



Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 98: 000-000, 2003

Vacinação Intradérmica de Adultos com Três Baixas Doses (2 µg) de Vacina Recombinante contra Hepatite B. I. Taxa de Soroconversão e Efeitos Adversos

José Luís da S Baldy/+, Maria do Carmo M Elisbão, Edson T Anzai, Rubens Pontello, Edna Maria V Reiche, Marta M Zaha-Inouye, Tiemi Matsuo, Pedro CF Tonani*, Antônio Ferelle*, João N Henriques*, Jayme Neves**

Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch 60, 86038-440 Londrina, PR, Brasil *Associação Odontológica do Norte do Paraná, Londrina, PR, Brasil **Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Um total de 250 dentistas (53,6% homens e 46,4% mulheres), com uma idade média de 35,1 ± 9,8 anos, foram submetidos a testes sorológicos para o diagnóstico da hepatite B (HB) – HbsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg e anti-HBe – usando um radioimunoensaio. Um ou mais desses marcadores foram detectados em 78 indivíduos (31,2%) que foram excluídos do grupo a ser vacinado. Dos 172 indivíduos suscetíveis, 135 (78,5% responderam a convocação e foram injetados por via intradérmica com três doses de 2 µg de vacina recombinante belga contra HB, aplicadas em um intervalo de um mês entre a 1ª e 2ª dose e de cinco meses entre a 2ª e 3ª dose. Uma nova determinação dos marcadores de HB realizado 50 dias após a 3ª dose mostrou que 110 (81,5%) indivíduos tinham se tornado anti-HBs positivos (65,5% responderam bem e 34,5% com responderam pobre). O título médio sérico anti-HBs desses 110 dentistas foi 41,4 U X-N, similar em ambos os sexos. Os efeitos adversos analisados em 106 dentistas foram: (a) local: dor (12,3%), sensação de queimor (14,1%), prurido (25,5%), eritema (28,3%), calor local (18,9%) e uma mancha hipocrômica (32,1%); (b) sistêmico (4,7%): desconforto em dois pacientes, e febre, anorexia e astenia em um paciente cada. A administração intradérmica de uma quarta dose de 2 µg da vacina a 39 dentistas (que responderam pouco ou não responderam) aumentou o número total de indivíduos anti-HBs positivos (65,5% para 85 (74,6%). Concluímos que a vacina recombinante belga aplicada no esquema usado aqui induz uma alta taxa de soroconversão e causa apenas efeitos adversos leves e transitórios.

Palavras chaves: vacina contra hepatite B – esquema de baixa dose - soroconversão – efeitos adversos

A identificação e isolamento do agente etiológico da hepatite B (HB), como também a subsequente descoberta de vacinas seguras e eficientes, representam relevantes avanços científicos obtidos ao longo das últimas décadas, os quais trouxe grandes benefícios para a humanidade. Entretanto, a HB continua a mostra uma alta incidência em muitos países no mundo, permanecendo como um problema médico-social significativo que requer o desenho e implantação de programas de tratamento e prevenção pelas autoridades da saúde pública.

O vírus da Hepatite B (VHB) é um dos principais agentes da hepatite aguda e crônica no mundo (Evans & London 1998). De acordo com esses autores, existem 250 a 350 milhões

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

de portadores crônicos no mundo e mais de 50 milhões de indivíduos (cerca de 5% da população mundial) são estimados para serem infectados anualmente por este vírus, enquanto cerca de um milhão de pessoas morrem como consequência dos efeitos da doença. Entre os portadores de VHB crônicos, 25% estão sob risco de desenvolver a HB ativa crônica, com eventual instalação de cirrose e hepatocarcinoma (Zuckerman 1999). Além de apresentarem essas complicações, os portadores crônicos servem como fonte de infecção para indivíduos suscetíveis (Shapiro 1993). Nos Estados Unidos, um país de baixa endemicidade da HB, cerca de 300.000 novos casos da infecção são notificados por ano, a maior parte deles envolvendo adultos jovens; mais de 10.000 indivíduos com HB aguda são hospitalizados por ano, com cerca de 300 deles falecendo desta doença (Robinson 2000). No Brasil, onde a notificação da HB se tornou compulsória apenas recentemente (Brasil, Ministério da Saúde 1999), a incidência da doença não é precisamente conhecida. Entretanto, é conhecido que a endemicidade da HB é alta no oeste da região amazônica e em áreas dos estados do Espírito Santo, Santa Catarina e sudeste do Paraná, intermediária na leste da região amazônica, no nordeste e centro-oeste, e baixa no sudeste e sul do Brasil (Costa et al. 1997).

A incidência e prevalência da infecção VHB, como também as taxas de imunidade naturalmente adquirida ou a imunidade fornecida pela vacinação, estão estabelecidas com base nos resultados de testes sorológicos específicos que permitem a detecção e, eventualmente, a quantificação de anticorpos (anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe) e antígenos (HBsAg e HBeAg) no sangue, também chamados marcadores sorológicos ou, simplesmente, marcadores da infecção pelo VHB (Sjoegren 1996, Mahoney 1999). A proteção contra a infecção VHB é conferida pela presença de anti-HBs no soro, um anticorpo responsável pela imunidade específica resultante da infecção.

