

José Cássio de Moraes<sup>I</sup>

Expedito José de Albuquerque Luna<sup>II</sup>

Rosária Amélia Grimaldi<sup>III</sup>

# Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos

## Immunogenicity of the Brazilian hepatitis B vaccine in adults

---

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar a imunogenicidade e segurança da vacina contra hepatite B, após o aumento na concentração do antígeno HBsAg para 25 µg, em comparação à vacina de referência.

**MÉTODOS:** Ensaio com alocação aleatória e mascaramento simples, comparando a VrHB-IB (Instituto Butantan) com a vacina de referência (Engerix B®, Glaxo Smith Kline). Os voluntários, entre 31 e 40 anos de idade (n=419), foram alocados aleatoriamente ao grupo experimental (n=216) ou ao grupo controle (n=203), e receberam três doses de vacina. A primeira dose foi administrada no momento do recrutamento, a segunda e terceira 30 e 180 dias depois respectivamente, entre 2004 e 2005. Amostras de sangue foram colhidas para análise sorológica antes da randomização, e após a segunda e terceira doses. Foi realizada a vigilância ativa de eventos adversos durante os cinco primeiros dias após a vacinação. As diferenças foram avaliadas pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** Não se observaram eventos adversos graves. A soroproteção foi confirmada em 98,6% (213/216) dos voluntários do grupo experimental, em comparação a 95,6% (194/203) do grupo controle. Os títulos geométricos médios foram de 12.557 e 11.673, respectivamente.

**CONCLUSÕES:** A vacina brasileira foi considerada equivalente à vacina de referência e seu uso recomendado para adultos.

**DESCRITORES:** Vacinas contra Hepatite B. Eficácia. Hepatite B, prevenção & controle. Ensaio Clínico Controlado.

<sup>I</sup> Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

<sup>III</sup> Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

#### Correspondência | Correspondence:

Expedito José de Albuquerque Luna  
Instituto de Medicina Tropical de São Paulo  
05403-000 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: expedito\_luna@uol.com.br

Recebido: 6/4/2009  
Revisado: 28/8/2009  
Aprovado: 2/9/2009

---

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the immunogenicity and safety of a novel hepatitis B vaccine, after increasing antigen concentration to 25 µg, in comparison to the reference vaccine.

**METHODS:** Single-blinded randomized trial comparing VrHB-IB (Instituto Butantan) and the reference vaccine (Engerix B®, Glaxo Smith Kline). Volunteers aged 31 to 40 years were randomized to either experimental (n=216) or control (n=203) groups, and were given three doses of vaccine. The first dose was administered upon recruitment, and the second and third doses 30 and 180 days later, respectively, between 2004 and 2005. Blood samples were collected for analysis before randomization and after the second and third doses. Active search for adverse effects was performed in the first five days after vaccination. Differences were evaluated using chi-square and Fisher's exact tests, with a 5% significance level.

**RESULTS:** No severe adverse effects were observed. Seroprotection was confirmed in 98.6% (213/216) of volunteers in the experimental group and 95.6% (194/203) of those in the control group. Geometric mean titers were 12,557 and 11,673, respectively.

**CONCLUSIONS:** The Brazilian vaccine was considered to be equivalent to the reference vaccine and its use is recommended for adults.

**DESCRIPTORS:** Hepatitis B Vaccines. Efficacy. Hepatitis B, prevention & control. Controlled Clinical Trial.

---

## INTRODUÇÃO

A hepatite B continua a ser um importante problema de saúde pública em nível mundial. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 2 bilhões de pessoas já se infectaram pelo vírus da hepatite B, e destes, 350 milhões são portadores crônicos.<sup>a</sup> Os portadores crônicos apresentam alto risco de óbito por cirrose hepática e câncer de fígado. Estima-se a ocorrência anual de 600 mil mortes relacionadas à hepatite B.<sup>b</sup>

No Brasil, entre as áreas de alta e moderada endemicidade incluem-se a Amazônia Ocidental, o oeste e sudeste do Paraná; o oeste de Santa Catarina; o Vale do Jequitinhonha, em Minas Gerais; e algumas áreas do estado do Mato Grosso. Entre aquelas de baixa endemicidade, estão o restante das regiões Sul e Centro Oeste e as regiões Nordeste e Sudeste. Estudos recentes revelam queda expressiva na prevalência de portadores crônicos de hepatite B na Amazônia Ocidental, possivelmente como resultado das estratégias de vacinação adotadas. Resultados preliminares do inquérito nacional de prevalência de hepatites virais estimam prevalências de 0,11% e 0,5% nos grupos etários de dez a 19 anos, e de 20 a 69, respectivamente, na região

Nordeste; e de 0,17% no grupo de 10 a 19, e 0,74% entre 20 e 69 anos, na região Centro-Oeste.<sup>1,4,5,16</sup>

Em que pese a redução observada nos níveis de prevalência, a hepatite B se mantém como um importante problema de saúde pública no Brasil.

