tabela 60	Comparação entre os títulos de anti-HBs após seis meses e cinco anos da 3ª dose do esquema primário, via intradérmica.....	87
Tabela 61	Comparação entre os títulos de anti-HBs após seis meses e cinco anos da 3ª dose do esquema primário, via intramuscular.....	88
Tabela 62	Títulos de anti-HBs antes e após duas semanas da dose de reforço de 20 µg aplicada via intramuscular.....	89

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Distribuição dos profissionais que receberam a 1ª dose da vacina, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde.....	46
Figura 2 Distribuição do anti-HBc reagente nos diversos grupos profissionais.....	47
Figura 3 Distribuição de anti-HBc, de acordo com o sexo.....	48
Figura 4 Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais que compareceram à 1ª dose da vacina, de acordo com a faixa etária.....	49
Figura 5 Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais da área da saúde, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde.....	50
Figura 6 Distribuição do anti-HBc reagente, de acordo com categoria profissional e faixa etária.....	51
Figura 7 Distribuição de anti-HBc reagente, de acordo com categoria profissional e tempo de atuação na área da saúde.....	52
Figura 8 Distribuição de anti-HBc reagente entre docentes, residentes e médicos contratados, de acordo com a especialização.....	57
Figura 9 Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais da enfermagem, de acordo com a área de atuação.....	62
Figura 10 Distribuição do comparecimento dos funcionários à 1ª e à 2ª doses da vacina.....	64
Figura 11 Distribuição das reações vacinais relatadas, de acordo com a via de aplicação e sexo.....	67
Figura 12 Distribuição das reações vacinais, segundo a via de aplicação da vacina.....	68
Figura 13 Distribuição das reações vacinais, segundo a via de aplicação.....	70
Figura 14 Distribuição da soroconversão, após seis meses do esquema vacinal básico, de acordo com a via de aplicação da vacina.....	74
Figura 15 Distribuição da soroconversão após três doses de vacina, de acordo com a via de aplicação.....	74

Figura 16	Distribuição da soroconversão do anti-HBs, de acordo com a via de aplicação da vacina e sexo.....	75
Figura 17	Distribuição da soroconversão do anti-HBs, de acordo com a via de aplicação da vacina e faixa etária.....	78
Figura 18	Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos do esquema vacinal básico, de acordo com a via de aplicação da vacina.....	84
Figura 19	Distribuição dos títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, após cinco anos do esquema vacinal primário, de acordo com a via de aplicação da vacina e faixa etária.....	84
Figura 20	Distribuição dos títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, de acordo com a via de aplicação da vacina, seis meses e cinco anos após esquema vacinal básico.....	86
Figura 21	Distribuição dos títulos de anti-HBs após esquema básico, após cinco anos e após dose de reforço.....	89

ABREVIATURAS

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

ADA: Associação Americana de Dentistas

AgAu: Antígeno Austrália

anti-HBc: Anticorpo contra o antígeno central (core) do vírus da hepatite B

anti-HBe: Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B

anti-HBs: Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

CAISM: Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher

CDC: Centers for Disease Control

CECOM: Centro de Saúde da Comunidade

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais-Higiene e Limpeza

ELISA: Ensaio imunoenzimático

EUA: Estados Unidos da América do Norte

EV: Endovenoso

FCM: Faculdade de Ciências Médicas

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo

GARV: Grupo de avaliação da resposta vacinal

HBeAg: Antígeno “e” do vírus da hepatite B

HBIG: Imunoglobulina hiperimune contra o vírus da hepatite B

HBsAg: Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HC: Hospital das Clínicas

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HPT: Hepatite pós-transfusional

ID: Intradérmica

IM: Intramuscular

mUI/ml: Miliunidades internacionais por mililitro

OMS: Organização Mundial da Saúde

OSHA: Occupational Safety and Health Administration

PAS: Profissionais da área da saúde

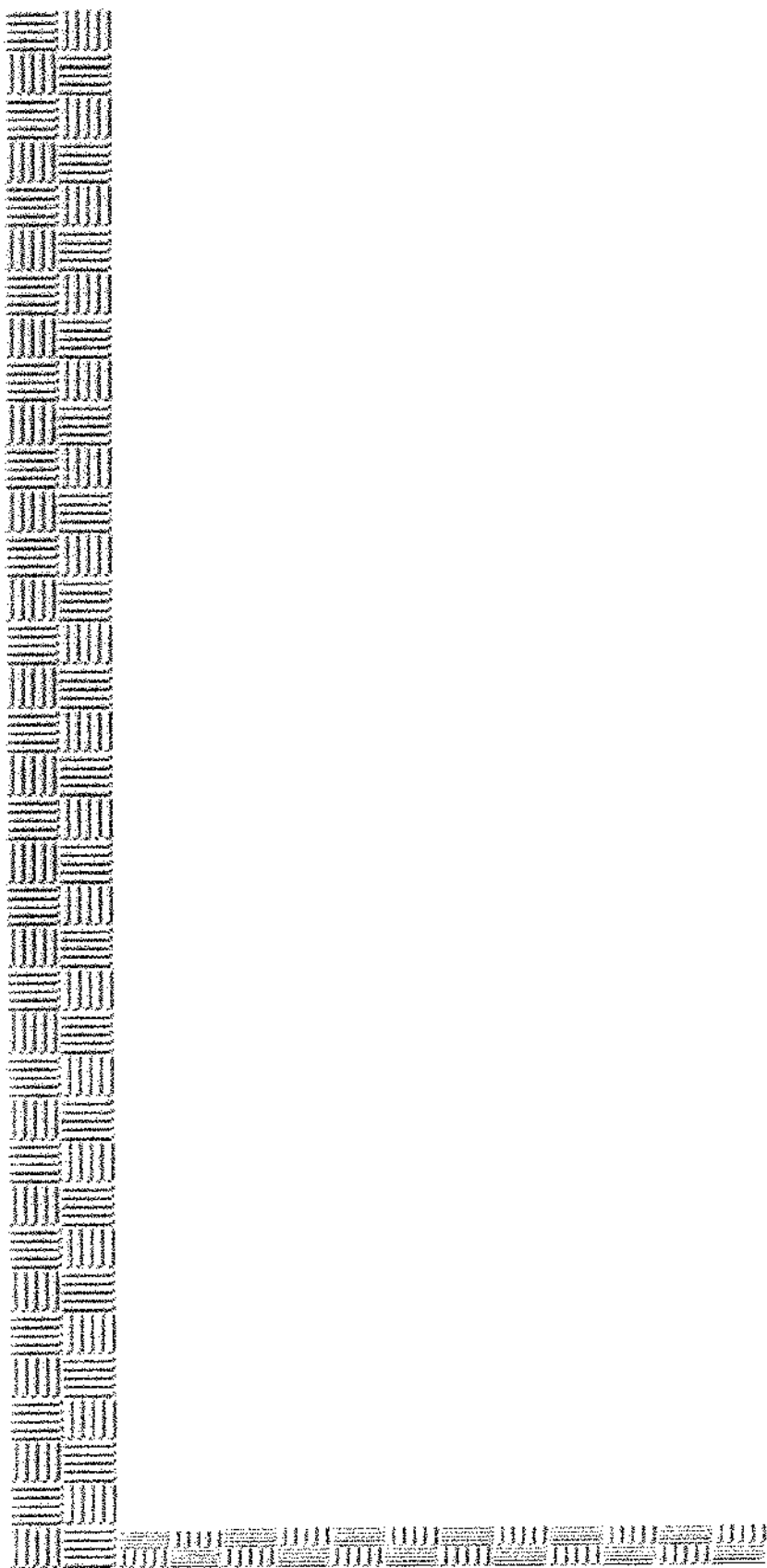
RN: Recém-nascido

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

USP: Universidade Estadual de São Paulo

VHA: Vírus da hepatite A

VHB: Vírus da hepatite B



Resumo

Os profissionais da área da saúde (PAS) apresentam risco de infecção pelo VHB três a cinco vezes mais alto que a população geral. Entretanto, o alto custo da vacina é um empecilho para que se possa garantir uma ampla cobertura vacinal. Vários estudos têm sido realizados no sentido de tentar-se viabilizar esquemas vacinais mais econômicos, mantendo a eficácia. A aplicação intradérmica reduz de sete a dez vezes o custo da vacinação e, em determinados grupos populacionais, apresenta eficácia semelhante à da intramuscular.

Tentando buscar esquemas alternativos mais econômicos, para vacinação contra o VHB em PAS, selecionamos um grupo de funcionários da área da saúde da Unicamp para receberem a vacina contra o VHB. Estes profissionais foram divididos em dois grupos, conforme a via de aplicação: intradérmica (ID) ou intramuscular (IM). Todos os que foram alocados para aplicação ID e uma parcela dos que a receberam via IM foram acompanhados para avaliação da resposta imunológica à vacinação, através da pesquisa qualitativa e quantitativa do anti-HBs.

O esquema proposto para a vacinação foi de três doses, aplicadas nos intervalos de um e seis meses, em relação à primeira dose. A vacina utilizada foi a vacina recombinante belga ("Engerix B", SmithKline), na dose de 20 µg (1 ml) para aplicação IM e 0,2 µg (0,1 ml) para aplicação ID (face ventral do antebraço esquerdo). De todos os funcionários que receberam a primeira dose da vacina fez-se a coleta de sangue, para determinação da prevalência do anti-HBc, como marcador da infecção pregressa pelo VHB. Novas amostras foram colhidas no momento da aplicação das segundas e terceiras doses e seis meses após esta última para a pesquisa do anti-HBs.

Os profissionais que completaram todo este acompanhamento e permaneceram na instituição foram convocados, depois de cinco anos, para nova titulação do anti-HBs e pesquisa do anti-HBc. Nesta ocasião, aos que exibiram títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml, após terem apresentado soroconversão com o esquema primário, foi administrada uma dose de reforço da vacina (20 µg), via IM. Após duas a quatro semanas, nova titulação do anti-HBs foi realizada.

Compareceram para a primeira dose da vacina 1117 funcionários, sendo que 463 (41,5%) receberam a vacina via ID e, entre os 654 (58,5%) da via IM, 228 foram alocados para constituírem o subgrupo de acompanhamento da soroconversão.

A prevalência do anti-HBc entre os 1117 PAS foi de 10,3%. Determinadas categorias profissionais, ou especialidades, apresentaram prevalências mais altas, como laboratoristas

anestesistas, anatomopatologistas e radiologistas. Observamos também maiores prevalências do anti-HBc nos indivíduos com idade superior a 35 anos e naqueles que atuam na área da saúde há mais de dez anos.

Entre os 115 PAS reagentes para o anti-HBc, dois deles apresentaram HBsAg reagente e os demais eram positivos para o anti-HBs, revelando uma prevalência de portadores do VHB de 0,2%.

A adesão entre a primeira e segunda doses foi de 81,8% e entre a segunda e terceira doses de 79,4%. No grupo intradérmico, entretanto, o absenteísmo foi de 29,3%.

Em 77,4% dos vacinados contra o VHB, a aplicação foi segura e bem tolerada, não causando reações adversas. As reações foram mais freqüentes no grupo ID que no grupo IM (31,4 e 15,7%; $p=0,000$). No grupo ID, predominaram as reações locais (hiperemia, prurido e edema no local de aplicação) e no grupo IM, as reações sistêmicas (sonolência, mialgia, náusea). Houve um caso de reação anafilática após a aplicação via intradérmica da segunda dose da vacina.

Após três doses da vacina, a soroconversão para o anti-HBs foi de 92,2% no grupo IM e de 59,9% no grupo ID. No grupo IM, obtivemos títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml em 24,5%, títulos entre 10 e 100 mUI/ml em 13,7% e títulos acima de 100 mUI/ml em 61,8%. No grupo ID, estes títulos foram observados em 46,4%, 34,3% e 19,3%, respectivamente. Idade inferior a trinta anos e pertencer ao sexo feminino foram fatores associados a uma adequada resposta vacinal.

Após cinco anos do esquema vacinal, observamos títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml em 73,7 e 43,2% dos servidores dos grupos IM e ID, respectivamente.

Ao administrarmos uma dose de reforço em 36 funcionários com anti-HBs < 10 mUI/ml, 88,9% apresentaram títulos de anti-HBs protetores e 83,3% exibiram títulos superiores a 150 mUI/ml.



1. Introdução

Hipócrates, há mais de 2.000 anos, foi quem pela primeira vez observou a ocorrência de uma epidemia de icterícia (SILVA, L.C., 1986). O primeiro relato de um surto de icterícia que delineou a epidemiologia da hepatite viral ocorreu em Bremen, Alemanha, em 1883, após vacinação anti-variólica dos estivadores com uma vacina que utilizava plasma humano como agente estabilizador (AACH, 1981; FOX et al., 1942; JAUNDICE following yellow fever vaccination, 1942; SAWYER et al., 1944.).

Durante a primeira metade do século XX, surtos epidêmicos de icterícia, provavelmente devidos à hepatite B, ocorreram em pacientes que procuravam clínicas de doenças venéreas, de diabetes ou tuberculose (AACH, 1981), em outros pacientes que recebiam transfusões de sangue, em crianças inoculadas com soros de convalescentes de sarampo e caxumba (AACH, 1981; FOX et al., 1942) e em pessoal militar quando vacinado contra a febre amarela, principalmente na época da Segunda Guerra Mundial (AACH, 1981; FOX et al., 1942; Jaundice following yellow fever vaccination, 1942; SAWYER et al., 1944). Assim, durante a maior parte deste século, surtos de transmissão do vírus da hepatite B (VHB) foram inicialmente associados à contaminação de agulhas e à administração de sangue ou derivados. Por estar relacionada com a transmissão pela via parenteral, esta hepatite recebeu várias denominações: hepatite por soro homólogo, hepatite pós-transfusional (HPT) ou hepatite de incubação longa (KRUGMAN, GILES & HAMMOND, 1967; PRINCE, 1968; BLUMBERG, SUTNICK & LONDON, 1969; GILES et al., 1969; GOCKE, GREENBERG & KAVEY, 1970).

No início dos anos sessenta, a partir de experimentos em humanos, foram descritos dois tipos de hepatite viral (KRUGMAN & GOCKE, 1978): a hepatite MS-1 ou infecciosa, posteriormente identificada como hepatite A e a MS-2 ou sérica, identificada como hepatite B.

A descoberta do “antígeno Austrália” (AgAu), em 1963, (BLUMBERG, ALTER & VISNICH, 1965) representou um passo fundamental na caracterização etiológica da hepatite B. Em interessante artigo sobre tal descoberta, Blumberg (SILVA, L.C., 1986) relata algumas etapas históricas, inicialmente com a detecção do

antígeno em soro de um aborígene australiano (quando em contato com soros de hemofílicos politransfundidos) e posteriormente, sua detecção em leucêmicos e em pacientes com Síndrome de Down. Após o encontro do AgAu em alguns pacientes com hepatites agudas, levantou-se a hipótese de associação da doença a este antígeno. OKOCHI & MURAKAMI (1968), no Japão, verificaram o aparecimento deste antígeno em pacientes com hepatites pós-transfusionais, reforçando, assim, a possibilidade desta associação.

Mais tarde tornou-se patente que o VHB não era o responsável por todos os casos de hepatites pós-transfusionais (HPT) ou outras hepatites transmitidas pela via parenteral, e que poderia provocar a doença por outras vias como, por exemplo, o contato sexual (BLUMBERG et al., 1965).

Os estudos de KRUGMAN & GOCKE (1978), de 1960 a 1970, realizados em humanos, evidenciaram a capacidade de resposta imunogênica em soro de pacientes infectados com o VHB. Assim, estas amostras, quando submetidas a ebulição por um minuto, faziam surgir um produto capaz de conferir proteção quando administrado a outros indivíduos, apesar de perder sua capacidade infectante. Mais tarde, estas observações foram a base para a elaboração das vacinas contra o vírus da hepatite B.

O trabalho de BLUMBERG et al. (1969) associou o AgAu às hepatites agudas e crônicas e aos portadores sãos, sendo proposta a sua pesquisa rotineira, por imunodifusão, para a triagem dos doadores de sangue, principalmente nas áreas onde o antígeno era altamente prevalente.

Em 1970, com os estudos de microscopia eletrônica, encontraram-se partículas de 42 nm, denominadas partículas de Dane, que continham uma camada externa e um núcleo central denso (core). Quando tratadas com substâncias detergentes, separavam dois tipos de antígeno: um, proveniente da camada externa (antígeno Austrália), que induzia a formação de anticorpos específicos e outro, proveniente do núcleo central, que não reagia com o anticorpo anti-antígeno Austrália, mas induzia a formação de um anticorpo contra o antígeno central da partícula de Dane (DANE, CAMERON & BRIGGS, 1970). Este anticorpo aparecia mais tardiamente na evolução das hepatites e persistia mesmo após o

desaparecimento do antígeno Austrália. Estava então descoberto o anti-HBc, cuja presença era indicativa de infecção pregressa pelo VHB (ALMEIDA, RUBENSTEIN & STOTT, 1971).

O anti-HBc teve seu papel melhor estabelecido em 1973/1974 (HOOFNAGLE et al., 1973; 1974; KRUGMAN et al., 1974), pois além de ser detectado durante a antigenemia do HbsAg, também aparecia no soro dos portadores crônicos deste antígeno. Em alguns casos, o anti-HBc era detectado até dois anos antes do aparecimento do anti-HBs, não sendo portanto, a ausência deste, necessariamente indicativa de susceptibilidade ao VHB (KRUGMAN et al., 1974).

A heterogeneidade do HBsAg, confirmada a partir do encontro de vários subtipos (LE BOUVIER, 1971), pouco acrescentou ao estudo das HPT, porque estes subtipos, apesar de úteis na investigação de casos com múltiplas exposições, não se associaram à virulência ou à transmissão preferencial por transfusões (ZUCKERMAN, HACKER & AACH, 1974). O conhecimento mais detalhado destes subtipos, entretanto, tem motivado inúmeras pesquisas para obtenção de vacinas contra VHB, com maior imunogenicidade (FERRARI et al., 1989; FUJISAWA et al., 1990; THOMAS & CARMAN, 1994).

A descrição do HBeAg e de seu anticorpo específico, o anti-HBe (MAGNIUS & ESPMARK, 1972), também não ofereceu novas perspectivas para o controle da transmissão das HPT, embora fosse notado que a presença do HbeAg se associava ao desenvolvimento de infecções persistentes e a casos de evolução para cronicidade nas infecções pelo VHB (NIELSEN, DIETRICHSON & JUHL, 1974).

A caracterização do VHB, dos seus antígenos e dos anticorpos associados, estava praticamente completa no início dos anos setenta (PURCELL et al., 1971; LE BOUVIER, 1971; ZUCKERMAN et al., 1974). Isto possibilitou estabelecer perfis sorológicos da infecção pelo VHB, bem como permitiu diferenciar casos de hepatites provocados pelo vírus da hepatite A (VHA), que só em 1973 seria descoberto em fezes de doentes infectados experimentalmente (FEINSTONE, KAPIKIAN & PURCELL, 1973).

Hepatite A e hepatite B, embora reconhecidas como entidades distintas a partir de 1940, só puderam ser diagnosticadas e diferenciadas através de testes sorológicos específicos a partir de 1970 (DIENSTAG et al., 1977).

O termo hepatite por vírus B veio substituir as denominações anteriores como hepatite soro-homóloga, hepatite sérica, hepatite MS-2, hepatite SH, hepatite de inoculação e hepatite de longo período de incubação. (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1973).

A infecção aguda pelo VHB manifesta-se sob um amplo espectro de apresentações clínicas, desde formas assintomáticas, infecções subclínicas até hepatites fulminantes (SHERLOCK, 1990). Muitas vezes a doença cursa com sinais e sintomas de infecções virais inespecíficas e apenas um quarto dos pacientes apresenta-se icterício (MULLEY, SILVERSTEIN & DIENSTAG, 1982).

O VHB é a segunda maior causa de hepatites agudas e crônicas, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. As consequências mais sérias da infecção por este vírus são, primariamente, resultantes da infecção viral crônica, que ocorre em 6 a 10% dos adultos infectados, em aproximadamente 25% das crianças acometidas entre um e cinco anos, e em 70 a 90% daquelas infectadas com menos de um ano de idade (SHERLOCK, 1990).

Segundo o CDC (1991), cerca de trezentos milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo VHB no mundo e aproximadamente trezentos mil novos casos de infecções, por este vírus, ocorrem a cada ano nos EUA, sendo que apenas 33 a 50% deles são sintomáticos. Com esta incidência, calcula-se que 18 a 30.000 novas infecções crônicas surgirão anualmente, provocando a morte de aproximadamente seis mil pessoas naquele país. Os indivíduos cronicamente infectados por este vírus, além de serem mais susceptíveis a complicações, servem, ainda, como fonte de infecção para outras pessoas (KANE, 1993).

Uma vez que a infecção crônica pelo VHB apresenta distribuição não-homogênea nas diferentes regiões geográficas do mundo, podem-se caracterizar áreas com prevalência alta, baixa e intermediária, de acordo com a frequência da presença do HBsAg ou de outro marcador sorológico de infecção pelo VHB (anti-HBc ou anti-HBs). Assim, classifica-se como área de alta prevalência, aquela onde 8 a 15% das pessoas apresentam HBsAg reagente ou mais de 60% da população apresentam positividade para outro marcador sorológico. Nas áreas de baixa prevalência, a positividade do HBsAg é menor que 2% ou menos de 20% da população apresentam outros marcadores da infecção pelo VHB. Classifica-se como prevalência intermediária, aquela região onde 2 a 7% das pessoas apresentam HBsAg reagente ou 20 a 60% delas possuem outro marcador sorológico (LAVINE et al., 1992).

De maneira geral, prevalências baixas para o VHB são encontradas na América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Sul da América Latina. Prevalências intermediárias são observadas no Leste Europeu, Ásia Central, Japão, Israel e União Soviética. Altas prevalências são encontradas no Sudeste Asiático, China, Filipinas, África, Bacia Amazônica e Oriente Médio (SHERLOCK, 1990).

O estado de portador do VHB varia de 0,1 a 0,2% na Inglaterra, EUA e Escandinávia, sendo maior que 3% na Grécia e Sul da Itália e maior que 10 a 15% na África. Em algumas comunidades isoladas a prevalência de portadores do VHB é extremamente alta, como entre os esquimós do Alaska (45%) e nos aborígenes australianos (85%) (SHERLOCK, 1990).

Nos EUA, a prevalência de HBsAg entre doadores de sangue é menor que 0,1% (LAVINE et al., 1992). Na América do Sul (MAZZUR et al., 1980), a prevalência deste antígeno aumenta no sentido sul-norte, sendo de 0,5 a 1,1% no Chile, Argentina, Uruguai e sul do Brasil. Alcança taxas moderadas no Nordeste e no Centro Brasileiro, apresentando, finalmente, valores elevados (5 a 15%) na Região Amazônica. Na Região Sudeste do Brasil, encontramos prevalências intermediárias (1 a 3%) em doadores de sangue, sendo de 1,5% em Campinas (GONÇALES JR, 1991), 1,7% em Londrina (CARRILHO et al.,

1984), de 1,2% na cidade de São Paulo (MINCIS et al., 1984) e de cerca de 2% na capital do Rio de Janeiro (MAZZUR et al., 1980). Prevalências mais altas de HBsAg reagente (3,7%) foram encontradas em Vitória (CARRILHO & SILVA, 1986) e no estado de Santa Catarina.

Em áreas de alta prevalência de infecção pelo VHB, a doença é transmitida provavelmente pela mãe ao recém-nascido, durante o parto ou no período perinatal (SHERLOCK, 1990). Em locais de prevalência intermediária, predomina a transmissão horizontal, com os maiores índices ocorrendo entre adolescentes e adultos. Nas áreas de baixa prevalência, o VHB se apresenta em adolescentes e adultos jovens, com predominância das transmissões sexual e parenteral (SHAPIRO, 1993; ALTER, 1993).

Quando a infecção é adquirida na adolescência ou idade adulta, estima-se que 15% das pessoas infectadas apresentam risco de evolução para doença hepática crônica. Quando a transmissão ocorre na infância, cerca de 25% das crianças infectadas evoluirão para doença hepática crônica ou cirrose quando adultos. A sobrevida média estimada é de 45 anos para as pessoas que foram infectadas na infância e de 55 anos naquelas infectadas na adolescência ou idade adulta (MARGOLIS et al., 1995).

O VHB se transmite através dos fluídos corpóreos ou do sangue. Está bem documentada e comprovada a transmissão deste vírus pelas exposições perinatais; pelas relações sexuais; exposições a sangue ou derivados; pelo transplante de órgãos ou tecidos; através de seringas compartilhadas pelos usuários de drogas endovenosas; por lesões da pele; por picada de agulhas ou através de outras exposições de origem desconhecida. Riscos para a infecção parenteral incluem utilização de instrumentos médicos e odontológicos, "piercing" e manicures, inoculações profiláticas, injeções subcutâneas, acupuntura e tatuagem (ALTER et al., 1990; SHERLOCK, 1990; SHAPIRO, 1993; ALTER, 1993; BLOOM et al., 1993).

Em todos os países do mundo, a incidência de hepatite B é particularmente alta entre pessoas que mantêm contato com sangue ou derivados. Assim, a transfusão sangüínea pode causar hepatite B nos locais onde o doador de sangue não é triado para o HBsAg. Os

funcionários de hospitais, que mantêm contato com pacientes e em especial com sangue, usualmente apresentam maiores prevalências do VHB que as pessoas da comunidade em geral (SHERLOCK, 1990).

Nos EUA, a maior parte dos casos de hepatite B ocorre em adultos, como consequência de seu comportamento, hábitos ou exposição ocupacional. As maiores incidências de casos reportados estão na faixa etária de vinte a trinta e nove anos (HALSEY, 1993), quando 90% dos casos de infecção pelo VHB ocorrem entre adultos e 9% entre adolescentes (onze e dezenove anos). Neste grupo, 50% dos casos podem ser atribuídos a contato sexual, ou contato de pessoa para pessoa, e 47 % por uso de drogas EV (ALTER, 1993). Entretanto, um número significativo de crianças são infectadas de modo não claramente identificado. Uma vez que 90% das infecções em crianças são assintomáticas, e, portanto, não diagnosticadas, a verdadeira incidência da infecção na infância não é adequadamente conhecida, porque só são relatados os casos clinicamente aparentes (VAN DAMME, VRANCKX & MEHEUS, 1990). Embora apenas 1 a 3% destas infecções ocorram em crianças até cinco anos de idade, elas representam 20 a 30% da totalidade das infecções crônicas (ALTER, 1993).

Entre os adultos, a atividade sexual (homossexual e heterossexual) é o fator de risco mais comumente relatado para a infecção pelo VHB. De 1982 a 1985, os maiores fatores de risco relacionados com a transmissão da infecção foram : atividade homossexual masculina, em 21% dos pacientes; uso de droga injetável, em 15% e exposição heterossexual (contato sexual com paciente com hepatite B, com portador do VHB, ou com múltiplos parceiros), em 18%. Entre os pacientes com exposição heterossexual, 9% adquiriram a infecção de parceiros com hepatite B aguda, 32% através de contactantes com infecção aguda subclínica ou infecção crônica detectada através de exames sorológicos dos contatos, e 59%, presumivelmente, de múltiplos parceiros. Outra reconhecida via de infecção inclui: profissionais da área da saúde com exposição freqüente a sangue (referido por 4% dos pacientes); transfusão de sangue (3%); contato domiciliar com paciente que apresenta infecção pelo VHB documentada, ou portador do VHB (2%); hemodiálise (0,5%)

e residentes em instituições para deficientes mentais (0.5%). Em 37% dos pacientes não se identificou qualquer possível fonte de transmissão (ALTER et al., 1990).

De 1986 a 1988, embora a incidência global da infecção tenha permanecido estável, a proporção dos indivíduos que referiram uso de drogas injetáveis aumentou de modo significativo em 27%, superando a atividade homossexual como atividade de maior risco para a hepatite B. Também aumentou significativamente, para 25%, a proporção de pacientes que tiveram a exposição heterossexual como único fator de risco para a infecção pelo VHB. Por outro lado, a proporção de pacientes que referiam atividade homossexual masculina diminuiu para 8%; também os que informaram ser PAS, em contato frequente com sangue, apresentaram diminuição para 1%, e os pacientes que referiram transfusão de sangue também exibiram redução para 1%. Nenhuma alteração significativa ocorreu na porcentagem entre aqueles em que não se consegue identificar fatores de risco para a infecção pelo VHB (ALTER et al, 1990).

Já em 1991, 41% dos casos estavam associados com atividade heterossexual e, adicionalmente, 14% à conduta homossexual. Aproximadamente 12% das pessoas com hepatite B têm história de uso de droga injetável e mais de 5% dos casos referidos destas doença estão entre contactantes domiciliares de pessoas infectadas e em trabalhadores da área da saúde (HALSEY, 1993; ALTER, 1993).

Também tornou-se evidente o aumento dos casos pelo uso de drogas injetáveis, indicando que não houve nenhuma modificação ou maior impacto provocados pelas campanhas educacionais no comportamento deste grupo de pacientes, diferentemente do observado com o grupamento homossexual (ALTER et al, 1990).

Vários estudos (SZMUNESS & PRINCE, 1971; PERILLO et al, 1984; VAN DAMME et al, 1990) mostram ainda a maior prevalência de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB em indivíduos portadores de deficiência mental, especialmente naqueles institucionalizados. Cerca de 3 a 55% de deficientes mentais institucionalizados são positivos para o HBsAg e o número de indivíduos que apresentam positividade para o anti-HBs varia de 26 a 77%. Nos portadores de Síndrome de Down, a frequência

encontrada de HBsAg em Antuérpia, Bélgica, foi de 32,6%, o que contrasta com os 7,2% observados em doentes acometidos por outras patologias (VAN DAMME et al, 1990).

De acordo com os dados do CDC (1991), estima-se que 5.100 PAS de alto risco ocupacional (aqueles em freqüente contato com sangue) desenvolveram hepatite B, nos EUA, em 1991. Considerando-se a história natural da infecção pelo VHB, é esperado que, destes 5.100 PAS, 255 (5%) necessitem de hospitalização e cinco (0.1%) morram de insuficiência hepática fulminante. Além disto, 510 (10%) podem tornar-se portadores crônicos e, destes, aproximadamente 107 (21%) morrerão de cirrose ou carcinoma hepatocelular (CDC, 1988; SHORT & BELL, 1993; KINNERSLEY, 1990).

O risco de infecção pelo VHB nos trabalhadores da área de saúde está diretamente relacionado à prevalência da infecção pelo VHB na população de pacientes. A soroprevalência do HBsAg em indivíduos hospitalizados ou atendidos em unidades de urgência tem variado de 0,9 a 6% (SHORT & BELL, 1993). Um estudo soroepidemiológico em trabalhadores de um hospital rural em Washington, realizado em 1982, demonstrou que apenas 4,7% deles apresentavam marcadores sorológicos de infecção pelo VHB, e que os trabalhadores que viveram anteriormente em cidades com mais de cem mil habitantes eram cerca de três vezes mais propensos a apresentarem soropositividade para este vírus (OSTERHOLM & GARAYALDE, 1985).

Enquanto que os PAS representam apenas 2,9% dos trabalhadores norte-americanos, 10% dos casos de hepatite B ocorrem neste grupo (CDC, 1987; SPENCE & DASH, 1990). Assim, o risco de infecção nestes profissionais é, no mínimo, três a cinco vezes maior que na população geral (SZMUNESS, STEVENS & HARLEY, 1982). Há relatos que entre 15 a 30% dos PAS, com freqüente exposição a sangue, apresentam um ou mais marcadores sorológicos de infecção pelo VHB (CDC, 1982). Este subgrupo inclui a equipe de hemodiálise, aqueles responsáveis pela administração de terapia intravenosa, equipe de centro cirúrgico, funcionários de serviços de oncologia e pessoal de enfermagem de salas de emergência, unidades de terapia intensiva e unidades obstétricas (SOLVAS et al., 1987; HICKS & HARGISS, 1985).

As evidências sorológicas de exposição ao VHB aumentam nos PAS, em função dos anos de trabalho na área da saúde e entre aqueles com freqüente exposição a sangue (SPENCE & DASH, 1990; GIBAS et al., 1992). Cerca de 23% dos trabalhadores, com mais de cinco anos de exposição, têm marcadores positivos para o VHB, o que se observa em apenas 13% daqueles com menos de cinco anos de exposição. A idade também parece ser um determinante para a infecção pelo VHB nos PAS com freqüente exposição a sangue, mas não em funcionários raramente expostos a sangue e na população geral.

Nos profissionais da área da saúde não se nota correlação entre a prevalência de marcadores de infecção pelo VHB e transfusão sanguínea prévia ou administração recente de imunoglobulina, embora estes marcadores prevaleçam significativamente nos trabalhadores que sofreram acidentes com agulhas contaminadas nos últimos seis meses e ainda mais naqueles com história clínica de hepatite. Por outro lado, apenas 23% dos PAS com marcadores do VHB relatam história de hepatite clinicamente aparente (GIBAS et al., 1992).

Outro fator de risco associado à infecção pelo VHB entre PAS inclui a freqüência de exposição a sangue e agulhas. Para um indivíduo trabalhador da saúde susceptível ao VHB, o risco de adquirir este vírus através de ferimento com um objeto cortante ou agulha, contaminados, aumentará na dependência da presença ou não do antígeno "e" no sangue do paciente. Este risco, por uma única exposição percutânea de sangue de um paciente HBeAg positivo, é de 30% (OSTERHOLM & GARAYALDE, 1985; ARGENTON et al., 1995).

GIBAS et al. (1992) obtiveram prevalência significativamente maior do anti-HBc em PAS com freqüente exposição a sangue, em comparação com aqueles de exposição esporádica a sangue (17 e 8%, respectivamente; $p < 0,001$).

Durante a última década, têm-se relatado episódios de infecção pelo VHB, transmitida pelos PAS aos pacientes. Na maioria das vezes o profissional é um cirurgião e, quando submetido a avaliação sorológica, é antígeno "e" positivo. Taxas de transmissão de

cerca de 10% têm sido documentadas (ZUCKERMAN et al., 1995; COCKCROFT, 1995; HARPAZ et al., 1996).

A nova recomendação inglesa (COCKCROFT, 1995) é de que todo PAS que realizar um procedimento ou assistir a ele, com risco de exposição, deve ser vacinado contra o VHB e submetido à avaliação de soroconversão pós vacinal. Os não respondedores devem ser submetidos à pesquisa sorológica para identificar os que apresentam o VHB; os portadores do antígeno “e” não deveriam desenvolver atividades com risco de exposição. Estes procedimentos são definidos como aqueles onde uma lesão no trabalhador pode permitir que seu sangue entre em contato com os tecidos dos pacientes.

Em inquéritos realizados nos anos setenta e oitenta, com grupos médicos americanos, a prevalência da infecção pelo VHB variou de 10 a 28% entre os cirurgiões (DENES, SMITH & MAYNARD, 1978; HADLER, FRANCIS & MAYNARD, 1985), e de 13 a 49% entre os anestesiistas (BERRY & GREENE, 1992). Como comparação, a prevalência da infecção na população geral era de 3 a 14% (CDC, 1990).

Inquéritos realizados entre ortopedistas em 1990, nos EUA, demonstraram que 13% apresentavam evidências sorológicas de infecção pregressa ou atual pelo VHB, 64% referiram terem sido vacinados e 22% eram susceptíveis à infecção (SHORT & BELL, 1993).

Entre cirurgiões, ginecologistas e ortopedistas submetidos a pesquisa de marcadores do VHB, em 1992, nos EUA (PANLILIO et al., 1993), 17% apresentavam marcadores sorológicos do VHB, 55% referiam ter recebido no mínimo três doses de vacina contra VHB e 22% eram susceptíveis à infecção por este vírus.

Entre 1980 e 1984, 6696 casos de hepatite aguda B foram relatados na Inglaterra, dos quais 361 (5,4%) ocorreram em PAS (POLAKOFF, 1986).

Vários estudos revelam que o risco de exposição ao VHB entre os dentistas é cerca de três vezes maior que o da população geral, enquanto naqueles com especialidade cirúrgica este risco torna-se seis vezes maior (COTTONE, 1990).

No Brasil, alguns inquéritos sorológicos sobre a prevalência da infecção pelo VHB nos trabalhadores da área da saúde têm sido realizados nas últimas décadas. O primeiro deles foi publicado por SZPEITER (1976), que pesquisou o HBsAg e o anti-HBs em 750 destes profissionais em Curitiba-PR e em outros 750 indivíduos de população não hospitalar. A prevalência do HBsAg e do anti-HBs no primeiro grupo (PAS) foi de 1,7 e 31% respectivamente, e na população não hospitalar os valores encontrados foram de 0,3 e 19,8%.

Em 1982, FOCÁCCIA encontrou amostras positivas de pelo menos um marcador sorológico da infecção pelo VHB em 25,7% dos 495 funcionários do Hospital das Clínicas de São Paulo, enquanto apenas 8,0% dos 125 trabalhadores não relacionados à área da saúde apresentaram evidências sorológicas de infecção pelo VHB.

Outros estudos realizados em nosso meio (STRAUSS, MAFFEI & SÁ, 1983; COELHO et al., 1990; FERRAZ et al., 1991) mostram a prevalência do HBsAg entre servidores da área de saúde variando de 0 a 3,0%, e a do anti-HBs entre 9,4 a 26,5%. Ao pesquisar marcadores sorológicos do VHB entre 250 dentistas de Londrina, Paraná, BALDY (1995) obteve prevalência de 1,6% para o HBsAg e de 24,4% para o anti-HBs.

A partir de 1976 iniciaram-se os testes clínicos que empregavam as primeiras vacinas contra o VHB derivadas de plasma humano (MAUPAS et al., 1976). Em 1981, foi licenciada a vacina derivada de plasma humano do Laboratório Pasteur Mérieux contendo 5 µg do antígeno HBsAg. A vacina derivada de plasma humano produzida pela Merck, Sharp & Dohme foi licenciada nos EUA, em 1981, e comercializada amplamente a partir de julho de 1982 (FRANCIS, HADLER & THOMPSON, 1982). Esta vacina, contendo 20 µg de antígeno, mantém as mesmas recomendações quanto ao número de doses e intervalos de aplicação do produto francês. Além destas, outras vacinas derivadas de plasma foram produzidas e licenciadas para utilização na Holanda, Japão e Coreia. São vacinas muito eficazes, induzindo soroconversão em cerca de 95% dos indivíduos saudáveis (KRUGMAN & STEVENS, 1994), purificadas através de métodos físico-químicos (precipitação química, ultra centrifugação e cromatografia) e tratadas pela pepsina, uréia,

formalina e calor. Estes processos inativam qualquer outro potencial agente infeccioso. Apesar da grande eficácia e segurança, esta geração de vacinas derivadas de plasma encontrou aceitação limitada, principalmente pela infundada descrença sobre a sua segurança (COTTONE, 1990; GREENBERG, 1993).

Os estudos para desenvolvimento de novas vacinas prosseguiram até 1986, quando a primeira vacina utilizando DNA-recombinante foi licenciada nos EUA ("Recombivax HB", Merck, Sharp & Dohme) e na Bélgica ("Engerix B", SmithKline). Esta vacina foi amplamente comercializada nos EUA, a partir de janeiro de 1987 (GREENBERG, 1993).