A principal medida atual de prevenção da HB é representada pelas vacinas, as quais foram introduzidas no uso rotineiro no início da década de 1980. A imunização ativa contra HB iniciou com a utilização de uma vacina consistindo de antígeno de superfície da HB ou HBsAg – obtido do plasma de portadores crônicos de VHB – submetido a um processo de purificação e inativação viral (vacina de plasma humano). Ainda nos anos 80', um outro tipo de vacina foi desenvolvido usando a tecnologia do DNA (Troisi & Hollinger 1990, CDC, 1990). As primeiras vacinas recombinantes contra HB clonadas no *S. cerevisiae* foram licenciadas para comercialização na Bélgica (SmithKline Beecham) em 1986 e nos Estados Unidos (Merck, Sharp & Dohme) em 1989 (De Wilde et al. 1985, Hilleman 1986, McAleer et al. 1984). Entre os adultos imunocompetentes com menos de 40 anos de idade, a administração intramuscular de três doses da vacina (20 µg e 10 µg das vacinas belgas e norte-americanas recombinantes, respectivamente; no esquema de 0, 1, e 6 meses) induziu soroconversão em 90% a 95% dos indivíduos (CDC 1990, Hadler & Margolis 1992, Krugman & Stevens 1994, Mahoney & Kane 1999). Usando o esquema acima de imunização, essas vacinas têm demonstrado 80 a 95% de eficácia de proteção em estudos de campo (Stevens et al. 1987, CDC 1990).

A eficácia de uma vacina contra HB está diretamente relacionada ao surgimento de anticorpos contra HBsAg (Anti-HBs) no soro das pessoas suscetíveis vacinadas (Krugman & Stevens 1994).

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Em 1992, a Organização Mundial de Saúde padronizou a vacinação universal contra HB (van Damme et al. 1997). Duas estratégias complementares foram logo sugeridas para aumentar a cobertura vacinal, ou seja, a sensibilização dos trabalhadores da saúde e uma redução nos custos dos agentes imunizantes (Krahn & Detsky 1992). Uma possibilidade para reduzir o custo da vacinação contra HB é diminuir a quantidade de antígeno em cada dose. Numerosos estudos têm sido desenvolvidos com este objetivo, principalmente envolvendo adultos que recebem três injeções intradérmicas de uma décima parte da dose empregada usualmente em diferentes esquemas (principalmente o esquema de 0, 1 e 6 meses). Os resultados obtidos com vacinas de plasma humano e vacinas recombinantes foram satisfatórios na maioria dos estudos (para revisões, ver Bryan et al. 1992, Hadler & Margolis 1992), como também em investigações mencionadas na discussão deste documento.

O objetivo do presente estudo foi determinar a resposta imunológica à vacina recombinante belga pelos adultos suscetíveis a HB que recebem três baixas doses (2 µg) da vacina por via intradérmica, e comparar os resultados obtidos, como também o tipo e incidência de efeitos adversos, com aqueles descritos na literatura.

PACIENTES E MÉTODOS

Os 250 dentistas incluídos neste estudo foram inscritos no “Programa de Prevenção da Hepatite B para Dentistas de Londrina e Região”, organizado pela Associação Odontológica do Norte do Paraná.

Os indivíduos receberam informações detalhadas e deram um consentimento por escrito para participar do Programa. Os dados foram coletados usando um questionário padrão e amostras de sangue foram coletadas para realizar os testes sorológicos para o diagnóstico da infecção pelo VHB, de dezembro de 1989 a junho de 1990. Uma outra amostra de sangue foi coletada dos vacinados 50 dias após a aplicação da terceira dose, para avaliação da resposta imunológica.

Os testes para detecção dos marcadores sorológicos da infecção pelo VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, HBeAg, e anti-HBe) foram realizados no Laboratório de Análise Clínica, Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Universidade Estadual de Londrina, por radioimunoensaio usando reagentes de Abbot Laboratories, EUA. Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios estabelecidos pelo fabricante. Com respeito ao HBsAg, o anti-HBc total, HBeAg, e anti-HBe, foram simplesmente considerados e reproduziram os resultados fornecidos pelo laboratório (positivo ou negativo, reativo ou não-reativo), sem levar em conta os aspectos quantitativos dos resultados. O título anti-HBs foi calculado baseado na comparação entre a concentração sérica deste anticorpo em cada indivíduo, expresso como quantidades por minuto (qpm), e o ponto de corte correspondente ao título médio dos controles negativos, também expressos em qpm, multiplicado por 2.1. Na primeira amostra de sangue coletada antes da aplicação da primeira dose de vacina, o resultado foi considerado como positivo quando a concentração de antiHBs sérico foi igual ou maior que o ponto de corte, e negativo quando foi menor que o ponto de corte.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Baseado nos resultados do teste da primeira amostra sérica, a ausência de qualquer infecção VHB anterior (indivíduos suscetíveis a HB) foi definida quando nenhum dos marcadores HB sorológicos fosse detectado no soro e a imunidade naturalmente adquirida contra HB foi definida quando o anti-HBs e anti-HBc, associados ou não com o anti-HBc, estivessem presentes no soro (Decker 1998). Para os dentistas recebendo as três doses de vacina, foi adotado o critério que a infecção natural pelo VHB tinha ocorrido durante a vacinação quando os anticorpos anti-HBc, associados ou não com HBsAg ou anti-HBs, estivessem presentes no soro (Decker 1998).