As vacinas recombinantes são produzidas pela utilização do HBsAg sintetizado pelo *Saccharomyces cerevisiae*, no qual é inserido um plasmídeo, contendo o gene do HBsAg. Este HBsAg purificado é obtido pela lise das células do fungo e posterior separação do antígeno dos demais componentes do mesmo, por técnicas bioquímicas e biofísicas. As vacinas contra o VHB são embaladas em frascos contendo de 5 a 40 µg de proteína do HBsAg por mililitro (GREENBERG, 1993).

O esquema recomendado, com três doses aplicadas por via intramuscular, induz resposta adequada, com anticorpos em níveis protetores (anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml) em mais de 90% dos adultos saudáveis e em cerca de 95% de crianças e adolescentes. A vacina contra a hepatite B deve ser administrada apenas no músculo deltóide em adultos e crianças ou na face anterolateral da coxa, em recém-nascidos (SZMUNESS et al., 1981). A imunogenicidade da vacina em adultos é substancialmente reduzida quando aplicada no glúteo (GREENBERG, 1993; GARDNER & SCHAFFNER, 1993).

A quantidade de antígeno por mililitro difere entre as duas vacinas recombinantes. A vacina "Recombivax HB" contém 10 µg da proteína do HBsAg por mililitro, enquanto que a "Engerix B", 20 µg/ml deste antígeno (COTTONE, 1990). Existem também diferenças nas doses recomendadas para os diversos grupos populacionais (HALSEY, 1993; CDC, 1995 a,b), conforme demonstrado no quadro abaixo.

Quadro 1. Vacinas contra o VHB: recomendação das doses segundo o fabricante e o grupo populacional

	VACINA	
	"Recombivax HB" dose: µg (ml)	"Engerix B" dose: µg (ml)
RN mãe HBsAg (-) e cças < 11 anos	2,5 (0,5) ¹	10 (0,5)
RN mãe HBsAg (+) (HBIG 0,5 ml)	5 (0,5) ² (1,0) ¹	10 (0,5)
Cças e adolescentes	5 (0,5) ²	10 (0,5)
Adultos > 20 anos	10 (1,0) ²	20 (1,0)
Dialisados e Imunoss.	40 (1,0) ³	40 (2,0) ⁴
1 - formulação pediátrica	2 - formulação para adulto	
3 - formulação especial	4 - 2 doses 1 ml (0,1,2 e 6-12)	

Tanto na vacina derivada de plasma quanto na recombinante, o HBsAg é adsorvido com hidróxido de alumínio (0,5 mg/ml) e o timerosal (1:20.000) é adicionado com conservante (GREENBERG, 1993).

Além das vacinas recombinantes belga e norte-americana citadas, também está comercializada a vacina recombinante francesa (GenHevac, Pasteur Mérieux Sérums and Vaccins; 20 µg HbsAg/0,5 ml/dose), constituída de AgHBs contendo os antígenos S e pré-S do VHB, cuja obtenção se dá em células de ovário de hamster chinês, no qual se inseriu o plasmídeo que codifica a produção do AgHBs. Para utilização desta última vacina, recomenda-se a aplicação, em adultos saudáveis, de quatro doses (0,1 , 2, 12 meses) (TRON, DEGOS & BRECHOT, 1989).

Nos EUA, utiliza-se, hoje, exclusivamente a vacina contra a hepatite B desenvolvida por engenharia genética, enquanto a vacina derivada de plasma continua sendo utilizada em vários países do mundo (GREENBERG, 1993; CDC, 1991).

Apesar de termos, desde 1982, uma vacina segura e eficaz contra VHB, a incidência anual de hepatite B aumentou cerca de 37% durante a década de 1979-1989, tornando-a a única doença prevenível por vacina que teve sua incidência aumentada após a disponibilidade de uma vacina eficaz (SHAPIRO, 1993; GARDNER & SCHAFFNER, 1993; DIENSTAG, 1994; FRANCIS, 1995).

A vacina contra o VHB apresenta eficácia de 85 a 95% em prevenir a infecção em adultos jovens. A porcentagem de soroconversão ocorre inversamente com a idade, de modo que níveis protetores de anticorpos são encontrados em apenas 70% das pessoas entre 50 e 59 anos e em 50% daqueles com mais de 60 anos de idade (HOLLINGER, 1989; DENIS, MOUNIER & HESSEL, 1984; PEARL, ORTIZ & PEARL, 1993). A soroconversão também diminui com a presença de insuficiência renal (NAVARRO et al., 1994, JAISWAL & CHITNIS, 1995), diabetes, doença hepática crônica, infecção por vírus da imunodeficiência humana, tabagismo e obesidade (HOLLINGER, 1989; CHOUDHURY & PETERS, 1995). Mulheres apresentam taxas de soroconversão discretamente maiores que os homens (HOLLINGER, TROISI & PAPE, 1986; STRUVE, 1992). Entre aqueles que não obtiveram resposta vacinal adequada após as três doses iniciais, 25 a 40% respondem após uma única dose adicional e 50 a 70% respondem a um novo esquema de três doses (GARDNER & SCHAFFNER, 1993; DIENSTAG, 1994).

A imunização com a vacina da hepatite B é considerada eficaz quando a concentração do anticorpo contra o antígeno de superfície é igual ou superior a 10 mIU/ml. A velocidade da queda do título de anticorpos para níveis considerados não protetores (abaixo de 10 mIU/ml) está na dependência da concentração máxima atingida após a vacinação (HADLER et al., 1986; HALL, 1993).

Embora o risco de infecção pelo VHB seja relativamente baixo nos EUA, a morbidade e mortalidade a ele associadas são maiores que as produzidas por doenças da infância passíveis de prevenção vacinal. Uma vez que os reservatórios representados pelos doentes com infecção crônica pelo VHB constituem fonte de infecção para pessoas de todas as idades, a vacinação universal de crianças, adolescentes e adultos seria a maneira ideal de

frear a transmissão deste vírus. Entretanto, esta medida não é economicamente viável e exige que os recursos sejam direcionados para os grupos etários onde possa haver prevenção de um maior número de infecções (MARGOLIS et al., 1995).

Durante a década que se seguiu ao licenciamento da vacina contra o VHB, a imunização de adultos e crianças com grande risco de infecção foi recomendada, não sendo os programas estendidos aos grupos de alto risco, o que não permitiu que a incidência da infecção diminuísse substancialmente (MARGOLIS et al., 1995). A incidência global da hepatite B nos EUA aumentou 37%, de 1979 a 1989 (CDC, 1991). Em alguns grupos de risco, como os drogaditos, este aumento foi ainda mais expressivo, alcançando 77% nos anos de 1981 a 1988 (SCHAFFNER, GARDNER & GROSS, 1993).

Um problema adicional, na estratégia dos programas de prevenção da hepatite B, através da imunização de grupos de alto risco, é o fato de que, no mínimo em 30% dos pacientes, não se consegue identificar agente ou o fator de risco, o que os coloca fora de qualquer estratégia eficiente de imunização (SHAPIRO, 1993; ALTER, 1993; KANE, 1993; BLOOM et al., 1993).

A aceitação da vacina contra o VHB tem sido apenas razoável por muitos trabalhadores da área da saúde. Em 1982, o Immunization Practices Advisory Committee - ACIP (CDC, 1982) recomendou que todos os PAS, com exposição ocupacional a sangue, fossem vacinados. Apesar desta recomendação, os programas de vacinação para este segmento produziram cobertura vacinal que variou de 28 a 76% dos indivíduos (KUVIN, 1990; GOETZ & YU, 1990; ARGENTON et al., 1995). Esta pequena adesão é atribuída ao receio da transmissão do VHB ou HIV através da vacina, a conceitos equivocados sobre a eficácia da mesma e seus efeitos colaterais e à percepção errônea do real risco ocupacional de exposição ao VHB (FINCH, 1987; ARGENTON et al., 1995). Segundo dados do CDC (1987), 60% dos pequenos hospitais e 90% dos chamados grandes hospitais adotaram programas de vacinação contra a hepatite B para seus funcionários a partir de 1985. Houve pouca aceitação à vacina, pois apenas 36% dos PAS com alto risco de exposição concordaram em recebê-la (LEWY, 1987; SCAPA et al., 1989; SPENCE & DASH, 1990).

Visando avaliar a ocorrência de hepatite B, foi enviado para 1152 Escolas de Enfermagem, na Pensilvânia, EUA, um questionário que continha informações sobre a imunização contra o VHB (GOETZ & YU, 1990). Apenas 54% dos diretores responderam e as principais razões citadas para a não recomendação da vacina em suas escolas foram o alto custo (43%) e não considerarem a infecção problemática (45%). Neste estudo, apenas 8% das Escolas de Enfermagem recomendavam a seus alunos a vacinação contra a hepatite B.

Em nosso meio, os trabalhos publicados mostram que a aceitação da vacina contra o VHB, entre profissionais da área da saúde, variou de 35 a 73% (ARAÚJO, LEBARBENCHON & SANTOS, 1989; CARRILHO et al., 1989; BALDY, 1995)

Em MOSLEY et al. (1975), consta que dados da Associação Americana de Dentistas (A.D.A.), de 1972, referem 3,3% de profissionais com história de contaminação pelo VHB e 13,6% com evidências sorológicas de infecção ativa. Em 1989, a frequência de sorologia positiva para o VHB diminuiu para 8,8% e a prevalência de portadores deste vírus decresceu para 0,4% entre os dentistas americanos, provavelmente pelo aumento da vacinação contra o VHB (SIEW et al., 1989). Naquela época, 72% dos dentistas apresentavam evidências sorológicas de proteção contra o VHB conseqüentes à vacinação, embora estes profissionais ainda apresentem um risco de exposição ao VHB dez vezes maior quando comparados com a população geral (COTTONE, 1990).

Segundo KINNERSLEY (1990), em 1989, nos EUA, foi enviado um questionário indagando sobre vacinação contra o VHB a 699 médicos de vários hospitais. Destes, 598 (86%) devolveram o questionário respondido e 528 (88%) consideravam que todos os PAS deveriam ser vacinados contra a hepatite B. Apenas 287 (51%), entretanto, tinham sido vacinados ou iniciado as primeiras doses. Entre os 309 médicos que responderam não terem sido vacinados, 39 (12,6%) consideraram-se com pouco risco de exposição, 249 (80,6%) nunca se preocuparam com isto, três (1,0%) não confiavam na vacina, quatro (1,3%) não a consideravam benéfica e quatorze (4,5%) alegaram outros motivos. Entre 141 dentistas entrevistados em São Paulo, em 1989, apenas três (2,1%)

tinham sido vacinados contra o VHB e todos os demais não planejavam ser imunizados (SCULLY, ALMEIDA & JORGE, 1990).

A realização de exames sorológicos, prévios à vacinação em adultos, deve incluir uma análise de custos. Talvez possam ser realizados somente em adultos com maiores riscos de exposição ao VHB (drogaditos, homossexuais e contactantes domiciliares ou sexuais de portadores do VHB). Apenas a pesquisa de um marcador da infecção pelo VHB é suficiente para esta triagem pré-vacinal, podendo escolher-se entre o anti-HBc e o anti-HBs. O anti-HBc tem a vantagem de identificar todas as pessoas previamente infectadas, incluindo os portadores sãos do VHB, mas não diferencia portadores de não portadores. A realização do anti-HBc evitaria a vacinação de portadores do VHB nos grupos com alta prevalência desta infecção (CDC, 1991).

Em áreas onde a hepatite B é endêmica, SHAPIRO (1993) considera que as crianças a serem vacinadas devam realizar testes sorológicos pré-vacinais. O anti-HBc é mais recomendado porque se mantém positivo, tanto na pessoa que contraiu a infecção e já está imune, como naquela que contraiu a infecção e permaneceu portadora do VHB (HALSEY, 1993).

Na área da saúde, TONG et al. (1988) concluíram que a triagem utilizando a pesquisa do anti-HBc, com posterior vacinação dos profissionais anti-HBc negativos, apresenta vantagens econômicas nas instituições com alta prevalência de infecção pelo VHB entre seus funcionários. Em hospitais com baixa prevalência da infecção pelo VHB, a realização da triagem sorológica aumentaria em 3,4% os custos de um programa de vacinação.

FERRAZ et al. (1995), analisando a relação custo-benefício da triagem sorológica antecedendo a vacinação de profissionais da área da saúde, concluíram que a vacinação sem triagem foi a estratégia mais eficiente quando se avaliou a população global estudada, acarretando uma economia de 52 a 399 dólares para cada cem indivíduos vacinados. Ao analisar os diferentes grupos estudados (médicos, alunos, funcionários), entretanto, os autores concluíram que se podem obter benefícios econômicos com o uso da

triagem sorológica antes da vacinação, quando a prevalência de imunes ao VHB é igual ou superior a 11%.

A realização de exames sorológicos pós-vacinação não é recomendada para crianças ou adolescentes. O acompanhamento da soroconversão é aconselhável apenas para aquelas pessoas cujo seguimento clínico depende do conhecimento do “status” imunitário (crianças nascidas de mães HBsAg positivas, pacientes em hemodiálise, pacientes HIV positivos). Os testes sorológicos pós-vacinação devem ser realizados nas pessoas com risco ocupacional de exposição ao VHB, uma vez que o conhecimento da sua resposta à vacinação determinará a conduta apropriada na imunoprofilaxia pós-exposição (CDC, 1991; TILZEY, 1995). Assim o ACIP (CDC, 1991) recomenda que estes testes sejam realizados somente em pessoas com risco ocupacional de exposição percutânea ou mucosa a sangue, como na equipe de diálise, flebotomistas, equipe do centro cirúrgico e outros funcionários de alto risco para ferimentos por agulha ou contato direto com sangue.

A determinação de anticorpos anti-HBs, nos indivíduos vacinados, deveria ser realizada dentro dos seis meses posteriores à aplicação da última dose. LANPHEAR (1990) demonstrou que é economicamente vantajoso realizar-se sorologia pós vacinação nos PAS, pois, desta forma, haverá limitação do uso de imunoglobulina hiperimune após exposição, sendo esta indicada, então, apenas para os não respondedores.

Como TEDDER, ZUCKERMAN & BRINK (1993), LUNN (1993), McINTYRE (1995), também KOFF et al. (1993) recomendam com veemência que todos os PAS com risco de exposição a sangue ou secreções sejam vacinados e que sejam avaliados quanto à soroconversão, um a três meses após a última dose, no intuito de identificar os não respondedores.

A finalidade básica da imunização é prevenir a doença, não a infecção. Se a imunização é eficaz em prevenir seqüelas agudas e crônicas do VHB naqueles que conseguem atingir níveis adequados do anti-HBs, a imunização de todo o pessoal de maior risco deveria ser incentivada. Os respondedores à vacina não necessitam de doses adicionais, de imunização passiva ou de realizarem sorologia para o VHB; os não

respondedores devem ser identificados e tratados quando a exposição ocorrer (LANPHEAR, 1990).

Estudos mostram que cerca de 15 a 25% dos não respondedores à série de três doses de vacinas produzem resposta imunológica adequada após uma quarta dose. Observa-se, também, que 30 a 50% responderão convenientemente após outras três doses adicionais. Assim, a revacinação com uma ou mais doses adicionais deve ser considerada nos não respondedores (CDC, 1991).

Em ARGENTON et al. (1995), consta que a Occupational Safety and Health Administration (OSHA) publicou normatizações solicitando que empregadores oferecessem a vacina contra a hepatite B, gratuitamente, a todos os seus empregados com exposição ocupacional a sangue e fluídos corporais. Exposição ocupacional foi definida como “possível contato de pele, olhos, membranas mucosas, ou contato parenteral com sangue ou outro material potencialmente infectado, que possa levar à diminuição da atividade profissional do empregado”. A normatização da OSHA não requer que os hospitais realizem controle sorológico pós-vacinação ou providenciem doses de reforço da vacina, mas exige que todos os funcionários com exposição aguda a sangue sejam imediatamente avaliados quanto à necessidade de realização da profilaxia pós-exposição.

As recomendações entraram em vigor em abril de 1992 e, de junho a agosto do mesmo ano, foi realizado um levantamento através do qual se constatou que, dos funcionários indicados para vacinação, apenas 51% estavam com esquema vacinal completo. Assim se apresentaram funcionários de hospitais pequenos, de até cem leitos, em maior proporção que aqueles de grandes hospitais, correspondendo a 57 e 43%, respectivamente (ARGENTON et al., 1995).

É indubitável que a criação de programas educacionais na área da saúde podem aumentar a aceitação da vacina contra hepatite B entre os PAS, uma vez que a falta de percepção do real risco de infecção pelo VHB é o maior motivo citado pelos empregadores da área da saúde ao recusarem a vacina (ARGENTON et al., 1995).

Na tentativa de otimizar esquemas vacinais contra hepatite B que possam garantir maiores coberturas, mantendo a eficácia da resposta imune, vários trabalhos foram realizados modificando-se a concentração do antígeno empregado por doses ou alterando-se os intervalos entre estas (BRYAN et al., 1990; BRUGUERA et al., 1990; WEST et al., 1990; GOILAV, PRINSEN & PIOT, 1990; WHITTLE et al., 1991; McMASTER, ROPER & CARTER, 1993; WISTRÖM, 1995; MARCHOU et al., 1995). Alguns trabalhos iniciais demonstraram que, não só era possível diminuir as doses primariamente recomendadas, como também reduzir o número das mesmas, atingindo-se os mesmos índices de soroconversão (COURSAGET et al., 1986 b; MOYES et al., 1987; LEE, HWANG & BEASLEY, 1989). Estes estudos foram particularmente importantes pois tornaram possível a redução dos custos para a vacinação, contribuindo assim para que países em desenvolvimento pudessem organizar programas de imunização, dependendo da incidência local do VHB (BRYAN et al., 1990).

O alto custo da vacina contra o VHB sempre desencorajou o seu uso rotineiro (TONG et al., 1988). A aplicação de vacinas por via intradérmica é menos dispendiosa que a subcutânea ou intramuscular, diminuindo em dez vezes o custo da vacinação. Tem sido utilizada de modo eficaz em várias vacinas, incluindo: tríplice bacteriana, BCG, contra cólera, febre tifóide, influenza e, mais recentemente, na profilaxia contra a raiva. Conseguiu-se uma economia de 60 a 90% com pouco ou nenhum efeito adverso na resposta imune. A única desvantagem da vacinação intradérmica é que a resposta imunológica depende da sua correta aplicação, com perda da eficácia se ocorrer a aplicação inadvertida na camada subcutânea (INTRADERMAL vaccination, 1983). A apresentação intradérmica de um antígeno ao sistema imune resulta em resposta macrófago-linfócito T dependente, via células intradérmicas específicas.

Vários estudos que utilizaram a vacina derivada de plasma, com administração intradérmica, em adultos saudáveis (de dezoito a quarenta anos de idade) mostraram soroconversão variando de 67 a 100%, com títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml, após três a quatro doses. As taxas de soroconversão foram mais baixas quando indivíduos mais velhos participavam dos estudos. Em alguns trabalhos, quando as doses eram

aplicadas em intervalos de 0, 1 e 2 meses, as concentrações de anti-HBs eram menores do que as do esquema de 0, 1, 6 e 12 meses (JILG, SCHMIDT & DEINHARDT, 1989).

A taxa de soroconversão foi mais baixa (67%) nos estudos onde a vacinação era efetuada por pessoas tecnicamente inexperientes (não habilitadas) para a aplicação intradérmica (RONISH et al., 1991). Estudos que utilizaram quatro doses, ao invés de três, apresentaram maiores taxas de soroconversão, variando de 89 a 94% (INTRADERMAL vaccination, 1983; XU et al., 1985; AMBROSCH et al., 1986; PÊTRE et al., 1987; LOK et al., 1987; HEIJTINK, BREUKERS & DENHARTIGH, 1988; HEIJTINK, KNOL & SCHALM, 1989; KING et al., 1990; BRYAN et al., 1990). A eficácia da vacina derivada de plasma, aplicada por via intradérmica, também foi demonstrada em crianças (BEASLEY et al., 1983; WONG et al., 1984; XU et al., 1985; SCHELLEKENS et al., 1987; VAN DAMME et al., 1987), em talassêmicos e em hemofílicos (WONG et al., 1984; XU et al., 1985).

Trabalhos comparando esquemas de três doses de 2µg intradérmicas e de três aplicações de 20 µg via intramuscular, resultaram em porcentagens de soroconversão semelhantes, embora a concentração do anti-HBs fosse significativamente menor no grupo ID. Entretanto, um dos estudos mostrou que, se administrada uma quarta dose intradérmica no 12º mês, a concentração do anti-HBs após 24 meses é semelhante nos grupos IM e ID (KING et al., 1990).

Trabalhos utilizando a vacina recombinante norte-americana ("Recombivax HB", MSD), em esquemas de três doses, de 1 a 2 µg, aplicadas via intradérmica, mostraram taxas de soroconversão variando de 55 a 88% (KURTZ et al., 1989; MORRIS et al., 1989; LANCASTER, ELAM & KAISE, 1989; WISTRÖM et al., 1990; SULAIMAN & YULITASARI, 1990; GONZÁLEZ et al., 1990; PARISH et al., 1991). As comparações entre a vacina derivada de plasma (2 µg em 0,1 ml) e recombinante norte-americana (1µg em 0,1 ml), administradas via intradérmica, demonstraram taxas de soroconversão mais baixas (78 a 90%) e títulos geométricos de anti-HBs mais baixos no grupo recombinante (BRYAN et al., 1990). Em trabalho realizado na Indonésia, 75% dos indivíduos vacinados,

com idade inferior a trinta anos, apresentaram soroconversão após três doses da vacina “Recombivax HB” aplicada intradermicamente, enquanto apenas 40% daqueles acima desta idade o fizeram (BRYAN et al., 1992).

A vacina recombinante belga (“Engerix B”, SmithKline) contém 20 µg de antígeno por mililitro e parece ser mais imunogênica que a “Recombivax HB” (que contém 10 µg/ml), tendo portanto, maior utilidade para a administração intradérmica (BRYAN et al., 1992). Entretanto, para esta aplicação, a vacina belga não é tão imunogênica quanto a derivada de plasma (KURTZ et al., 1989). As concentrações de anti-HBs obtidas após esquemas de três doses ID desta vacina são menores que as obtidas com a vacina derivada de plasma. Além disto, a proporção de vacinados que respondem a vacina derivada de plasma (98%) é superior à proporção de respondedores à vacina recombinante (87%) (KURTZ et al., 1989). Em outros estudos (MORRIS et al., 1989), a proporção de soroconversão, com aplicação intradérmica da recombinante belga, é de 81% dos vacinados. As taxas de soroconversão foram maiores entre pessoas na faixa etária de 19 a 29 anos; entre os indivíduos com idade superior a quarenta anos, a soroconversão foi de 76%.

Segundo GONZÁLEZ et al. (1990), 69 profissionais da área da saúde receberam a vacina recombinante, administrada em três doses via intramuscular (20 µg/dose) ou via intradérmica (2µg/dose), ocorrendo 97,2% de soroconversão no grupo intramuscular e 78% no grupo intradérmico.

McMASTER et al. (1993) publicaram o resultado da vacinação intradérmica, utilizando quatro doses (0, 1, 2 e 6 meses) da vacina “Engerix B”, em 411 funcionários de um hospital de grande porte nos EUA. A avaliação sorológica, após um a dois meses da última dose, registrou soroconversão em 90% dos vacinados. Cerca de 41% de não respondedores apresentaram soroconversão após uma quinta dose. Entre os respondedores, 84,5% permaneceram soropositivos quando testados dezoito meses após o início da vacinação. O estudo de custos, comparando o esquema tradicional de três doses

intramusculares com o esquema de quatro a seis doses intradérmicas, concluiu ser este último cerca de sete vezes mais barato.

Em nosso meio, alguns autores têm-se mostrado otimistas quanto aos resultados obtidos com a vacinação intradérmica. CARRILHO et al. (1989) obtiveram resposta adequada de anticorpos em 85,5% dos indivíduos vacinados via ID, com 2 µg da vacina derivada de plasma, em três doses. BALDY (1995) obteve soroconversão em 81,5% dos 135 dentistas que receberam vacina recombinante, via ID, com 53,3% apresentando boa resposta. FERRAZ et al. (1995) utilizando três esquemas vacinais diferentes, valendo-se da combinação de duas doses aplicadas via intramuscular e uma intradérmica, concluíram que vias alternativas de vacinação contra a hepatite B devem ser consideradas, uma vez que obtiveram respostas tão eficazes quanto ao utilizarem o esquema vacinal tradicional (três doses via intramuscular), com redução de 30% dos custos.

Resumidamente, as vacinas recombinantes administradas via intradérmica levam a menores taxas de soroconversão e com menores títulos de anti-HBs, que aquelas derivadas de plasma, contendo a mesma quantidade de antígeno.

A imunização via intramuscular ou via intradérmica, com a vacina contra o VHB derivada de plasma humano ou a recombinante, em doses menores (três ou quatro doses de 2µg cada, aplicadas no prazo de seis meses a um ano), é segura, bem tolerada e constitui-se em prática econômica para a produção de anticorpos protetores em adultos jovens (idade inferior a quarenta anos) e saudáveis (BRYAN et al., 1992).

Se utilizada a aplicação intradérmica, deve-se acompanhar a soroconversão através da dosagem quantitativa do anti-HBs. O custo deste exame deve ser acrescido ao do programa de vacinação (BRYAN et al., 1992). Entretanto, muitas autoridades (BRYAN et al., 1992; LUNN, 1993; TEDDER et al., 1993; TILZEY, 1995) recomendam que os testes pós-imunização sejam realizados em todos os indivíduos vacinados, pois 5 a 10% das pessoas não apresentam resposta vacinal adequada. Para estas, é recomendada aplicação de duas a quatro doses, via intradérmica, a cada duas semanas.

Alguns fatores predisõem à resposta inadequada à vacinação intradérmica, como o hábito de fumar, o alto índice de massa corporal, doenças associadas e idade superior a quarenta anos (HOROWITZ et al., 1988; JILG et al., 1989; HERBERT et al., 1989; KING et al., 1990; McKEE et al., 1990). Outros fatores que têm sido associados à má resposta intramuscular, como determinados tipos de antígenos de histocompatibilidade, insuficiência renal, diálise e infecção pelo HIV, talvez também interfiram na resposta intradérmica (HADLER, 1988; SEAWORTH et al., 1988; ALPER et al., 1989; MARGOLIS & PRESSON, 1993).

As vacinas recombinantes são muito seguras, causando poucas reações adversas. Os efeitos colaterais mais observados são dor no local da aplicação e febre baixa, que normalmente duram de 24 a 48 horas, de menor frequência nas doses subseqüentes. Parece não haver qualquer relação entre a frequência e a severidade das reações com a concentração de antígeno administrada por dose (BRYAN et al., 1992; GREENBERG, 1993).

As reações com a aplicação intradérmica são leves e transitórias. Um eritema maior que 5 mm de diâmetro é descrito em 10% das pessoas após a primeira dose, em 55% após duas doses e em 78 a 82% após a terceira dose. A pápula endurecida que se forma não é dolorosa, sendo pruriginosa em apenas 10 a 16% das pessoas vacinadas (BRYAN et al., 1990; BRYAN et al., 1992).

Algumas reações graves têm sido relatadas, ainda que apareçam raramente: polineuropatia (RIBERA & DUTKA, 1983), eritema multiforme (FELDSHON & SAMPLINER, 1984), eritema nodoso (DI GIUSTO & BERNHARD, 1986; GOOLSBY, 1989; ROGERSON & NYE, 1990), uveíte (FRIED et al., 1987), poliartrite, glomerulonefrite (CARMELI & OREN, 1993), anafilaxia em paciente com história de hipersensibilidade ao látex (LEAR & ENGLISH, 1995), eosinofilia (NAGAFUCHI et al., 1993), prurido, edema periorbitário e urticária (GOLDWATER, 1984).

A proteção conferida pela vacinação contra o VHB tem duração desconhecida e a necessidade e o momento de doses de reforço permanecem incertas. As observações mais

recentes sugerem que a proteção permanece por tanto tempo quanto for possível detectar a persistência do anticorpo contra o HBsAg na circulação. Cinco anos após a aplicação, cerca de 90% dos vacinados ainda mantêm anticorpos detectáveis e, em aproximadamente 80%, os níveis de anticorpos são considerados protetores (≥ 10 mUI/ml) (McKINNEY et al., 1991; POOVORAWAN et al., 1992; FORTUIN et al., 1993). O desaparecimento do anti-HBs após a vacinação, entretanto, não implica necessariamente em perda da proteção. Estudos *in vitro* têm demonstrado memória imunológica intacta nas células B, obtidas de indivíduos respondedores à vacina contra o VHB, com níveis baixos (<10 mUI/ml) ou indetectáveis de anti-HBs, sete a oito anos após a imunização. Mesmo nos casos em que o anti-HBs se torna indetectável após a imunização primária, a exposição natural ao VHB tempos após a vacinação resulta em uma imediata resposta “booster-like”: uma reação anamnésica, que se traduz por aumento nos títulos de anti-HBs em concentrações suficientes para proteger contra a infecção. Mesmo sete anos após a vacinação, quando grande proporção de vacinados não possui anti-HBs detectável, uma dose de reforço leva à resposta anamnésica, sugerindo que a exposição natural ao VHB estimularia o sistema imune, que mostraria resposta semelhante (DIENSTAG, 1994).

A indicação do momento para aplicar-se a dose de reforço tem obedecido a critérios que incluem o valor máximo da concentração de anti-HBs conseguido após esquema primário de três doses, a concentração do anti-HBs antes ou após a aplicação da dose de reforço ou a meia-vida do anti-HBs prevista por duas quantificações (NOMMENSEN, GO & MACLAREN, 1989; GILKS, HALL & DAY, 1989; GESEMANN & SCHEIERMANN, 1989; RAWAL & KURTZ, 1989; MORRIS et al., 1989; COURSAGET et al., 1991). Admite-se que a maior parte dos indivíduos vacinados, com título de anti-HBs inferior a 100 mUI/ml, tenham título inferior a 10 mUI/ml em dois anos, enquanto que 96% daqueles com concentração superior a 1000 mUI/ml apresentariam níveis superiores a 10 mUI/ml, em 48 meses (JILG et al., 1984). A ACIP, entretanto, não recomenda doses de reforço para nenhuma pessoa que tenha completado o esquema básico (BRYAN et al., 1992). A concentração máxima de anti-HBs após esquema primário de três doses da vacina contra o VHB é preditivo da persistência do anticorpo.

Em relação à administração intradérmica, a concentração de anti-HBs persistiu em 63% dos estudantes de Medicina, imunizados por esta via, com a vacina derivada de plasma humano, trinta meses após o início da vacinação. Outros estudos verificaram que 85% dos que receberam três doses de 2µg, da vacina derivada de plasma, via intradérmica, permaneciam com concentração de anti-HBs superior a 10 MUI/ml, vinte a vinte e quatro meses após o início da vacinação (McMASTER et al., 1993).

Vários estudos demonstram que mais de 90% dos indivíduos com concentração de anti-HBs, após esquema vacinal primário, superior a 100 mUI/ml, mantêm resposta imune por um período superior a seis anos (CDC, 1990; STREET et al., 1990; JILG, SCHIMIDT & DEINHARDT, 1990; CDC, 1991; WISTRÖM, 1995). Nestes casos, provavelmente não existe indicação de doses de reforço durante a primeira década após a vacinação. Além disto, vários trabalhos advogam que testes sorológicos pós-vacinais sejam rotineiramente realizados apenas para determinados grupos (WISTRÖM, 1995). Outros autores, entretanto, apesar de admitirem que a memória imunológica conseguida pela vacinação contra VHB proteja contra a doença, por no mínimo, alguns anos após o anti-HBs tornar-se indetectável, insistem em reafirmar a necessidade de doses de reforço. Justificam-na uma vez que o reforço seria responsável por manter ou reestabelecer os anticorpos neutralizantes, que protegem não apenas contra a doença e a infecção, mas também reascenderiam a memória imunológica (JILG et al., 1990).

Este trabalho pretende avaliar os principais aspectos envolvidos com a imunização dos trabalhadores da área da saúde da Unicamp. Ao iniciá-lo, esclarecemos tratar-se de uma população que ainda não havia participado de programa semelhante de prevenção vacinal contra a infecção pelo vírus B. Entendemos ainda, que a busca de alternativas mais econômicas para a prevenção de infecções em trabalhadores da saúde é fundamental e estimulante em países como o Brasil.



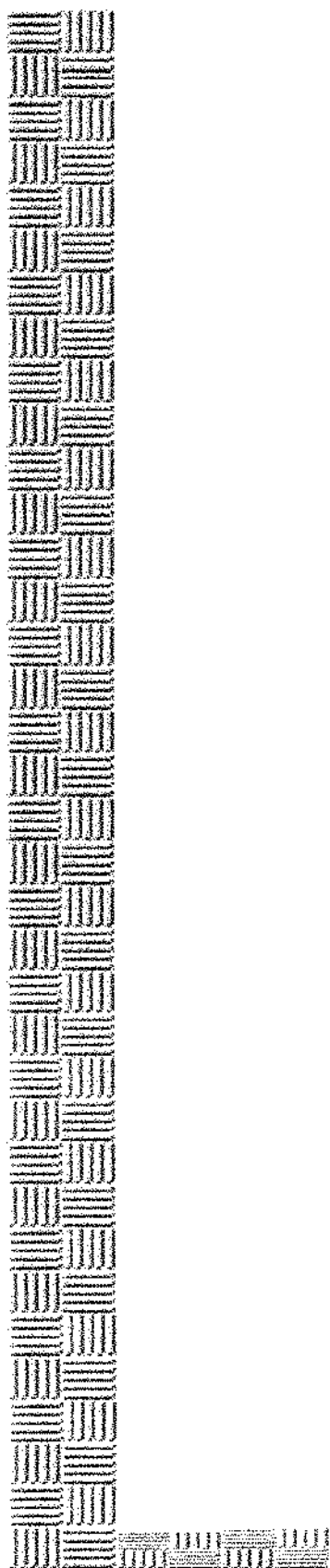
2. Objetivos

Este trabalho tem por objetivos gerais:

- vacinar os profissionais da área de saúde da Unicamp, não imunes ao VHB, e que apresentavam risco profissional de aquisição desta infecção;
- observar e quantificar a imunogenicidade da vacina contra o VHB comparando-se os resultados , segundo as duas vias de administração.

Os objetivos específicos são:

- determinar a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B, em funcionários da área da saúde de diversos núcleos assistenciais da Unicamp, tidos como de risco profissional para aquisição do VHB;
- avaliar o grau de adesão destes funcionários a uma campanha institucional de vacinação contra a hepatite B;
- relatar as reações vacinais encontradas na população vacinada;
- determinar a incidência da infecção pelo VHB, em um grupo profissional vacinado, cinco anos após a imunização;
- pesquisar a manutenção da resposta imunológica, cinco anos após, esquema vacinal básico;
- pesquisar o efeito “booster” nos indivíduos com títulos de anti-HBs considerados não protetores, após cinco anos de esquema vacinal básico;
- discutir, baseado nos resultados, a melhor via de administração da vacina para o VHB, em instituição de saúde.



3. Casuística e Métodos

A Unicamp possui várias unidades assistenciais, entre as quais:

- Hospital das Clínicas (HC), com capacidade de 460 leitos hospitalares, distribuídos nas diversas especialidades médicas. Em geral, pacientes em pós-operatório imediato permanecem internados em uma enfermaria conhecida como Enfermaria do Trauma ou na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os pacientes clínicos, graves, na maioria das vezes, são internados na enfermaria conhecida como Enfermaria de Retaguarda ou na UTI. Nas enfermarias da Clínica Médica e Cirurgia permanecem os pacientes estáveis clinicamente e/ou no pós-operatório não-imediato. No HC também se concentra grande área ambulatorial, além da área de procedimentos especializados (endoscopia digestiva alta, broncoscopia, hemodiálise) e a área de centro cirúrgico ambulatorial. Participam da assistência médica, docentes, residentes, médicos contratados, alunos a partir do quarto ano de graduação em Medicina e do terceiro ano de graduação da Enfermagem, enfermeiros, auxiliares e atendentes de enfermagem.
- Centro de Saúde da Comunidade (CECOM), área de atendimento ambulatorial médico e odontológico aos funcionários da Unicamp.
- Centro de Assistência Integrado à Saúde da Mulher (CAISM), área de atendimento hospitalar e ambulatorial, abrangendo neonatologia, ginecologia e obstetrícia.
- Hemocentro, com participação de médicos, biólogos, enfermeiros e auxiliares de enfermagem como integrantes do seu corpo de servidores.

Para participar deste trabalho foram pré-selecionados 1743 profissionais da área da saúde que prestavam serviços nas várias unidades assistenciais da Unicamp (HC, CAISM, Hemocentro e CECOM) e que, obrigatoriamente, pertenciam ao grupo considerado de maior risco profissional para aquisição do VHB, em função do contato com sangue e derivados, de acordo com os critérios do CDC (1989). Na área médica, foram selecionados 533 funcionários, sendo 205 docentes e 219 residentes da FCM e 109 médicos contratados do HC/Unicamp. Na área de enfermagem, um total de 838 pessoas foram pré-selecionadas, além de 31 dentistas do CECOM e 156 laboratoristas do HC

Hemocentro/Unicamp. Completando esta pré-seleção, 185 servidores que atuavam na limpeza das áreas de internação (Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza - DSG-HL) do CAISM e HC também foram incluídos.

Estes 1743 servidores foram também pré distribuídos em dois grupos, de acordo com a via de aplicação da vacina: intradérmica (ID) ou intramuscular (IM). Se todos comparecessem, teríamos 1080 (62%) funcionários recebendo a vacina IM e 663 (38%) recebendo a vacina ID. O critério adotado para esta alocação dos servidores nestes dois grupos (IM ou ID) baseou-se na possibilidade de maior contacto com sangue e hemoderivados. Assim, foram selecionados para receberem a vacinação via IM aqueles servidores com grande risco profissional de exposição ao VHB (cirurgiões, intensivistas, dentistas, nefrologistas, hemoterapeutas, técnicos de laboratórios, enfermagem de áreas críticas - centro cirúrgico, central de material esterilizado, pronto socorro, entre outros). Para a vacinação via ID foram convocados os profissionais dos serviços gerais, enfermagem de áreas não críticas (enfermarias de clínica médica, clínica cirúrgica, ambulatorios), clínicos. Além disto, dentro do total de 1743 servidores pré-selecionados, um outro subgrupo foi determinado para estudarmos a soroconversão após a vacinação contra o VHB, denominado grupo de avaliação da resposta vacinal (GARV). Fariam parte do GARV todos os funcionários que recebessem a vacina via ID (GARV-ID) e, dentro do grupo de vacinação IM, escolhemos um subgrupo para fazer parte do GARV-IM, constituído por pessoas que, em nossa avaliação, apresentavam maior probabilidade de permanecerem por longo tempo na Universidade. Assim, tivemos 361 (35,3%) servidores dentre os que receberiam a vacina IM (GARV-IM) e 663 (64,8%) dos que seriam vacinados via ID (GARV-ID), totalizando 1024 funcionários participante do GARV.

No tabela 1 estão distribuídos os funcionários pré-selecionados, de acordo com a via de aplicação da vacina e a subdivisão em GARV.

Tabela 1. Distribuição dos funcionários pré-selecionados convocados para a vacinação, segundo a via de aplicação da vacina contra VHB

	Aplicação IM	GARV IM	Aplicação ID	GARV ID	Total GARV	Total
Docentes	163	163	42	42	205	205
Residentes	187	0	32	32	32	219
Médicos contratados	99	99	10	10	109	109
Dentistas	31	31	0	0	31	31
Enfermagem	444	0	394	394	394	838
Laboratoristas	156	68	0	0	68	156
DSG-HL	0	0	185	185	185	185
Total	1080	361	663	663	1024	1743

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

GARV: Grupo de Acompanhamento da Resposta Vacinal

GARV-IM: Grupo de Acompanhamento da Resposta Vacinal- Aplicação Intramuscular

GARV-ID: Grupo de Acompanhamento da Resposta Vacinal-Aplicação Intradérmica

Os 1743 funcionários foram contactados por carta para participarem da vacinação contra o VHB, informados a sobre a importância de serem vacinados contra este vírus e convidados para receberem a primeira dose da vacina em datas e local previamente determinados (anexo 1).

Anexo a esta carta foi enviado, também, um questionário a ser respondido pelo próprio funcionário, que, além dos dados de identificação (nome, sexo, idade, cor), também, contemplava dados sobre atividade profissional (função, área de atuação, tempo de trabalho na área da saúde) (anexo 2). Cada funcionário, ao receber a primeira dose da vacina, devolveu o questionário preenchido. As informações obtidas através deste questionário (sexo, idade, cor, função, área de atuação, tempo de trabalho na área de saúde) foram utilizadas para análise da prevalência da infecção pelo VHB em PAS e da imunogenicidade da vacina contra VHB.

Em diversos momentos deste trabalho, agrupamos os funcionários de acordo com determinadas faixas etárias (< 25 anos; entre 25 e 30 anos; entre 30 e 35 anos e acima de 35 anos), e com determinados intervalos de tempos de atuação na área da saúde (< 2 anos; entre 2 e 5 anos; entre 5 e 10 anos e acima de 10 anos).

Para realizar este trabalho, optamos pela utilização da vacina contra o vírus da hepatite B produzida por engenharia genética ("Engerix B", SmithKline), que contém 20 µg/ml de HBsAg. Os custos relativos à compra da vacina e dos testes diagnósticos, utilizados na triagem e seguimento, foram rateados pelas diversas unidades de saúde da Unicamp.

O esquema proposto para a vacinação consistia de três doses, aplicadas com intervalo de 30 e 180 dias em relação a dose inicial, pela via IM ou ID.

A vacina aplicada via intradérmica foi inoculada no terço médio da face ventral do antebraço esquerdo. Esta aplicação foi realizada de acordo com os procedimentos técnicos recomendados e sempre por um grupo fixo de três profissionais. A dose aplicada foi de 0,2 µg (0,1 ml). Quando por via intramuscular, a vacina foi aplicada no músculo deltóide, na dose de 20 µg (1,0 ml).

Após a aplicação da primeira dose da vacina, os servidores receberam um cartão com a data e horário em que deveriam comparecer para a segunda dose, com intervalo aproximado de trinta dias.

Foram excluídas desta fase (e das posteriores) as funcionárias que, apesar do grande risco profissional de aquisição do VHB, estavam grávidas ou em período de amamentação.

Para determinarmos a prevalência da infecção pregressa pelo VHB nos participantes, optamos pela pesquisa do anticorpo contra o antígeno do core do VHB (anti-HBc) em todos os que compareceram para a primeira dose. Assim, antes da aplicação desta

dose, fez-se a coleta de sangue destes profissionais, sendo esta amostra pré-vacinal denominada amostra zero (A0).

Nas amostras reagentes para o anti-HBc, realizamos também a pesquisa do HBsAg ("Auszyme Monoclonal", Abbott) e do anti-HBs ("Ausab EIA", Abbott).

Ao retornarem para a segunda dose de vacina, os funcionários que apresentaram evidências sorológicas de infecção pregressa pelo VHB (anti-HBc reagente) foram informados quanto ao resultado deste exame, e dispensados das doses subsequentes da vacina. Quando necessário, foram orientados sobre a importância de prosseguirem a investigação diagnóstica e encaminhados ao Ambulatório da Disciplina de Moléstias Infecciosas/Unicamp para acompanhamento. Nesta mesma ocasião, os funcionários receberam um novo questionário (anexo 3), sendo argüidos sobre as reações vacinais ocorridas após a primeira dose. Do subgrupo que recebeu a vacina via intradérmica (GARV-ID) e dos que tiveram aplicação intramuscular (GARV-IM) houve a coleta de sangue (amostra A1) para detecção do anti-HBs. Após a segunda dose da vacina, estes funcionários receberam um cartão com a data prevista para a aplicação da terceira (150 dias após a segunda dose).

Na ocasião da terceira dose de vacina, houve também coleta de sangue dos indivíduos dos subgrupos selecionados (GARV-IM e GARV-ID), para a pesquisa do anti-HBs (amostra A2).

Decorridos seis meses após a terceira dose, todos os que completaram as três aplicações da vacina e fizeram parte do GARV-IM ou GARV-ID receberam nova carta, sendo convocados para a última coleta de sangue desta primeira etapa do estudo (amostra A3), para a pesquisa do anti-HBs (anexo 4).

A determinação da resposta imunológica à vacina foi realizada através da detecção e quantificação do anti-HBs. Como expusemos anteriormente, optamos por acompanhar a resposta vacinal de todos os funcionários que receberam a vacina por via intradérmica (GARV-ID) e, por uma questão de custos, selecionamos um subgrupo entre

daqueles que receberam a vacina por via intramuscular (GARV-IM). O acompanhamento da resposta imunológica à vacina ocorreu, neste trabalho, em duas etapas. Na primeira delas, realizada no período de outubro de 1989 a julho de 1990, coletamos, de cada funcionário pertencente ao GARV, as três amostras de sangue para determinação e quantificação da resposta vacinal (A1, A2 e A3). Estas amostras foram estocadas em "freezer" à -20°C no Laboratório de Pesquisa da Disciplina de Moléstias Infecciosas-Unicamp, e foram assim distribuídas temporalmente:

- a) A1: amostra colhida antes da aplicação da segunda dose da vacina, portanto, trinta dias após a primeira;
- b) A2: amostra colhida antes da aplicação da terceira dose da vacina, portanto, cento e oitenta dias após a primeira;
- c) A3: amostra colhida seis meses após a terceira dose.

Nas amostras A1, A2 e A3 realizamos a pesquisa qualitativa do anti-HBs através de técnica imunoenzimática, utilizando a metodologia recomendada pelo fabricante ("Ausab" EIA, Abbott). Consideramos como definição de soroconversão para o anti-HBs a positividade deste anticorpo, na amostra de soro analisada, conforme as instruções técnicas do fabricante, que utiliza valores acima do "cut off" (controles negativos somados a fator de correção) para expressar resultados como reagentes.

Na amostra A3 realizamos também a quantificação do anti-HBs através de técnica imunoenzimática ("Ausab" Quantitation Panel, Abbott), que fornece títulos do anti-HBs. Consideramos como resposta vacinal satisfatória todas aquelas que apresentaram título de anti-HBs igual ou superior a 10 mUI/ml. A realização deste exame se deu no ano de 1996, tendo as amostras, como referido anteriormente, permanecido congeladas e estocadas em banco de soros em "freezer" a -20° C, no Laboratório de Pesquisas da Disciplina de Moléstias Infecciosas/Unicamp.

Para a coleta das quatro primeiras amostras de sangue, assim como para a aplicação da vacina por via intramuscular, contamos com a participação de um grupo fixo de enfermeiros pertencentes ao quadro de funcionários da Divisão de Enfermagem do HC/Unicamp e do CAISM, deslocado de suas áreas primárias de atuação para participarem das atividades nos dias de vacinação. Para aplicação das vacinas utilizamos agulhas e seringas descartáveis.

Durante esta primeira etapa, permanecemos em um local fixo para aplicação da vacina e coleta de sangue, situado no HC/Unicamp, em uma área destinada a posto de enfermagem em um quadrante de internação, na época ainda não ativado. Durante os dias propostos para a vacinação, permanecíamos neste local, nos períodos de 7:30 às 17:00 horas e das 18:30 às 0:30 horas.

Para a realização dos exames sorológicos utilizamos, nesta etapa, as instalações e os aparelhos do Laboratório de Pesquisa da Disciplina de Moléstias Infecciosas-Unicamp.

Para detecção do anti-HBc ("Corzyme", Abbott), HBsAg ("Auszyme Monoclonal", Abbott) e anti-HBs ("Ausab EIA", Abbott) utilizamos o método de Elisa. Todos os procedimentos técnicos relativos aos testes imunológicos citados foram realizados de acordo com as especificações técnicas dos fabricantes dos reagentes e aparelhos empregados.

O "Corzyme" é um teste imunoenzimático, onde pérolas de poliestireno, cobertas com o antígeno core do VHB (HBcAg), são incubadas com o soro, plasma ou controles e com um conjugado anti-HBc com peroxidase (anti-HBc:HRPO). A presença do anti-HBc, na amostra, irá competir com o anti-HBc:HRPO, pelo número limitado de sítios de ligação do HBcAg da pérola. Após incubação, o material em excesso é removido através da lavagem das pérolas. Uma solução contendo fenilenediamina (OPD) e peroxidase é adicionada às pérolas e, após incubação, uma coloração amarelo-alaranjada se desenvolve. A reação enzimática cessa com a adição de ácido sulfúrico. A absorbância dos controles e

amostras é determinada através de espectrofotometria (492 nm). Quanto maior a quantidade de anti-HBc na amostra, menor a absorbância.

O “Auszyme Monoclonal” também é um teste imunoenzimático, onde as pérolas, cobertas com o anti-HBs, são incubadas com o soro (ou plasma) e controles. Qualquer HBsAg presente, liga-se à pérola. O material em excesso é removido com a lavagem das pérolas. A seguir, adiciona-se o conjugado anti-HBs e peroxidase, que reage com o complexo antígeno-anticorpo da pérola. O excesso de conjugado é aspirado e as pérolas, lavadas. Uma solução contendo fenilenediamina (OPD) e peroxidase é adicionada à pérola e, após incubação, uma coloração amarelo-alaranjada se desenvolve, na proporção da quantidade de HBsAg que está ligado à pérola. A reação enzimática cessa com a adição de ácido sulfúrico. A absorbância dos controles e amostras é determinada através de espectrofotometria (492 nm). Amostras com valores de absorbância iguais ou superiores ao “cutoff” são consideradas inicialmente reagentes para o HBsAg e devem ser retestadas. Amostras reagentes em duplicata são consideradas repetidamente reagentes e devem ser consideradas positivas para o teste “Auszyme”.

O teste “Ausab EIA”, também imunoenzimático, detecta a presença de anti-HBs no soro ou plasma. Pérolas de poliestireno cobertas com HBsAg são incubadas com o soro ou controles. Durante a incubação, o anticorpo, se presente, liga-se ao antígeno preso à pérola. Após lavagem, um antígeno ligado à biotina (B-HBsAg) e um complexo anti-biotina, conjugado com peroxidase, são incubados com o complexo antígeno-anticorpo, formando um complexo antígeno-anticorpo-antígeno. A peroxidase anti-biotina remove a biotina e, ligando-se à ela, é removida com a lavagem das pérolas. A seguir, uma solução contendo fenilenediamina (OPD) é adicionada à pérola e, após incubação, uma coloração amarelada se desenvolve na proporção da quantidade de anti-HBs aderido à pérola. Quanto maior a quantidade de anticorpo presente na amostra, maior será a absorbância.

A reação enzimática cessa com a adição de ácido sulfúrico. A absorbância dos controles e amostras de pacientes é determinada através de um espectrofotômetro (492 nm). Valores de absorbância iguais ou superiores ao “cutoff” são considerados reativos para o

anti-HBs. Amostras positivas devem ser retestadas em duplicata. Se ambas as duplicatas são reagentes, a amostra é repetidamente reagente e deve ser considerada positiva pelo teste “Ausab EIA”.

Após a vacinação, a coleta das amostras A1, A2 e A3 e a constituição do banco de soros com as mesmas, consideramos encerrada a primeira etapa do estudo.

Ao final deste trabalho, todos os indivíduos do GARV IM e do GARV ID que receberam as três doses de vacina e dos quais foram coletadas todas as amostras, constituíram o novo grupo de seguimento de longo prazo, que foi reavaliado na segunda etapa do trabalho.

A segunda etapa deste trabalho foi realizada de agosto a dezembro de 1995, portanto, cinco anos após a primeira. Todos os funcionários que compareceram para a coleta da amostra A3 e que permaneceram como funcionários da Unicamp foram convocados, por carta, para esta segunda etapa. Na carta, ressaltávamos a importância de se conhecer a resposta imunológica à vacinação, após este longo período de tempo, e a possibilidade da realização dos exames sorológicos para termos o conhecimento da manutenção desta resposta (Anexo 5). Para a coleta desta amostra de sangue (A4) contamos com a ajuda de uma enfermeira colaboradora que se dirigia ao local de trabalho de cada funcionário, no dia e horário mais propício para o mesmo.

Nesta segunda etapa, ao colhermos a amostra A4, também aplicamos aos profissionais um questionário, com o objetivo de identificarmos possíveis fatores que pudessem interferir na medida da resposta vacinal e a existência de fatores de risco de exposição ao VHB, nos últimos cinco anos (anexo 6). Assim coletamos informações sobre o hábito de ingestão de bebida alcoólica, hábito de fumar e contato profissional ou não com hepatite B nos últimos cinco anos. Estes dados foram fornecidos pelo servidor na presença da pessoa responsável pela coleta da amostra de sangue. Neste mesmo momento, também, cada servidor nos informou sobre seu peso e altura. Com base nestes últimos dados, calculamos o índice de massa corporal e utilizamos os resultados obeso e não obeso para

avaliação e análise da resposta vacinal. A partir da coleta desta nova amostra de sangue (amostra A4), foi possível não somente avaliarmos a permanência da resposta imunológica à vacina através da detecção do título de anti-HBs, como também identificar os funcionários que adquiriram a infecção pelo VHB nestes últimos cinco anos, através da pesquisa do anti-HBc pelo método Elisa.

Assim, utilizamos a amostra A4 para realização de:

- anti-HBc (“Corzyme”, Abbott), pelo método Elisa, para diagnóstico de infecção recente pelo VHB (últimos 5 anos)
- anti-HBs (“Ausab EIA” e Ausab Quantitation Panel”, Abbott), com quantificação do título através de painel específico para análise da permanência da resposta imunológica à vacina. Este painel permitiu, também, quantificarmos a resposta vacinal após a terceira dose da vacina, nas amostras colhidas àquela época e que se encontravam congeladas a -20°C.

Para realização deste teste, inicialmente realiza-se, nas amostras a serem analisadas, o “Ausab EIA”. A concentração de anti-HBs, expressa em mUI/ml, é determinada a partir da comparação de uma curva padrão obtida pelas aferições de controles analisados em duplicata com o “Ausab EIA”. A curva padrão se obtém representando graficamente a concentração de anti-HBs dos padrões, frente a valores de absorbância. A concentração de anti-HBs das amostras, que são analisadas conjuntamente com os padrões, pode ser lida, então, a partir da curva padrão. As amostras com leitura superior a do padrão devem ser diluídas com tampão para serem novamente analisadas.

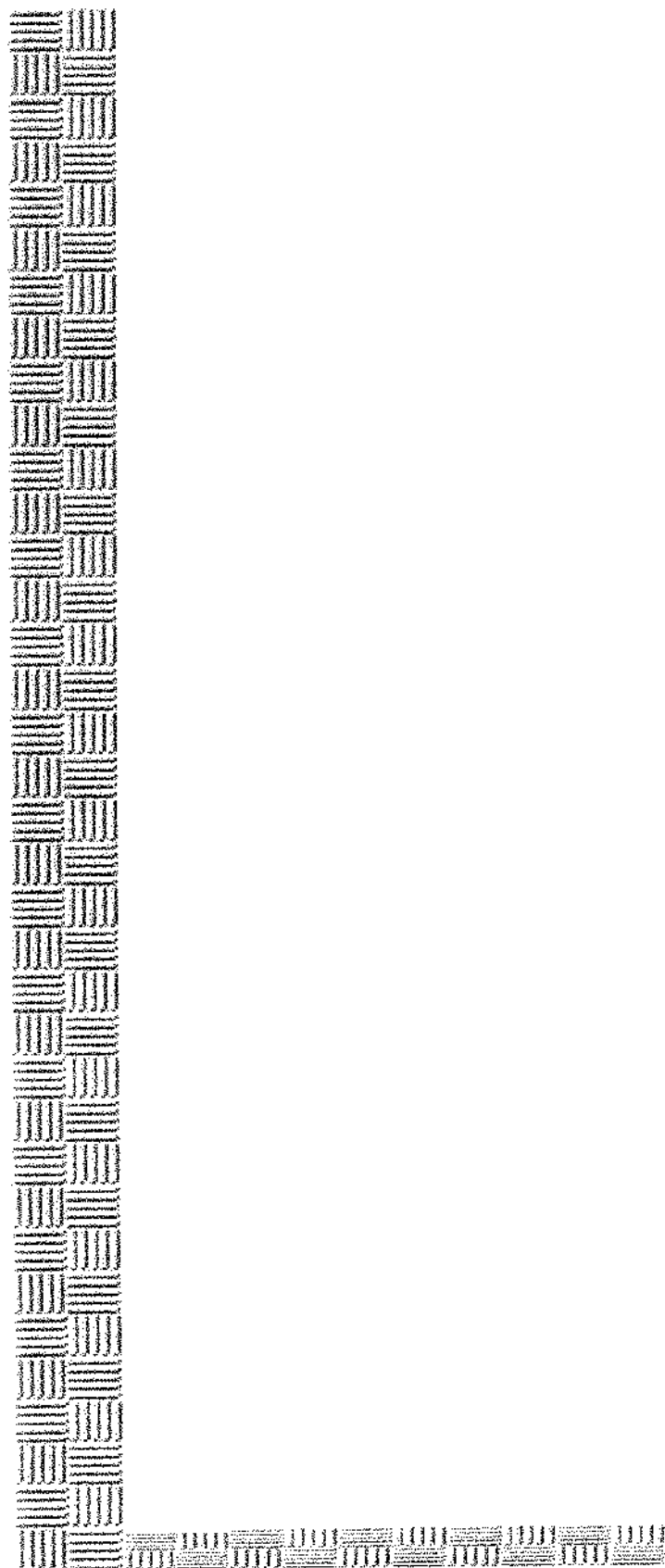
Para determinação do título do anti-HBs, nesta amostra A4 e na amostra A3, utilizamos as instalações e os aparelhos do Hemocentro/Unicamp

Para obtenção de todas as amostras de sangue (A0, A1, A2, A3 e A4), utilizamos o sistema de coleta de sangue a vácuo com agulhas descartáveis específicas para este uso.

Nesta segunda etapa, conseguimos coletar amostras de sangue de 187 funcionários; 122 funcionários que participaram da amostra A3 não se encontravam mais trabalhando na Unicamp, ou estavam em licença médica ou, ainda, não quiseram participar desta fase do estudo.

Para todos os indivíduos que não estavam devidamente imunizados ou seja, que apresentaram título de anticorpos anti-HBs menor que 10 mUI/ml na amostra A4, mas que apresentaram anti-HBs reagente na amostra A3 (independente do título nesta amostra), fizemos uma nova dose de vacina, agora pela via intramuscular e colhemos nova amostra de sangue (amostra A5) de três a quatro semanas após esta última aplicação. Na amostra A5 realizamos a pesquisa quantitativa do anti-HBs. Para os servidores que não apresentaram soroconversão com o esquema vacinal inicial e mantiveram-se soronegativos para o anti-HBs na amostra A4, foi proposta a revacinação.

Para atingirmos os objetivos gerais e específicos propostos, realizamos comparações não apenas entre os dados obtidos nos grupos de aplicação IM e ID, mas também, analisamos o desempenho de diversas variáveis (sexo, idade, cor, tempo de atuação na área de saúde, área de atuação) entre si e entre os grupos IM e ID. Para análise estatística, utilizamos os serviços da Comissão de Pesquisa da FCM/Unicamp. Para testar a associação entre as variáveis de interesse utilizamos o teste qui-quadrado (χ^2) e, quando necessário, o Teste Exato de Fisher, que consideramos existir significância estatística sempre que $p \leq 0,005$. Nas tabelas onde não houver anotação do “p”, não foi possível realizar estudo estatístico, ou pela estratificação, ou pelo pequeno número da amostra.



4. Resultados

Na tabela 2 estão distribuídos os 1743 servidores convocados para participarem do trabalho, segundo as diversas categorias profissionais e dentro da projeção inicial para alocação dos mesmos, nos dois grupos de aplicação da vacina. Como se nota, deste total compareceram 1117 (64,1%) funcionários, dos quais 654 (58,5%) receberam a vacina via intramuscular e 463 (41,5%), via intradérmica. Neste momento, pudemos, então, constituir os GARVs: entre os 654 que receberam a vacina intramuscular, 228 foram alocados no GARV-IM e todos os 463 vacinados por via intradérmica incluíram-se no GARV-ID, totalizando 691 servidores pertencentes ao GARV. Podemos observar ainda, na tabela 2 e 3, que no subgrupo de médicos (docentes, residentes e médicos contratados) estão as maiores taxas de absenteísmo (47,3% a 58,4%), enquanto as menores foram encontradas entre os dentistas (12,9%) e os servidores da DSG-HL (15,7%).

Tabela 2 - Dinâmica de comparecimento dos servidores convocados à 1ª dose de vacina

		Convocados			Receberam 1ª dose			Não compareceram / Excluídos		
		Total (GARV)	IM (GARV-IM)	ID (=GARV-ID)	Total (GARV)	Aplicação IM (GARV-IM)	Aplicação ID / GARV ID	Total	IM	ID
Docentes	n (%)	205 (205)	163 (163) 79,5	42 20,5	108 (108)	82 (82) 76,0	26 24,0	97 47,3	81 83,5	16 16,5
Residentes	n (%)	219 (32)	187 (0) 85,4	32 14,6	91 (31)	61 (01) 67,0	30 33,0	128 58,4	126 98,4	02 1,6
Médicos contratados	n (%)	109 (109)	99 (99) 90,8	10 9,2	51 (51)	48 (48) 94,1	03 5,9	58 53,2	51 87,9	07 12,1
Dentistas	n (%)	31 (31)	31 (31) 100,0	0 0,0	27 (27)	27 (27) 100,0	-	04 12,9	04 100,0	-
Enfermagem	n (%)	838 (394)	444 (0) 53,0	394 47,0	580 (264)	332 (16) 57,2	248 42,8	258 30,8	112 43,4	146 56,6
Laboratoristas	n (%)	156 (68)	156 (68) 100,0	0 0,0	104 (54)	104 (54) 100,0	-	52 33,3	52 100,0	-
DSG-HL	n (%)	185 (185)	(0) 0,0	185 100,0	156 (156)	-	156 100,0	29 15,7	-	29 100,0
Total	n (%)	1743 (1024)	1080 (361) 62,0	663 38,0	1117 (691)	654 (228) 58,5	463 41,5	626 35,9	426 39,4	200 30,2

GARV: Grupo de Avaliação da Resposta Vacinal

GARV-IM: Grupo de Avaliação Vacinal - Aplicação Intramuscular

GARV-ID: Grupo de Avaliação Vacinal - Aplicação Intradérmica

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Tabela 3 - Distribuição, por função, dos servidores que foram convocados e compareceram para a primeira dose da vacina

	Convocados	1ª dose	Não compareceram/ excluídos	
			n	(%)
Docentes	205	108	97	47,3
Residentes	219	91	128	58,4
Médicos Contratados	109	51	58	53,2
Dentistas	31	27	04	12,9
Enfermagem	838	580	258	30,8
Laboratoristas	156	104	52	33,3
DSG-HL	185	156	29	15,7
Total	1753	1117	626	35,9

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Entre os 1117 funcionários que compareceram para a primeira dose da vacina, 889 (79,6%) eram do sexo feminino e 228 (20,4%) do sexo masculino, como é possível observar na tabela 4.

A média de idade foi de 33.2 anos (desvio padrão 8.16) e mediana de 31 anos.

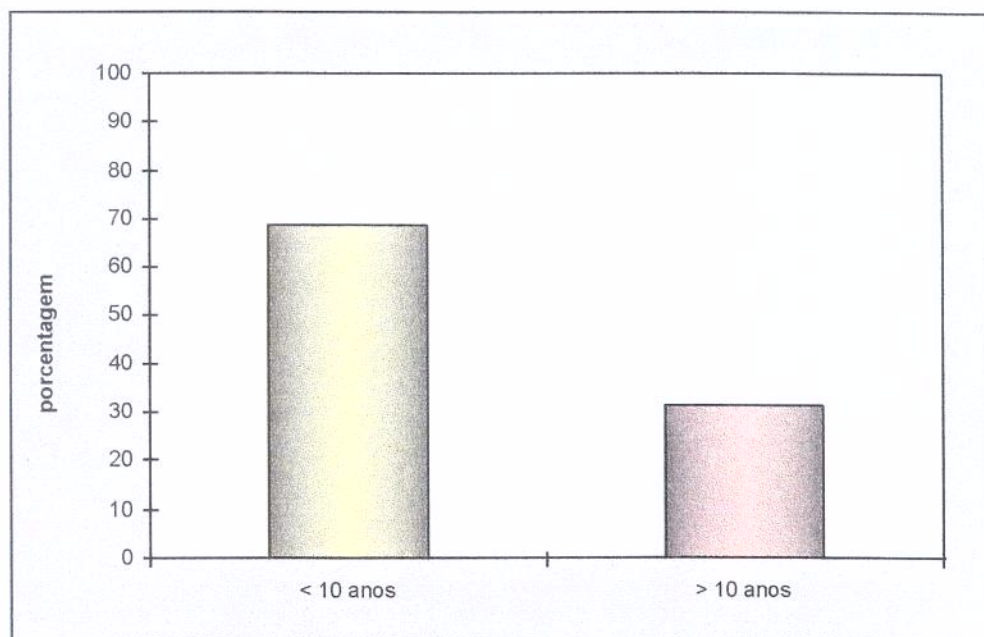
Tabela 4 - Distribuição, segundo o sexo, dos grupos de funcionários que compareceram a 1ª dose de vacina

	Feminino		Masculino		Total
	n	(%)	n	(%)	n
Médicos e Docentes	92	36,8	158	63,2	250
Dentistas	14	51,8	13	48,2	27
Enfermagem	557	96,0	23	4,0	580
Laboratoristas	83	79,8	21	20,2	104
DSG-HL	143	96,6	13	8,4	156
Total	889	79,6	228	20,4	1117

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Na figura 1, observamos que 68,5% dos 1117 PAS que foram selecionados e participaram do estudo, trabalhavam na área da saúde há menos de dez anos.

Figura 1 - Distribuição dos profissionais que receberam a 1ª dose da vacina, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde



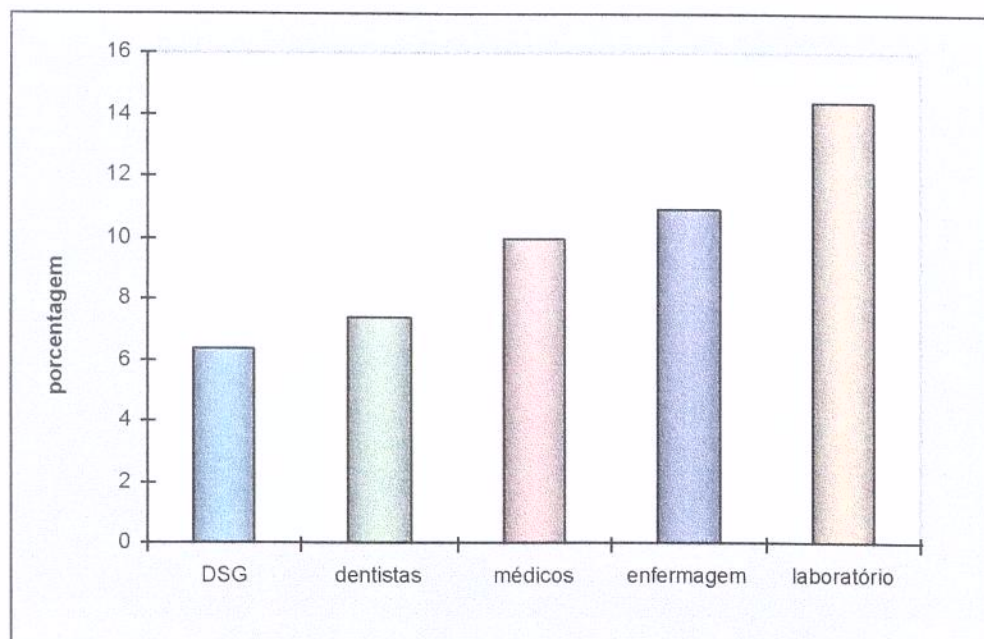
A prevalência global da infecção pregressa pelo VHB foi de 10,3% entre 1117 amostras de soro analisadas. O grupo com maior prevalência foi dos laboratoristas (14,4%), contrastando com o dos servidores do DSG-HL, que exibiram a menor prevalência (6,4%), conforme demonstrado na tabela 5 e figura 2.

Tabela 5 - Prevalência do anti-HBc nos grupos profissionais

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total
	n	(%)	n	(%)	n
Médicos e Docentes	25	10,0	225	90,0	250
Dentistas	02	7,4	25	92,6	27
Enfermagem	63	10,9	516	89,1	579
Laboratoristas	15	14,4	90	85,6	105
DSG-HL	10	6,4	146	93,6	156
Total	115	10,3	1002	89,7	1117

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza
 (χ^2) $p=0,2938$ (n.s.)

Figura 2 - Distribuição de anti-HBc reagente nos diversos grupos profissionais



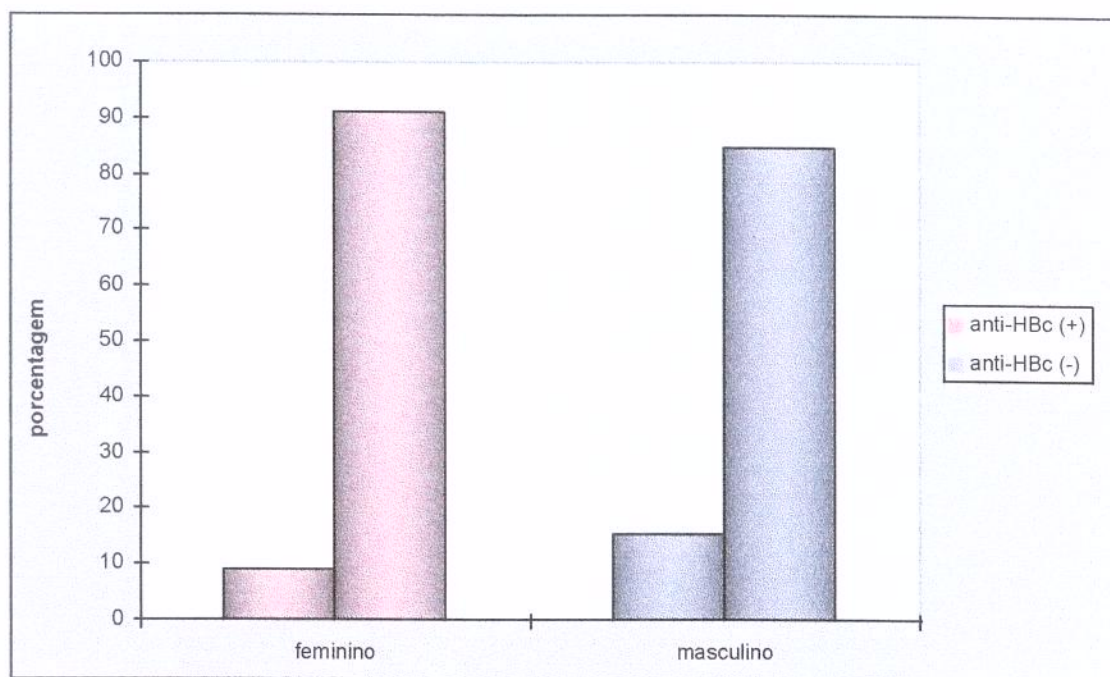
Na tabela 6 e figura 3 podemos observar que, enquanto que nos servidores do sexo feminino a prevalência do anti-HBc foi de 9,0%, do sexo masculino foi de 15,4%, diferença estatisticamente significativa.

Tabela 6 - Prevalência do anti- Hbc, de acordo com o sexo

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	80	9,0	809	91,0	889	100,0
Masculino	35	15,4	193	84,6	228	100,0
Total	115	10,3	1002	89,3	1117	100,0

(χ^2) p=0,0049 (M > F)

Figura 3 - Distribuição do anti-HBc, de acordo com o sexo



Em relação à cor, a tabela 7 mostra que as maiores prevalências do anti-HBc foram encontradas entre amarelos e pretos (14,3% e 12,9%) e as menores prevalências entre os brancos e pardos (10,2% e 8,1%).

Tabela 7 - Prevalência do anti-HBc, de acordo com a cor da pele

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Branca	88	10,2	779	89,8	867	100,0
Preta	11	12,9	74	87,1	85	100,0
Amarela	06	14,3	36	85,7	42	100,0
Parda	10	8,1	113	91,9	123	100,0
Total	115	10,3	1002	89,7	1117	100,0

(χ^2) p=0,5698 (n.s.)

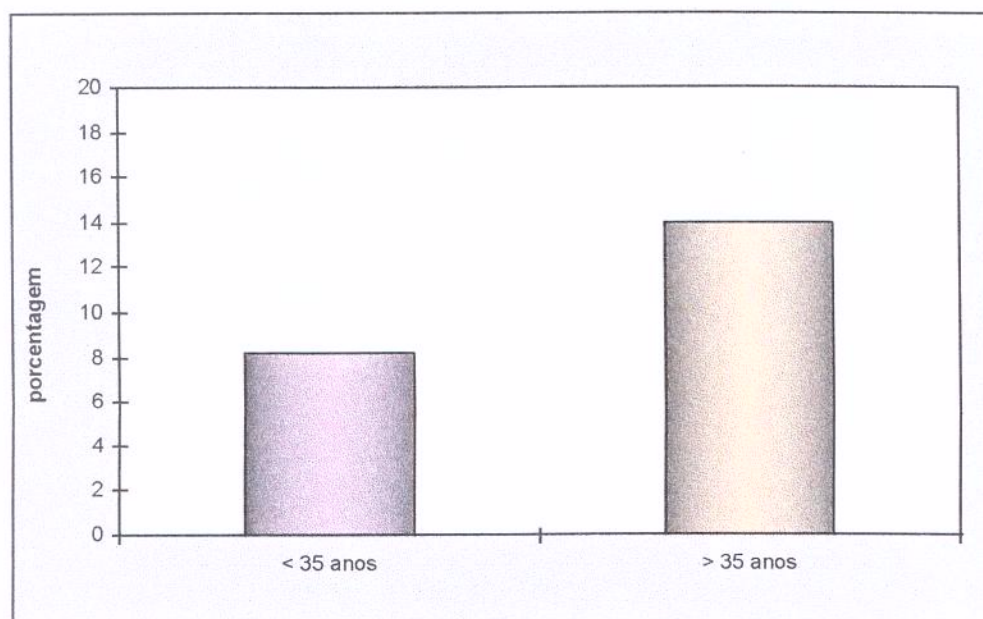
(Branca = Preta = Amarela = Parda)

Ao distribuímos os servidores que compareceram à primeira dose da vacina de acordo com a faixa etária, observamos na tabela 8 figura 4 que a maior prevalência do anti-HBc foi encontrada entre os que estavam acima de 35 anos de idade (14%), enquanto os menores valores foram verificados nos indivíduos abaixo de 25 e entre 25 e 30 anos (3,0% e 8,5%), com significância estatística.

Tabela 8 - Prevalência do anti-HBc, de acordo com a faixa etária

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 25 anos	03	2,9	99	97,1	102	100,0
≥ 25 < 30 anos	31	8,5	335	91,5	366	100,0
≥ 30 < 35 anos	25	10,1	223	89,1	248	100,0
≥ 35 anos	56	14,0	345	86,0	401	100,0
Total	115	10,3	1002	89,7	1117	100,0
(χ^2) p=0,0043 $[(\geq 35 \text{ anos}) > (\geq 30 < 35 \text{ anos}) > (\geq 25 < 30) > (< 25)]$						

Figura 4 - Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais que compareceram à 1ª dose da vacina, de acordo com a faixa etária

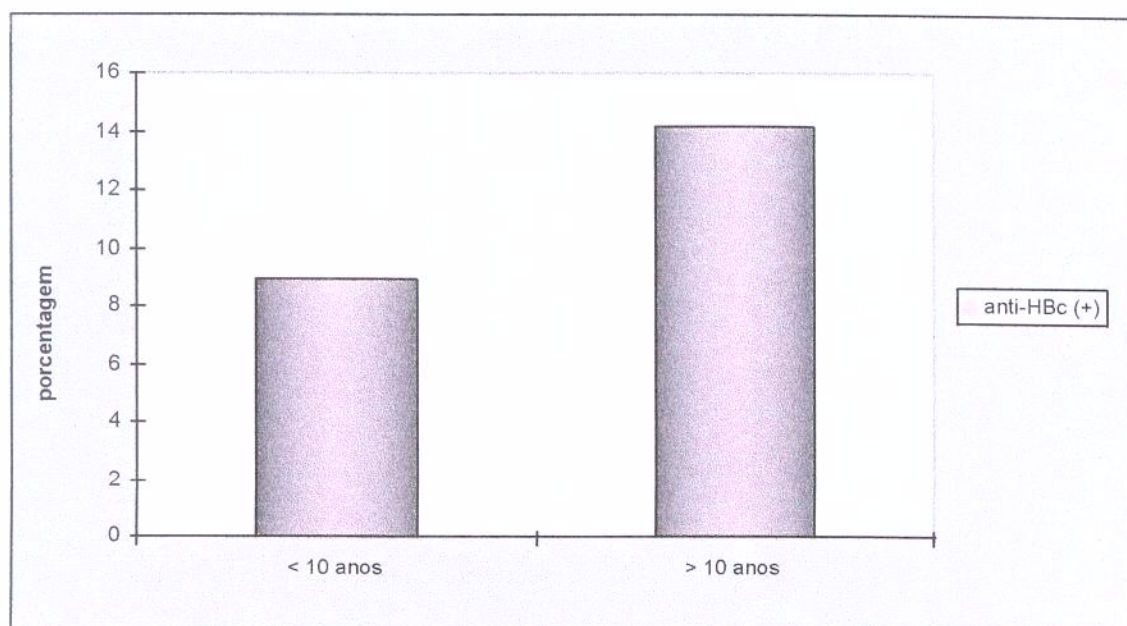


Na tabela 9 e figura 5 é possível observar que a prevalência do anti-HBc foi maior entre aqueles servidores que atuam na área da saúde há mais de dez anos (14,2%), revelando-se semelhante entre aqueles que atuam nesta área há menos de cinco anos e entre cinco e dez anos.