O esquema vacinal completo foi indicado apenas para os dentistas que estavam suscetíveis à infecção viral. Eles foram submetidos a três doses de 2 µg da vacina recombinante belga administrada por via intradérmica na região deltóide esquerda em outubro e novembro de 1990 e em abril de 1991. As doses de vacinas foram administradas em um intervalo de um mês entre a primeira e segunda doses e de cinco meses entre a segunda e terceira doses (esquema de 0, 1 e 6 meses), baseado no conhecimento de que a dose usual desta vacina indicada para adultos é 20 µg administrada por via intramuscular no mesmo esquema (CDC 1990).

Uma resposta imunológica (soroconversão) foi considerada como presente quando apenas os anticorpos anti-HBs em uma concentração igual ou maior que 2,1 U S/N foram detectados por radioimunoensaio na amostra sanguínea coletada 50 dias após a aplicação da terceira dose (Azmuness et al. 1980). O critério seguinte foi adotado para interpretação dos resultados: um título de anti-HBs menor que 2,1 U S/N indica a ausência de soroconversão (susceptibilidade), um título entre 2,1 e 10 U S/N indica soroconversão com uma baixa resposta, correspondendo aos que responderam pouco ou que apresentaram hiporesposta, e um título maior que 10 U S/N indica o desenvolvido de imunidade sólida, correspondendo aos que responderam bem (Peard 1986, Ferraz et al. 1992). No radioimunoensaio, S (de amostra) corresponde ao título anti-HBs da amostra, em qpm, e N (negativo) corresponde a quantidade média obtida para os controles negativos, também em qpm.

Os dentistas vacinados que não mostraram soroconversão e aqueles considerados como pouca resposta foram aconselhados a tomar uma quarta dose de 2 µg da mesma vacina por via intradérmica. Esses indivíduos foram novamente submetidos a todos os testes sorológicos para o diagnóstico da infecção pelo VHB um mês após a aplicação da quarta dose de vacina.

Os efeitos adversos foram caracterizados baseado em um questionário padrão aplicado aos indivíduos que receberam todas as três doses da vacina.

O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi usado para estabelecer a correlação entre as variáveis qualitativas e para comparar as proporções. As variáveis quantitativas foram comparadas entre as amostras usando o teste t de Student ou o teste de Wilcoxon para duas amostras. O nível para a significância foi estabelecido em 0,05 para todos os testes. A análise estatística foi realizada com um microcomputador usando o sistema Epi Info (Dean et al. 1990) para tabulação e análise dos dados.

RESULTADOS

Dos 250 dentistas, 134 (53,6%) eram homens e 116 (46,4%) eram mulheres. A idade dos 250 dentistas variou de 22,1 a 85,2 anos, com uma idade média de $35,11 \pm 9,79$ anos. A idade variou de 22,1 a 85,2 anos ($37,92 \pm 11,16$) entre os homens e de 22,9 a 50,9 anos ($31,87 \pm 6,61$) entre as mulheres; 191 (76,4%) indivíduos eram brancos e 59 (23,6%) de origem asiática.

De acordo com os resultados dos testes sorológicos realizados nos 250 dentistas antes da aplicação da primeira dose de vacina, 78 (31,2%) apresentaram um ou mais marcadores HB. Quatro (1,6%) indivíduos mostraram HBsAg em associação com anti-HBc e anti-HBe, um resultado que foi reproduzível mais de seis meses após. A presença de anti-HBs no soro foi demonstrável em 68 (27,2%) dentistas, e foi associado com o anti-HBc em 61 deles (31 dos quais também apresentaram anti-HBe). O anti-HBc sérico isoladamente foi detectado em cinco dentistas (resultados confirmados em um segundo teste) e uma associação simples com o anti-HBe em um. Esses seis dentistas foram instruídos a receber um esquema usual de doses da vacina HB. Nenhum dos 78 dentistas foi positivo para HBeAg. Os quatro dentistas com teste sorológico HBsAg-positivo foram referenciados para avaliação clínica. Os 61 dentistas com testes sorológicos positivos para anti-HBs e anti-HBc foram informados que eles tinham sido infectados naturalmente pelo VHB e que estavam imunes a HB. Todos os 78 pacientes com um teste sorológico positivo para um ou mais marcadores foram excluídos do grupo do estudo usado para avaliar a resposta imunológica à vacinação.

O título anti-HBs dos 61 dentistas que apresentaram anti-HBs e anti-HBc sérico (ou seja, aqueles com imunidade contra hepatite B adquirida naturalmente) variou de 2,5 a 194,7 U S/N, com um título médio de 57,8 U S/N e com a concentração média de anti-HBs similar em ambos os sexos.

Os 172 dentistas nos quais nenhum marcador de VHB foi detectado no soro foram incluídos no grupo de pacientes que devem receber a vacina contra HB. Desses, 135 (78,5%) responderam a convocação, receberam o esquema completo e realizaram os testes sorológicos (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, HBeAg, e anti-HBe) 50 dias após a aplicação da terceira dose de vacina. No momento da aplicação de cada dose de vacina contra HB, nenhum dos pacientes queixava-se de doença e todos estavam aparentemente saudáveis. A idade dos 135 indivíduos variou de 22,1 a 60,3 anos (média = $33,78 \pm 8,42$); a idade dos 71 dentistas homens variou de 22,1 a 60,3 anos (média = $36,31 \pm 9,48$), enquanto a idade dos 64 dentistas mulheres variou de 22,9 a 46,6 anos (média = $30,97 \pm 5,98$). A idade média foi significativamente mais alta nos dentistas homens que nas mulheres ($p < 0,05$). Noventa e sete (7,9%) dos dentistas eram brancos e 38 (28,1%) eram de origem asiática.

A distribuição dos 135 dentistas de acordo com o tipo de resposta à vacinação e sexo é mostrada na Tabela. A proporção de indivíduos entre os três grupos (com boa resposta, pouca resposta e co-resposta) foi similar para os dois sexos. Como pode ser observado nesta Tabela, uma resposta à vacinação foi observada em 110 (81,5%) dos 135 vacinados, com apenas o anti-HBs estando presente em títulos protetores. Entre os 110 dentistas que responderam à vacinação, 72 (65,5%) mostraram uma boa resposta e 38 (34,5%) uma pouca resposta. Nenhuma diferença significativa na frequência da presença ou ausência de

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

5

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

uma resposta à vacinação foi observada entre os sexos. Entre os que responderam, a idade média foi significativamente mais alta nos homens ($36,2 \pm 9,4$ vs $30,7 \pm 5,6$ para os homens e mulheres, respectivamente; $p < 0,05$). O mesmo não foi verdadeiro entre homens e mulheres que apresentaram pouca resposta ($34,2 \pm 8,5$ vs $32,9 \pm 5,1$) e os que não responderam ($36,6 \pm 8,4$ vs $32,8 \pm 8,4$).

A concentração média sérica de anti-HBs dos 110 dentistas que responderam a vacinação variou de 2,3 a 256,4 U S/N, com um título médio de 42,4 U S/N, e com uma média similar de concentração de anti-HBs sendo observada para os dois sexos.

TABELA

Distribuição dos 135 dentistas vacinados contra hepatite B de acordo com o tipo de resposta imunológica à vacinação e sexo

Tipo de resposta imunológica ^a	Sexo				Total	
	Homem		Mulher		Nr	%
Boa resposta	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Boa resposta	37	52.1	35	54.7	72	53.3
Pouca resposta	18	25.4	20	31.2	38	28.2
Falta de resposta	16	22.5	9	14.1	25	18.5
Total	71	100	64	100	135	100

a: boa resposta: > 10 U S/N; pouca resposta: $2,1 \text{ a } 10$ U S/N; falta de resposta: $< 2,1$ U S/N

Dos 135 vacinados, 106 (78,5%) – 59 (55,7%) homens e 47 (44,3%) mulheres – responderam a um questionário sobre efeitos adversos da vacinação. A ocorrência de efeitos adversos locais foi relatada 139 vezes, 60 vezes (44,1%) por dentistas homens e 79 vezes (56,8) por dentistas mulheres. A dose após a qual o efeito adverso ocorreu não foi relatada por todos os dentistas. A proporção de dentistas de cada sexo que apresentou os efeitos adversos locais citados foi similar, ao menos com respeito àqueles nos quais a frequência observada permitiu a análise estatística. Dor local, sensação de queimor, prurido, eritema e calor manifestaram-se no mesmo dia da aplicação da vacina. A dor foi relatada por 13 (12,3%) dos 106 vacinados. Uma sensação de queimor foi relatada por 15 (14,1%) vacinados, com cinco deles não relatando após que dose este sintoma ocorreu. O prurido foi observado em 27 (25,5%) vacinados, com quatro não relatando após que dose o sintoma ocorreu. O eritema foi relatado por 30 (28,3%) vacinados, com dois deles não relatando após que dose o sintoma ocorreu. Vinte (18,9%) dos dentistas vacinados queixaram-se de calor local, com um dentista não relatando após que dose este sintoma ocorreu. Trinta e quatro (32,1%) vacinados relataram a presença de uma pequena mancha hipocrômica persistente no local da aplicação; 11 deles não relatou após que dose este sinal ocorreu; a mancha hipocrômica apareceu após as três doses em 16 (69,6%), após a primeira dose em 4 (17,4%), e em um (4,3%), após a segunda dose, após a terceira e após a primeira e segunda doses, respectivamente. Os efeitos adversos sistêmicos foram apenas observados em 5 (4,7%) dos 106 dentistas vacinados, todos eles mulheres. A febre e desconforto geral foram relatados por um e por dois dentistas, respectivamente, após a primeira e segunda dose da vacina em todos os casos. Além desses efeitos adversos sistêmicos, dois dentistas relataram outras reações: um mostrou um quadro clínico que foi denominado de “rinite” (juntamente com desconforto geral após a primeira e segunda dose, e dor local após a terceira dose), e o outro relatou sinais e sintomas de “fadiga”, juntamente com dor no local da injeção. Apenas um indivíduo do sexo feminino dos 106 dentistas relatou uma