Tabela 9 - Prevalência do anti-HBc, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde

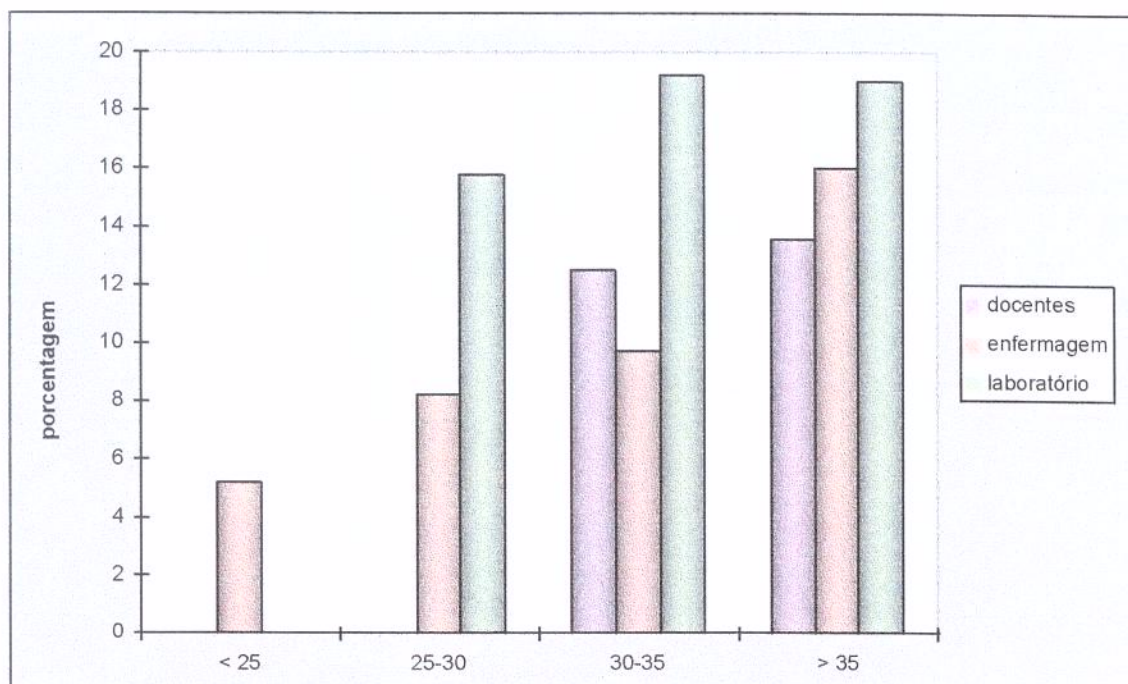
	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 anos	09	8,9	92	91,1	101	100,0
≥ 2 < 5 anos	32	8,7	334	91,3	366	100,0
≥ 5 < 10 anos	24	8,1	274	92,0	298	100,0
≥ 10 anos	50	14,2	302	85,8	352	100,0
Total	115	10,3	1002	89,7	1117	100,0
(χ^2) p=0,0349 (n.s.) [(< 2 anos) = (≥ 2 < 5 anos) = (≥ 5 < 10 anos) = (≥ 10 anos)]						

Figura 5 - Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais da área da saúde, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde.



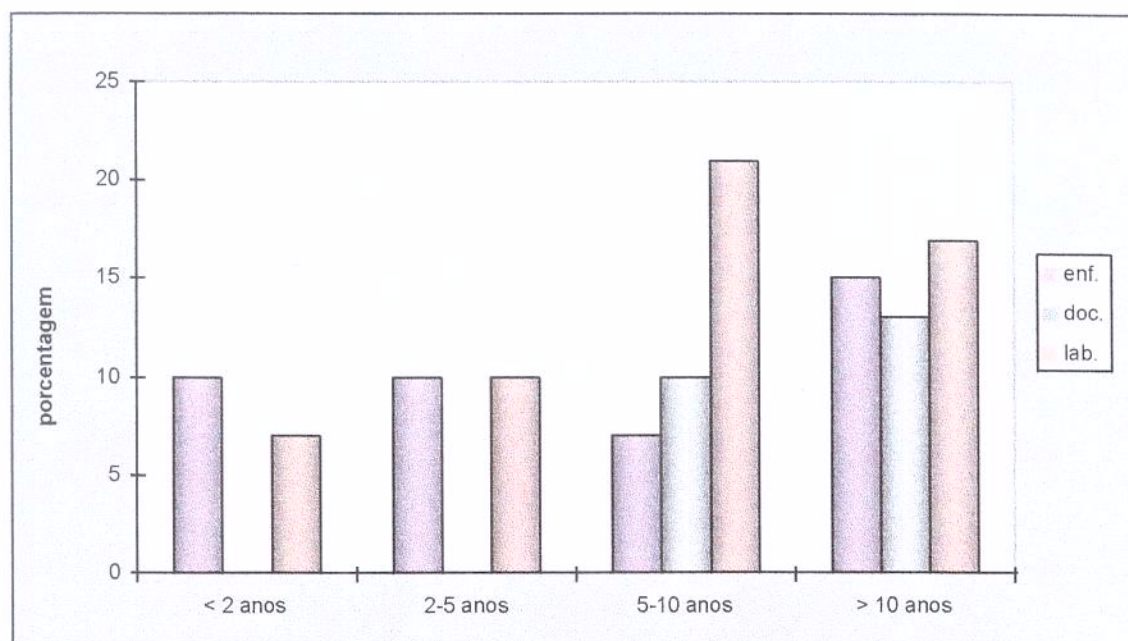
A figura 6 espelha a distribuição do anti-HBc reagente, de acordo com a categoria profissional e faixa etária.

Figura 6. Distribuição de anti-HBc reagente, de acordo com categoria profissional e faixa etária



Na figura 7 está demonstrado a distribuição dos profissionais anti-HBc reagentes, de acordo com a categoria profissional e o tempo de atuação na área da saúde.

Figura 7. Distribuição de anti-HBc reagente, de acordo com categoria profissional e tempo de atuação na área da saúde.



Entre os componentes do grupo médico, observamos na tabela 10 que os docentes apresentaram prevalência do anti-HBc maior que os residentes e médicos contratados (12,9%, 7,7% e 7,8%, respectivamente). Como é possível notar na tabela 11, no grupo médico, os indivíduos do sexo masculino apresentaram prevalência do anti-HBc 2,9 vezes maior que os do sexo feminino (10,5% e 3,6%). Entre os pertencentes ao subgrupo dos docentes, aqueles do sexo masculino apresentaram prevalência 6,46 vezes maior que a observada nos do sexo feminino (18,1% e 2,8%), conforme demonstrado na tabela 12.

Tabela 10 - Prevalência do anti-HBc nas diferentes categorias médicas

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total
	n	(%)	n	(%)	n
Docentes	14	12,9	94	87,1	108
Residentes	07	7,7	84	92,3	91
Médicos contratados	04	7,8	47	92,2	51
Total	25	10,0	225	90,0	250

Tabela 11- Prevalência anti-HBc entre médicos contratados e residentes de acordo com sexo

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	02	3,6	54	96,4	56	36,8
Masculino	09	10,5	77	89,5	86	63,2
Total	11	7,7	131	92,3	142	100,0

Tabela 12 - Prevalência do anti-HBc nos docentes de acordo com o sexo

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	01	2,8	35	97,2	36	100,0
Masculino	13	18,1	59	81,9	72	100,0
Total	14	13,0	94	87,0	108	100,0

$p=0,032$ ($M > F$) (Teste de Fisher)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência do anti-HBc e a cor da pele, no grupo de médicos contratados e residentes (tabela 13).

Tabela 13 - Prevalência do anti-HBc no grupo médico de acordo com a cor da pele

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Branca	10	7,5	123	92,5	133	100,0
Preta	0	0,0	01	100,0	01	100,0
Amarela	01	20,0	04	80,0	05	100,0
Parda	0	0,0	03	100,0	03	100,0
Total	11	7,7	131	92,3	142	100,0

Entre os docentes, a tabela 14 revela que a maior prevalência do anti-HBc foi entre os brancos (13,5%). Neste estudo, porém, não compareceram docentes de cor preta ou parda.

Tabela 14 - Prevalência do anti-HBc nos docentes, de acordo com a cor da pele

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Branca	14	13,5	90	86,5	104	100,0
Amarela	0	0,0	04	100,0	04	100,0
Total	14	13,0	94	87,0	108	100,0

As tabelas 15 e 16 mostram que, tanto no grupo médico, como no subgrupo docentes, a prevalência do anti-HBc foi maior na faixa etária acima de 35 anos (18,2% e 13,6%).

Tabela 15 - Prevalência do anti-HBc no grupo médico, de acordo com a faixa etária

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 25 anos	0	0,0	17	100,0	17	100,0
≥ 25 < 30 anos	06	6,7	83	93,3	89	100,0
≥ 30 < 35 anos	03	12,0	22	88,0	25	100,0
≥ 35 anos	02	18,2	09	81,8	11	100,0
Total	11	7,7	131	92,3	142	100,0

Tabela 16 - Prevalência do anti-HBc nos docentes, de acordo com a faixa etária

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 25 < 30 anos	0	0,0	03	100,0	03	100,0
≥ 30 < 35 anos	03	12,5	21	87,5	24	100,0
≥ 35 anos	11	13,6	70	86,4	81	100,0
Total	14	13,0	94	87,0	108	100,0

A tabela 17 permite observar que a prevalência do anti-HBc no grupo médico com tempo de atuação na área da saúde de cinco a dez anos foi, curiosamente, 3,4%, contrastando com valores de 12% e 11,1% nos que atuam na área há menos de dois anos ou há mais de dez anos, respectivamente.

Tabela 17 - Prevalência do anti-HBc no grupo médico, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 anos	03	12,0	22	88,0	25	100,0
≥ 2 < 5 anos	04	9,8	37	90,2	41	100,0
≥ 5 < 10 anos	02	3,4	56	96,5	58	100,0
≥ 10 anos	02	11,1	16	88,9	18	100,0
Total	11	7,7	131	92,2	142	100,0

p=0,320 (n.s.) [(< 2 anos) = (≥ 2 < 5 anos) = (≥ 5 < 10 anos) = (≥ 10 anos)] (Teste de Fisher)

No grupo dos docentes, entretanto, a prevalência de anti-HBc encontrada foi de 10,5% e de 13,8% entre os que atuam na área da saúde entre cinco e dez anos e há mais de dez anos, conforme podemos notar na tabela 18.

Tabela 18 - Prevalência do anti-HBc em docentes, de acordo com o tempo de atuação

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 2 < 5 anos	0	0,0	02	100,0	02	100,0
≥ 5 < 10 anos	02	10,5	17	89,5	19	100,0
≥ 10 anos	12	13,8	75	86,2	87	100,0
Total	14	13,0	94	87,0	108	100,0

Na tabela 19 é possível verificar que, no grupo médico, as maiores prevalências do anti-HBc foram observadas entre os cirurgiões (16,2%), patologistas clínicos (11,1%) e entre ortopedistas (16,7%). É interessante notar que não houve nenhum caso de anti-HBc reagente entre anestesistas, anátomo-patologistas e radiologistas. Já entre os docentes, notamos na tabela 20 que, os cirurgiões e os ortopedistas apresentaram as maiores prevalências do anti-HBc (26,9% e 25%), enquanto entre os clínicos e ginecologistas/obstetras a prevalência foi de 15% e 16,7%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa, provavelmente pela excessiva estratificação das áreas de atuação.

Tabela 19 - Prevalência do anti-HBc entre médicos contratados e residentes, de acordo com a área de atuação

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anestesistas	0	0,0	11	100,0	11	100,0
Anat. patologistas	0	0,0	05	100,0	05	100,0
Clínicos	01	3,0	32	97,7	33	100,0
Cirurgiões	06	16,2	31	83,7	37	100,0
Pediatras	01	5,9	16	94,1	17	100,0
Ginecologistas/obstetras	01	5,6	17	94,4	18	100,0
Patologistas clínicos	01	11,1	08	88,9	09	100,0
Radiologistas	0	0,0	06	100,0	06	100,0
Ortopedistas	01	16,7	05	83,3	06	100,0
Total	11	7,7	131	92,7	142	100,0

p=0,503 (n.s.) (Teste de Fisher)

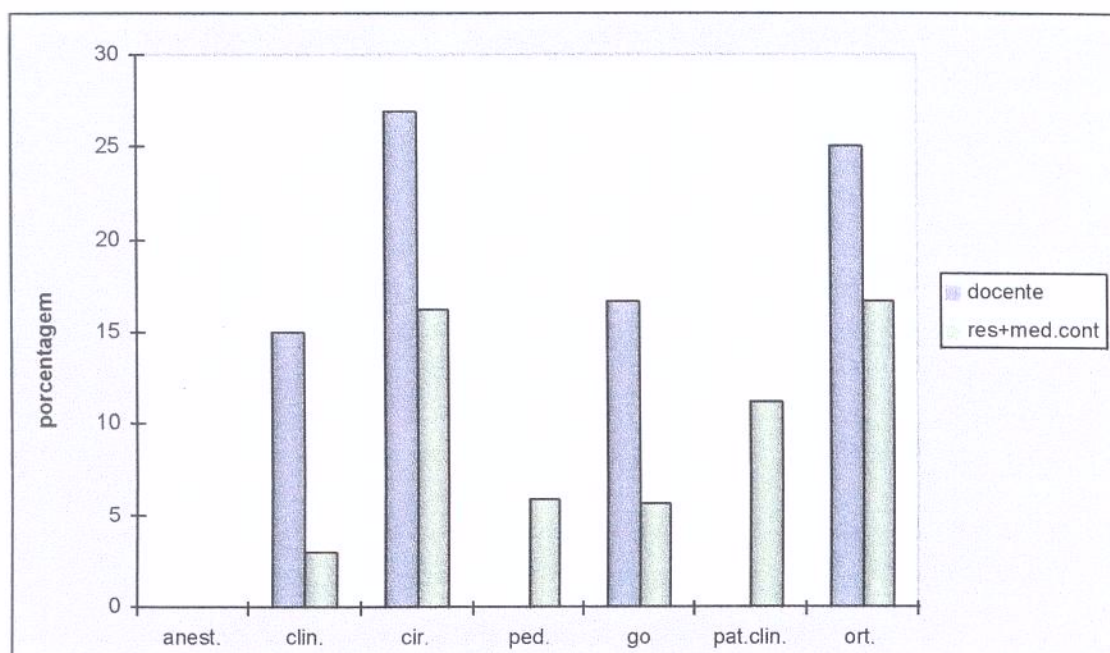
Tabela 20 - Prevalência do anti-HBc em docentes, de acordo com a área de atuação

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anat.patologistas	0	0,0	04	100,0	04	100,0
Anestesistas	0	0,0	10	100,0	10	100,0
Cirurgiões	07	26,9	19	73,1	26	100,0
Clínicos	03	15,0	17	85,0	20	100,0
Ginecologistas/obstetras	03	16,7	15	83,3	18	100,0
Ortopedistas	01	25,0	03	75,0	04	100,0
Patologistas clínicos	0	0,0	06	100,0	06	100,0
Pediatras	0	0,0	15	100,0	15	100,0
Radiologistas	0	0,0	05	100,0	05	100,0
Total	14	13,0	94	87,0	108	100,0

p=0.232 (n.s.) (Teste de Fisher)

A figura 8 espelha a distribuição de anti-HBc reagente entre os docentes, residentes e médicos contratados, de acordo com a especialização.

Figura 8 - Distribuição de anti-HBc reagente entre docentes, residentes e médicos contratados, de acordo com a especialização



Entre os laboratoristas, a tabela 21 mostra que os servidores do sexo masculino apresentaram prevalência do anti-HBc 2,6 vezes maior que os do sexo feminino (28,6% e 10,8%). Neste grupo, notamos na tabela 22 que os pretos e amarelos apresentaram as maiores prevalências do anti-HBc (40% e 25%). Também, entre os laboratoristas, verificamos na tabela 23 que nos indivíduos acima de trinta anos de idade é que encontramos maiores prevalências do anti-HBc ($\geq 19,0\%$). Em relação ao tempo de atuação, a prevalência do anti-HBc foi maior entre os laboratoristas que trabalham há mais de cinco anos na área da saúde. A tabela 24 mostra que esta prevalência foi de 20,7% entre os que estão na área da saúde entre cinco e dez anos e, nos que atuam há mais de dez anos, 17,4%.

Tabela 21 - Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com o sexo

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	09	10,8	74	89,2	83	100,0
Masculino	06	28,6	15	71,4	21	100,0
Total	15	14,4	89	85,6	104	100,0

$p=0,075$ (M > F) (Teste de Fisher)

Tabela 22 - Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com a cor da pele

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Branca	11	12,6	76	87,4	87	100,0
Preta	02	40,0	03	60,0	05	100,0
Amarela	02	25,0	06	75,0	08	100,0
Parda	0	0,0	04	100,0	04	100,0
Total	15	14,4	89	85,6	104	100,0

Tabela 23 - Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com a faixa etária

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 25 anos	0	0,0	19	100,0	19	100,0
≥ 25 < 30 anos	06	15,8	32	84,2	38	100,0
≥ 30 < 35 anos	05	19,2	21	80,8	26	100,0
≥ 35 anos	04	19,0	17	81,0	21	100,0
Total	15	14,4	89	85,6	104	100,0

p=0,184 (n.s.) [(< 25) = (≥ 25 < 30) = (≥ 30 < 35) = (≥ 35)] (Teste de Fisher)

Tabela 24 - Prevalência do anti-HBc entre os laboratoristas, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 anos	01	7,1	13	92,9	14	100,0
≥ 2 < 5 anos	04	10,5	34	89,5	38	100,0
≥ 5 < 10 anos	06	20,7	23	79,3	29	100,0
≥ 10 anos	04	17,4	19	82,6	23	100,0
Total	15	14,4	89	85,6	104	100,0

p=0,582 (n.s.) [(< 2) = (≥ 2 < 5) = (≥ 5 < 10) = (≥ 10)] (Teste de Fisher)

No grupo da enfermagem, observamos na tabela 25 que os servidores do sexo masculino apresentaram prevalência do anti-HBc de 13% e os do sexo feminino, de 9,9%. Neste mesmo grupo, a tabela 26 mostra que entre os pretos foi maior a prevalência do anti-HBc (15,4%), seguida dos amarelos (13%), brancos (10,4%) e pardos (9,9%). Em relação à faixa etária no grupo da enfermagem, notamos na tabela 27 que a prevalência do anti-HBc entre aqueles acima de 35 anos de idade foi de 16,0%, enquanto que na faixa etária entre 25 e 30 anos foi de 8,2% e abaixo de 25 anos, 5,2%. É possível observar na tabela 28 que 14,6% dos servidores deste grupo que atuam na área da saúde há mais de dez anos,

apresentaram anti-HBc reagente, contrastando com a prevalência de cerca de 10% entre os que atuam há menos de cinco anos. Também, na enfermagem notamos prevalências mais baixas do anti-HBc nos que atuam na saúde entre cinco e dez anos (7,1%).

Tabela 25 - Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com o sexo

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	60	9,9	547	90,1	607	100,0
Masculino	03	13,0	20	87,0	23	100,0
Total	63	10,0	567	90,0	630	100,0

$p=0,494$ (n.s.) (F = M) (Teste de Fisher)

Tabela 26 - Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com a cor da pele

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Branca	45	10,4	389	89,6	434	100,0
Preta	08	15,4	44	84,6	52	100,0
Amarela	03	13,0	20	87,0	23	100,0
Parda	07	9,9	64	90,1	71	100,0
Total	63	10,9	517	89,1	580	100,0

$(\chi^2) p=0,707$ (n.s.) (Branca = Preta = Amarela = Parda)

Tabela 27 - Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com a faixa etária

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 25 anos	03	5,2	55	94,8	58	100,0
≥ 25 < 30 anos	16	8,2	178	91,8	194	100,0
≥ 30 < 35 anos	13	9,7	121	90,3	134	100,0
≥ 35 anos	31	16,0	163	84,0	194	100,0
Total	63	10,9	517	89,1	580	100,0

$(\chi^2) p=0,033$ $[(\geq 35) > (\geq 30 < 35) > (\geq 25 < 30) > (< 25)]$

Tabela 28 - Prevalência do anti-HBc na enfermagem, de acordo com o tempo de atuação na área da saúde

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2 anos	04	10,0	36	90,0	40	100,0
≥ 2 < 5 anos	16	9,6	150	90,3	166	100,0
≥ 5 < 10 anos	11	7,1	144	92,9	155	100,0
≥ 10 anos	32	14,6	187	85,4	219	100,0
Total	63	10,9	517	89,1	580	100,0

(χ^2) p=0,125 (n.s.) [(< 2) = (≥ 2 < 5) = (≥ 5 < 10) = (≥ 10)]

Em relação à área de atuação, no grupo da enfermagem é possível observar, na tabela 29 e figura 9, que as maiores prevalências do anti-HBc foram encontradas entre os servidores da hemodiálise (14,3%), centro cirúrgico (13,7%), hemocentro (13,3%) e enfermarias cirúrgicas (12,6%).

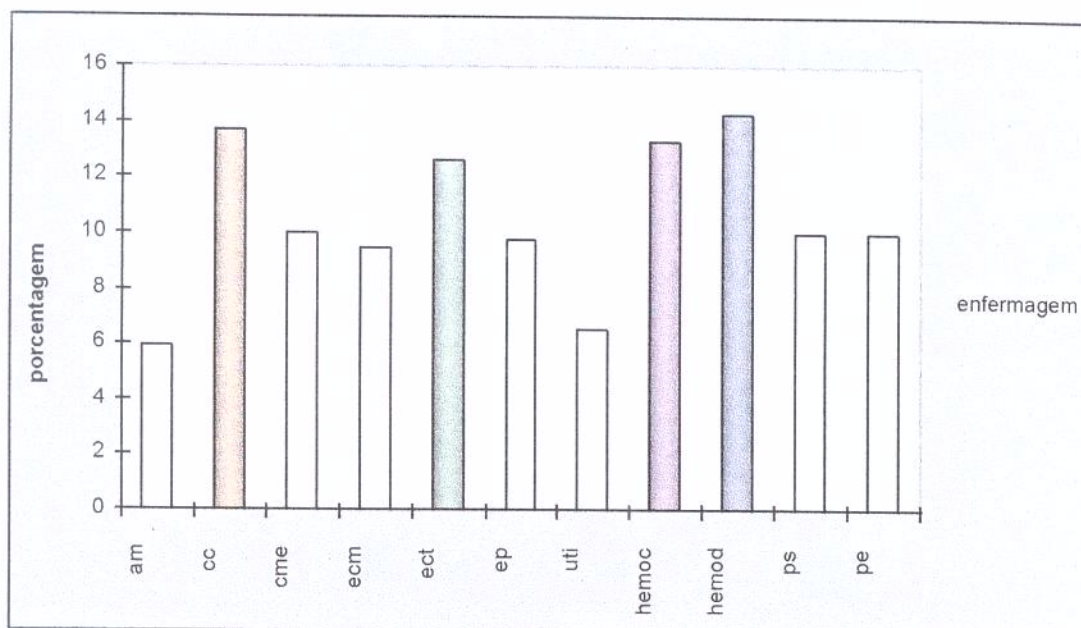
Tabela 29 - Prevalência do anti-HBc na área de enfermagem, de acordo com o local de atuação

	anti-HBc (+)		anti-HBc (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ambulatórios	01	5,9	16	94,1	17	100,0
Centro Cirúrgico	16	13,7	101	86,3	117	100,0
Central Material Esterilizado	06	10,0	54	90,0	60	100,0
Enfermaria Clínica Médica	06	9,5	57	90,5	63	100,0
Enfermaria Cirurgia/Trauma	18	12,6	125	87,4	143	100,0
Enfermaria Pediatria	04	9,8	37	90,2	41	100,0
U.T.I./Retaguarda	05	6,5	72	93,5	77	100,0
Hemocentro	02	13,3	13	86,7	15	100,0
Hemodiálise	01	14,3	06	85,7	07	100,0
Pronto Socorro	03	10,0	27	90,0	30	100,0
Procedimento Especializado	01	10,0	09	90,0	10	100,0
Total	63	10,9	517	89,1	580	100,0

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

p=0,787 (n.s.) (Teste de Fisher)

Figura 9 - Distribuição de anti-HBc reagente entre os profissionais da enfermagem, de acordo com a área de atuação



Entre os 115 PAS reagentes para o anti-HBc, 02 (1,7%) apresentaram positividade para o HBsAg e os demais (98,3%) eram anti-HBs reagentes. A prevalência de portadores do vírus da hepatite B em nossa instituição foi, portanto, de 0,2% (2 em 1117) e, de imunes ao VHB, de 10,1%.

Em nossa casuística, observamos que entre os 1743 convocados para participarem do programa de vacinação contra o VHB, 1117 (64,1%) aceitaram o convite e receberam a primeira dose da vacina (tabela 30). Nas tabelas 30 e 31 e figura 10, notamos que dos 1002 servidores aptos a receberem a segunda dose da vacina, 831 compareceram, revelando uma porcentagem de adesão de 81,8%. Para a terceira dose (tabela 31) compareceram 792 PAS, portanto, com adesão de 79,4%. As maiores taxas de absenteísmo foram encontradas nos que receberam a vacina via intradérmica (29,3%), sendo de 7,8% naqueles com aplicação via intramuscular. Entre os residentes alocados para vacinação ID é que encontramos valores mais altos (41,4%), em comparação às outras categorias.

Tabela 30 - Dinâmica de comparecimento dos servidores convocados à vacinação (1ª e 2ª doses)

	Convocados	anti-HBc												
		Receberam 1ª dose				(+)	Aptos para 2ª dose			Receberam 2ª dose			Faltosos	
		Total	IM	ID		Total	IM	ID	Total	IM	ID	Total	IM (%)	ID (%)
Docentes	205	108	82	26	14	94	70	24	79	59	20	15	11 (15,7)	04 (16,7)
Residentes	219	91	61	30	07	84	55	29	70	53	17	14	02 (3,6)	12 (41,4)
Médicos contratados	109	51	48	03	04	47	44	03	34	31	03	13	13 (29,5)	0 (0,0)
Dentistas	31	27	27	-	02	25	25	-	23	23	-	02	02 (8,0)	-
Enfermagem	838	580	332	248	63	517	293	224	433	285	148	84	08 (2,7)	76 (33,9)
Laboratoristas	156	104	104	-	15	89	89	-	79	79	-	09	09 (10,1)	-
DSG-HL	185	156	-	156	10	146	-	146	113	-	113	33	-	33 (22,6)
Total	1743	1117	654	463	115	1002	576	426	831	530	301	170 (17,0)	45 (7,8)	125 (29,3)

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

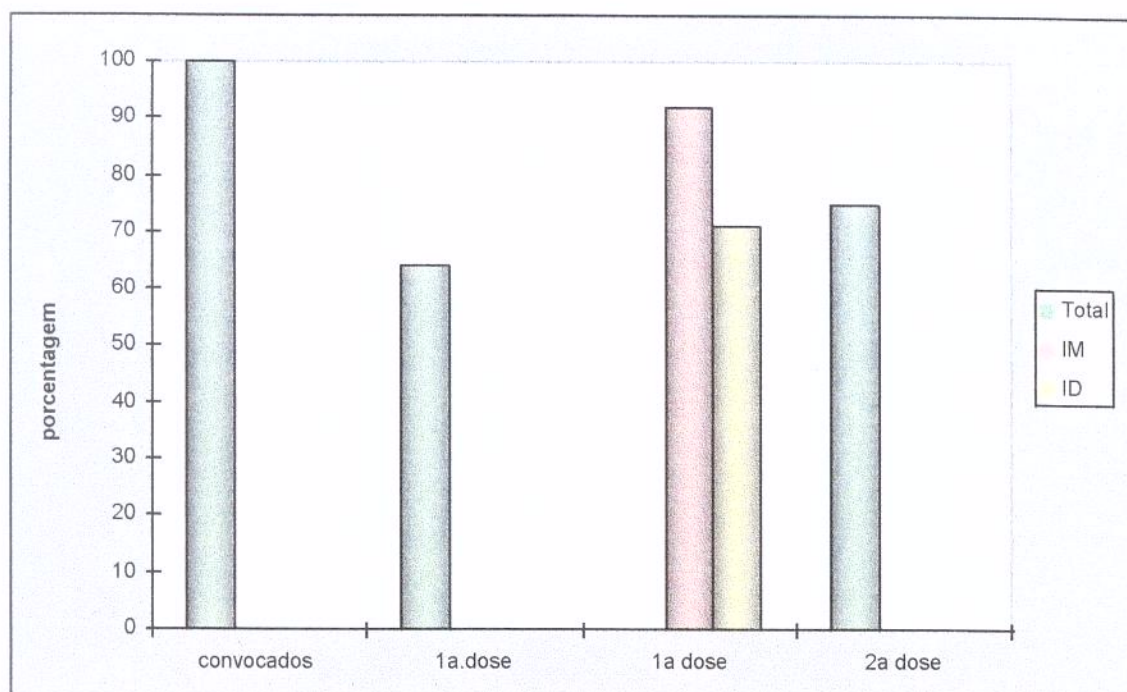
Tabela 31 - Comparecimento dos grupos profissionais pertencentes ao GARV, por dose

	1ª dose		Aptos 2ª dose		2ª dose		3ª dose	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Médicos e Docentes	250	22,4	225	22,5	183	23,8	185	23,4
Dentistas	27	2,4	25	2,5	23	2,7	23	2,9
Enfermagem	580	51,9	517	51,6	433	51,0	400	50,7
Laboratoristas	104	9,3	89	8,9	79	9,5	71	9,0
DSG-HL	156	14,0	146	14,6	113	13,3	113	14,3
Total	1117	100,0	1002	100,0	831	100,0	792	100,0

GARV: Grupo de Avaliação da Reação Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Figura 10. Distribuição do comparecimento dos funcionários à 1ª e à 2ª doses da vacina



Na tabela 32, quando referimos apenas os servidores pertencentes aos GARVs, é possível notar aumento do absenteísmo no grupo intramuscular (8,3% para 21,1%), enquanto no grupo ID o absenteísmo foi de 29,3% entre a primeira e segunda doses. Compareceram 470 funcionários dos 630 aptos para receberem a segunda dose da vacina (74,6%).

Tabela 32 - Dinâmica de comparecimento à 1ª e à 2ª doses da vacina dos servidores convocados e pertencentes ao GARV

	Convocados	Receberam a 1ª dose			GARV anti-HBc (+)	GARV aptos para 2ª dose			GARV receberam 2ª dose			GARV faltosos		
		Total (GARV)	IM (GARV)	ID		Total	IM	ID	Total	IM	ID	Total	IM (%)	ID (%)
Docentes	205	108 (108)	82	26	14	94	70	24	79	59	20	15	11 (15,7)	04 (16,7)
Residentes	219	91 (31)	01	30	01	30	01	29	18	01	17	12	0 (0,0)	12 (41,4)
Médicos contratados	109	51 (51)	48	03	04	47	44	03	34	31	03	13	13 (29,5)	0 (0,0)
Dentistas	31	27 (27)	27	-	02	25	25	-	23	23	-	02	02 (8,0)	0 (0,0)
Enfermagem	838	580 (264)	16	248	24	240	16	224	164	16	148	76	0 (0,0)	76 (33,9)
Laboratoristas	156	104 (54)	54	-	06	48	48	-	39	39	-	09	09 (18,8)	-
DSG-HL	185	156 (156)	-	156	10	146	-	146	113	-	113	33	-	33 (22,6)
Total	1743	1117 (691)	228	463	61	630	204	426	470	169	301	168	43 (21,1)	125 (29,3)

GARV: Grupo de Avaliação de Reação Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerias - Higiene e Limpeza

Dos 827 servidores que compareceram para a segunda dose da vacina, 393 (47,5%) responderam ao questionário sobre as reações vacinais ocorridas após a primeira aplicação. A tabela 33 mostra que 77,4% destes funcionários referiram não ter apresentado qualquer tipo de reação, enquanto 22,6% relataram reações à primeira dose da vacina. Observamos também, dos 393 que responderam ao questionário, 175 com vacinação via intradérmica e 218, intramuscular. Entre os vacinados por via intradérmica, 55/175 (31,4%) referiram a ocorrência de reação vacinal. Nos que receberam aplicação via intramuscular, a presença de reação vacinal foi relatada por 34 dos 218 que responderam ao questionário (15,7%).

Tabela 33 - Ocorrência de reação vacinal após a 1ª dose, segundo a via de aplicação da vacina

	Reação Vacinal Presente		Sem Reação Vacinal		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vacina ID	55	31,4	120	68,6	175	100,0
Vacina IM	34	15,7	184	84,4	218	100,0
Total	89	22,6	304	77,4	393	100,0

(χ^2) = p=0,000 (ID > IM)

Na tabela 34, observamos 24,9% dos servidores do sexo feminino referindo ter apresentado reação à primeira dose da vacina, enquanto que apenas 8,9% dos servidores do sexo masculino o fizeram.

Tabela 34 - Frequência da reação vacinal segundo o sexo

Sexo	Reação (+)		Reação (-)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feminino	84	24,9	253	75,1	337	100,0
Masculino	05	8,9	51	91,1	56	100,0
Total	89	22,6	304	77,4	393	100,0

(χ^2) p=0,008 (F > M)

Entre os funcionários que referiram reação vacinal, tanto no sexo feminino quanto no masculino, as maiores frequências foram encontradas entre os que receberam a vacina via intradérmica (32,9% e 17,6%, respectivamente), quando comparados com os que tiveram aplicação intramuscular (17,8% e 5,1%, respectivamente), conforme demonstrado na tabela 35 e figuras 11 e 12.

Tabela 35 - Presença de reação vacinal após a 1ª dose, segundo sexo e via de aplicação da vacina

Sexo		Reação (+)		Reação (-)		Total
		n	(%)	n	(%)	n
Feminino	ID	52	32,9	106	67,1	158
	IM	32	17,8	147	82,1	179
	T	84	24,9	253	75,1	337
Masculino	ID	03	17,6	14	82,4	17
	IM	02	5,1	37	94,9	39
	T	05	8,9	51	91,1	56
Total	ID	55	31,4	120	68,6	175
	IM	34	15,6	184	84,4	218
	T	89	22,6	304	77,4	393

aplicação ID: $p=0,198$ (n.s.) (F = M)

aplicação IM: $p=0,047$ (F > M)

Figura 11 - Distribuição das reações vacinais relatadas, de acordo com a via de aplicação e sexo

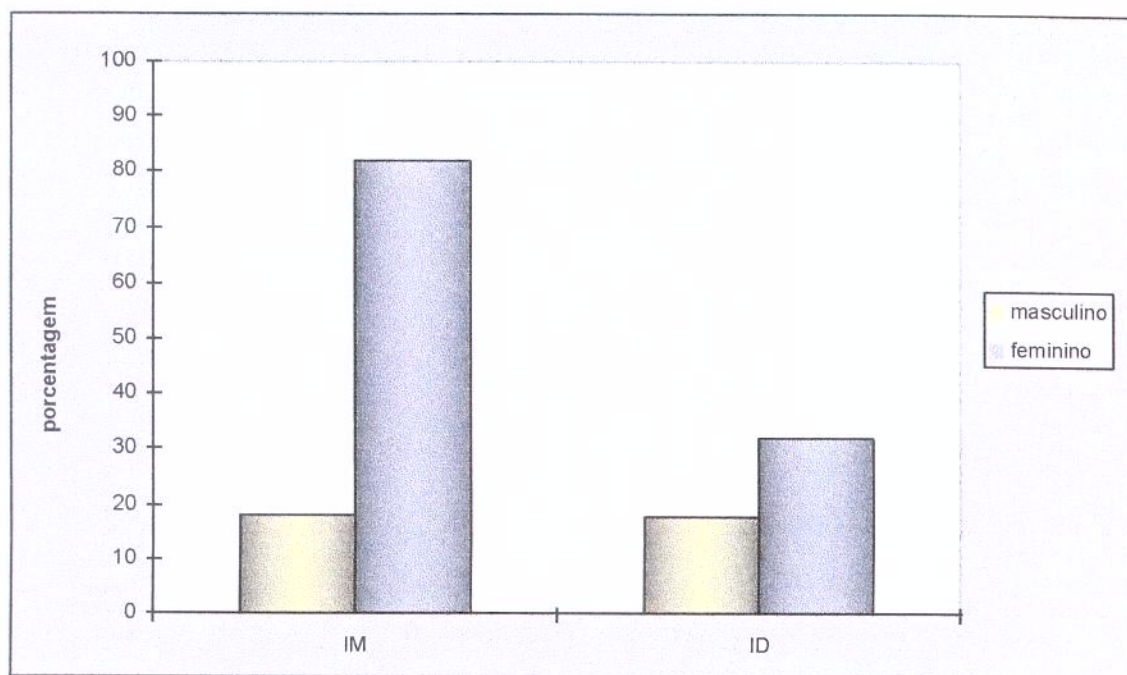
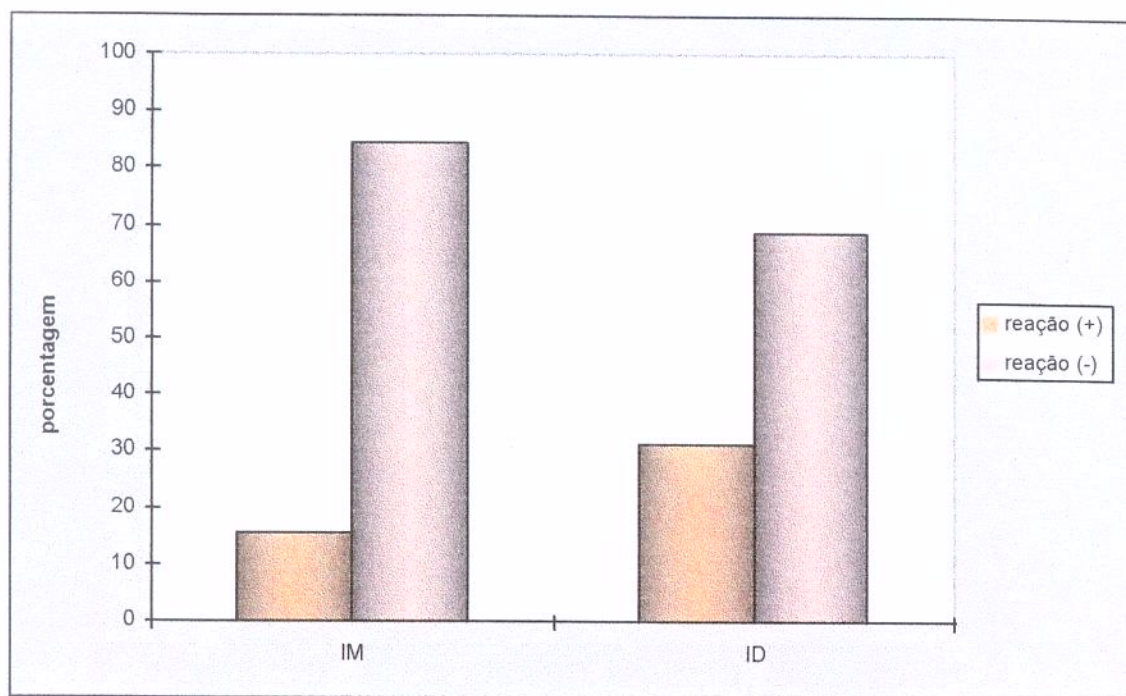


Figura 12 - Distribuição das reações vacinais, segundo a via de aplicação da vacina



As reações vacinais referidas (reação local, reação sistêmica ou ambas) encontram-se na tabela 36, onde notamos que, enquanto no grupo de aplicação intradérmica a queixa mais freqüente foi o aparecimento das mesmas no local de aplicação (22,9%), no grupo intramuscular 18 em 218 (8,3%) referiram reações sistêmicas e 3,7%, reações locais.