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

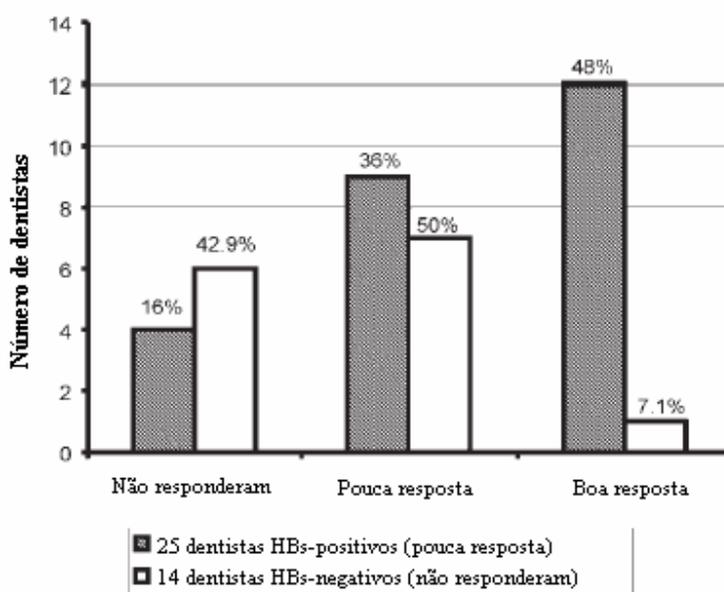
E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

diminuição na produtividade durante o trabalho no dia que recebeu a primeira dose de vacina.

Uma quarta dose intradérmica de 2 µg da mesma vacina foi aplicada seis meses após a terceira dose aos 39 dentistas anteriormente vacinados e que responderam a convocação, ou seja, 14 (56%) dos 25 dentistas sem soroconversão (que não responderam) e 25 (80%) dos 38 que pouco responderam. A resposta à quarta dose de vacina foi avaliada pela detecção e quantificação de anti-HBs no soro um mês após a aplicação (Figura). Vinte (48%) dos 25 que pouco responderam se tornaram apresentadores de boa resposta, 9 (36%) continuaram com pouca resposta e 4 (16%) se tornaram anti-HBs-negativos, enquanto que 6 (42,9%) dos 14 que não responderam continuaram sendo anti-HBs-negativos e 8 (57,1%) se tornaram anti-HBs-positivos, um mostrando uma boa resposta e sete mostrando uma pouca resposta. Nenhum dos outros marcadores da infecção pelo VHB (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, e anti-HBe) foi detectado no soro de qualquer dos dentistas que receberam a quarta dose de vacina um mês após sua aplicação. A administração da quarta dose intradérmica de 2 µg aos 39 vacinados previamente que não responderam e responderam pobremente que responderam a convocação aumento o número total dos que responderam à vacina de 110 (81,5) para 114 (84,4%), com o número dos que responderam bem aumentando de 72 (65,5%) para 85 (74,6%).



Estado imunológico em relação à hepatite B (HB) dos 25 dentistas anti-HBs-positivos (com baixa resposta) e dos 14 dentistas anti-HBs-negativos (que não responderam) um mês após a aplicação intradérmica da quarta dose de 2 µg da vacina.

DISCUSSÃO

A proporção de homens e mulheres foi similar entre os 250 dentistas incluídos no presente estudo (134 vs 116, $p > 0,05$); a idade média dos dentistas homens e mulheres foi também similar, embora tenha havido uma predominância significativa ($p < 0,05$) de profissionais mulheres na faixa de 40 anos e de dentistas homens na faixa >40 anos. Os dentistas

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

7

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

brancos foram mais frequentes que os dentistas de origem asiática, com uma diferença significativa na proporção de dentistas brancos e asiáticos sendo observada para os grupos com mais de 40 anos e 40 anos ou menos. Entretanto, a proporção de dentistas brancos e asiáticos foi similar para os dois sexos nestes dois grupos etários.

Sessenta e seis (26%) dos 250 dentistas estudados apresentaram marcadores sorológicos HB que indicaram a presença de imunidade naturalmente adquirida em 61 e infecção VHB persistente resultando de uma infecção VHB natural passada em quatro.

A soroconversão foi observada em 110 (81,5%) dos 135 dentistas que receberam três doses da vacina contra HB (Tabela). A idade média dos que responderam e não responderam foi similar para os dentistas homens e mulheres. Entre os que responderam, 72 (65,6%) mostraram uma boa resposta e 38 (34,5%) mostraram uma resposta pobre, com o tipo de resposta sendo similar nos dois sexos, como também a concentração média de anti-HBs naqueles que soroconverteram. O título médio anti-HBs dos 110 vacinados que mostraram soroconversão foi 42,4 U S/N, um valor apenas discretamente menor que o título sérico médio (57,8 U S/N) observado para os 61 dentistas com imunidade adquirida naturalmente ao HB.