Tabela 36 - Ocorrência de reações locais e sistêmicas após a 1ª dose de vacina, segundo a sua via de aplicação

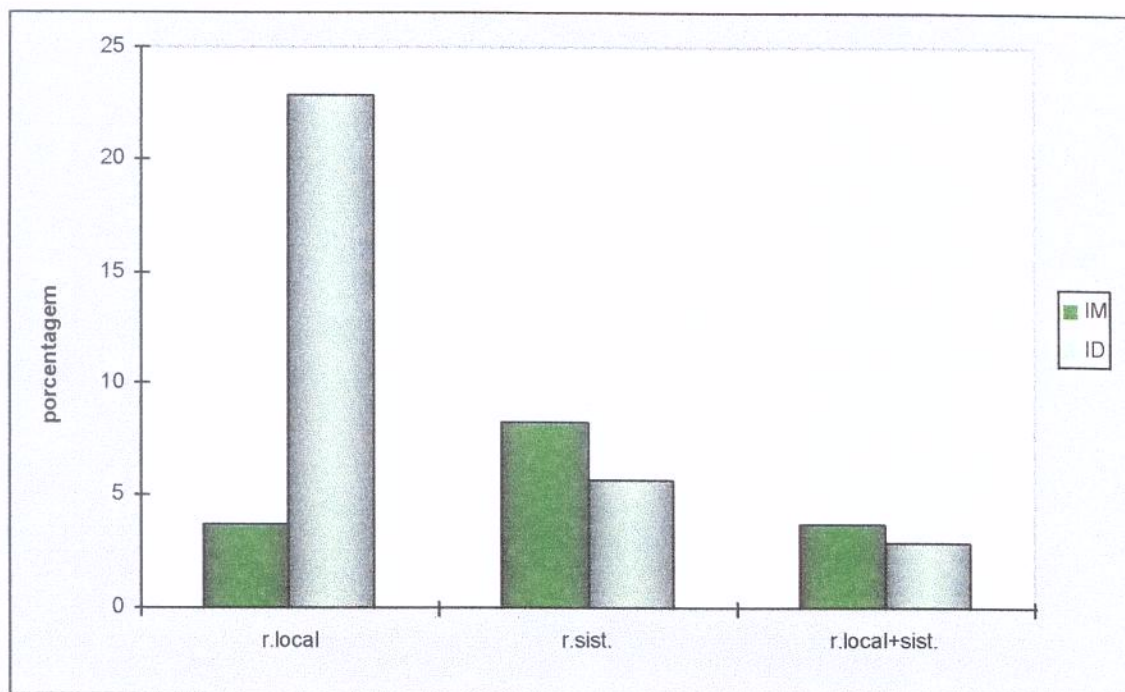
	Reação Local		Reação Sistêmica		Reação Local e Sistêmica		Sem Reação		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IM	08	3,7	18	8,3	08	3,7	184	84,4	218	100,0
ID	40	22,9	10	5,7	05	2,9	120	68,6	175	100,0
Total	48	12,2	28	7,1	13	3,3	304	77,3	393	100,0

As reações mais frequentemente referidas estão relacionadas na tabela 37 e figura 13: no grupo intramuscular, foi dor no local de aplicação, seguida das queixas de sonolência, mialgia e náuseas; no grupo intradérmico, as reações mais relatadas foram de hiperemia, prurido e edema no local de aplicação.

Tabela 37 - Reações locais e sistêmicas referidas após a 1ª dose, segundo a via de aplicação da vacina

		Vacina		Vacina	
		IM	(%)	ID	(%)
Reações Locais	dor	15	93,8	02	4,4
	edema	0	0,0	15	33,3
	prurido	01	6,3	23	51,1
	hiperemia	0	0,0	25	55,6
	calor	01	6,3	01	2,2
	bolhas	0	0,0	03	6,8
	outros (hipercromia)	0	0,0	03	6,8
Reações Sistêmicas	febre	05	19,2	02	13,3
	diarréia	01	3,8	02	13,3
	vômitos	01	3,8	01	6,8
	artralgia	03	11,5	01	6,8
	náuseas	06	23,1	0	0,0
	sonolência	11	42,3	05	33,3
	mialgia	08	30,8	05	33,3
	prurido	01	3,8	0	0,0
	adinamia	05	19,2	03	20,0
	cefaléia	01	3,8	03	20,0
	tontura	02	7,6	01	6,8

Figura 13 - Distribuição das reações vacinais, segundo a via de aplicação



Dos 465 funcionários pertencentes ao GARV que receberam a segunda dose da vacina, 461 retornaram para a terceira dose, conforme podemos notar na tabela 38, com marcante diminuição do absenteísmo, que foi de 1,9% para esta aplicação.

Tabela 38 - Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que compareceram à 2ª e à 3ª doses da vacina

	GARV 2ª dose			GARV 3a dose			Faltosos					
	IM	ID	Total	IM	ID	Total	IM	ID		Total		
	n	n	n	n	n	n	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Docentes	59	20	79	57	20	77	02	3,4	0	0,0	02	2,5
Residentes	01	17	18	01	17	18	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Med.contratados	31	03	34	29	03	32	02	6,5	0	0,0	02	5,9
Dentistas	23	0	23	23	0	23	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enfermagem	16	148	164	15	148	163	01	6,3	0	0,0	01	0,6
Laboratoristas	39	0	39	35	0	35	04	10,2	0	0,0	04	10,5
DSG-HL	0	113	113	0	113	113	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	169	301	470	160	301	461	09	5,4	0	0,0	09	1,9

GARV: Grupo de Avaliação de Reação Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Para análise da resposta vacinal, seis meses após a terceira dose, observamos na tabela 39, dos 461 que completaram o esquema vacinal, 309 (67,0%) atendendo à convocação. As maiores taxas de absenteísmo foram observadas entre médicos contratados (50%), residentes (38,9%) e enfermagem (37,7%). A média de idade destes 309 servidores foi de 33,57 anos e mediana de 32 anos (desvio padrão 8,25)

Tabela 39 - Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que receberam a 3ª dose de vacina e retornaram, após trinta dias, para controle da resposta vacinal

	GARV 3ª dose			GARV resposta vacinal			Faltosos					
	IM	ID	Total	IM	ID	Total	IM		ID		Total	
	n	n	n	n	n	n	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Docentes	57	20	77	35	17	52	22	38,6	03	15,0	25	32,5
Residentes	01	17	18	01	10	11	0	0,0	07	41,2	07	38,9
Med. contratados	29	03	32	13	03	16	16	55,2	0	0,0	16	50,0
Dentistas	23	0	23	17	0	17	06	26,1	0	0,0	06	26,1
Enfermagem	15	148	163	11	92	103	04	26,7	56	37,8	60	36,8
Laboratoristas	35	0	35	25	0	25	10	28,5	0	0,0	10	28,5
DSG-HL	0	113	113	0	85	85	0	0,0	28	24,8	28	24,8
Total	160	301	461	102	207	309	58	36,3	94	31,2	152	33,0

GARV: Grupo de Avaliação da Resposta Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

As tabelas 40 e 41 espelham a dinâmica de comparecimento dos servidores pertencentes ao GARV, durante a primeira fase de estudo, a partir de sua convocação. Nestas tabelas notamos que houve mudança expressiva de participação das diferentes categorias profissionais no transcurso do trabalho: na tabela 40 é possível observar que os docentes e médicos contratados corresponderam a 45,2% e 27,4% da população convocada para receber a vacina via IM e, ao final do estudo, representaram 34,3% e 13,7% dos que concluíram esta 1ª fase. Da mesma forma, os dentistas que eram 8,6% dos convocados, ao final do estudo representaram 16,7% da casuística. No grupo que recebeu a vacina via intradérmica, estas alterações também ocorreram, como observamos na tabela 41,

principalmente ao analisarmos a enfermagem (59,4% na convocação e 44,4% no final) e DSG-HL (27,9% na convocação e 41% ao final).

Tabela 40 - Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que receberam a vacina via intramuscular com esquema vacinal completo

	Convocados		1ª dose		2ª dose		3ª dose		6 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Docentes	163	45,2	82	36,0	59	34,9	57	35,6	35	34,3
Residentes	0	0,0	01	0,4	01	0,6	01	0,6	01	1,0
Méd.contratados	99	27,4	48	21,0	31	18,3	29	18,1	13	12,8
Dentistas	31	8,6	27	11,8	23	13,6	23	14,4	17	16,7
Enfermagem	0	0,0	16	7,0	16	9,5	15	9,3	11	10,8
Laboratoristas	68	18,8	54	23,7	39	23,1	35	21,9	25	24,5
DSG-HL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	361	100,0	228	100,0	169	100,0	160	100,0	102	100,0

GARV: Grupo de Avaliação da Resposta Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerias - Higiene e Limpeza

Tabela 41 - Distribuição, por função, dos servidores pertencentes ao GARV que receberam a vacina via intradérmica com esquema vacinal completo

	Convocados		1ª dose		2ª dose		3ª dose		6 meses	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Docentes	42	6,3	26	5,6	20	6,6	20	6,7	17	8,2
Residentes	32	4,8	30	6,5	17	5,6	17	5,6	10	4,8
Méd.contratados	10	1,5	03	0,6	03	1,0	03	1,0	03	1,4
Dentistas	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enfermagem	394	59,4	248	53,6	148	49,2	148	49,2	92	44,4
Laboratoristas	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
DSG-HL	185	27,9	156	33,7	113	37,5	113	37,5	85	41,1
Total	663	100,0	463	100,0	301	100,0	301	100,0	207	100,0

GARV: Grupo de Avaliação da Resposta Vacinal

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

Na tabela 42 e figuras 14 e 15, observa-se que houve soroconversão em 16,6% dos indivíduos (28 de 169), após a primeira dose aplicada via intramuscular, e em 5,3% (16 de 301), quando da aplicação intradérmica. Já com a segunda dose da vacina (amostra de sangue colhida 150 dias após a aplicação da segunda dose), houve soroconversão em 81,2% (130 de 160) dos que a receberam via intramuscular, e em 35,9% (108 de 301) no grupo intradérmico. Com a terceira dose (amostra de sangue colhida 180 dias após esta aplicação), o grupo intramuscular apresentou soroconversão de 92,2% (94 de 102) e o intradérmico, de 59,9% (124 de 207).

Tabela 42 - Soroconversão por dose, de acordo com a via de aplicação da vacina

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Após 1ª dose	n	28/169	16/301	141/169	285/301
	(%)	16,6	5,3	83,4	94,7
Após 2ª dose	n	130/160	108/301	30/160	193/301
	(%)	81,2	35,9	18,7	64,1
Após 3ª dose	n	94/102	124/207	08/102	83/207
	(%)	92,2	59,9	7,8	40,1

(χ^2) $p=0,000$ ($3^a > 2^a > 1^a$)

Figura 14 - Distribuição da soroconversão, após seis meses do esquema vacinal básico, de acordo com a via de aplicação da vacina

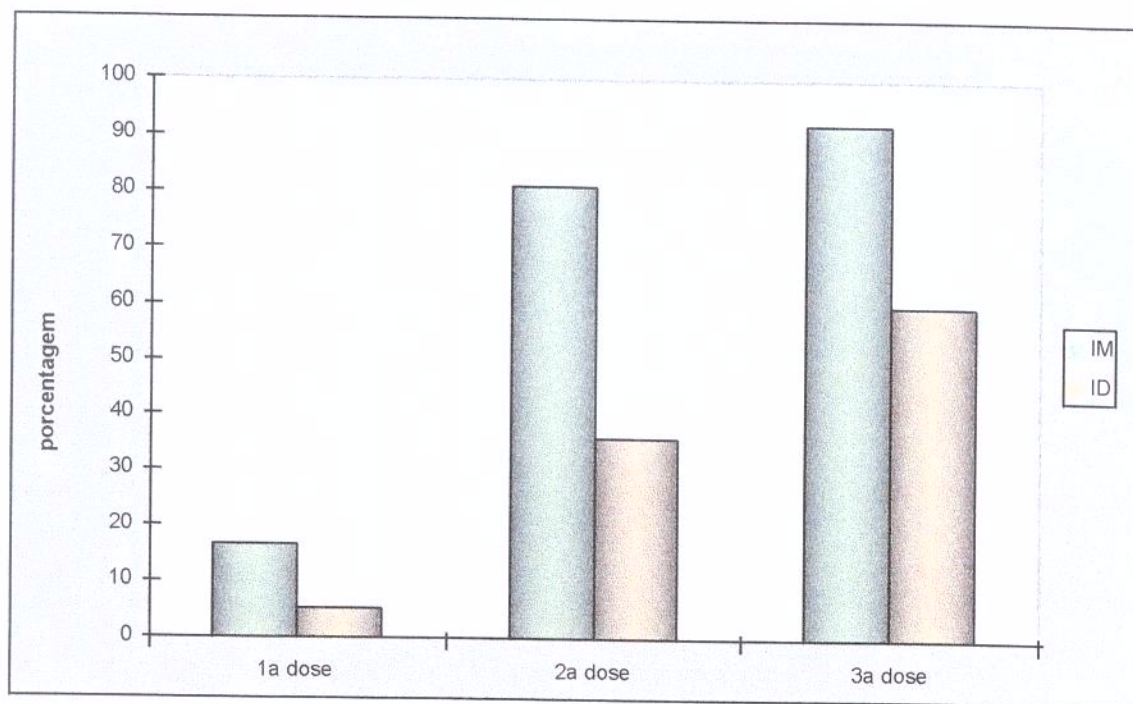
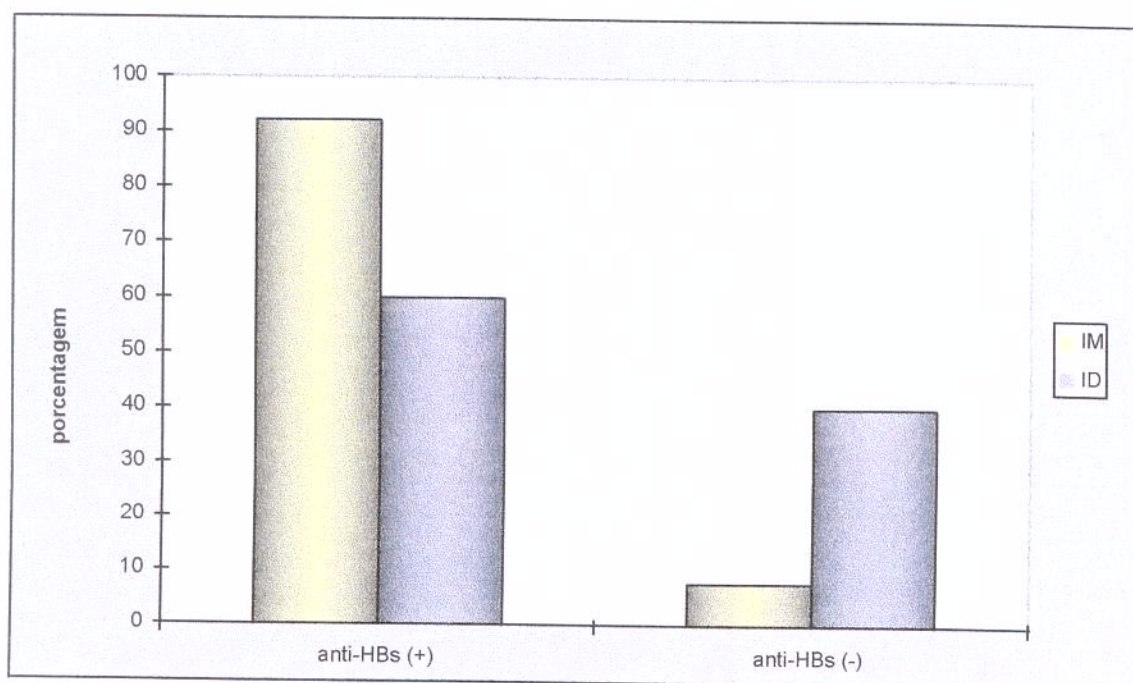


Figura 15 - Distribuição da soroconversão após três doses de vacina, de acordo com a via de aplicação

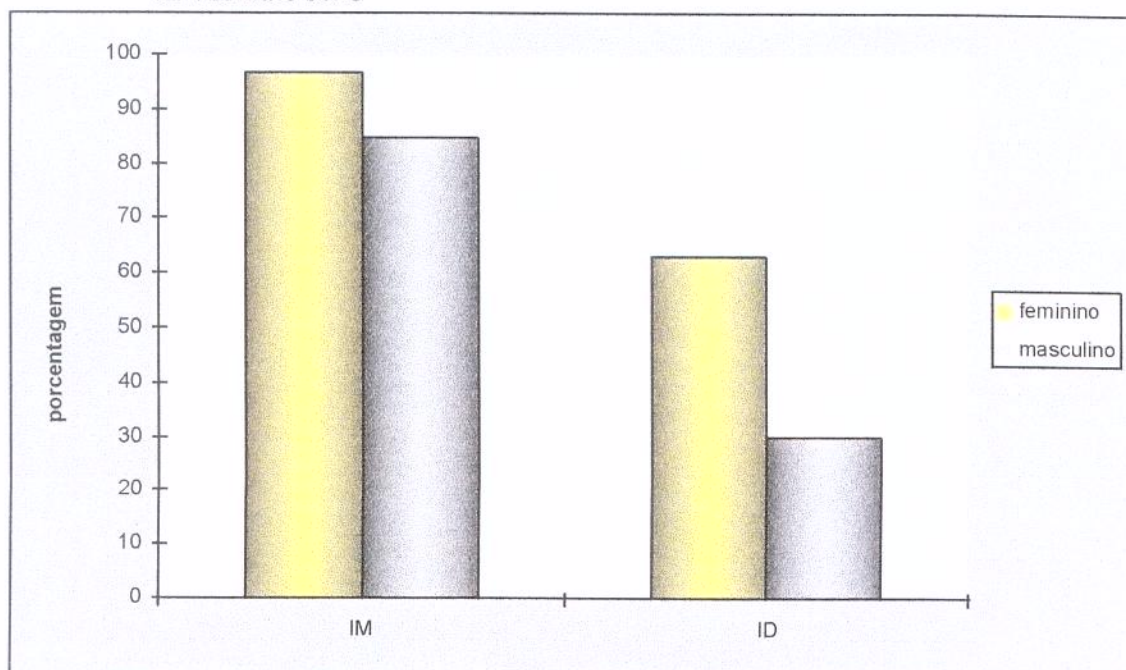


A tabela 43 e figura 16 revelam que a frequência de soroconversão foi maior no sexo feminino, quando comparada ao sexo masculino, independente da via de aplicação da vacina, ainda que a desproporção fique mais evidente no grupo que recebeu a vacina intradérmica, com 63,1% (118 de 187) nas mulheres e apenas 30% (06 de 20) entre os homens.

Tabela 43 - Soroconversão após a 3^a dose, de acordo com o sexo

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Feminino	n	61/63	118/187	02/63	69/187
	(%)	96,8	63,1	3,2	36,9
Masculino	n	33/39	06/20	06/39	14/20
	(%)	84,6	30,0	15,6	70,0
Total	n	94/102	124/207	08/102	83/207
	(%)	92,2	59,9	7,8	40,1
		p=0,051 (Fisher) (F=M)		(χ ²) p=0,004 (F > M)	

Figura 16 - Distribuição da soroconversão do anti-HBs, de acordo com a via de aplicação da vacina e sexo



Em relação à cor, a vacinação intramuscular apresentou valores de soroconversão semelhantes (91,7 a 100%) nos diversos grupos analisados. Já no grupo intradérmico, a soroconversão foi menor entre os amarelos (33,3%), variando de 58,7 a 68% entre brancos, pretos e pardos, conforme demonstrado na tabela 44. Dada a baixa frequência de PAS nas categorias analisadas, não foi possível avaliar a existência ou não de associação estatística.

Tabela 44 - Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com a cor

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Branca	n	88/96	84/143	08/96	59/143
	(%)	91,7	58,7	8,3	41,3
Preta	n	01/01	17/25	0/01	08/25
	(%)	100,0	68,0	0,0	32,0
Amarela	n	04/04	02/06	0/04	04/06
	(%)	100,0	33,3	0,0	66,7
Parda	n	01/01	21/33	0/01	12/22
	(%)	100,0	63,6	0,0	36,7
Total	n	94/102	124/207	08/102	83/207
	(%)	92,2	59,9	7,8	40,1

A tabela 45 mostra que a soroconversão, após as três doses da vacina, foi de 100% entre laboratoristas e subgrupo da enfermagem e de 87,8% e 88,2% entre médicos e dentistas, respectivamente, com aplicação via intramuscular. No grupo intradérmico, os maiores valores foram obtidos no subgrupo DSG-HL (68,2%), em seguida na enfermagem (58,7%) e médicos (40%).

Tabela 45 - Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com a função

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Médicos	n	43/49	12/30	06/49	18/30
	(%)	87,8	40,0	12,2	60,0
Dentistas	n	15/17	0/0	02/17	0/0
	(%)	88,2	0,0	11,8	0,0
Enfermagem	n	11/11	54/92	0/11	38/92
	(%)	100,0	58,7	0,0	41,3
Laboratoristas	n	25/25	0/0	0/25	0/0
	(%)	100,0	0,0	0,0	0,0
DSG-HL	n	0/0	58/85	0/0	27/85
	(%)	0,0	68,2	0,0	31,8
Total	n	94/102	124/207	08/102	83/207
	(%)	92,2	59,9	7,8	40,1

DSG-HL: Divisão de Serviços Gerais - Higiene e Limpeza

$$(\chi^2)=p=0,024$$

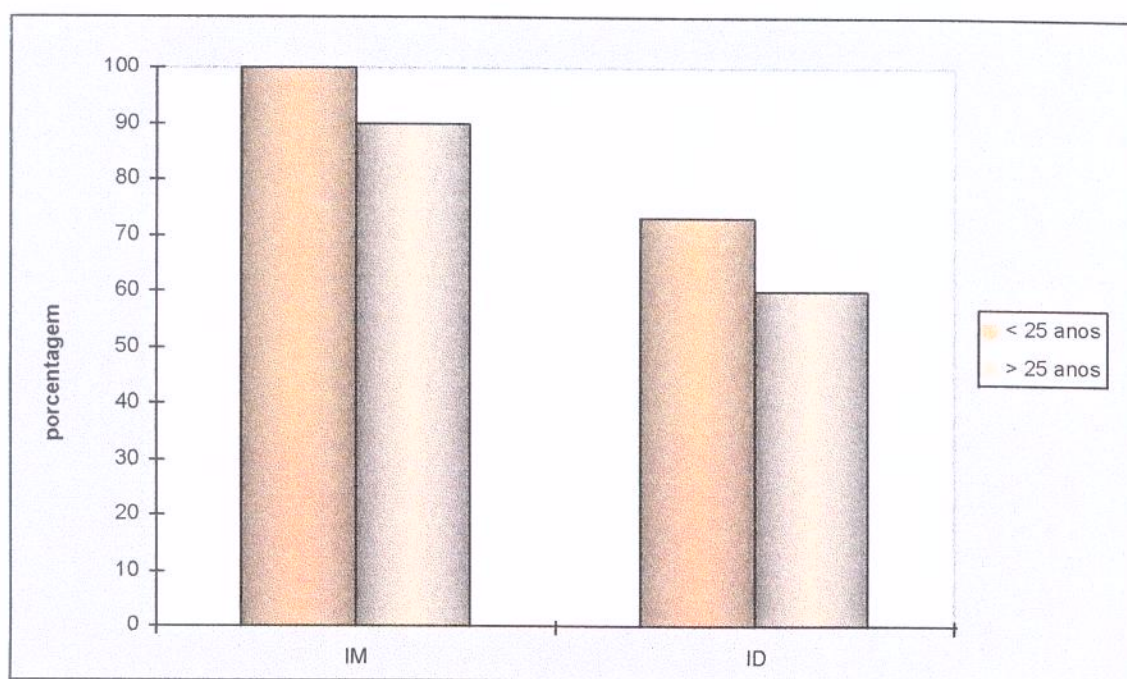
$$[(M,D,E,L) > DSG-HL]$$

Já em relação à faixa etária, observamos, na tabela 46 e figura 17, que a soroconversão verificada após a segunda dose da vacina aplicada via intramuscular, no subgrupo com idade superior a 35 anos, foi menor que nos grupos mais jovens (73,4% contra 83 e 87%). Nesta faixa, portanto, cerca de 26% das pessoas não haviam soroconvertido com duas doses da vacina. Também no grupo intramuscular, podemos notar que a frequência de soroconversão foi maior nos funcionários com idade inferior a 35 anos (95 a 100%). No grupo intradérmico, os maiores valores foram alcançados na faixa de 21 a 25 anos (72,7%), mantendo-se em níveis mais baixos nos indivíduos com idade superior a 25 anos (52,2% a 61,1%).

Tabela 46 - Soroconversão após cada dose, de acordo com a faixa etária.

		após 1ª dose		após 2ª dose		após 3ª dose	
		IM	ID	IM	ID	IM	ID
< 25 anos	n	3/15	01/34	10/12	16/34	09/09	16/22
	(%)	20,0	2,9	83,3	47,1	100,0	72,7
≥ 25 < 30 anos	n	11/49	05/87	41/47	30/87	35/35	33/54
	(%)	22,4	5,7	87,3	34,5	100,0	61,1
≥ 30 < 35 anos	n	06/38	06/55	32/37	18/55	20/21	24/46
	(%)	15,8	10,9	86,5	32,7	95,2	52,2
≥ 35 anos	n	8/57	04/125	47/64	44/125	30/37	51/85
	(%)	11,9	3,2	73,4	35,2	81,1	60,0
Total	n	28/169	16/301	130/160	108/301	94/102	124/207
	(%)	16,6	5,3	81,2	35,8	92,2	59,9

Figura 17 - Distribuição da soroconversão do anti-HBs, de acordo com a via de aplicação da vacina e faixa etária



Podemos observar, na tabela 47, que não-fumantes apresentam valores semelhantes de soroconversão quando comparados a fumantes, após a terceira dose de

vacina, independente da via de administração. Após as três doses, 91,3% e 53,7% de não-fumantes soroconverteram para o anti-HBs, o mesmo ocorrendo em 91,3% e 57,9% dos fumantes, com a aplicação intramuscular e intradérmica, respectivamente.

Tabela 47 - Soroconversão após a 3ª dose, de acordo com o hábito de fumar nos indivíduos acompanhado durante cinco anos.

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Fumo (+)	n	21/23	22/38	02/23	16/38
	(%)	91,3	57,9	8,7	42,1
Fumo (-)	n	42/46	43/80	04/46	37/80
	(%)	91,3	53,7	8,7	46,2
Total	n	63/69	65/118	06/69	53/118
	(%)	91,3	55,1	8,7	44,9
		$(\chi^2) p=1,000$ (n.s.)		$(\chi^2) p=0,563$ (n.s.)	
		[Fumo (+) = Fumo (-)]		[Fumo (+) = Fumo (-)]	

Na tabela 48 observamos que os obesos respondem de modo muito insatisfatório à vacina contra VHB, quer seja aplicada via intradérmica, quer via intramuscular: houve soroconversão em 93,4% e 57,8% dos não-obesos que receberam a vacina via intramuscular e intradérmica, respectivamente, enquanto nos obesos os valores encontrados foram de 75% e 46,4%.

Tabela 48 - Soroconversão após a terceira dose, de acordo com o peso, nos indivíduos acompanhados durante cinco anos

		anti-HBs (+)		anti-HBs (-)	
		IM	ID	IM	ID
Obeso	n	06/08	13/28	02/08	15/28
	(%)	75,0	46,4	25,0	53,5
Não-Obeso	n	57/61	52/90	04/61	38/90
	(%)	93,4	57,8	6,5	42,2
Total	n	63/69	65/118	06/69	53/118
	(%)	91,3	55,1	8,7	44,9

Na segunda fase do estudo, realizada cinco anos após a primeira, foi possível contatar 187 funcionários, correspondentes a 60,5% dos 309 que completaram a primeira fase. Destes 187, 118 (63,1%) tinham recebido a vacina via intradérmica e 69 (36,9%), intramuscular.

A média de idade neste grupo foi de 34,07 (mediana 33, desvio padrão 8,28). No grupo ID e no grupo IM as médias de idade foram 34,76 e 32,88 anos, respectivamente (medianas 34 e 31; desvio padrão de 8,27 e 8,23).

Nesta segunda fase é que pudemos realizar a titulação do anti-HBs nas amostras de sangue colhidas após a terceira dose da vacina e mantidas estocadas em banco de soros em “freezer” a -20° C (amostras A3).

Na tabela 49 é possível observar em 46,4% dos servidores que receberam a vacina via intradérmica títulos de anti-HBs inferiores a 10 mUI/ml, em 34,3% títulos entre 10 e 100 mUI/ml e 19,3% com títulos acima de 100 mUI/ml. No grupo intramuscular, 24,5% apresentaram títulos inferiores a 10; 13,7% entre 10 e 100 e 61,8%, títulos superiores a 100 mUI/ml.

Tabela 49 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após as três doses de vacina, de acordo com a sua via de aplicação

	< 10 mUI/ml		10-100 mUI/ml		> 100 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IM	25	24,5	14	13,7	63	61,8	102	100,0
ID	96	46,4	71	34,3	40	19,3	207	100,0

(χ^2) p=0,000 (ID > IM)

Na tabela 50 notamos que 54 (83,1%) dos 65 servidores com idade inferior a 35 anos com vacinação via intramuscular, apresentaram, após a terceira dose, títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml, e que 67,7% deles exibiram títulos acima de 100 mUI/ml.

Tabela 50 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após três doses de vacinas aplicadas via intramuscular, de acordo com a faixa etária

	< 10 mUI/ml		10-100 mUI/ml		> 100 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 17 < 35 anos	11	16,9	10	15,4	44	67,7	65	100,0
≥ 35	14	37,8	04	10,8	19	51,3	37	100,0

(χ^2) p=0,061 (n.s.) [(≥ 17 < 35) = (≥ 35)]

No grupo intradérmico, observamos, na tabela 51, que apenas cerca de 51,6% dos indivíduos com idade inferior a 35 anos (63 de 122) e 56,5% (48 de 85) com mais de 35 anos, apresentaram títulos acima de 10 mUI/ml.

Tabela 51 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após três doses de vacina, aplicadas via intradérmica, de acordo com a faixa etária

	< 10 mUI/ml		10-100 mUI/ml		> 100 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 17 < 35 anos	59	48,4	40	32,8	23	18,9	122	100,0
≥ 35 anos	37	43,5	31	36,5	17	20,0	85	100,0

(χ^2) p=0,785 (n.s.) [(≥ 17 < 35) = (≥ 35)]

Em relação ao peso, observamos na tabela 52 que a mesma proporção dos indivíduos obesos e não-obesos que receberam a vacina via intramuscular, apresentaram títulos de anti-HBs inferiores a 10 mUI/ml. Títulos acima de 100 mUI/ml foram encontrados em 75% dos obesos e em 60,6% dos não-obesos, nesta via de aplicação.

Tabela 52 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após as três doses da vacina aplicadas via intramuscular, de acordo com o peso

	< 10mUI/ml		10-100 mUI/ml		> 100mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Obeso	02	25,0	0	0,0	06	75,0	08	100,0
Não-obeso	16	22,2	08	13,1	37	60,6	61	100,0

p=0,757 (n.s.) (Obeso = Não-obeso) (Teste Fisher)

Com a vacina aplicada via intradérmica, verificamos na tabela 53 que, 53,5% dos obesos e 42,2% dos não-obesos apresentaram títulos abaixo de 10 mUI/ml, e títulos acima de 100 mUI/ml foram encontrados em 28,5% dos obesos e 21,5% dos não-obesos.

Tabela 53 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após as três doses da vacina, aplicadas via intradérmica, de acordo com o peso

	< 10 mUI/ml		10-100mUI/ml		> 100mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Obeso	15	53,5	05	17,8	08	28,5	28	100,0
Não-obeso	38	42,2	33	36,7	19	21,1	90	100,0

(χ^2) p=0,125 (n.s.) (Obeso = Não-obeso)

Nas amostras de sangue obtidas nesta segunda etapa do estudo (amostra A 4), realizamos a pesquisa do anti-HBc, que se mostrou negativa em todas elas. Portanto, neste grupo de indivíduos vacinados, não encontramos evidências sorológicas de que tenha ocorrido infecção pelo VHB, neste período de cinco anos, independente da resposta vacinal que tenham apresentado após o esquema básico.

Em todas as 187 amostras A 4, também realizamos a titulação de anti-HBs. Entre os 118 funcionários que tinham recebido a vacina intradérmica, 51 (43,2%) mantiveram títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml, contrastando com os 53,6% que apresentaram estes títulos após o esquema básico. Entre os 69 PAS que receberam a vacina intramuscular, 51 (73,9%) apresentaram títulos protetores de anti-HBs, após cinco anos. Estes títulos foram observados em 75,5% deste grupo IM, após o esquema básico (tabelas 54, 55 e figuras 18 e 19).

Tabela 54 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após cinco anos de esquema vacinal completo, em servidores com resposta vacinal adequada, de acordo com a via de aplicação da vacina

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IM	18	26,1	51	73,9	69	100,0
ID	67	56,8	51	43,2	118	100,0

(χ^2) p=0,000 (IM > ID)

Tabela 55 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após três doses de vacina, de acordo com sua via de aplicação

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IM	25	24,5	77	75,5	102	100,0
ID	96	46,4	111	53,6	207	100,0

(χ^2) p=0,000 (IM > ID)

Figura 18 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos do esquema vacinal básico, de acordo com a via de aplicação da vacina

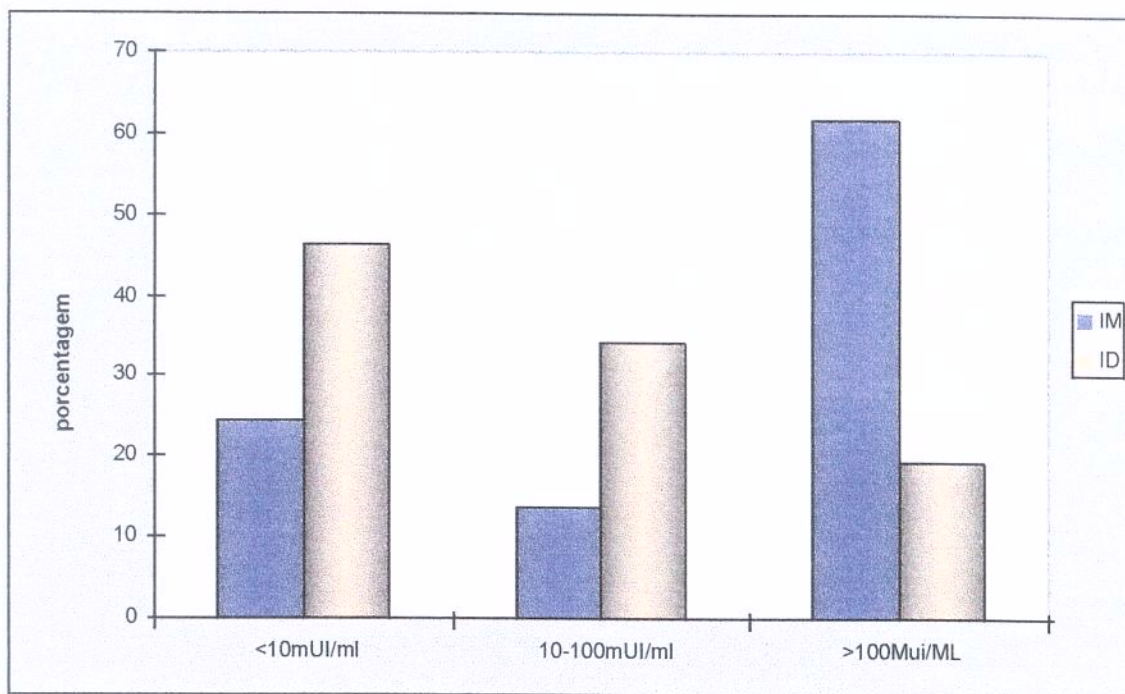
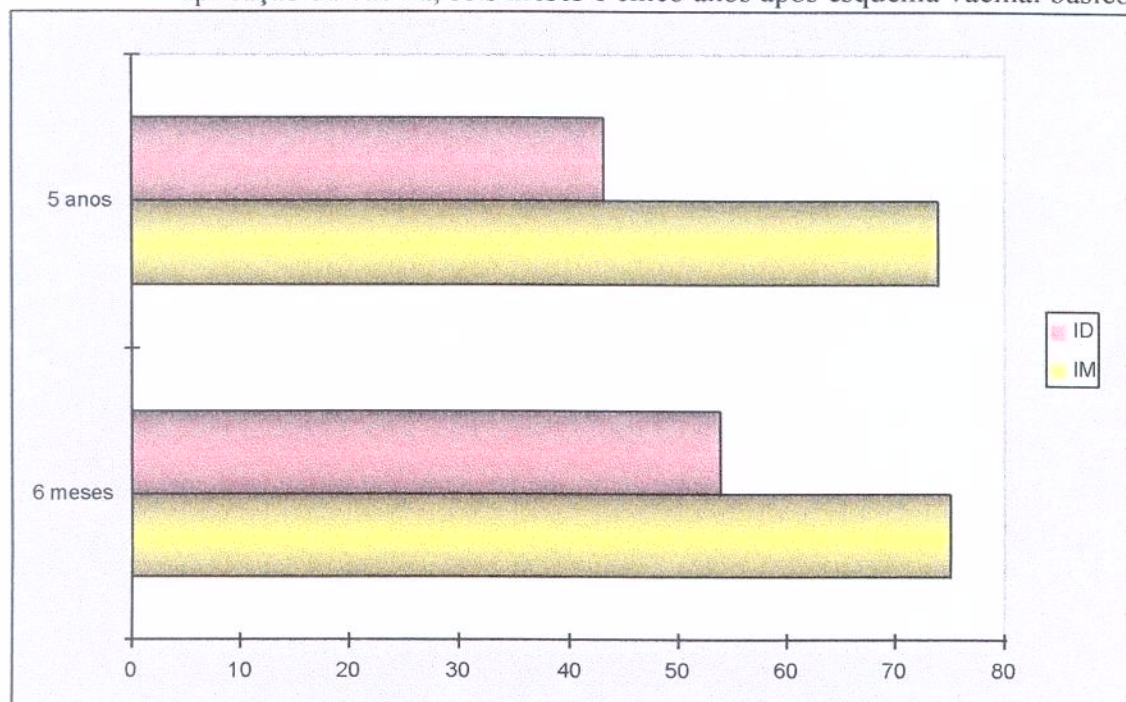


Figura 19 - Distribuição dos títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, de acordo com a via de aplicação da vacina, seis meses e cinco anos após esquema vacinal básico



Após cinco anos de esquema vacinal completo via intramuscular, é possível verificar na tabela 56 e figura 19, que 19% dos servidores com idade entre 17 e 35 anos apresentaram títulos de anti-HBs inferiores a 10 mUI/ml, sendo os mesmos observados também em 37% daqueles com idade superior a 35 anos.

Tabela 56 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intramuscular, de acordo com a faixa etária

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 17 < 35 anos	08	19,0	34	81,0	42	100,0
≥ 35	10	37,0	17	63,0	27	100,0

$(\chi^2) p=0,097$ (n.s.) $[(\geq 17 < 35) = (\geq 35)]$

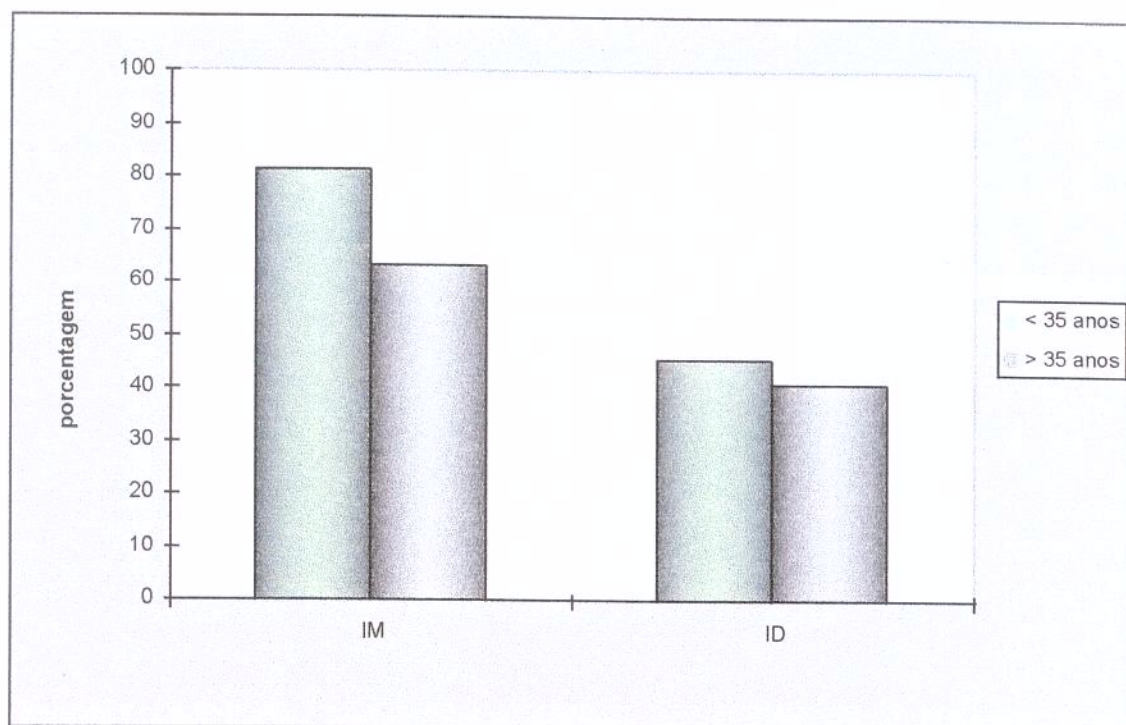
É possível notar na tabela 57 e figura 19, no grupo que recebeu a vacina via intradérmica, títulos de anti-HBs abaixo de 10 mUI/ml em 54,7% dos servidores entre 17 e 35 anos, e em 59,3% daqueles com idade superior a 35 anos.

Tabela 57 - Distribuição dos títulos de anti-HBs, após cinco anos de esquema vacinal completo, via intradérmica, de acordo com faixa etária

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥ 17 < 35 anos	35	54,7	29	45,3	64	100,0
≥ 35	32	59,3	22	40,8	54	100,0

$(\chi^2) p=0,617$ (n.s.) $[(\geq 17 < 35) = (\geq 35)]$

Figura 20 - Distribuição dos títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, após cinco anos do esquema vacinal primário, de acordo com a via de aplicação da vacina e faixa etária



A tabela 58 mostra que, nos funcionários com vacinação intramuscular, 62,5% dos obesos e 75,4% dos não-obesos apresentaram títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml. Naqueles que receberam via intradérmica, observamos, na tabela 59, que estes títulos foram encontrados entre 44,4% e 42,9% dos obesos e não-obesos, respectivamente.

Tabela 58 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após cinco anos de esquema vacinal completo, via intramuscular, de acordo com o peso

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Obeso	03	37,5	05	62,5	08	100,0
Não-obeso	15	24,6	46	75,4	61	100,0

Tabela 59 - Distribuição dos títulos de anti-HBs após cinco anos de esquema vacinal completo, via intradérmica, de acordo com o peso

	< 10 mUI/ml		> 10 mUI/ml		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Obeso	15	55,6	12	44,4	27	100,0
Não-obeso	52	57,1	39	42,9	91	100,0

(χ^2) p=0,884 (n.s.) (Obeso = Não-obeso)

No acompanhamento após cinco anos, notamos, na tabela 60, que entre os vacinados via intradérmica, três não tinham apresentado níveis protetores de anti-HBs após o esquema primário e exibiram títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, um deles, inclusive, com título acima de 150 mUI/ml. Estes três funcionários eram anti-HBc não reagentes e não relatavam antecedente de exposição identificável ao VHB nos últimos cinco anos. Além disto não haviam recebido outras doses da vacina contra o VHB.

Ainda na tabela 60, entre os 67 funcionários que apresentavam títulos de anti-Hbs não protetores após cinco anos, 23 (34,3%) tinham obtido títulos protetores após o esquema básico. Também é possível observar que, após o esquema primário, 60,2% (71 de 118) apresentavam títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, que, após cinco anos, foram observados em 43,2% dos funcionários (51 de 118).

Tabela 60 - Comparação entre os títulos de anti-HBs após seis meses e cinco anos da 3ª dose do esquema primário, via intradérmica

1990 Título anti-HBs (mUI/ml)	1995-Título de anti-HBs				Total
	< 10	≥ 10 -< 50	≥ 50 -< 100	≥ 100	
< 10	44	01	01	01	47
≥ 10 < 50	17	07	02	03	29
≥ 50 < 100	04	04	06	0	14
≥ 100	02	08	05	13	28
Total	67	20	14	17	118

No grupo intramuscular, após cinco anos, entre os 18 servidores com títulos inferiores a 10 mUI/ml, 11 (61,1%) exibiram títulos protetores após esquema primário. Entre os 61 profissionais que apresentaram títulos protetores após esquema básico, 51 (82,2%) mantiveram estes títulos após cinco anos (tabela 61).

Tabela 61 - Comparação entre os títulos de anti-HBs após seis meses e cinco anos da 3ª dose do esquema primário, via intramuscular

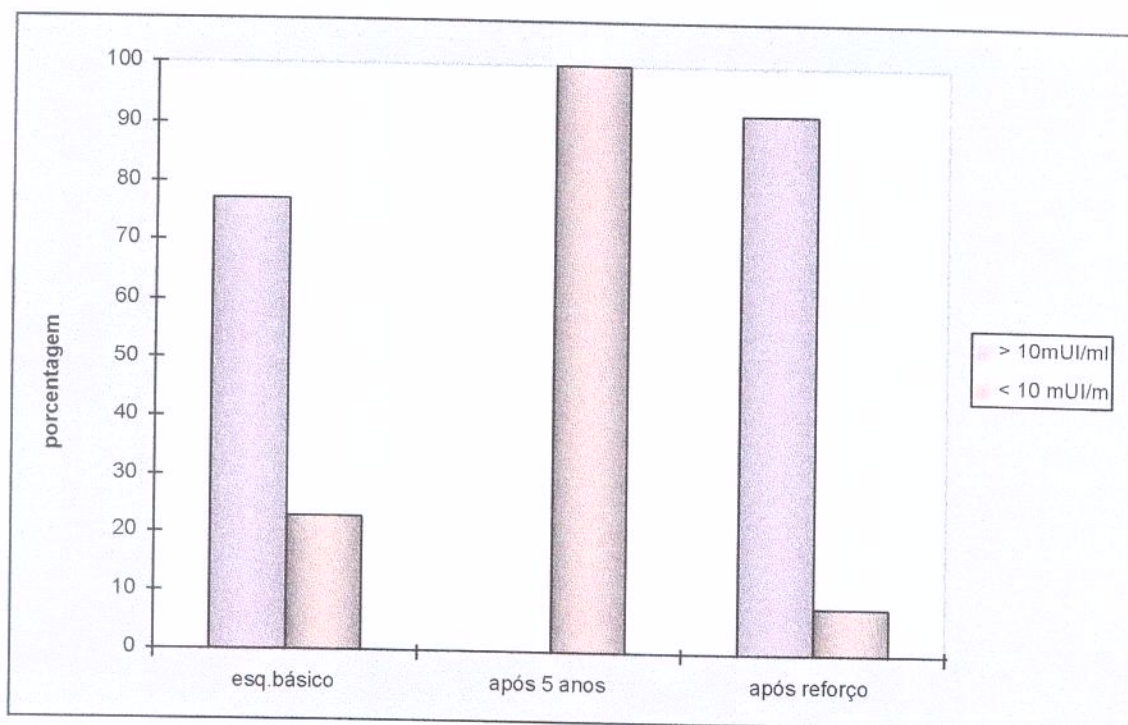
1990 Título de anti-HBs (mUI/ml)	1995 - Título de anti-HBs				Total
	< 10	≥ 10-< 50	≥ 50-< 100	≥ 100	
< 10	07	0	01	0	08
≥ 10 < 50	04	0	0	0	04
≥ 50 < 100	03	0	0	01	04
≥ 100	04	04	09	36	53
Total	18	04	10	37	69

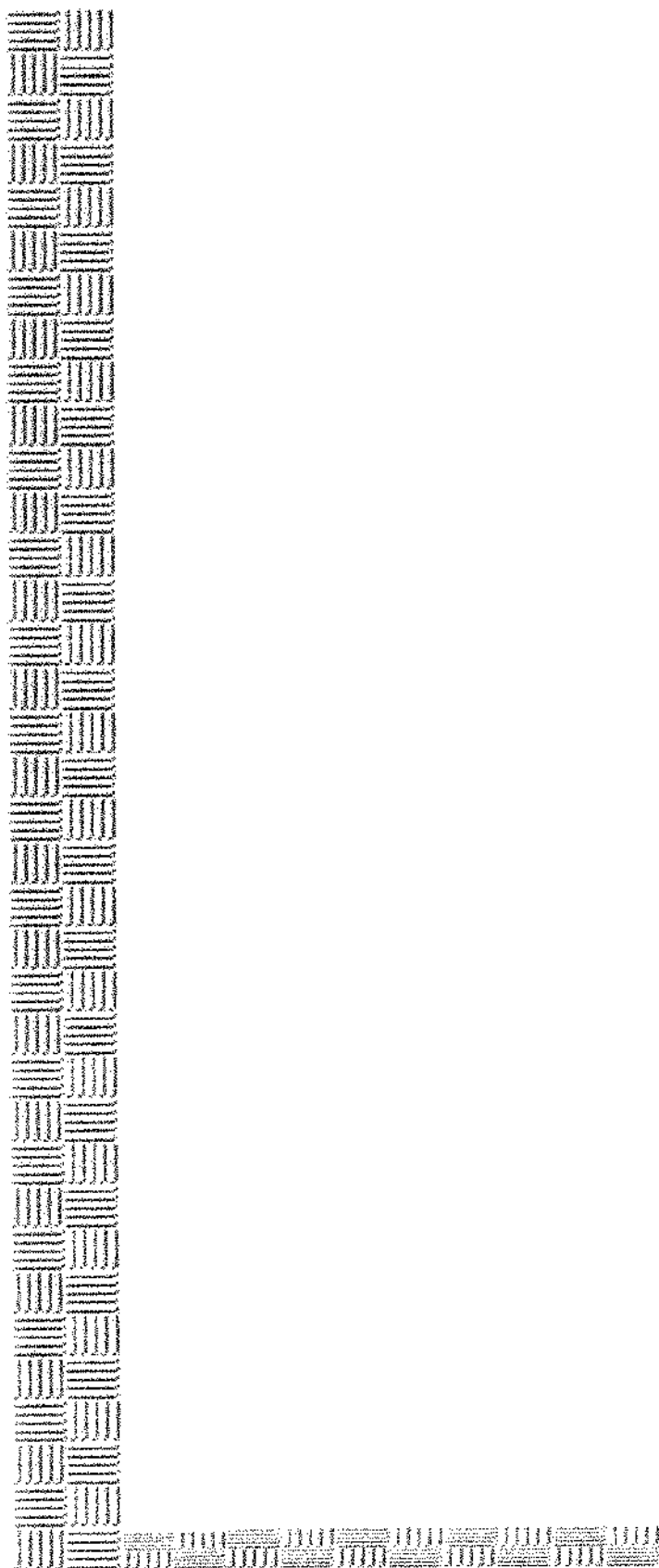
Ao administrarmos, via intramuscular, uma dose de reforço de 20 µg, aos 36 servidores que apresentavam após cinco anos, títulos de anti-HBs inferiores a 10 mUI/ml, notamos o aparecimento de títulos protetores de anti-HBs, mesmo entre doze indivíduos nos quais não foi possível detectar este anticorpo, após esquema básico. Nos profissionais com títulos de anti-HBs ≥ 1 e < 10 mUI/ml, 91,6% apresentaram títulos acima de 10 mUI/ml, sendo que 83,3% superiores a 100 mUI/ml (tabela 62 e figura 21). Entre os três não-respondedores à dose de reforço, um deles se encontrava em investigação de doença neurológica, de possível etiologia autoimune e os dois outros, aparentemente, sem qualquer patologia intercorrente.

Tabela 62 - Títulos de anti-HBs antes e após duas semanas da dose de reforço de 20 µg aplicada via intramuscular

Título pré-reforço	Título após reforço				Total
	< 10	≥ 10-< 50	≥ 50-< 100	≥ 100	
0 a 1	01	0	01	10	12
≥ 1 < 10	02	01	01	20	24
Total	03	01	02	30	36

Figura 21 - Distribuição dos títulos de anti-HBs obtidos após esquema básico, após cinco anos e após dose de reforço.





5. Discussão

O risco de infecção pelo VHB aumenta de 5%, na população geral, para 15 a 20% em trabalhadores da área da saúde. Estima-se que duzentos e trezentos destes profissionais morram anualmente, nos EUA, em consequência desta infecção. De maneira geral, os que mantêm contato freqüente com sangue de pacientes apresentaram risco de duas a quatro vezes maior de adquirir o VHB (OSTERHOLM & GARAYALDE, 1985; SCULLY, ALMEIDA & JORGE, 1990; SHERLOCK, 1990; GOETZ & YU, 1990; GIBAS et al., 1992; SHAPIRO, 1993; ALTER, 1993).

No presente estudo, entretanto, a prevalência de anti-HBc, que encontramos entre os PAS de nossa instituição, aproxima-se daquela observada por GONÇALES Jr. (1991) entre doadores de sangue do Hemocentro/Unicamp. Este fato pode ser explicado porque, em nossa casuística, 68,5% dos PAS que foram selecionados e participaram do estudo trabalhavam na área da saúde há menos de dez anos.

É conhecido que o tempo de exposição ocupacional a sangue e secreções guarda relação direta com o aumento do risco de transmissão do VHB. Neste estudo, nos funcionários da nossa instituição, que há mais de dez anos atuam na área da saúde, a prevalência do anti-HBc foi de 1,6 vezes maior que a encontrada entre os PAS com menos de dez anos de atuação nesta área. Esta prevalência é consideravelmente maior que a observada entre doadores de sangue da nossa região, colocando o fator tempo de exposição como importante determinante da transmissão. Outros trabalhos de diversos autores corroboram esta observação (FOCÁCCIA, 1982; SCAPA et al., 1989; SPENCE & DASH, 1990; COELHO et al., 1990; STRUVE, 1992). GIBAS et al. (1992), também relatam relação entre a infecção pregressa pelo VHB, em função dos anos de trabalho na área da saúde. Assim, nos PAS com freqüente exposição a sangue, com mais de cinco anos de trabalho na área, a prevalência de marcadores sorológicos do VHB foi de 23%, contrastando com 13% naqueles com cinco anos de atividade/exposição profissional.

Nos PAS com freqüente exposição a sangue, a idade também influenciou a prevalência de marcadores sorológicos do VHB. Em indivíduos com idade acima de quarenta anos, GIBAS et al. (1992) e STRUVE (1992) obtiveram freqüência superior em

até quatro vezes às prevalências obtidas nos trabalhadores da faixa de vinte a quarenta anos. Em nossa população, formada por 64% de indivíduos com idade inferior a 35 anos, observamos que nesta faixa etária a prevalência do anti-HBc foi de 8,2% e nos profissionais acima de 35 anos, de 14%.

Esta frequência de indivíduos com menos de 35 anos de idade, em nosso estudo, também pode ter contribuído para explicar a semelhança entre a prevalência do anti-HBc de nossos PAS e da população geral.

As maiores prevalências de anti-HBc reagente entre docentes, médicos contratados, residentes e enfermagem foram observadas na faixa etária superior a de 35 anos. Entre os laboratoristas, esta associação já ocorre a partir dos trinta anos. Da mesma forma, enquanto entre docentes e enfermagem o risco de infecção pelo VHB aumenta naqueles que trabalham na área da saúde há mais de dez anos, para os laboratoristas este risco já é maior a partir do quinto ano de atuação nesta área.

Em alguns trabalhos realizados em nosso meio (SZPEITER, 1976; FOCÁCCIA, 1982; STRAUSS et al., 1983; ARAÚJO et al., 1989; CARRILHO et al., 1989; COELHO et al., 1990; FERRAZ et al., 1991), as prevalências de marcadores sorológicos da infecção pelo VHB em PAS variaram de 14,3 a 32,7%.

A menor prevalência de marcadores sorológicos da infecção pelo VHB, encontrada em nossa população, quando comparada aos outros estudos anteriormente citados, realizados em nosso meio, pode ter ocorrido como consequência exclusiva da implementação de técnicas mais efetivas no controle de infecção hospitalar. Estas técnicas estabelecem normas e procedimentos relacionados com as precauções universais no ambiente hospitalar, exercendo um efetivo controle na transmissão de diversas doenças infecciosas.

OSTERHOLM & GARAYALDE (1985) mostram que entre 1974-1975 e 1981-1982 (dois anos antes de estar disponível a vacina contra hepatite B) a incidência de hepatite nos trabalhadores de um hospital em Minnesota diminuiu 4,6 vezes. Os autores

também atribuíram este decréscimo ao intensivo trabalho de controle de infecção hospitalar, que implementou procedimentos especiais para evitar exposição a sangue de pacientes, especialmente nas unidades de hemodiálise. De forma semelhante, ALTER et al. (1990) observaram diminuição de até cinco vezes, na incidência de infecção pelo VHB, entre trabalhadores e pacientes atendidos em 1118 centros de hemodiálise nos EUA, entre 1976 e 1982. Esta diminuição também se correlacionava com a implementação de técnicas eficientes para o controle de infecção hospitalar.

O anti-HBc foi mais prevalente, em nosso estudo, entre os PAS do sexo masculino em comparação com os do sexo feminino, com significância estatística. Não observamos diferenças na distribuição de ambos os sexos pelas diversas áreas de atuação assistencial do hospital que pudessem correlacionar-se com maior ou menor risco de exposição ao VHB. Talvez a explicação se encontre nas exposições pregressas, não profissionais, deste grupamento.

Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre a prevalência do anti-HBc e a cor da pele na nossa população de PAS. Em estudo conduzido por ALTER et al. (1990), analisando a ocorrência de casos de hepatite B em quatro estados norte-americanos, entre 1981 e 1988, verificou-se uma prevalência da infecção pelo VHB no grupo racial não-branco cerca de duas vezes maior que entre os brancos. Notou-se também que, entre negros e hispânicos, sem fator de risco identificável para o VHB, eram maiores as taxas de desemprego que na população branca. Embora o desemprego não possa ser considerado um fator de risco, os autores acreditam que os baixos níveis sócio-econômicos possam refletir padrões comportamentais e estilos de vida que propiciem e facilitem a transmissão do VHB. Em nossa população, com maior miscigenação entre as raças, é muito difícil que estas diferenças estejam presentes. Além disto, todos os integrantes desta pesquisa são servidores públicos, com relativa estabilidade profissional, apresentando alguma homogeneidade nos padrões comportamentais, o que não nos permite qualquer análise ou conclusão semelhantes às realizadas por ALTER et al. (1990).

Em nosso estudo, a prevalência do anti-HBc foi maior entre os laboratoristas, médicos e pessoal da enfermagem. As menores prevalências foram observadas entre os dentistas e os funcionários da DSG-HL. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos, provavelmente pela estratificação da população.

As prevalências de anti-HBc que encontramos em determinadas especialidades médicas, reconhecidas como de maior risco de exposição ao VHB (cirurgia, ginecologia/obstetrícia, patologia clínica, ortopedia), são semelhantes àquelas obtidas por outros autores (DENES et al., 1978; HADLER et al., 1985; BERRY & GREENE, 1992; PANLILIO et al., 1993). O tempo de exposição hospitalar e a faixa etária maior da população de docentes devem ser, também, os determinantes da maior prevalência do anti-HBc, em comparação com o que se observa nas populações de médicos contratados e residentes, pois, estas se constituem de indivíduos mais jovens, em relação aos docentes. O dado intrigante observado em nosso estudo é que não houve caso de anti-HBc reagente entre anestesistas, anatomopatologistas e radiologistas (docentes). Talvez isto se deva, em parte, às características próprias de um hospital universitário, onde alguns grupos de docentes têm menor inserção nas áreas assistenciais com maior risco de exposição a sangue. Isto explicaria a discrepância entre as prevalências encontradas nas especialidades médicas. Em alguns setores, como a radiologia, o risco de exposição a sangue, em nossa instituição, era realmente pequeno, uma vez que apenas recentemente alguns procedimentos invasivos de maior risco estão sendo realizados, como os estudos angiográficos.

Entre os funcionários da enfermagem, observamos que as maiores prevalências do anti-HBc estão nas áreas reconhecidas como de maior exposição a sangue (hemodiálise, centro cirúrgico, hemocentro, enfermarias cirúrgicas, unidade de tratamento intensivo). Em nosso meio, ARAÚJO et al. (1989) também encontraram maiores prevalências de marcadores sorológicos do VHB entre os profissionais da hemodiálise, emergência e menores entre aqueles do centro cirúrgico e UTI. É claro que, nestas áreas de maiores exposição a sangue e secreções, a transmissão se processa mais facilmente.

A prevalência de anti-HBc observada entre os dentistas que participaram deste estudo (7,4%), foi bem menor que a encontrada na população de doadores de sangue em nossa região (GONÇALES Jr, 1991). Esta prevalência contrasta com as de 35,2% obtidas em dentistas por SZPEITER (1976) e 24,4% por BALDY (1995). Acreditamos que também entre os nossos dentistas a faixa etária mais baixa e o menor tempo de exposição ocupacional expliquem uma menor contaminação profissional.

Em nossa casuística obtivemos grande aceitação entre os PAS convocados para participarem do programa de vacinação contra VHB. A adesão destes PAS entre a primeira e segunda doses também foi superior a relatada por outros autores (SPENCE & DASH, 1990; SCAPA et al, 1989). Observamos menores taxas de adesão ao esquema vacinal no grupo pré-determinado para receber a vacina intradérmica, em relação à via intramuscular. As maiores taxas de adesão foram observadas entre residentes e enfermagem selecionados para administração IM. Entre os funcionários da limpeza, o absenteísmo foi de 22,6% entre a primeira e segunda doses.

Em Tel Aviv, durante o período de um ano (1985/86) foi oferecido um programa de vacinação a 809 dos 1200 PAS (SCAPA et al., 1989). Destes, 39,3% aceitaram o convite e foram vacinados. Houve uma relação inversa, neste estudo, entre o grau de aceitação e o nível educacional, tendo a maior aceitação vacinal ocorrido entre funcionários da limpeza (96,3%), seguido pelos estudantes de enfermagem (63,9%) e funcionários do laboratório (59,9%). As menores taxas de adesão concentraram-se entre clínicos (46,5%) e enfermagem (24,9%). A vacina oferecida foi derivada de plasma humano. Entre os motivos de recusa à vacinação, referidos pela maior parte dos PAS, insegurança sobre a eficácia do produto (22,7%), medo de contrair hepatite pelo vírus vacinal (11,3%) e receio da transmissão de AIDS pela vacina (8%).

A taxa de adesão obtida em nosso estudo é superior à de SPENCE & DASH (1990), que na Pensilvânia, EUA, conseguiram 41% de aceitação à vacina-DNA recombinante, entre funcionários da enfermagem de alto risco. Estes autores enviaram um questionário que interrogava sobre a transmissão do VHB e avaliava a aceitação da vacina

contra o VHB. Entre os que responderam, 68% emitiram respostas parcialmente ou totalmente incorretas sobre a transmissão do VHB. É interessante notar que, neste trabalho, 55,5% dos funcionários que responderam incorretamente não aceitaram a vacinação. Receio dos efeitos colaterais da vacina, receio de contrair AIDS ou hepatite através da vacina, ou dúvidas sobre a eficácia da mesma foram os motivos citados por 58% dos que justificaram o fato de não terem sido vacinados. Os autores ressaltam a inadequação das estratégias de vacinação utilizadas e propõem como solução, além do fornecimento da vacina no próprio local de trabalho, que sejam implementados programas educacionais para estudantes e PAS.

Na Itália (GOETZ & YU, 1990), 11,1% das alunas de Enfermagem apresentaram marcadores sorológicos de infecção prévia pelo VHB e 6,2% soroconverteram para hepatite B após um ano de atividade clínica. Em outro estudo, Farirano mostrou que apenas 48% das alunas de Enfermagem aceitaram a vacinação (GOETZ & YU, 1990). Por outro lado, a taxa de aceitação da vacina entre os estudantes da área da saúde do British Columbia, Canadá, em 1982, foi de 95,4% (DOBSON, SCHEIFELE & BELL, 1995). Após um ano de intensivo trabalho educativo sobre a importância da vacinação contra VHB para estudantes de Medicina e Odontologia, no Reino Unido, SIVARAJASINGAN, LASZLO & OGDEN (1995) relatam cobertura vacinal abaixo do esperado, uma vez que, do primeiro curso referido, 58% dos alunos e 77% do segundo ainda não tinham completado esquema de imunização.

CARRILHO et al. (1989) conseguiram apenas 35% de adesão a esquema vacinal intradérmico no HC/FMUSP. Na ocasião, o maior motivo para a recusa à vacinação foi o temor de transmissão de outras doenças pela vacina derivada de plasma humano.

No presente estudo, é possível supor que o trabalho educativo prévio por nós realizado junto ao grupo de servidores, associado a nossa disponibilidade e presença durante o ato vacinal propriamente dito, tenha contribuído para uma porcentagem de adesão muito alta. Por outro lado, o fato de um funcionário ser informado do projeto de pesquisa e da via de aplicação experimental (ID) pode ter influenciado para menor adesão

no grupo ID. Ou então, talvez esta menor adesão se explique pela percepção, por parte dos selecionados para o grupo ID, que, na verdade, eram menos expostos ao VHB que os selecionados para vacinação via IM. Este fato pode não tê-los motivado o suficiente para participarem do estudo.

Em nosso estudo, a ocorrência de reação vacinal foi mais referida no grupo intradérmico que no grupo intramuscular, com significância estatística, sendo mais freqüente entre os PAS do sexo feminino. No grupo intradérmico, 32% das mulheres relataram reação vacinal, enquanto que 17,6% dos homens o fizeram; no grupo intramuscular, a reação vacinal foi relatada por 82,1% das mulheres e 17,9% dos homens.

Reações vacinais com a aplicação intramuscular têm sido descritas em diversos trabalhos, variando de 1 a 29% dos indivíduos vacinados, sendo mais freqüentemente relatadas (CDC, 1991) dor no local de aplicação (3 a 29%) e febre (1 a 6%).

Em extensa revisão de literatura realizada por ANDRÉ (1990), incluindo 122 ensaios clínicos realizados em quarenta países, no período de 1984 a 1989, nenhuma reação grave foi atribuída às vacinas contra VHB (derivada de plasma e recombinante), aplicadas via intramuscular. Cerca de 50% dos adultos vacinados referiram não ter apresentado qualquer reação vacinal. Entre os que relataram reação, as queixas mais freqüentes foram dor no local da aplicação, com duração de um a dois dias (23%), e enduração (8%). Reações sistêmicas foram descritas menos freqüentemente; fadiga e febre, as mais citadas, ocorreram em 15 e 9% dos vacinados, respectivamente.

MILLER et al. (1983) encontraram menor número de reações locais ao administrarem a vacina contra VHB, via ID, na região deltóide, quando comparada à face ventral do antebraço, sendo mais comuns as máculas eritematosas, que desapareceram 24 a 48 horas após. Como reação tardia à aplicação ID, relatam aparecimento de mácula hiperpigmentada de 1 a 3 mm de diâmetro.

BRYAN et al. (1990) referem dor no local da aplicação da vacina recombinante via IM em 34% dos indivíduos vacinados, após a segunda dose e em 16% deles após a

terceira dose. No grupo que recebeu a vacina recombinante ou derivada de plasma via ID, as queixas mais freqüentes foram eritema, enduração e prurido no local de aplicação 24 a 72 horas após cada dose. Não houve relato de hiperpigmentação secundária à aplicação ID.

GONZÁLEZ et al. (1990) também relatam reações locais mais freqüentes no grupo que recebeu a vacina recombinante ID, quando comparada com aplicação IM (84,4 e 36,1%, respectivamente; $p < 0,001$), enquanto as reações sistêmicas foram mais comuns no grupo IM (41,7 e 6,1%), com maior referência à cefaléia e astenia. No grupo IM, a reação local mais citada foi dor no local da aplicação. De modo semelhante, entre os nossos funcionários do grupo de aplicação ID, as queixas mais freqüentes foram hiperemia (55,6%), prurido (51,1%) e edema (33,3%). Três funcionários (6,7%) relataram aparecimento de vesículas no local de aplicação, 48 a 72 horas após a aplicação ID. No grupo IM, a queixa de dor no local de aplicação foi referida por 93,7% dos que apresentaram reação. Entre os que apresentaram reações, as sistêmicas foram referidas por 27,2% dos que receberam aplicação ID e 76,5% dos vacinados via IM, com relatos mais freqüentes para sonolência, mialgia, náuseas e adinamia.

Reações vacinais graves têm sido raramente descritas e sempre relacionadas com a aplicação intramuscular, incluindo glomerulonefrite, uveíte posterior, eritema multiforme, eritema nodoso, poliartrite, polineuropatia (ROGERSON & NYE, 1990; RIBERA & DUTKA, 1983; FELDSON & SAMPLINER, 1984; DI GIUSTO & BERNHARD, 1986; GOOLSBY, 1989; FRIED et al., 1987; CARMELI & OREN, 1993; NAGAFUCHI et al., 1993; GOLDWATER, 1984). LEAR & ENGLISH (1995) descreveram um caso de anafilaxia após a primeira dose de vacina recombinante, com aplicação intramuscular, em uma paciente com história de hipersensibilidade ao látex. GOLDWATER (1984) refere aparecimento de quadro urticariforme, edema palpebral e prurido, após a segunda dose da vacina derivada de plasma. O quadro reverteu com administração de anti-histamínico via oral.

Em nosso estudo, uma paciente apresentou prurido generalizado após uma hora da aplicação da primeira dose da vacina via intradérmica, com duração de cerca de dois

dias. Após uma hora da aplicação da segunda dose, desenvolveu quadro de choque anafilático, com aparecimento de urticária e broncoespasmo, necessitando receber adrenalina e permanecendo internada por 24 horas. Esta funcionária não relatava qualquer episódio anterior de hipersensibilidade. Ela não recebeu a terceira dose da vacina.

Não encontramos, na literatura, referências que relacionassem a administração ID com a ocorrência de reações anafilatóides. Entre todos os servidores vacinados, este foi o único caso em que necessitamos suspender a imunização. Consideramos que as reações vacinais foram de pequena gravidade, em razão do reduzido número de episódios relatados de reações adversas.

Na tentativa de reduzir os custos de programas vacinais contra hepatite B, alguns trabalhos demonstram que é possível diminuir a dose da vacina, mesmo mantendo a via de aplicação intramuscular, e conseguir a mesma eficácia, ao garantir a proteção, não apenas contra infecções pelo VHB, mas também contra o estado de portador do VHB, em seguimento de até cinco anos após esquema primário (POOVORAWAN et al., 1992; FORTUIN et al., 1993; LEE et al., 1995; GOH et al., 1995).

Desde os trabalhos iniciais que mostram a possibilidade de se utilizar a vacina contra VHB via intradérmica com resposta vacinal adequada (MILLER et al., 1983; REDFIELD et al., 1985; MOYES et al., 1987), esta via de aplicação tem sido questionada. As dúvidas referem-se, principalmente, à maior frequência de reações adversas relatadas, à maior dificuldade técnica para a aplicação e ao pequeno número de indivíduos com acompanhamento para avaliar a manutenção de anticorpos em níveis protetores (ZUCKERMAN, 1987; McKINNEY et al., 1991). Entretanto, as reações adversas ocorridas com a aplicação ID não têm sido obstáculo para se conseguir adesão à vacinação (MILLER et al., 1983; THOMPSON et al., 1993 a). Por outro lado, a técnica para aplicação ID também não deve ser considerada empecilho, tendo em vista que um número cada vez maior de países tem indicado a administração rotineira da vacina BCG.

inferiores às relatadas por outros autores. A probabilidade de ter ocorrido alguma falha técnica em nosso estudo, não difere da que eventualmente ocorra também em outros trabalhos, uma vez que mantivemos durante todo o período de vacinação, um grupo fixo de três profissionais tecnicamente habilitados e experientes para este tipo de procedimento.

A aplicação intradérmica da vacina contra o VHB tem sido sugerida também como alternativa de dose de reforço para indivíduos não respondedores ao esquema vacinal básico via intramuscular. O aparecimento de um nódulo na pele, endurecido, no local da aplicação da vacina, vem sendo interpretado, inclusive, como um marcador indireto da obtenção de títulos protetores de anti-HBs (NAGAFUCHI et al., 1991).

De forma similar à descrita na literatura (HOROWITZ et al., 1988; JILG, SCHMIDT & DEINHARDT, 1989; HERBERT et al., 1989; KING, TAYLOR & CROW 1990; McKEE et al., 1990), em nossa casuística a soroconversão, após as três doses da vacina contra o VHB, foi maior no sexo feminino quando comparada com os PAS do sexo masculino, tanto na aplicação intradérmica quanto intramuscular.

Em nossa população não houve associação estatística nem entre faixa etária e soroconversão, nem entre esta e o hábito de fumar. Entretanto, notamos que no grupo de aplicação intradérmica, 72,7% dos indivíduos abaixo de 25 anos soroconverteram, e, acima desta idade, apenas 60%. No grupo intramuscular, a soroconversão foi observada na totalidade dos indivíduos com menos de trinta anos e em 81 a 95% daqueles com idade superior a esta. De modo semelhante, as taxas de soroconversão foram expressivamente mais altas nos indivíduos não-obesos que nos obesos, quer na aplicação intramuscular, quer na aplicação intradérmica, embora não tenha havido associação estatística.

BRYAN et al. (1990), ao compararem a aplicação ID entre as vacinas derivadas de plasma e DNA recombinante, obtiveram taxas de soroconversão (título do anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) semelhantes às encontradas com a aplicação intramuscular, quando utilizaram a vacina derivada de plasma, aplicando 2 μ g de antígeno em 0,1 ml. Com a recombinante, entretanto, obtiveram taxas de soroconversão mais baixas: 78% de indivíduos com títulos

protetores obtidos sete meses após o início da vacinação (dose utilizada: 1µg em 0,1ml), contra 90% naqueles que receberam a vacina derivada de plasma via intradérmica.

WHITTLE et al. (1991) obtiveram títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml em 85% de um grupo de 66 crianças, na faixa etária de zero a quatro anos, que receberam a vacina recombinante na concentração de 2,0 µg/dose, em três doses via intradérmica, em área de alta endemicidade para o VHB (Gâmbia). Neste mesmo estudo, 100% de outras 74 crianças, na mesma faixa etária, apresentaram títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml, ao receberem 20 µg/dose da mesma vacina, em três doses aplicadas via intramuscular.

TREADWELL et al. (1993) administraram a vacina belga a 207 indivíduos e obtiveram, após oito meses do esquema básico, soroconversão de 97% após as três doses aplicadas via intramuscular, e títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml em 91% dos vacinados.

THOMPSON et al. (1993 a) referem taxas de soroconversão (título de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) entre 82 e 94,7% ao vacinarem 753 alunos de Medicina, utilizando vários esquemas vacinais, sempre com aplicação intradérmica, e valendo-se das vacinas recombinantes belga e norte-americana. As maiores taxas de soroconversão foram obtidas utilizando a vacina recombinante belga em quatro doses.

McMASTER et al. (1993), utilizando esquema de quatro doses (0, 1, 2, 6 meses) da vacina recombinante belga, via ID, em 411 PAS, nos EUA, obtiveram soroconversão em 90,5%. Doze meses após a quarta dose, 84,5% dos PAS vacinados permaneciam com títulos de anti-HBs protetores. GONZÁLEZ et al. (1990) obtiveram 78,1% de soroconversão com três doses (0, 1, 6 meses) em 32 pessoas vacinadas via ID. MORRIS et al. (1989), também com esquema de três doses ID, atingiram soroconversão de 81% em 216 pessoas. KURTZ et al. (1989) referem soroconversão em 87% (41, de 47), com aplicação ID da vacina recombinante belga, e 98% (41, de 42), com a vacina derivada de plasma.

CARRILHO et al. (1989) obtiveram níveis protetores de anti-HBs em 88,9% dos noventa profissionais da saúde vacinados via ID com três doses de 2µg/dose. BALDY

(1995) relata soroconversão em 81,5% de 135 dentistas que receberam três doses, via intradérmica, da vacina recombinante belga (2µg/dose), com anti-HBs em nível protetor em 53,3% deles.

Em nossa casuística, após o esquema básico de três doses da vacina recombinante belga, no grupo de aplicação IM, 24,1% dos vacinados apresentaram títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml; títulos superiores a 10 mUI/ml foram observados em 75,5% deste grupo. No grupo ID, títulos acima de 10 mUI/ml foram encontrados em 53,6% dos vacinados.