Os resultados da presente investigação foram similares àqueles relatados na maioria dos estudos publicados realizados com as vacinas recombinantes HB aplicadas em doses pequenas por via intradérmica. A aplicação intradérmica da vacina recombinante norte-americana (Merck, Sharp & Dohme) nas doses de 1 µg ou 2 µg doses em 0, 1, e 6 meses ou 0, 1, e 5 meses para 748 adultos mostraram taxas de soroconversão variando de 55% a 94% (média 78,5%) em cinco dos estudos analisados por Hadler e Margolis (1992) e por Bryan et al. (1992). O título sérico médio anti-HBs dos indivíduos soroconvertidos determinado por ELISA foi 432,7 mIU/ml em três dos estudos nos quais foi quantificado.

Os resultados do ELISA quantitativo para anti-HBs são considerados como positivos quando o título sérico deste anticorpo é igual ou maior que 10 mIU/ml, com uma boa resposta correspondendo a uma concentração de anti-HBs maior que 100 mIU/ml e uma pobre resposta a uma concentração entre 10 e 100 mIU/ml (Hadler et al. 1986, Peard 1986). Nestes três estudos citados por Hadler e Margolis (1992) e por Bryan et al. (1992) envolvendo uma aplicação intradérmica de 2 µg da vacina recombinante belga aos 0, 1, e 6 meses e a 295 adultos, a taxa de soroconversão variou de 78% a 87% (média de 82%) e o título anti-HBs de indivíduos soroconvertidos foi 126 e 600 mIU/ml (média de 363 mIU/ml) nos dois estudos nos quais foi quantificado.

Brink e Murray (1991), administrando a vacina recombinante belga a 152 adultos jovens usando a mesma via e esquema de doses empregadas aqui, obtiveram soroconversão em 123 (80,9%) pacientes, incluindo 90 (73,2%) dos que responderam bem, e 33 (26,8%) dos com pobre resposta. Usando o mesmo procedimento de vacinação, Payton et al. (1993) administraram a mesma vacina a 282 adultos e observaram soroconversão em 228 (80,8%) deles, incluindo 144 (51,1%) com boa resposta e 84 (29,8%) que apresentaram resposta pobre. No estudo por Struve et al. (1992) realizado em adultos que receberam três doses de vacina recombinante HB belga aos 0, 1, e 6 meses, 286 indivíduos receberam 20 µg doses por via intramuscular e 383 receberam doses de 2 µg por via intradérmica, com soroconversão sendo observada em 94% dos vacinados no primeiro grupo e em 89% no

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

8

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

segundo grupo. A concentração média sérica de anti-HBs foi cinco vezes mais alta no grupo vacinado por via intramuscular. Cardell et al. (1999) demonstraram soroconversão em 89% de 1.406 adultos que receberam três ou quatro doses de 2 µg da vacina recombinante belga (aos 0, 1, e 6 meses ou 0, 1, 6, e 8 meses), e calcularam que a vacinação com três doses leva a uma taxa de soroconversão de 85%. Henderson et al. (2000) relataram 99% de soroconversão em 370 adultos que receberam três doses de 3 µg da vacina recombinante belga por via intradérmica aos 0, 1, e 6 meses. No Brasil, Turchi et al. (1997) realizaram um estudo randomizado em 359 estudantes universitários divididos em três grupos que receberam três doses de vacina belga recombinante contra HB (mês 0, 1, e 6): o primeiro grupo recebeu três doses de 20 µg por via intramuscular, o segundo grupo recebeu três doses de 10 µg via intramuscular e o terceiro grupo recebeu três doses intradérmicas de 2 µg. As taxas de soroconversão anti-HBs foram similares nos dois primeiros grupos (99,1 e 94,6%, respectivamente, com uma alta concentração média sérica de anti-HBs), e mais baixa (78,6%) no terceiro grupo, o qual mostrou uma média sérica muito baixa de concentração de anti-HBs. Söyletir et al. (1992) demonstraram uma taxa de soroconversão de 100% em 21 adultos injetados por via intradérmica com doses de 2 µg da vacina recombinante belga aos 0, 1, e 6 meses, com o título médio sérico anti-HBs alcançando 1.390 mIU/ml.