Contrastando com as taxas de soroconversão de 92,2% e 59,9% nos grupos IM e ID, obtivemos títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/ml após esquema primário, em 75,5% do grupo IM e em 53,6% do grupo ID. Títulos superiores a 100 mUI/ml foram observados em 61,8% do grupo IM e 19,6% do grupo ID. Estes valores estão muito abaixo daqueles valores descritos na literatura, que chegam a obter taxas de soroconversão (com títulos de anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml), virtualmente, em 100% dos indivíduos saudáveis que receberam três doses da vacina contra VHB via IM (ANDRÉ, 1990; HANSEN et al., 1990; GOILAV et al., 1990; FERRAZ et al. 1992; DOBSON et al., 1995; FERRAZ et al., 1995). Talvez a faixa etária da nossa população tenha influenciado este resultado, uma vez que, no grupo IM, títulos $\geq$ 10 mUI/ml foram observados em 83,1% dos PAS com idade inferior a 35 anos e em apenas 62,2% daqueles com idade superior a esta. No grupo ID, entretanto, não houve evidência de associação estatística entre faixa etária e título de anti-HBs. Talvez a faixa etária mais elevada explique esta ausência de associação.

MORRIS et al. (1989), além de obterem frequências de soroconversão, entre as mulheres, significantemente maiores que entre os homens (87 e 71%; $p=0,007$), após vacinação ID (três doses), também relatam diferenças quanto à resposta vacinal e faixa etária: 94% das mulheres com menos de quarenta anos e 76% com idade superior a esta ($p=1,01$) apresentaram títulos protetores. Em relação aos homens, a resposta vacinal mostrou, neste trabalho, uma queda sequencial com a idade, a cada década (90% de

respondedores com menos de 29 anos, 72% entre trinta e trinta e nove anos e 65% acima de quarenta anos; $p=0,04$).

ROOME et al. (1993) também obtiveram, ao aplicar em 528 PAS a vacina recombinante via IM, resposta inadequada em 11,9% deles, sendo que esta frequência aumentou com a idade (2,8% entre aqueles com idade inferior a trinta anos e 42,1% entre aqueles com mais de sessenta anos; $p < 0,001$). Este autor relata, ainda, que hábito de fumar e obesidade também se associaram com pior resposta vacinal.

Os resultados obtidos em nosso estudo demonstram que, após a segunda dose da vacina no grupo IM, 81,2% dos vacinados já apresentaram soroconversão do anti-HBs. Na aplicação ID, apenas com a terceira dose obtivemos soroconversão em 60% dos vacinados. Estes dados permitem inferir que, enquanto na aplicação IM a terceira dose da vacina pode ser considerada como uma dose de reforço, no esquema ID obteríamos maiores taxas de soroconversão, possivelmente, se utilizássemos quatro doses como esquema básico.

No esquema básico proposto para vacinação contra o VHB, com três aplicações IM, a terceira dose, apesar de ser considerada como reforço, é considerada obrigatória para garantir proteção, por um longo período, aos indivíduos vacinados. Esta obrigatoriedade tem sido questionada. LAI et al. (1993), acompanhando crianças que receberam apenas duas doses da vacina recombinante via IM, observaram, após cinco anos, que as mesmas ainda mantinham títulos protetores de anti-HBs, com a mesma frequência daquelas que receberam as três doses. Sob esta visão, é defensável que, para aplicação intradérmica, consideremos como de reforço uma quarta dose, já que, com apenas a terceira dose verificamos frequências maiores de proteção contra o VHB (McMASTER et al., 1993; THOMPSON et al., 1993 b; LEONARDI, BARONE & MUSUMECI, 1995).

STRUVE (1992) obteve soroconversão com níveis protetores de anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) em 241/257 (94%) dos PAS vacinados via IM e em 302/338 (89%) no grupo ID, com a vacina recombinante belga. Níveis não protetores de anti-HBs foram observados

superior a trinta anos. Este autor considera, baseado nos resultados obtidos, que a vacinação contra o VHB, via ID, deva ser uma estratégia utilizada principalmente em PAS do sexo feminino. Talvez, inclusive, deva-se utilizar esquema de quatro doses, e não três, no intuito de garantir títulos mais altos de anti-HBs. O mesmo autor entende, também, que pode ser explicado o fato de autoridades (inclusive o CDC) desaconselharem esta via de aplicação (ID) pois a maior parte dos estudos a respeito foi realizada em bombeiros, policiais ou outros grupos profissionais formados predominantemente por pessoas mais velhas e do sexo masculino, categorias que reconhecidamente apresentam pior resposta vacinal.

Considerando a variabilidade de PAS não-respondedores à vacina contra VHB, independente da via de aplicação (6 a 14%), STRUVE (1992) recomenda que em todos estes profissionais vacinados seja feita a pesquisa de título de anti-HBs, após terem completado o esquema vacinal.

Após cinco anos do esquema primário, títulos protetores de anti-HBs foram observados em cerca de 50% dos nossos PAS que receberam a vacina via intradérmica. Entre os PAS que receberam a vacina via intramuscular, 73,9% apresentaram estes títulos. A manutenção de títulos protetores, no grupo intramuscular, foi mais evidente na faixa etária abaixo de 35 anos (81% dos PAS), enquanto que apenas 63% daqueles com idade superior a 35 anos o fizeram, embora não tenha havido significância estatística. No grupo intradérmico não houve diferenças, nestas faixas etárias e a manutenção de títulos protetores de anti-HBs.

JILG, SCHIMIDT & DEINHARDT (1988a) demonstraram que a queda dos títulos de anti-HBs é dependente do título alcançado ao final da imunização primária. O esquema a ser adotado para definir o momento da indicação da dose de reforço deve considerar, segundo COURSAGET et al. (1991), o título de anti-HBs obtido antes desta aplicação. Por exemplo, para manter título de anti-HBs em 10 mUI/ml, em cerca de 90% de indivíduos vacinados, os mesmos devem ser vacinados após dois, cinco, dez ou quarenta anos, dependendo se o título de anti-HBs, obtido antes da dose de reforço, for 10, 100 ou 1000 mUI/ml, respectivamente.

Vários trabalhos (COURSAGET et al., 1986b; IMMUNIZATION against hepatitis B, 1988; MOYES, MILNE & WALDON, 1990; MILNE & WALDON, 1992; WEST et al., 1994; CHIARAMONTE et al., 1995) demonstram que os respondedores ao esquema primário possuem memória imunológica que lhes garante proteção contra o VHB, mesmo quando não se consegue mais detectar o anti-HBs. Estes indivíduos, ao receberem uma dose de reforço da vacina contra o VHB ou quando naturalmente expostos a este vírus, apresentam resposta tipo anamnésica, com ascensão dos títulos de anti-HBs. Entretanto, a soroconversão assintomática com aparecimento do anti-HBc tem sido demonstrada em pessoas cujos títulos de anti-HBs tornaram-se inferiores a 10 mUI/ml, mas doença sintomática é extremamente rara e doença hepática crônica, nestes indivíduos, não tem sido relatada (WOOD et al., 1993; ROOME et al., 1993). Ainda é polêmica a questão sobre quando e se é necessário administrar-se dose de reforço da vacina contra o VHB em indivíduos saudáveis, que responderam ao esquema primário com títulos protetores de anti-HBs (JILG et al., 1990; CDC, 1991). Alguns autores consideram que uma dose de reforço deva ser administrada após cinco ou seis anos do esquema inicial (COURSAGET et al., 1986a; CHADLER et al., 1986). Nossos dados não permitem concordar com esta proposição, pois consideramos que, tendo ocorrido resposta adequada ao esquema vacinal básico, a memória imunológica garantirá proteção contra o VHB por um longo período, mesmo que o anti-HBs não possa ser detectado, tornando a administração de doses de reforço uma prática não recomendável. Outros consideram que nenhuma dose deva ser aplicada antes do 12º ano após esquema básico (WEST et al., 1994).

SCHEIERMANN et al. (1990) obtiveram títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml em 98% dos indivíduos vacinados com vacina recombinante belga, via intramuscular, após quatro anos do esquema primário. Neste estudo, a média de idade era de 24,3 anos, o que consistia um grupo de boa resposta vacinal.

CARRILHO et al. (1991) referem que os títulos de anti-HBs permaneceram protetores, após três anos de esquema vacinal, em 81,4% (35, de 43) dos PAS vacinados com três doses da vacina derivada de plasma aplicada via ID.

WISTRÖM (1995) obteve, no acompanhamento de seis anos, títulos protetores de anti-HBs em 80% (16, de 20) dos que receberam 10 µg da vacina recombinante via intramuscular e em 12% (2 de 17) dos que receberam três doses de 2 µg, via intradérmica. Já no subgrupo que recebeu três doses ID e uma dose IM de reforço, 80% (8, de 10) apresentaram títulos protetores de anti-HBs, após este acompanhamento de seis anos.

Após cinco anos da vacinação intramuscular, ZANETTI et al. (1990) obtiveram títulos protetores de anti-HBs em todos os 48 estudantes de Odontologia que tinham apresentado títulos de anti-HBs superiores a 100 mUI/ml, após esquema primário.

Dois anos após a aplicação intradérmica de quatro doses da vacina recombinante, em alunos de graduação em Medicina, THOMPSON et al. (1993 b) referem que, entre os 85 estudantes que apresentaram títulos protetores após esquema primário, 59 (69,4%) permaneciam com títulos ainda protetores. A 28 alunos com títulos < 10 mUI/ml, a autora administrou uma dose de reforço, via intradérmica. Após duas semanas, 22 destes alunos (78,6%) exibiam títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, sendo que dez deles (45,5%) com títulos ≥ 50 mUI/ml.

LEONARDI et al. (1995) administrando quatro doses, via intradérmica, da vacina recombinante belga a pacientes talassêmicos (5 µg/dose), com idade entre 17 e 23 anos, obtiveram títulos protetores em 89% (41, de 46) deles, após cinco anos. Após uma dose de reforço via ID, todos apresentaram títulos ≥ 10 mUI/ml.

Vários trabalhos (ZANETTI et al., 1990; THOMPSON et al., 1993 b; LAI et al., 1993; WISTRÖM, 1995; LEONARDI et al., 1995; LEVITZ, COOPER & REGAN, 1995) descreveram a ocorrência de ascensão de títulos de anti-HBs, em indivíduos vacinados contra VHB, como secundária à exposição natural a este vírus. Adotam como critério para definição deste episódio anamnóstico o fato de ser o título de anti-HBs superior a 100 mUI/ml nos indivíduos que tenham apresentado, após esquema vacinal primário, diminuição dos títulos a valores inferiores a 10 mUI/ml ou o aumento superior a duas vezes, nos indivíduos que mantiveram títulos ≥ 10 mUI/ml.

Em nossa casuística, oito funcionários do grupo ID e dois do grupo IM apresentaram episódio anamnético após cinco anos, com ascensão dos títulos de Hbs. Todos eram anti-HBs não-reagentes nesta ocasião. Estes episódios anamnéticos (três no grupo ID e um no grupo IM) ocorreram em indivíduos que, na época da avaliação da resposta imunológica ao esquema vacinal primário, apresentaram títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml, considerados na literatura como não protetores da infecção pelo VHB. Ascensão de títulos de anti-HBs desta forma foi observada também por vários autores (SZMUNNESS et al., 1980; SZMUNNESS et al., 1981; HADLER et al., 1986; LAI et al., 1993). Todos estes estudos atribuíram o aumento dos títulos de anti-HBs à resposta anamnética secundária à exposição ao VHB e não à resposta secundária à infecção clínica.

De forma semelhante à relatada na literatura, também ao administrarmos a dose de reforço, observamos níveis de anti-HBs superiores a 150 mUI/ml, mesmo em indivíduos que não tinham apresentado títulos protetores após esquema primário. Resultados semelhantes foram descritos também por WISTRÖM (1995), que relata ter obtido níveis protetores de anti-Hbs após uma dose intramuscular em todos os que tinham recebido três doses ID, mesmo naqueles com títulos de anti-HBs < 10 mUI/ml, após o esquema primário de três doses. Os títulos de anti-HBs neste grupo ID, após administração de uma dose IM, foram semelhantes aos obtidos no grupo vacinado via IM.

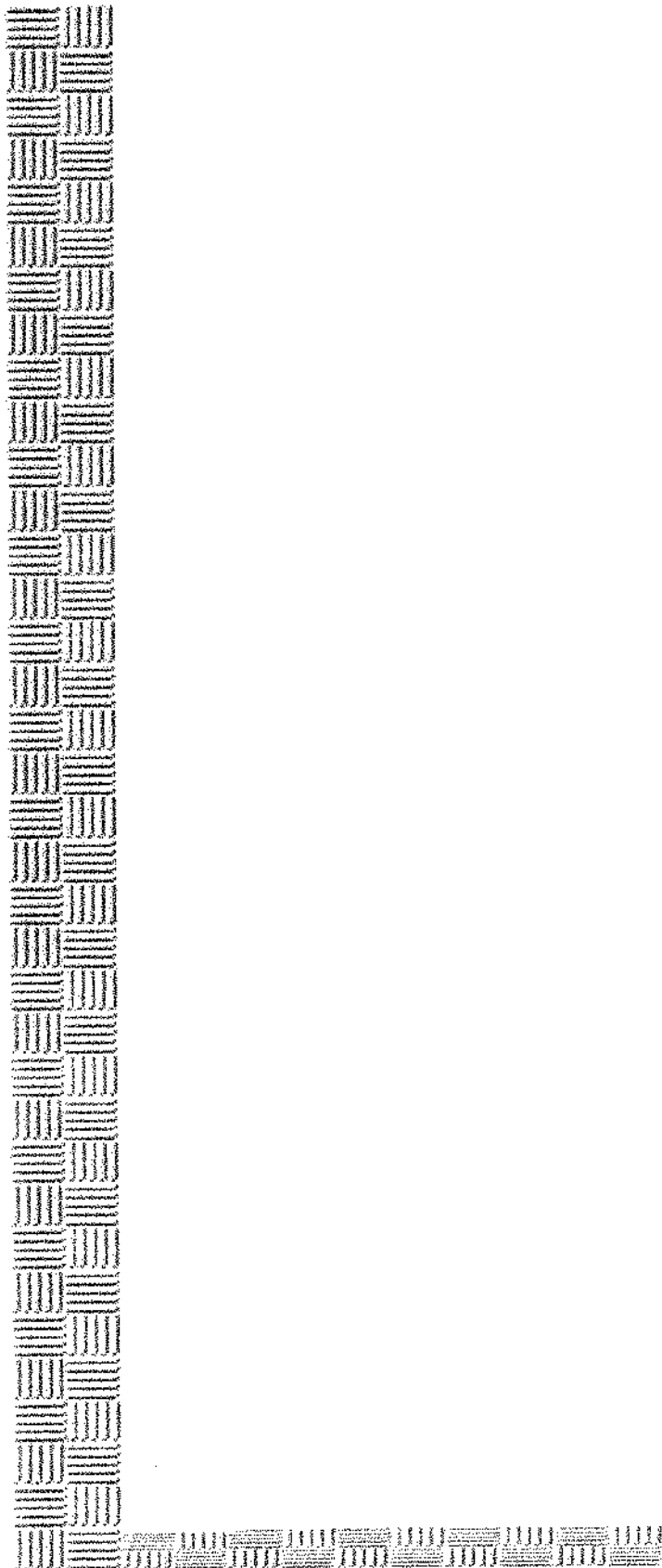
Em nosso estudo, apesar de observarmos ser maior a proporção de indivíduos que não mantêm títulos protetores de anti-HBs, após cinco anos do esquema básico, com aplicação intradérmica, comparados com a aplicação intramuscular demonstramos que todos eles, do grupo ID, ao receberem uma dose de reforço da vacina, exibiram títulos protetores de anti-HBs. Não observamos diferenças nas respostas à dose de reforço entre os grupos IM e ID, não havendo relação entre os títulos de anti-HBs, antes e após o reforço, e a via de aplicação da vacina.

Está bem documentado que, após vacinação contra o VHB, a exposição repetida ao HBsAg (em forma de vacina ou VHB) causa rápido aumento dos títulos de anti-HBs dentro de quatro dias (JILG et al., 1988 b). Acreditamos, pelos resultados que

obtivemos, da mesma forma como outros autores, que a infecção pelo VHB pode ser prevenida na ausência de níveis protetores de anticorpos (COURSAGET et al., 1986 a; LAI et al., 1993). Isto se explica principalmente porque o sistema imune celular, responsável pela proteção contra VHB, ativa-se em contato com o HBsAg ou VHB, mesmo antes dos títulos de anti-HBs começarem a aumentar. Assim, em alguns indivíduos, considerados como não-respondedores à vacina contra a hepatite B, outras formas de avaliação da resposta imunológica devem ser efetuadas antes de rotulá-los como susceptíveis à infecção pelo VHB. A magnitude da resposta imune à dose de reforço faz supor que, assim como apontam vários trabalhos na literatura, ela não seja necessária.

A análise global dos nossos resultados permite observar que a nossa população de funcionários apresenta marcadores sorológicos de infecção pregressa pelo VHB, semelhantes aos observados na população geral. Ao extratificarmos por categorias profissionais e analisarmos de acordo com as áreas de atuação, tempo e forma de exposição, observamos a emergência de uma subpopulação de alto risco. Entendemos que todos os esforços para prevenir a infecção pelo VHB devem ser dirigidos a estas subpopulações, pois, sem dúvida, os indivíduos se contaminam estritamente pela prática profissional intra-hospitalar.

À atuação das comissões de controle de infecção hospitalar, definindo padrões, normas e condutas, deve ser acrescida a vacinação contra o VHB de todos os profissionais com exposição ocupacional a sangue. Os nossos dados apontam que a vacinação contra o VHB, com aplicação intradérmica, deva ser considerada em determinados grupamentos específicos, visto ser muito mais econômica e dotada de bom potencial imunogênico, em indivíduos com idade inferior a trinta anos. Desta forma, sugerimos que a vacinação ID, com esquema de quatro doses e posterior avaliação da soroconversão, seja realizada em todos os alunos de Medicina, Odontologia e Enfermagem, assim que ingressarem na graduação.

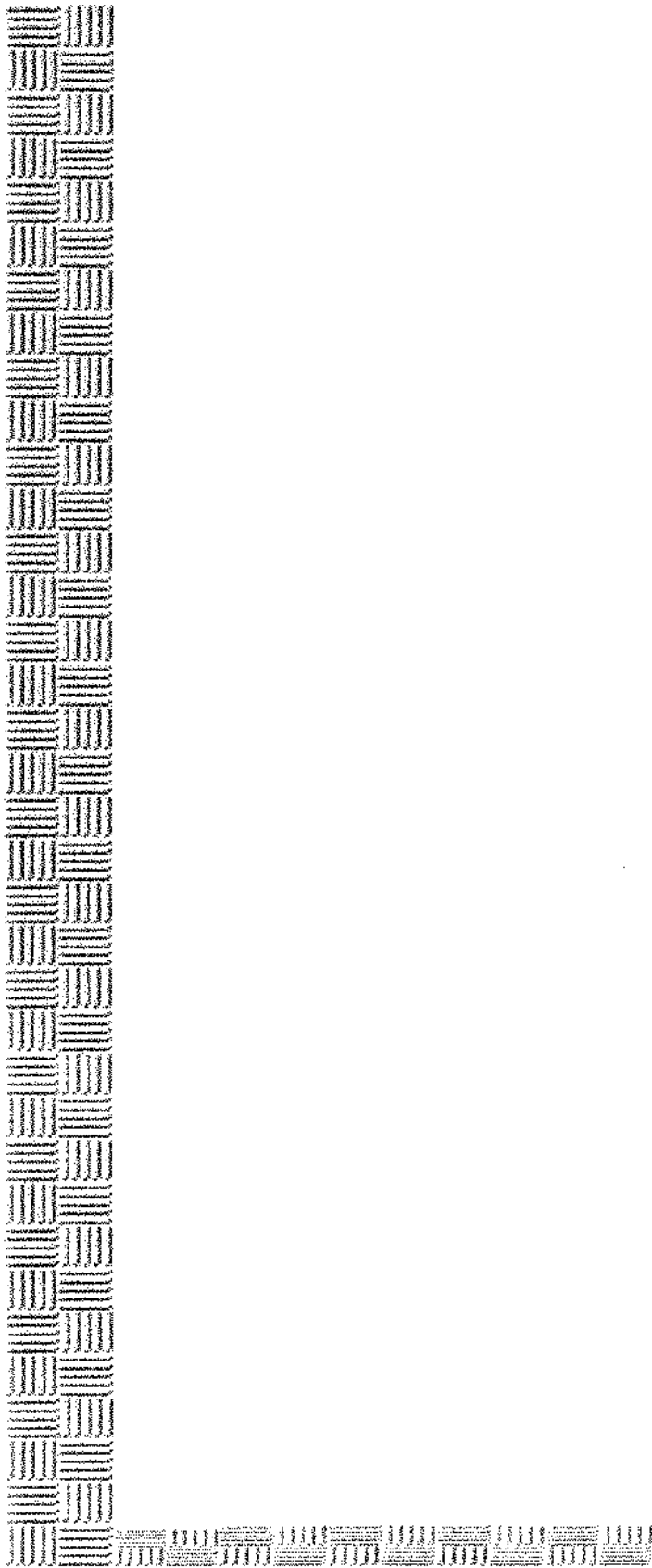


6. Conclusões

O presente estudo permitiu-nos as seguintes conclusões:

1. A prevalência de marcadores sorológicos indicativos de infecção pregressa pelo VHB, entre os profissionais da área da saúde, de nossa instituição é semelhante à prevalência entre doadores de sangue de nossa região.
2. Ao estratificarmos por categorias profissionais ou área de atuação, encontramos altas prevalências de infecção pelo VHB, configurando situações de maior risco profissional, entre cirurgiões (16,2%), ortopedistas (16,7%) e enfermagem da hemodiálise (14,3%).
3. Obtivemos altas taxas de adesão entre os funcionários selecionados para receberem a vacinação contra a hepatite B, provavelmente pelo trabalho educativo previamente realizado e pela presença constante dos responsáveis pelo programa durante o ato vacinal.
4. Menores taxas de adesão foram observados nos funcionários alocados para receberem a vacina via intradérmica.
5. A eficácia da vacina contra o VHB, independente da via de administração, foi menor que a observada por outros autores. A faixa etária mais alta entre os vacinados via IM se correlacionou com menor eficácia. No grupo ID, não observamos esta associação.
6. Após cinco anos do esquema vacinal primário, não documentamos qualquer caso de infecção pelo VHB nos indivíduos vacinados, independente da resposta imunológica à vacinação.
7. As reações vacinais foram pouco frequentes e bem toleradas sendo as reações no local de aplicação mais relatadas no grupo ID, enquanto as sistêmicas foram mais citadas no grupo IM.

8. Houve um caso de reação anafilática após a aplicação via intradérmica da segunda dose da vacina.
9. Após cinco anos da administração do esquema primário, a manutenção de anticorpos protetores contra o VHB foi maior no grupo IM.
10. A administração de uma dose de reforço, após cinco anos do esquema primário, nos indivíduos com títulos não-protetores de anti-HBs, que haviam soroconvertido para o anti-HBs, provocou a ascensão dos títulos para níveis protetores.
11. A aplicação IM é mais segura e eficaz. Entretanto, a economia conseguida com a vacinação ID, aliada ao fato de que algumas subpopulações apresentam resposta vacinal adequada com esta via de aplicação, permitem-nos sugerir que ela seja escolhida em determinadas situações, como para a prevenção da hepatite B em alunos de graduação da área de saúde.
12. Independentemente da via escolhida para administração da vacina, sempre se deve proceder, nos grupos com maior risco de exposição ao VHB, à avaliação da eficácia vacinal pela titulação do anti-HBs, após completar-se o esquema básico de vacinação.



7. Summary

Health care workers (HCW) present HBV risk of infection three to five times higher than the population in general. However, high vaccine cost is an obstacle to assure full vaccinal coverage. Several studies have been made in order to try to make the vaccinal scheme more economical but effective. Intradermic HBV vaccine reduces seven to ten times the cost of vaccination and in certain population groups its effectiveness is similar to intramuscular application.

In order to find alternate and more economic schemes for vaccination against HBV in HCW, we have selected a group of health care workers at Unicamp to receive the HBV vaccine. These workers have been divided into two groups, according to the application route: intradermic (ID) or intramuscular (IM). All the workers who received ID application and part of those who received the vaccine via IM were followed up for evaluation of the immunologic response to the vaccine through both quantitative and qualitative anti-HBs investigation.

The proposed vaccination scheme was of three doses, at 0, 1 and 6 months intervals. The vaccine used was the Belgium recombinant vaccine (Engerix B, SmithKline), with 20 µg (1 ml) dose for IM application and 0.2 µg (0.1 ml) dose for ID application (ventral side of the left forearm). All the workers receiving the first vaccine dose were submitted to a blood test to determine the prevalence of anti-HBc as a marker of the previous HBV infection. New blood samples were collected at the time the 2nd and 3rd doses were applied and 6 months after the last one for anti-HBs survey.

The workers who completed the program and who were still with the university, were called after 5 years for a new title of anti-HBs and survey on anti-HBc. At that time, the subjects who had anti-HBs titles < 10 mUI/ml after having shown seroconversion with the first scheme were administered a booster dose of the vaccine (20 µg), via IM. After two to four weeks a new anti-HBs title was made.

Of the 1,117 subjects receiving the first dose, 463 (41.5%) received the vaccine via ID and from the remaining 654 (58.5%) receiving the vaccine via IM, 228 were further divided into a seroconversion follow-up subgroup.

The prevalence of the Anti-HBs among the 1,117 HCW was of 10.3%. Certain professional categories or specialties have shown higher prevalences, such as laboratorians (14.4%), surgeons (16.2%) and orthopedists (16.7%). There were no anti-HBc reagent cases among anesthetists, anatomopathologists and radiologists. We have also noted higher prevalence of anti-HBc on subjects over 35 years old and on those who have been working in the health care area for more than 10 years.

Among the 115 anti-HBc reagent HCW, 2 have shown to be HBsAg reagent and the remaining were positive for anti-HBs, indicating a prevalence of HBV of 0.2%.

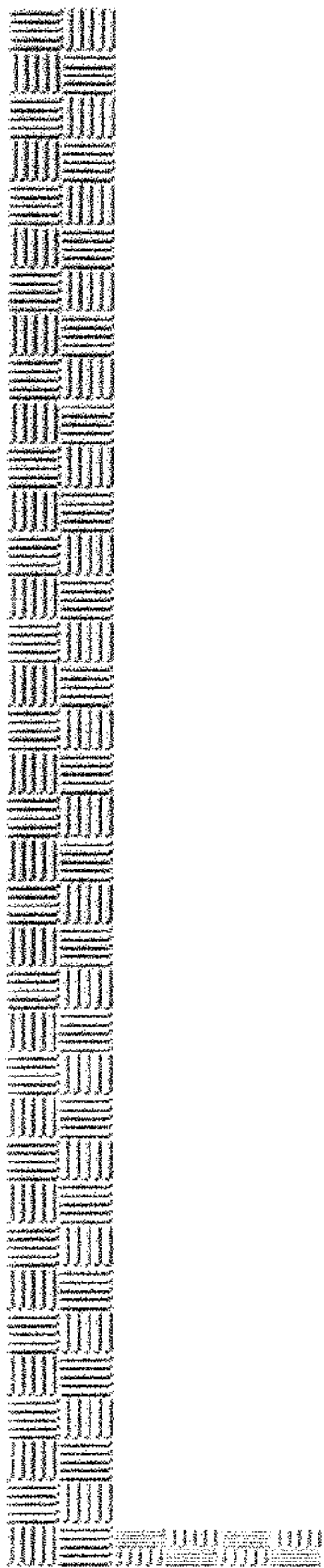
Attendance between the first and the second doses was of 81.8% and between the second and third 79.4%. In the intradermic group, however, absenteeism was of 29.3%.

VBH vaccination was safe and well tolerated, with no adverse reactions in 77.4% of the subjects. Reactions were more frequent in the ID group than in the IM group (31.4%, 15.7%; $p=0.000$). In the ID group, local reactions prevailed (hyperemia, pruritus and edema) and in the IM group, systemic reactions (drowsiness, myalgia, nausea). There was one case of anaphylactic reaction after intradermic application of the second dose of the vaccine.

After three doses of the vaccine, the seroconversion for anti-HBs was of 92.2% in the IM group and 59.9% in the ID group. In the IM group, we have achieved anti-HBs < 10 mUI/ml titles in 24.5%, titles between 10 and 100 mUI/ml in 13.7% and titles above 100 mUI/ml in 61.8%. In the ID group, these titles were found in 46.4%; 34.3% and 19.3%, respectively. Age below 30 years and being female were the factors associated with an adequate vaccinal response.

Five years after the vaccinal scheme, we found titles of anti-HBs ≥ 10 mUI/ml in 73.7% and 43.2% of subjects from groups IM and ID, respectively.

After administering a booster dose in 36 subjects with anti-HBs < 10 mUI/ml, 88.9% have shown titles of anti-HBs protectors; 83.3% have shown titles above 150 mUI/ml.



8. Referências bibliográficas

- AACH, R.D.- Viral hepatitis. In: FEIGIN, R.D. & CHERRY, J.D, eds. - *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1981. v.1, pg.513-532.
- ALMEIDA, J.D.; RUBENSTEIN, D.; STOTT, E.J. - New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. *Lancet* 2:1225-27, 1971.
- ALPER, C.A.; KRUSKALL, M.S.; MARCUS-BAGLEY, D.M.; CRAVEN, D.E.; KATZ, A.J.; BRINK, S.J.; DIENSTAG, J.L. AWDEH, Z.; YUNIS, E.J. - Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 321:708-12, 1989.
- ALTER, M.J.; HADLER, S.C.; MARGOLIS, H.S.; ALEXANDER, W.J.; HU, P.Y.; JUDSON, F.N.; MARES, A.; MILLER, J.K.; MOYER, L.A. - The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. *JAMA* 263(9):1218-22, 1990.
- ALTER, M.J. - Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut* (Suppl):S17-S19, 1993
- AMBROSCH, F.; KREMSNER, P.; WIEDERMANN, G.; NIGGEMEYER, W.F.; KUNZ, C.; ANDRÉ, F.E.; SAFARY, A. - Boosting properties of recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Lancet* I:1101, 1986.
- ANDRÉ, F.E. - Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 8(Suppl):S74-S78, 1990.
- ARAÚJO, V.R.C.; LEBARBENCHON, R.; SANTOS, C. - Prevalência de marcadores e profilaxia da hepatite B no Hospital Governador Celso Ramos. *Arquivos Catarinenses de Medicina* 18(4):217-24, 1989.

- ARGENTON, T.B.; MAHONEY, F.J.; POLISH, L.B.; SHAPIRO, C.N. - Impact of the bloodborne pathogens standard on vaccination of healthcare workers with hepatitis B vaccine. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 16(5):287-91, 1995.
- BALDY, J.L.S. - Hepatite B em 250 dentistas do norte do Paraná: prevalência da infecção, medidas preventivas adotadas e resposta imune, de 135 suscetíveis, à vacina recombinante belga administrada em esquema de três pequenas doses (2mcg) por via intradérmica. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, 1995
- BEASLEY, R.P.; HWANG, L.Y.; LEE, G.C.Y.; ROAN, C.H.; LAN, C.C.; HUANG, F.Y.; CHEN, C.L. - Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet II*:109-1102, 1983.
- BERRY, A.J. & GREENE, E.S. - The risk of needlestick injuries and needlestick-transmitted diseases in the practice of anesthesiology. *Anesthesiology* 77(5):1007-21, 1992.
- BLOOM, B.S.; HILLMAN, A.L.; FENDRICK, A.M.; SCHWARTZ, J.S. - A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 118(4):298-306, 1993.
- BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VISNICH, S. - A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 191:541-46, 1965.
- BLUMBERG, B.S.; SUTNICK, A.I.; LONDON, W.T. - Australia antigen and hepatitis. *JAMA* 207:1895-96, 1969.

- BRUGUERA, M.; RODICIO, J.L.; ALCAZAR, J.M.; OLIVER, A.; DEL RIO, G.; ESTEBAN-MUR, R. - Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine* 8(Suppl):S47-S49, 1990.
- BRYAN, J.P.; SJOGREN, M.; IQBAL, M.; KHATTAK, A.R.; NABI, S.; AHMED, A.; COX, B.; MORTON, A.; SHUCK, J.; MACARTHY, P.; PERINE, P.; MALIK, I.; LEGTERS, L.J. - Comparative trial of low-dose, intradermal, recombinant- and plasma-derived hepatitis B vaccine. *JID* 162:789-93, 1990.
- BRYAN, J.P.; SJOGREN, M.H.; PERINE, P.L.; LEGTERS, L.J. - Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis* 14:697-707, 1992.
- CARMELI, Y. & OREN, R. - Hepatitis B vaccine side-effect. *Lancet* 341:250-51, 1993.
- CARRILHO, F.J.; BALDY, J.L.S.; TAKATA, P.K.; ADUM, S.; ZEITEINER, J.M.R. - Prevalence and study of asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen in blood donors in Londrina, South of Brazil. *G.E.D.* 3:13-20, 1984.
- CARRILHO, F.J.; SILVA, L.C. - Epidemiologia. In: SILVA, L.C. - Hepatites agudas e crônicas. São Paulo, Sarvier, 1986, pg. 47-69
- CARRILHO, F.J.; QUEIROZ, M.L.; SILVA, L.C.; FONSECA, L.E.P.; GRANATO, C.; OBA, I.; OBARA, L. - Active immunization against hepatitis B virus (HVB) with low-doses of plasma-derived vaccine by intradermal route. *Rev Ins Med trop São Paulo* 31(2):91-93, 1989.

CARRILHO, F.J.; QUEIROZ, M.L.; FONSECA, L.E.P.; OBARA, L.; SILVA, L.C. -

Active immunization against hepatitis B virus (HBV) with low-doses of plasma derived vaccine by intradermal route. Anti-HBs response after three years of follow-up. *Rev Inst Med trop São Paulo* 33(2):167, 1991 [Correspondence]

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Inactivated hepatitis B vaccine. *MMWR* 31:24, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 36:353-60, 1987.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Changing patterns of groups at high risk for hepatitis B in the United States. *MMWR* 37:429-32, 1988.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 38(S-6):1-36, 1989.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC) - Protection against viral hepatitis: recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 39 (RR-2):1-27, 1990.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 40:1-25, 1991.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Update: Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission - United States. *MMWR* 44:574-75, 1995 a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) - Clarification of hepatitis B vaccine dose for infants. *MMWR* 44(9):174-75, 1995 b.

CHIARAMONTE, M.; NGATCHU, T.; MAJORI, S.; BALDO, V.; MOSCHEN, M.E.; RENZULLI, G.; TRIVELLO, R. - Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in non-responders to primary immunization. *Scand J Gastroenterol* 30:601-03, 1995.

CHOUDHURY, S.A. & PETERS, V.B. - Responses to hepatitis B vaccine boosters in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 14(1):65-7, 1995.

COCKCROFT, A. - Hepatitis B virus and employment in the NHS. *Br J Hosp Med* 53(10):484-85, 1995. [Editorial]

COELHO, H.S.M.; ARTEMENKO, S.R.T.; MARTINS, C.N.; CARVALHO, D.M.; VALENTE, J.; RODRIGUES, E.C. et al. - Prevalencia da infecção pelo vírus B na comunidade hospitalar. *Rev Soc Bras Med Trop*. 23:71-6, 1990.

COTTONE, J.A. - Recent developments in hepatitis: new virus, vaccine, and dosage recommendations. *JADA* 120:501-08, 1990.

COURSAGET, P.; CHOTARD, J.; VINCELOT, P.; DIOP-MAR, I.; YVONNET, B.; SARR, M.; N'DOYE, R.; CHIRON, J.P. - Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 15:1143-44, 1986 a.

COURSAGET, P.; YVONNET, B.; SARR, M.; VINCELOT, P.; TORTEY, E.; MBOUP, S.; CHIRON, J.P.; DIOP-MAR, I. - Clinical trial of hepatitis B vaccine in a simplified immunization programme. *World health Organization* 64(6):867-71, 1986 b.

- COURSAGET, P.; YVONNET, B.; GILKS, W.R.; WANG, C.C.; DAY, N.E.; CHIRON, J.P.; DIOP-MAR, I. - Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 337(18):1180-83, 1991.
- DANE, D.S.; CAMERON, C.H.; BRIGGS, M. - Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. *Lancet* 1:695-98, 1970.
- DENES, R.E.; SMITH, J.L.; MAYNARD, J.E. - Hepatitis B infection in physicians: results of a nation wide seroepidemiologic survey. *JAMA* 239:210-12, 1978.
- DENIS, F.; MOUNIER, M.; HESSEL, L. - Hepatitis B vaccination in the elderly. *J Infect Dis* 149:1019, 1984.
- DI GIUSTO, C.A. & BERNHARD, J.D. - Erythema nodosum provoked by hepatitis B vaccine. *Lancet* ii:1042, 1986.
- DIENSTAG, J.L.; ALAAMA, A.; MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H. - Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis. *Ann Intern Med* 87:1-6, 1977.
- DIENSTAG, J.L. - Prevention of hepatitis B. In: AASLD Postgraduate Course - Viral Hepatitis A to F: An update, 162-73. Chicago, 1994.
- DOBSON, S.; SCHEIFELE, D.; BELL, A. - Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 274(15):1209-13, 1995.
- EDDLESTON, A. - Moddern vaccines Hepatitis. *Lancet* 335:1142-45, 1990.

- FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R.H. - Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182:1026-28, 1973.
- FELDSHON, D.S. & SAMPLINER, R.E. - Reaction to hepatitis B vaccine. *Ann Intern Med* 100:156-57, 1984.
- FERRARI, C.; PENNA, A.; BERTOLETTI, A.; CAVALLI, A.; VALLI, A. SCHIANCHI, C.; FIACCADORI, F. - The preS1 antigen of hepatitis B virus is highly immunogenic at the T cell level in man. *J Clin Invest* 84:1314-19, 1989.
- FERRAZ, M.L.G.; SILVA, A.E.B.; CRUZ, C.N.; KEMP, V.L.; GRANATO, C.; GUIMARÃES, R.X. - Infecção pelo vírus B da hepatite - um risco para o profissional da área de Patologia Clínica. *Rev Bras Pat Clin* 27(1):2-5, 1991.
- FERRAZ, M.L.G.; SILVA, A.E.B.; KEMP, V.L.; CRUZ, C.N.; GUIMARÃES, R.X. - Avaliação da resposta imunológica à vacina contra hepatite B em profissionais da área de saúde. *Rev Ass Med Brasil* 38(1):5-8, 1992.
- FERRAZ, M.L.G.; OLIVEIRA, P.M.; FIGUEIREDO, V.M.; KEMP, V.L.; CASTELO FILHO, A.; SILVA, A.E.B. - Otimização do emprego de recursos econômicos para vacinação contra hepatite B em profissionais da área de saúde. *Rev Soc Bras Med Trop* 28(4):393-403, 1995.
- FINCH, R.G. - Time for action on hepatitis B immunisation. *BMJ* 294(24):197:98, 1987.
- FOCÁCCIA, R. - Etio-epidemiologia das hepatites virais A e B. Contribuição ao estudo da prevalência e risco de contágio em funcionários hospitalares. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brasil, 1982. [Tese de Mestrado]

- FORTUIN, M.; CHOTARD, J.; JACK, A.D.; MAINE, N.P.; MENDY, M.; HALL, A.J.; INSKIP, H.M.; GEORGE, M.O.; WHITTLE, H.C. - Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet* 341:1129-31, 1993.
- FOX, J.D.; MANSO, C.; PENNA, H.C.; PARÁ, M. - Observation on the occurrence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *Amer J Hyg* 36:68-116, 1942.
- FRANCIS, D.P.; HADLER, S.C.; THOMPSON, S.E. - The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centers for Disease Control multicenter efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 97:362-66, 1982.
- FRANCIS, D.P.- The public's health unprotected. Reversing a decade of underutilization of hepatitis B vaccine. *JAMA* 274(15):1242-43, 1995. [Editorial]
- FRIED M.; CONEN, D.; CONZELMANN, M.; STEINEMANN, E. - Uveitis after hepatitis B vaccination. *Lancet* ii:631-2, 1987.
- FUJISAWA, Y.; KURODA, S.; VANEERD, P.M.C.A.; SCHELLEKENS, H.; KAKINUMA, A. - Protective efficacy of a novel hepatitis B vaccine consisting of M (pre-S2+S) protein particles (a third generation vaccine). *Vaccine* 8:192-98, 1990.
- GARDNER, P. & SCHAFFNER, W. - Immunization of adults. *N Engl J Med* 328(17):1252-58, 1993.
- GESEMAN, M. & SCHEIERMANN, N. - Timing of booster doses of hepatitis B vaccine. *Lancet* 25:1274, 1989. [Letter]

- GIBAS, A.; BLEWETT, D.R.; SCHOENFELD, D.A.; DIENSTAG, J.L. - Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. *Am J Epidemiol* 136(5):603-10, 1992.
- GILES, J.P.; McCOLLUM, R.W.; BERNDTSON, I.W.; KRUGMAN, S. - Relation of Australia / SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N Engl J Med* 281:119-21, 1969.
- GILKS, W.R.; HALL, A.J.; DAY, N.E. - Timing of booster doses of hepatitis B vaccine. *Lancet* 25:1273-74, 1989. [Letter]
- GOCKE, D.J.; GREENBERG, H.B.; KAVEY, N.B. - Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. *JAMA* 212:877-879, 1970.
- GOETZ, A. & YU, V.L. - Hepatitis B and hepatitis B vaccine requirements in schools of nursing in the United States: a national survey. *Am J Infect Control* 18:240-9, 1990.
- GOH, K.T.; OON, C.J.; HENG, B.H.; LIM, G.K. - Long-term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-based hepatitis B vaccine in young adults. *Bulletin of the World Health Organization* 73(4):523-27, 1995.
- GOILAV, C.; PRINSEN, H.; PIOT, P. - Protective efficacy of a recombinant DNA vaccine against hepatitis B in male homosexuals: results at 36 months. *Vaccine* 8(Suppl):S50-S52, 1990.
- GOLDWATER, R.N. - Hypersensitivity to intradermal hepatitis B vaccine. *Lancet* 2:1156, 1984.
- GOOLSBY, P.L. - Erythema nodosum after recombinant hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 321:1198-9, 1989.

- GONÇALES JR, F.L. - Estudo clínico epidemiológico das hepatites pós-transfusionais. Papel dos principais marcadores sorológicos envolvidos na transmissão. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo. [Tese de Doutorado], 1991.
- GONZÁLEZ, M.L.; USANDIZAGA, M.; ALOMAR, P.; SALVÁ, F.; MARTÍN, F.; ERROZ, M.J.; LARDINOIS, R. - Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 8:402-04, 1990.
- GREENBERG, D.P. - Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatric Infect Dis J* 12(5):439-45, 1993.
- HADLER, S.C.; DOTO, I.L.; MAYNARD, J.E. - Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers. *Infect Control* 6:24-31, 1985.
- HADLER, S.C.; FRANCIS, D.P.; MAYNARD, J.E.; THOMPSON, S.E.; JUDSON, F.N. - Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 315:209-14, 1986.
- HADLER, S.C. - Hepatitis B prevention and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *An Intern Med* 109:92-4, 1988.
- HALL, A.J. - Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what ? *BMJ* 307:276-77, 1993.
- HALSEY, N.A. - Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatric Infect Dis J* 12(5):446-49, 1993.

- HALSEY, N.A.; GRENBORG, D.P.; SHAPIRO, C.N.; KOFF, R.S. - Hepatitis B today: new guidelines for the pediatrician - discussion. *Pediatr Infect Dis J* 12(5):450-53, 1993.
- HANSEN, E.D.; SIEBKE, J.C.; FROLAND, S.S.; DEGRÉ, M. - Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccine from two different producers. *Epidemiol Infect* 104:143-49, 1990.
- HARPAZ, R.; SEIDLEIN, L.V.; AVERHOFF, F.M.; TORMEY, M.P.; SINHA, S.D.; KOTSOPOULOU, K.; LAMBERT, S.B.; ROBERTSON, B.H.; CHERRY, J.D.; SHAPIRO, C.N. - Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 334(9):549-54, 1996.
- HEIJTINK, R.A.; BREUKERS, A.A.F.M.; DENHARTIGH, G. et al. Low dose intradermal vaccination against hepatitis B in mentally retarded patients. *Vaccine* 6:59-61, 1988.
- HEIJTINK, R.A.; KNOL, R.M.; SCHALM, S.W. - Low-dose (2µg) hepatitis B vaccination in medical students: comparable immunogenicity for intramuscular and intradermal routes. *J Med Virol* 27:151-4, 1989.
- HERBET, M.; BUTLER, A.V.J.; ROOME, A.P.C.H.; CAUL, E.O. - Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university students. *Vaccine* 7:395-6, 1989.
- HICKS, C.G. & HARGISS, C.O. - Prevalence survey for hepatitis B in high-risk innercity hospital employees. *Am J Infect Control* 13:1-6, 1985.

HOLLINGER, E.B.; TROISI, C.L.; PAPE, P.E. - Anti-HBs response to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 153:156-9, 1986.

HOLLINGER, E.B. - Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med Suppl* 3A:365-405, 1989.

HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; NI, L.Y.; BARKER, L.F. - Antibody to hepatitis B virus core in man. *Lancet* 2:869-73, 1973.

HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; NI, L.Y.; BARKER, L.F. - Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. *N Engl J Med* 299:1336-40, 1974.

HOROWITZ, M.M.; ERSHLER, W.B.; MCKINNEY, W.P.; BATTIOLA, R.J. - Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 108:185-9, 1988.

IMMUNIZATION against hepatitis B. *Lancet* 1:875-76, 1988.

INTRADERMAL vaccination. *Lancet* ;1464, 1983.

JAISWAL, S.B. & CHITNIS, D.S. - Antibody response to hepatitis B vaccine among haemodialysis patients. *Lancet* 346(18):1363, 1995. [Letter]

JAUNDICE following yellow fever vaccination. *JAMA* 119:1110, 1942. [Editorial].

JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. ZACHOVAL, R. - Hepatitis B vaccination: how long does protection last ? *Lancet* 2:458-84, 1984. [Letter]

- JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. - Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 6:201-07, 1988 a.
- JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. - Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 24:377-84, 1988 b.
- JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. - Vaccination against hepatitis B comparison of three different vaccination scheudules. *J Infect Dis* 160:766-9, 1989.
- JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. - Decline of anti-HBs after hepatitis B vaccination and timing of revaccination. *Lancet* 335:173-74, 1990. [Letter]
- KANE, M.A. - Progress on the control of heptitis B infection through immunisation. *Gut* (Suppl):S10-S12, 1993.
- KING, J.W.; TAYLOR, E.M.; CROW, S.D.; WHITE, M.C.; TODD, J.R.; POE, M.B.; CONRAD, S.A.; GELDER, F.B. - Comparison of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly. *Rev Infect Dis* 12:1035-43, 1990.
- KINNERSLEY, P. - Attitudes of general practitioners towards their vaccination agaist hepatitis B. *BMJ* 300:238, 1990.
- KOFF, R.S.; HALSEY, N.A.; GREENBERG, D.P.; SHAPIRO, C.N. - Hepatitis B today: new guidelines for the pediatrician - discussion. *Pediatr Infect Dis J* 12:450-53, 1993.
- KRUGMAN, S.; GILES, J.P.; HAMMOND, J. - Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 200:365-73, 1967.

KRUGMAN, S.; HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; KAPLAN, P.M.; GERIN, J.L. - Viral hepatitis, type B DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 290:1331-35, 1974.

KRUGMAN, S. & GOCKE, D.J. - Viral Hepatitis - v.15 2n Major Problems in Internal Medice, W.B. Saunders Com. Philadelphia, 1978.

KRUGMAN, S. & STEVENS, C.E. - Hepatitis B Vaccine. *In*: PLOTKIN, S.A.; MORTINER JR, E.A. - Vaccines, 2a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, cap. 14, pg. 419-37.

KURTZ, J.B.; ALDER, M.J.; MAYON-WHITE, R.T.; JUEL-JENSEN, B.E.; RODGERS, T.M.; BABIC, G.M. - Plasma-derived versus recombinant hepatitis B vaccines. *Lancet* 1:451, 1989. [Letter]

KUVIN, J.T. - The prevention of hepatitis B in medical students. *JAMA* 264(9):1104-05, 1990.

LAI, C.L.; WONG, B.C.Y.; YEOH, E.K.; LIM, W.L.; CHANG, W.K.; LIN, H.J. - Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs Plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology* 18(4), 763-67, 1993.

LANCASTER, D. ELAM, S.; KAISE, A.B. - Immunogenicity of the intradermal route of hepatitis B vaccination with the use of recombinat hepatitis B vaccine. *Am J Infect Control* 17:126-9, 1989.

LANPHEAR, B.P. - Hepatitis B immunoprophylaxis: developing a cost-effective program in the hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11(1):47-50, 1990.

- LAVINE, J.E.; BULL, F.G.; MILLWARD-SADLER, G.H.; ARTHUR, M.J.P. - Acute viral hepatitis. *In*: MILLWARD-SADLER, G.H.; WRIGHT, R.; ARTHUR, M.J.P. - Wright's Liver and Biliary Diseases; Pathophysiology, Diagnosis and Management. 3^a ed. London: W.B. Saunders, v.1, cap. 30, pg. 680-785, 1992.
- LE BOUVIER, G.L. - The heterogeneity of Australia antigen. *J Infect Dis* 123:671-75, 1971.
- LEAR, J.T. & ENGLISH, J.S.C. - Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 345:1249, 1995. [Letter]
- LEE, C.Y.; HWANG, L.Y.; BEASLEY, R.P. - Low-dose hepatitis B vaccine. *Lancet* 7:860-61, 1989. [Letter]
- LEE, P.I.; LEE, C.Y.; HUANG, L.M.; CHANG, M.H. - Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatric* 126(5):716-21, 1995.
- LEONARDI, S.; BARONE, P.; MUSUMECI, S. - Intradermal hepatitis B vaccination: five-year follow-up. *Pediatric Infect Dis J* 14(8):716-7, 1995.
- LEVITZ, R.E.; COOPER, B.W.; REGAN, H.C. - Immunization with high-dose intradermal recombinant hepatitis B vaccine in healthcare workers who failed to respond to intramuscular vaccination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16(2):88-91, 1995.
- LEWY, R. - Immunization among hospital personnel. *J Occup Med* 29:433-36, 1987.
- LOK, A.S.F.; LAI, C.L.; WU, P.C.; WONG, V.C.W.; YECH, E.K.; LIN, H.J. - Hepatitis B virus infection in Chinese families on Hong Kong. *Am J Epidemiol* 126:492, 1987.

LUNN, J.A. - Hepatitis B vaccination. Non-responders must be detected and given booster injections. *BMJ* 307(18):732, 1993. [Letter]

MAGNIUS, L.O. & ESPMARK, J.A. - New specificities in Australia antigen-positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J Immunol* 109:1017-21, 1972.

MARCHOU, B.; EXCLER, J.L.; BOURDERIOUX, C.; SALAUN, J.; PICOT, N.; YVONNET, B.; CERISIER, J.E.; SALOMON, H.; AUVERGNAT, J.C. - A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *JID* 172:258-60, 1995.

MARGOLIS, H. & PRESSON, A.C. - Host factors related to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adults. *JAMA* 270(24):2971-72, 1993. [Editorial]

MARGOLIS, H.S.; COLEMAN, P.J.; BROWN, R.E.; MAST, E.E.; SHEINGOLD, S.H.; AREVALO, J.A. - Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 274(15):1201-08, 1995.

MAUPAS, P.; GOUDEAU, A.; COURSAGET, P. - Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1:1367-70, 1976.

MAZZUR, S.; NATH, N. FANG, C. BASTIAANS, M.J.; MOLINARIS, J.L.; BALCASER, M.; BEKER, S.G.; BRUNINGS, E.A.; CAMERON, A.R.E. - Distribución de marcadores de virus da hepatitis B (VHB) en la sangre de donantes de 13 países del hemisfério occidental: actas del taller latinoamericano de la Cruz Roja sobre hepatitis B. *Bol. Of Sanit. Panam.* 89:239-48, 1980.

McINTYRE, P.G. - Hepatitis B vaccination follow-up. *Lancet* 345(17): 1575-76, 1995. [Letter]

- McKEE, C.M.; DUKE, P.; MCEVOY, M.B.; KELSEY, M.C. - Effectiveness of intradermal hepatitis B immunization of hospital staff. *International Journal of DST and AIDS* 1:32-4, 1990.
- McKINNEY, W.P.; RUSSLER, S.K.; HOROWITZ, M.M.; BATTIOLA, R.J.; LEE, M.B.F. - Duration of response to intramuscular versus low dose intradermal hepatitis B booster immunization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12(4):226-30, 1991.
- McMASTER III, K.R.; ROPER, J.K.; CARTER, J.B. - Intradermal hepatitis B vaccination in a 300-bed primary care hospital: experience with a recombinant vaccine in a four-dose schedule. *AJIC* 21(6):283-88, 1993.
- MILLER, K.D.; MULLIGAN, M.M.; GIBBS, R.D.; NUTMAN, T.B.; FRANCIS, D.P. - Intradermal hepatitis B virus vaccine: immunogenicity and side-effects in adults. *Lancet* 24:1454-56, 1983.
- MILNE, A. & WALDON, J. - Recombinant DNA hepatitis B vaccination in teenagers: effect of a booster at 5½ years. *JID* 166:942, 1992. [Letter]
- MINCIS, M.; GUIMARÃES, R.X.; FARINAZZO NETO, J.; NOVO, N.F.; CHECHTER, L. - Marcadores sorológicos do vírus B da hepatite em alcóolatras e indivíduos normais. *Rev Paul Med* 102:205-13, 1984.
- MORRIS, C.A.; OLIVER, P.R.; REYNOLDS, F.; SELKON, J.B. - Intradermal hepatitis B immunization with yeast-derived vaccine: serological response by sex and age. *Epidem Inf* 103:387-94, 1989.
- MOSLEY, J.; EDWARDS, V.; CASEY, G.; REDEKER, A.; WHITE, E. - Hepatitis B virus infection in dentists. *N Engl J Med* 293:729-34, 1975.

- MOYES, C.D.; MILNE, A.; DIMITRAKAKIS, M.; GOLDWATER, P.N.; PEARCE, N. - Very-low-dose hepatitis b vaccine in newborn infants: an economic option for control in endemic areas. *Lancet* 3:29-30, 1987.
- MOYES, C.D.; MILNE, A.; WALDON, J. - Very low dose hepatitis B vaccination in the newborn: anamnestic response to booster at four years. *J Med Virol* 30:216-18, 1990.
- MULLEY, A.G.; SILVERSTEIN, M.D.; DIENSTAG, J.L. - Indications for use of hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 307:644-52, 1982.
- NAGAFUCHI, S.; KASHIWAGI, S.; OKADA, K.; ANZAI, K.; NAKAMURA, M.; NISHIMURA, Y.; SASAZUKI, T.; NIHO, Y. - Reversal of nonresponders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in japanese medical personnel. *JAMA* 265(20),2679-83, 1991.
- NAGAFUCHI, S.; TOKIYAMA, K.; KASHIWAGI, S.; YAYASHI, S.; IAMAYAMA, S.; NIHO, Y. - Eosinophilia after intradermal hepatitis B vaccination. *Lancet* 342:998, 1993. [Letter]
- NAVARRO, J.F.; TERUEL, J.L.; MATEOS, M.; ORTUNO, J. - Hepatitis C virus infection disease the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 41:113-16, 1994.
- NIELSEN, J.D.; DIETRICHSON, O.; JUHL, E. - Incidence and meaning of the "e" determinants among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases. *Lancet* 2:913-15, 1974.

- NOMMENSEN, F.E.; GO, S.T.; MACLAREN, D.M. - Half-life of Hbs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. *Lancet* 7:847-49, 1989.
- OKOCHI, K. & MURAKAMI, S. - Observations on Australia antigen in japan. *Vox Sang* 15:374-85, 1968.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - Progresos en el estudio de la hepatitis virica. *Serie de Informes Tecnicos*. Ginebra n° 602:3-69, 1977.
- OSTERHOLM, M.T. & GARAYALDE, S.M. - Clinical viral hepatitis B among Minnesota hospital personnel. *JAMA* 254(22):3207-12, 1985.
- PANLILIO, A.L.; CHAMBERLAND, M.E.; SHAPIRO, C.N.; SRIVASTAVA, P.U.; BELL, D.M. - Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) serosurvey among Hospital-Based Surgeons. In: SHEA Meeting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:419, 1993. (Resumo 31)
- PARISH, D.C.; MUECKE, H.W.; JOINER, T.A.; POPE, W.T.; HADLER, S.C. - Immunogenicity of low-dose intradermal recombinant DNA hepatitis B vaccine. *South Med J* 84:426-30, 1991.
- PEARL, K.K.; ORTIZ, A.A.; PEARL, W. - Efficacy immunization with combination of serum and recombinant hepatitis B vaccines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1(8):476-78, 1993.
- PERILLO, R.P.; STORCH, G.A.; BODICKY, C.J.; CAMPBELL, C.R.; SANDERS, G.E. - Survey of hepatitis B viral markers ata public school and a residential sharing mentally handicapped students. *J Infec Dis* 149:796, 1984.

- PÊTRE, J.; VAN WIJNENDAEL, F.; DE NEYS, B.; CONRATH, K.; OPSTAL, O. V.; HAUSER, P.; RUTGERS, T.; CABEZON, T. - Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells. *Postgrad Med J* 63(Suppl.2):73, 1987.
- POLAKOFF, S. - Acute viral hepatitis B: laboratory reports 1980-84. *Br Med J* 293:37-8, 1986.
- POOVORAWAN, Y.; SANPAVAT, S.; PONGPUNGLERT, W.; CHUMDERMPADETSUK, S.; SENTRAKUL, P.; VANDEPAPELIÈRE, P.; SAFARY, A. - Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatric Infect Dis J* 11(10):816-21, 1992.
- PRINCE, A.M. - Relations of Australia and SH antigens. *Lancet* 2:462-63, 1968.
- PURCELL, R.H.; WALSH, J.H.; HOLLAND, P.V.; MORROW, A.G.; WOODS, S.; CHANOCK, R.M. - Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J Infect Dis* 123:406-13, 1971.
- RAWAL, B.K.; KURTZ, J.B. - Timing of booster doses of hepatitis B vaccine. *Lancet* ii:1274, 1989.
- REDFIELD, R.R.; INNIS, B.L.; SCOTT, R.M.; CANNON, H.G.; BANCROFT, W.H. - Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. *JAMA* 254(22):3203-06, 1985.
- RIBERA, E.F. & DUTKA, A.J. - Polyneuropathy associated with administration of hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 309:614, 1983.
- ROGERSON, S.J. & NYE, F.J. - Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritidis. *BMJ* 301:345, 1990. [Letter]

- RONISH, R.H.; DINIEGA, B.M.; KELLEY, P.W. et al. - Immunogenicity achieved by the intradermal hepatitis B vaccination program for US Army soldiers in Korea. *Vaccine* 9:364-9, 1991.
- ROOME, A.J.; WALSH, S.J.; CARTTER, M.L.; HADLER, J.L. - Hepatitis B vaccine responsiveness in connecticut public safety personnel. *JAMA* 270(24):2931-34, 1993.
- SAWYER, W.A.; MEYER, K.F.; EATON, M.D.; BAUER, J.H.; PUTNAN, P.; SCHWENTKER, F.F. - Jaundice in army personnel in the Western Region of the United States and its relation to vaccination against yellow fever. *Amer J Hyg* 39:337-430, 1944.
- SCAPA, E.; KARPUCH, J.; WARON, M.; ESHCHAR, J. - Attitude of hospital personnel toward hepatitis B vaccination. *Am J Gastroenterol* 84(4):400-02, 1989.
- SCHAFFNER, W.; GARDNER, P.; GROSS, P.A. - Hepatitis B immunization strategies: expanding the target. *Ann Int Med* 118(4):308-9, 1993. [Editorial]
- SCHEIERMANN, N.; GESEMANN, M.; MAURER, C.; JUST, M.; BERGER, R. - Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 8(Suppl):S44-S46, 1990.
- SHELLEKENS, H.; DE REUS, A.; PEETERMANS, J.H.; VAN EERD, P.A.C.M. - The protections of chimpanzees against hepatitis B viral infection using a recombinant yeast-derived hepatitis B surface antigen. *Postgrad Med J* 63(Suppl.2):93, 1987.
- SCULLY, C.; ALMEIDA, O.P.; JORGE, J. - Dental staff in Brazil and immunisation against hepatitis B. *Br Dent J* 168:184, 1990. [Letter]

- SEAWORTH, B.; DRUCKER, J.; STARLING, J.; DRUCKER, R.; STEVENS, C.;
HAMILTON, J. - Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before
dialysis. *J Infect Dis* 157:332-7, 1988.
- SHAPIRO, C.N. - Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 12:433-7, 1993.
- SHERLOCK, S. - Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 8(Suppl):S6-S9, 1990.
- SHORT, L.J. & BELL, D.M. - Risk of occupational infection with blood-borne pathogens
in operating and delivery room settings. *Am J Infect Control* 21:343-50, 1993.
- SIEW, C.; GRUNINGER, S.; CHANG, S.; VERRUSIO, A. - Risk of HIV and HBV and
dental professionals. *J Dent Res* 68:415, 1989.
- SILVA, L.C. - Conceitos, tipos de hepatites por vírus e avaliação dos conhecimentos. In:
_____ - Hepatites agudas e crônicas. S.Paulo, Sarvier, 1986, pg.1-7.
- SIVARAJASINGAM, V.; LASZLO, J.; OGDEN, G.R. - Extent of hepatitis B
immunisation among medical and dental students. *BMJ* 311:231, 1995.
- SOLVAS, J.G.; CASTILHO, L.; VELA, M.C.; ESPINAR, A.C.; VARGAS, R.G. - The
risk of infections with hepatitis B virus in relation to length of hospital employment.
J Hosp Infect 9:43-7, 1987.
- SPENCE, M.R. & DASH, G.P. - Hepatitis B: perceptions, knowledge and vaccine
acceptance among registered nurses in high-risk occupations in a university hospital.
Infect Control Hosp Epidemiol 11(3):129-33, 1990.

STRAUSS, E.; MAFFEI JR, R.A.; SÁ, M.F.G. - Incidência de HBsAg e anti-HBs.

Frequência do antígeno de superfície da hepatite B e de seus anticorpos detectados por radioimunoensaio em pessoal hospitalar. *Rev Inst Med trop São Paulo* 25:246-253, 1983.

STREET, A.C.; WEDDLE, T.Z.; THOMANN, W.R.; LUNDBERGS, E.W.; JACKSON, E.W.; HAMILTON, J.D. - Persistence of antibody in healthcare workers vaccinated against hepatitis B. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11:525-30, 1990.

STRUVE, J. - Hepatitis B virus infection among swedish adults: aspects on seroepidemiology, transmission, and vaccine response. *Scand J Infect Dis Suppl* 82:1-57, 1992.

SULAIMAN, H.A. & YULITASARI. - Vaccination against hepatitis B virus using an intradermal rout [abstract no 295]. In: Scientific program and stract volume of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Houston: Baylor College of Medicine. 1990.

SZMUNESS, W. & PRINCE, A.M. - The epidemiology of serum hepatitis (SH) infections: a controlled study in two closed institutions. *Am J Epidemiol* 94:585, 1971.

SZMUNESS, W.; STEVENS, C.E.; HARLEY, E.J.; OLEZKO, W.R. - Hepatitis B vaccine: demonstrative of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 303:833-41, 1980.

SZMUNESS, W.; STEVENS, C.; ZANG, E.; HARLEY, E.; KELLNER, A. - A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology* 1:377-85, 1981.

- SZMUNESS, W.; STEVENS, C.E.; HARLEY, E.J. - Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross protection. *N Engl J Med* 307:1481-86, 1982.
- SZPEITER, N. - Prevalência do antígeno de superfície da hepatite B e do anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B no "staff" do Setor de Ciências da Saúde e do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e numa população não-hospitalar da cidade de Curitiba. Curitiba: Universidade Católica do Paraná, 1976 [Tese Livre Docência]
- TEDDER, R.S.; ZUCKERMAN, M.; BRINK, N. - Hepatitis B vaccination. Non-responders must be detected and given booster injections. *BMJ* 307(18):732, 1993. [Letter]
- THOMAS, H.C. & CARMAN, W.F. - Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterol Clin N Am* 23(3):499-514, 1994.
- THOMPSON, S.C.; DARLINGTON, R.; TALLENT, D.; ROBINS-BROWNE, R.; FORSYTH, J.R.L. - Effectiveness of low-dose intradermal hepatitis B vaccination. *Med J Austr* 158(15):372-75, 1993 a.
- THOMPSON, S.C.; DARLINGTON, R.; TALLENT, D.; FORSYTH, J.R.L. - Booster doses of hepatitis B vaccine: responses to low-dose inoculations. *Med J Austr* 158(15):375-78, 1993 b.
- TILZEY, A.J. - Hepatitis B vaccine boosting: the debate continues. *Lancet* 345(22):1000-1001, 1995.

- TONG, M.J.; CO, R.L.; MARCI, R.D.; MICHAELSON, P.M.; ORTEGA, G. - A cost comparison analysis for screening and vaccination of hospital personnel with high- and low-prevalence hepatitis B virus antibodies in California. *Infect Control Hosp Epidemiol* 9(2):66-71, 1988.
- TREADWELL, T.L.; KEEFFE, E.B.; LEKE, J.; READ, A.; FRIEDMAN, L.S.; GOLDMAN, I.S.; HOWELL, C.D.; DEMEDINA, M.; SCHIFF, E.R.; JENSEN, D.M.; KOFF, R.S. - Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 95:584-88, 1993.
- TRON, F.; DEGOS, F.; BRECHOT, C. - Randomized dose range study of a recombinant hepatitis B vaccine produced in mammalian cells and containing the S and pre-S2 sequences. *J Infect Dis* 160:199-204, 1989.
- VAN DAMME, P.; VRANCHX, R.; SAFARY, A.; ANDRE, F.E.; PATH, F.R.C.; MEHEUS, A. - Protective efficacy of a recombinant deoxyribonucleic acid hepatitis B vaccine in institutionalized mentally handicapped clients. *Am J Med* 87(3A):26S, 1987.
- VAN DAMME, P.; VRANCKX, R.; MEHEUS, A. - Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in institutionalized patients with Down's syndrome. *Vaccine* 8(Suppl):S53-S55, 1990.
- WEST, D.J.; SNAVELY, D.B.; ZAJAC, B.A.; BROWN, G.W.; BABB, J.C. - Development and persistence of antibody in a high risk institutionalized population given plasma-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 8:111-114, 1990.
- WEST, D.J.; WATSON, B.; LICHTMAN, J.; HESLEY, T.M.; HEDBERG, K.H. - Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatric Infect Dis J* 13(8):745-47, 1994.

- WHITTLE, H.C.; INSKIP, H.; HALL, A.J.; MENDY, M.; DOWNES, R.; HOARE, S. -
Vaccination against hepatitis B and protection against chronic viral carriage in The
Gambia. *Lancet* 337(8744):747-50, 1991.
- WISTRÖM, J.; SETTERGREN, B.; GUSTAFSSON, A.; JUTO, P.; NORRBY, R.S. -
Intradermal vs intramuscular hepatitis B vaccinations. *JAMA* 264:181-2, 1990.
- WISTRÖM, J. - Intramuscular vs intradermal hepatitis B vaccination: A 6-year follow-up.
JAMA 273(23):1835-36, 1995. [Letter]
- WONG, V.C.W.; IP, H.M.H.; REESINK, H.W.; LELIE, P.N.; BRONGERS, E.E.R.;
YEUNG, C.Y.; MA, H.K. - Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants
of mothers who are chronic carriers of HBsAg by administration of hepatitis B
vaccine and hepatitis B immunoglobulin. *Lancet* I:921, 1984.
- WOOD, R.C.; MACDONALD, K.L.; WHITE, K.E.; HEDBERG, C.W.; HANSON, M.;
OSTERHOLM, M.T. - Risk factors for lack of detectable antibody following
hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 270(24):2935-39,
1993.
- XU, Z.Y.; LIU, C.B.; FRANCIS, D.P.; PURCELL, R.H.; GUN, Z.L.; DUAN, S.C.;
CHEN, R.J.; MARGOLIS, H.S.; HUANG, C.H.; MAYNARD, J.E. - Prevention of
perinatal acquisition of hepatitis B carriage using vaccine: preliminary report of a
randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatric* 76:713,
1985.
- ZANETTI, A.R.; TANZI, E.; POZZI, A.; ROMANO, L.; BERGAMINI, F. - Yeast-
derived hepatitis B vaccine in dental students. A three-year follow-up study. *Vaccine*
8:205-208, 1990.

- ZUCKERMAN, G.R.; HACKER, E.J.; AACH, R.D. - Epidemiological-clinical correlates of hepatitis B antigen subtypes. *Gastroenterology* 66:408, 1974.
- ZUCKERMAN, A.J. - Appraisal of intradermal immunisation against hepatitis B. *Lancet* 21:435-36, 1987.
- ZUCKERMAN, M.A.; HAWKINS, A.E.; BRIGGS, M.; WAITE, J.; BALFE, P.; THOM, B.; GILSON, R.J.C.; TEDDER, R.S. - Investigation of hepatitis B virus transmission in a health care setting: application of direct sequence analysis. *J Infect Dis* 172:1080-3, 1995.



9. ANEXOS

ANEXO 1

CIDADE UNIVERSITÁRIA “ZEFERINO VAZ”

Hospital das Clínicas, 17 de outubro de 1989.

CARO FUNCIONÁRIO

A Hepatite B, aquela transmitida principalmente pelo sangue e derivados, faz anualmente várias vítimas.

Sabe-se ainda, que um pequeno número desses casos, pode ter evolução para formas crônicas (determinando a Cirrose Hepática) ou mesmo a morte.

Essa doença é prevenível por vacinação. Há no mercado uma vacina (ENGERIX-B) de eficácia comprovada e praticamente sem efeitos colaterais.

As Unidades Assistenciais da Universidade (HC, CAISM, HEMOCENTRO) adquiriram um lote dessa vacina e pretendem aplicá-la, baseado em conhecimentos técnicos disponíveis, naqueles que tem risco elevado de adquirir a doença. São três doses aplicadas pela via intramuscular ou intradérmica. Há necessidade também da coleta de uma amostra de sangue antes da administração da primeira dose para sabermos se o indivíduo já foi exposto ao vírus acidentalmente.

Você, pela atividade que exerce atualmente no CAISM, está convidado a comparecer na sala de grupo, no ambulatório de ginecologia, no dia 13 ou 14 de novembro das às hs, com 4 horas de jejum, para receber a 1ª dose da vacina.

Mulheres grávidas ou em período de amamentação não serão vacinadas.

Junto com esta convocação estamos enviando um questionário que você deve preencher o mais rápido possível para poder entregá-lo no dia e local da vacinação. Apenas mediante a entrega do questionário preenchido, você será vacinado.

Caso você não queira receber a vacina, será solicitado a assinar um termo de responsabilidade.

“VAMOS PREVENIR A HEPATITE!”

ANEXO 2

VACINAÇÃO PARA HEPATITE B EM PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE - UNICAMP

DATA ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

NOME COMPLETO _____ IDADE _____ anos SEXO () Fem () Masc.

COR (01) branca (02) preta (03) amarela (04) parda

UNIDADE DE LOTAÇÃO (11)FCM (12)H.C. (13) HEMOCENTRO (14)CAISM (15)CIPOI (16)CECOM

FUNÇÃO ATUAL:

(21) DOCENTE (MÉDICO)	(31) MÉDICO-RESIDENTE	(41) ENFERMEIRO	(51) TÉCNICO LABORATÓRIO
(22) DOCENTE (ENFERMEIRO)	(32) MÉDICO-CONTRATADO	(42) AUX.ENFERMAGEM	(52) TÉCNICO NECROPSIA
(23) DOCENTE (OUTRO)	(33) ODONTÓLOGO	(43) ATEND.ENFERM.	(53) TÉCNICO OUTRO
(61) OUTRA FUNÇÃO	ESPECIFICAR _____	_____	_____

ESPECIALIDADE

a) Caso seja MÉDICO especifique a especialidade em que atua: _____

b) Caso seja da ÁREA DE ENFERMAGEM(enfermeiro, aux. de enfermagem e atendente) ASSINALE:

(70) enfermeira de clínica médica - especialidade: _____

(71) enfermeira de pediatria

(72) enfermeira de clínica cirúrgica/Trauma/CAISM. Especifique: _____

(73) ambulatório de clínica médica / pediatria

(74) ambulatório de clínica cirúrgica

(75) centro cirúrgico (H.C. E CAISM)

(76) central de material esterelizado (HC E CAISM)

(77) hemocentro

(78) hemodiálise

(79) UTI e Enfermaria de retaguarda

(80) pronto-socorro

(81) outras. Especificar: _____

LOCAL ONDE TRABALHA ATUALMENTE: _____

(departamento, divisão, enfermarias, serviços, setor, laboratório, etc.)

TEMPO DE TRABALHO NO ATUAL SETOR: _____ ANOS e _____ MESES

HÁ QUANTO TEMPO TRABALHA NA ÁREA DA SAÚDE? _____ ANOS E _____ MESES

ÚLTIMO LOCAL DE TRABALHO ANTERIOR À UNICAMP: ()

(especifique a especialidade onde trabalhou conforme a relação dos itens 70 a 81)

TRABALHA ATUALMENTE EM OUTRO SERVIÇO FORA DA UNICAMP. PORÉM DENTRO DO SETOR DA SAÚDE? () SIM () NÃO

ESPECIFICAR A FUNÇÃO RELATIVA AO ÚLTIMO ITEM: ()

(médico, enfermeiro, técnico, auxiliar de enfermagem, atendente, etc. de acordo com o código de FUNÇÃO ATUAL - itens de 21 a 61)

ANEXO 3

AValiação das reações colaterais da vacina da hepatite B - 1º DOSE

Nome: _____

nº _____

1. Você recebeu a vacina pela via:

01 - () intramuscular

02 - () intradérmica

2. Você apresentou alguma reação colateral após a vacinação?

Y - () sim

N - () não

3. Quanto tempo após recebeu a vacina surgiram os sintomas?

11 () imediatamente após

14 () entre 2 a 6 h

12 () entre 30 min - 1 h após

15 () entre 6 a 12 h

13 () entre 1 e 2 h

16 () entre 12 e 24 h

17 () 24 h

4. Quais as reações que você apresentou no LOCAL da aplicação da vacina:

20 () dor, mas sem necessidade de usar medicação

21 () dor de intensidade tal que necessitou usar medicação

22 () inchaço, por _____ horas, de _____ centímetros

23 () prurido (coceira)

24 () vermelhidão, por _____ horas, de _____ centímetros

25 () calor

26 () pequenas bolhas

27 () outro tipo de reação. Qual? _____

5. Você apresentou outros sintomas como:

30 () febre (Temp: _____) duração _____ dias

31 () diarreia - nº de episódios: _____

32 () vômitos - nº de episódios: _____

33 () vermelhidão no corpo - duração _____

34 () dores articulares - duração _____

35 () outros citar: _____

ANEXO 4

CIDADE UNIVERSITÁRIA “ZEFERINO VAZ”

Hospital das Clínicas, 05 de outubro de 1990

Nº 1189/1

Ilmo. (a) Sr. (a)

Você que recebeu as três doses da vacina contra Hepatite B, está sendo convocado a comparecer nos dias e local abaixo discriminados para que possa garantir que você está mesmo protegido contra a Hepatite B.

90% das pessoas que tomam as três doses de vacina ficam protegidas por um período de 5 a 10 anos, 10% não conseguem ficar protegidos, necessitando de mais uma dose da vacina. A única maneira de saber se você está ou não protegido, se vai precisar ou não de uma nova dose da vacina, é fazendo exame de sangue para verificar o seu nível de proteção.

Assim, você deve comparecer ao **Posto de Enfermagem do 4º andar do H.C. (em frente à Enfermaria de Retaguarda), nos dias 17, 18 ou 19 de outubro, das 8:30 às 16:00 ou das 19:00 às 22:00 horas, com 4 horas de jejum.** Se preferir, você pode colher o sangue na sua própria unidade, desde que respeite as 4 horas de jejum e entregá-lo no 4º andar.

COMISSÃO ORGANIZADORA

ANEXO 5

Campinas, 29 de agosto de 1995

N 1140/1

Ilmo. (a) Sr (a)

Prezado (a) Sr. (a)

Em 1990 você recebeu a terceira dose da vacina contra hepatite B, lembra-se?

Passados 5 anos, torna-se necessário, agora, saber se você precisa ou não de uma dose de reforço da vacina para continuar protegido contra a hepatite B. isto só é possível através da dosagem da concentração de anticorpos contra o vírus da hepatite B que você possui hoje. Assim, será necessária a coleta de uma amostra de sangue para realizarmos a dosagem destes anticorpos, pois isto é que definirá a necessidade de uma dose de reforço de vacina contra hepatite B. Entraremos em contato com você para combinarmos o melhor dia e o melhor horário para coletarmos esta amostra de sangue.

Até breve,

Raquel Silveira B.S.Bocato

Grupo de Estudos das Hepatites

Disciplina de Moléstias Infecciosas/DCM

FCM/UNICAMP

Obs: Qualquer dúvida, você poderá entrar em contato telefônico conosco, através do ramal 8233

ANEXO 6

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B - REFORÇO

1. NOME: _____

2. UNIDADE DE LOTAÇÃO: _____

3. DESDE A ÚLTIMA DOSE DA VACINA, VOCÊ SE MANTEVE NA MESMA ÁREA DE ATUAÇÃO?

() SIM () NÃO

4. FUNÇÃO E ÁREA DE ATUAÇÃO ATUAL: _____

5. FUNÇÃO E ÁREA DE ATUAÇÃO PREGRESSA (5 ANOS): _____

6. HÁBITOS	SIM	NÃO
BEBIDA ALCOÓLICA ATUAL	()	()
BEBIDA ALCOÓLICA PREGRESSA (ÚLTIMOS 5 ANOS)	()	()
TABAGISMO ATUAL	()	()
TABAGISMO PREGRESSO (ÚLTIMOS 5 ANOS)	()	()
CONTATO PROFISSIONAL COM HEPATITE B	()	()
CONTATO NÃO PROFISSIONAL COM HEPATITE B	()	()

7. DOSE ADICIONAL DA VACINA NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

() SIM () NÃO

8. PESO: _____

9. ALTURA: _____