Com respeito aos efeitos adversos determinados em 106 (78,5%) dos 135 dentistas que receberam três doses da vacina, principalmente reações locais foram relativamente comuns, relatadas 139 vezes, porém foram de baixo significado clínico. De fato, apesar da ocorrência de uma mancha hipocrômica persistente, eritema, prurido, calor e sensação de queimor, e dor no local da aplicação da vacina em 32.1%, 28.3%, 25.5%, 18.9%, 14.1%, e 12.3% dos casos, respectivamente, especialmente após a primeira e segunda doses e freqüentemente após a terceira dose, essas manifestações não causaram qualquer desconforto significativo considerando que todos os pacientes concluíram o esquema vacinal proposto. A incidência de efeitos adversos locais foi similar para homens e mulheres. Os efeitos adversos sistêmicos não foram comuns e foram apenas relatados em quatro ocasiões por dentistas femininos. Struve et al. (1992), em um estudo realizado em 293 adultos suecos usando a mesma vacina, o mesmo número de doses e a mesma via e esquema aqui empregados, observaram reações locais (nódulo, edema, prurido, descoloração da pele, dor, etc.) em 45,7% dos casos. As manifestações sistêmicas pós-vacinais foram detectadas por esses autores em 10% dos casos, com o mais comum sendo a cefaléia e desconforto geral (6,1%), febre (1,7%), e prurido generalizado (1%). No mesmo estudo, os autores determinaram efeitos adversos induzidos por administração intradérmica da mesma vacina recombinante no mesmo esquema (0, 1, e 6 meses) a 241 trabalhadores da assistência à saúde e observaram uma incidência mais baixa de efeitos adversos com esta conduta. Thompson et al. (1993), usando o esquema de quatro doses citado abaixo, relataram a ocorrência de efeitos adversos muito pouco significativos (dor, prurido, nódulos transitórios e mancha pigmentada persistente), como também observou Brink e Murray (1991).

No presente estudo, uma quarta dose de vacina foi administrada a 39 dentistas. A análise mostrou que 8 (57,1%) dos 14 vacinados que não tinham respondido às três doses de vacina adquiriram imunidade (1 com boa resposta e 7 com resposta pobre), enquanto 19 (76%) dos

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

25 que responderam pobremente continuaram a ser anti-HBs-positivos (12 se tornaram com boa resposta e 9 continuaram com resposta pobre), e 4 (16%) se tornaram sem resposta (Figura). Struve et al. (1995) também observaram a ocorrência de títulos anti-HBs não protetores (< 10 mIU/ml) em 5 (9,8%) dos 51 adultos – que tinham soroconvertido anteriormente com uma concentração sérica anti-HBs entre 10 e 99 mIU/ml (com resposta pobre) após a aplicação de três doses de 2 µg da vacina belga recombinante aos 0, 1, e 6 meses – recebendo uma dose reforço de 2 µg da vacina pela mesma via 18 meses após. No presente estudo, a administração intradérmica de uma quarta dose aumentou o número total de indivíduos soroconvertidos de 110 (81,5%) para 114 (84,4%), com o número dos que responderam bem aumentando de 72 (65,5%) para 85 (74,6%) e o número dos com baixa resposta de 38 (34,5%) para 41 (36%). Struve et al. (1994) também observaram a ocorrência de anti-HBs em títulos protetores em 7 (46,7%) dos 15 adultos que não soroconverteram após uma dose adicional da mesma vacina e mesma via e esquema empregados em nosso estudo. Thompson et al. (1993), administrando por via intradérmica quatro doses de 2 µg da vacina belga recombinante a 227 adultos usando diferentes esquemas (0, 4, 9, e 22 meses, 0, 3, 7, e 20 meses, e 0, 5, 9, e 22 meses), observaram soroconversão em 214 deles (94,3%). McMaster III et al. (1993), administrando a mesma vacina em quatro doses intradérmicas de 2 µg (0, 1, 2, e 6 meses), obtiveram soroconversão em 90,5% dos 411 adultos que concluíram o esquema.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com a maioria dos estudos similares publicados na literatura. Este fato nos leva a concluir que a vacinação intradérmica contra HB com três doses de 2 µg da vacina recombinante belga aos 0, 1, e 6 meses de adultos imunocompetentes na faixa etária estudada aqui induz uma alta taxa de soroconversão. Este resultado, entretanto, foi observado em uma baixa frequência e com uma baixa média de títulos antiHBs séricos que aqueles induzidos pela administração intramuscular de três doses de 20 µg da mesma vacina e mesmo esquema (Hadler & Margolis 1992, Struve et al. 1992, Turchi et al. 1997). Se a persistência da imunidade e, em particular, o desenvolvimento de memória imunológica após a vacinação usando a via e esquema empregados aqui foram confirmadas, seu uso rotineiro na imunoprofilaxia ativa da HB se tornará uma alternativa válida para os grupos etários estudados, especialmente em populações extensas de países pobres devido à extraordinária redução nos custos vacinais.

REFERÊNCIAS

- Brasil, Ministério da Saúde 1999. Portaria 1.461, Gabinete do Ministro. Diário Oficial 245-E, Brasília, 23 de dezembro de 1999.
- Brink NS, Murray AB 1991. Intradermal vaccination against hepatitis B in a group of medical students. *S Afr Med J* 79: 653-654.
- Bryan JP, Sjogren, M, Perine, PL, Legters, LJ 1992. Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis* 14: 697-707.
- Cardell K, Fryden A, Normann B 1999. Intradermal hepatitis B vaccination in health care workers. Response rate and experiences from vaccination in clinical practice. *Scand J Infect Dis* 31: 197-200.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 07/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

- CDC-Centers for Disease Control 1990. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morbidity Mortal Wkly Rep* 39(RR-2): 1-26.
- Costa JM, Pasqualotto AC, Segat FM, Santos, RP, Guillande S, Copette, FR 1997. Hepatitis B vaccination of health care workers is not yet a reality. *Braz J Infect Dis* 1: 248-255.
- De Wilde M, Cabezon T, Harford N, Rutgers T, Simoen E, van Wijnendaele F 1985. Production in yeast of hepatitis B surface antigen by R-DNA technology. *Dev Biol Stand* 59: 99-107.
- Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC 1990. Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers. Atlanta, Georgia, US.
- Decker RH 1998. Diagnosis of acute and chronic hepatitis B. In AJ Zuckerman, HC Thomas (eds), *Viral Hepatitis*, 2nd ed., Churchill Livingstone, London, p. 201-215.
- Evans AA, London WT 1998. Epidemiology of hepatitis B. In AJ Zuckerman, HC Thomas (eds), *Viral Hepatitis*, 2nd ed., Churchill Livingstone, London, p. 107-114.
- Ferraz MLG, Silva AE, Yamamoto M, Guimarães RX 1992. Hepatitis B vaccine – proposal for a standardized assessment of immune response. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 34: 137-140.
- Hadler SC, Margolis HS 1992. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *Curr Clin Topics Infect Dis* 13: 282-308.
- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, O'Malley PM, Penley KA, Altman NL, Braff E, Shipman GF, Coleman PJ, Mandel EJ 1986. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 315:209-214.
- Henderson EA, Louie TJ, Ramotar K, Ledgerwood D, Hope KM, Kennedy A 2000. Comparison of higher-dose intradermal hepatitis B vaccination to standard intramuscular vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 264-269.
- Hilleman MR 1986. Vaccines made from recombinant yeast cells. *Vaccine* 4: 75-76.
- Krahn MD, Detsky AS 1992. Universal hepatitis B vaccination: the economics of prevention. *Can Med Assoc J* 146: 19-21.
- Krugman S, Stevens CE 1994. Hepatitis B vaccine. In AS Plotkin, EA Mortimer Jr (eds), *Vaccines*, 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, p. 419-437.
- Mahoney FJ 1999. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 12: 351-366.
- Mahoney FJ, Kane, M 1999. Hepatitis B vaccine. In AS Plotkin, WA Orenstein, *Vaccines*, 3rd ed., WB Saunders, Philadelphia, p. 158-182.

- McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR 1984. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 307: 178-180.
- McMaster III KR, Roper JK, Carter JB 1993. Intradermal hepatitis B vaccination in a 300-bed primary care hospital: experience with a recombinant vaccine in a four-dose schedule. *Am J Infect Control* 21: 283-288.
- Payton CD, Scarisbrick DA, Sikotra S, Flower AJE 1993. Vaccination against hepatitis B: comparison of intradermal and intramuscular administration of plasma derived and recombinant vaccines. *Epidemiol Infect* 110: 171-180.
- Pead PJ 1986. Immune responses to hepatitis B vaccination in hospital staff. *Biomed Pharmacol* 40: 251-253.
- Robinson WS 2000. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., 2 vols, Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 1652-1648.
- Shapiro CN 1993. Epidemiology of hepatitis B. *Pediat Infect Dis J* 12: 433-437.
- Sjogren MH 1996. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin N Am* 80: 929-956.
- Söyletir G, Bahçeci E, Akoglu E, Soyogul U, Lawrance RA 1992. Clinical evaluation of low dose intradermally administered hepatitis B vaccine: a comparison of plasmaderived and recombinant yeast-derived vaccines. *Vaccine* 10: 301-304.
- Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, Weissman JY, Krugman S 1987. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 257: 2612-2616.
- Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F, von Sidow M, Weiland O 1992. Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of response rates and analysis of factors influencing the antibody response. *Scand J Infect Dis* 24: 423-429.
- Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O 1994. Seroconversion after additional vaccine doses to nonresponders to three doses of intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Infect Dis* 26: 468-470.
- Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O 1995. Response to booster dose 18 months after a low anti-HBs (10-99 IU/l) to three doses of intradermally or 7 Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 98, 2003 intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 23: 42-45.
- Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Sadovsky R, Morrison JM, Kellner A 1980. Hepatitis B vaccine. Demonstrations of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 303: 833-841.

- Thompson SC, Darlington R, Tallent D, Robins-Browne R, Forsyth JRL 1993 Effectiveness of low-dose intradermal hepatitis B vaccination. Five years' experience of primary vaccination. *Med J Aust* 158: 372-375.
- Troisi CL, Hollinger, FB 1990. Hepatitis B vaccines. In H Popper, F Schaffner (eds), *Progress in Liver Diseases*, Vol. IX, WB Saunders, Philadelphia, p. 405-442.
- Turchi MD, Martelli CMT, Ferraz ML, Silva AE, Cardoso DDP, Martelli P, Oliveira LJWA 1997. Immunogenicity of low-dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 39: 15-19.
- van Damme P, Kane M, Meheus A 1997. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *Brit Med J* 314: 1033-1039.
- Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM 1986. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 13(Suppl. A): S39-45.
- Zuckerman AJ 1999. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus. *Brit Med J* 318:1213-1214.

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da **Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/SVS/MS**, em parceria com a **Organização Pan Americana de Saúde – OPAS** - Escritório Regional da **Organização Mundial de Saúde para a Região das Américas** - Brasil, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)