Nas últimas três décadas ocorreram muitos avanços no desenvolvimento de vacinas protetoras contra a hepatite B. Desde o uso de partículas virais não infecciosas de 22 nm de diâmetro, em 1970, obtidas a partir de plasma purificado de portadores assintomáticos do HBV, até a produção em larga escala de vacinas obtidas por meio de tecnologia de DNA recombinante. Muitas informações sobre segurança, estratégias de imunização e eficácia foram publicadas, e, atualmente, existem produtos seguros, imunogênicos e capazes de evitar a grande maioria dos casos desta infecção, reduzindo de maneira drástica a morbidade relacionada ao HBV.<sup>6</sup>

A eficácia da vacina recombinante contra hepatite B foi inicialmente demonstrada em 1980, no clássico estudo de Szmuness et al,<sup>14</sup> pela redução da incidência de infecção do HBV numa população de homens que

---

<sup>a</sup> World Health Organization. Hepatitis B. Geneva; 2008[citado 2008 out 28]. (Fact sheet, 204). Disponível em: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en)

<sup>b</sup> World Health Organization. Hepatitis B. Geneva; 2008[citado 2009 mai 20]. Disponível em: [www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/hepatitis/en](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en)

praticavam sexo com homens. A vacina contra hepatite B é altamente imunogênica e protetora contra a infecção pelo HBV. Considera-se uma resposta protetora quando a vacina induz a formação de anticorpos contra o HBsAg (anti-HBs) em níveis maiores ou iguais a 10 mUI/ml quando pesquisada em ensaio imunoenzimático. Uma série completa de três ou quatro doses da vacina de hepatite B induz uma resposta protetora em mais de 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças e adolescentes saudáveis. Os esquemas de doses podem variar, mas usualmente são recomendadas três doses, administradas a zero, um e seis meses, ou quatro doses, em zero, um, dois e 12 meses. A vacina induz uma resposta adequada em aproximadamente 90% dos adultos e 95% das crianças, com a detecção de títulos de anticorpos entre 1.000 e 3.000 mUI/ml nos adultos e geralmente acima de 5.000 mUI/ml nas crianças.<sup>15</sup>

A resposta inicial à vacina diminui com o avançar da idade. Em crianças, adolescentes e adultos jovens (20-39 anos) saudáveis, a resposta protetora é em geral superior a 90%, caindo para 70% nos indivíduos entre 50 a 59 anos, e em torno de 50% para os adultos acima de 60 anos. Outros fatores que interferem na imunogenicidade da vacina incluem tabagismo, obesidade e doenças imunossupressoras, incluindo diabetes mellitus, uso de corticosteróide, insuficiência renal crônica e infecção pelo HIV.<sup>8,12</sup> Ainda pode-se encontrar uma proporção de indivíduos saudáveis, que varia entre 2,5%-5,0%, que não respondem satisfatoriamente a vacinação contra o HBV, sendo considerados não-respondedores à vacina contra hepatite B.<sup>3,11</sup>

A *Food and Drug Administration* reconheceu a segurança da vacina de hepatite B, baseando-se numa avaliação realizada após o uso de 12 milhões de doses da vacina administradas em crianças menores de um ano. Os efeitos colaterais são similares entre todas as vacinas licenciadas. Dor e hiperemia no sítio de injeção são os efeitos adversos mais comuns (15%-20%) provavelmente relacionados ao produto adjuvante da vacina, o hidróxido de alumínio.<sup>10,14</sup> Aproximadamente 15,0% dos indivíduos vacinados experimentam um ou mais sintomas sistêmicos leves e de resolução espontânea, como cefaléia, febre e/ou fadiga, geralmente 24 a 48 horas após a vacinação.<sup>13</sup>

O Instituto Butantan (IB) em São Paulo iniciou a produção de uma vacina de hepatite B obtida pela tecnologia de DNA recombinante (VrHB-IB). Esta vacina foi inicialmente composta pela proteína HBsAg recombinante com 20 µg do antígeno e usa como adjuvante hidróxido de alumínio. Estudos preliminares, utilizando 20µg/dose, em esquema de zero, um e seis meses, aplicada em voluntários adultos saudáveis, demonstraram que a vacina do IB não induziu efeitos adversos significativos e a soroconversão foi de 95,3%.<sup>2</sup> Posteriormente verificou-se que a vacina levava a uma menor resposta imunogênica em

indivíduos acima de 45 anos, com soroconversão de 70%, em comparação aos 100% no grupo etário de 18 a 25 anos. Além disso, diferenças no título geométrico médio de anticorpos induzido pelas doses de 20 µg da vacina em teste e da utilizada como padrão levaram os autores a sugerir a necessidade de aumentar a concentração antigênica na vacina.<sup>7</sup>

No sentido de complementar os estudos já realizados, o Ministério da Saúde patrocinou a realização de um estudo multicêntrico para a avaliação da imunogenicidade e segurança da referida vacina em diferentes grupos etários. Naquele estudo foi utilizada como referência a vacina Engerix B® da Glaxo Smith Kline, referência do mercado de vacina contra o HBV, obtida com a mesma tecnologia de engenharia genética, reconhecidamente segura e altamente imunogênica.

O estudo multicêntrico realizado constatou que a vacina foi segura e conferiu boa imunogenicidade em crianças, adolescentes e adultos jovens. Porém em adultos de 31 a 40 anos a resposta foi insatisfatória, apresentando 79,9% de soro proteção contra 92,5% da vacina Engerix B®.<sup>9</sup>

Considerou-se portanto que ela deveria ser aprimorada para poder ser usada com maior segurança em adultos. O Instituto Butantan reformulou a vacina buscando aumentar a sua capacidade imunogênica. A concentração de antígeno HBs foi aumentada de 20 para 25 µg/dose, obtendo-se o mesmo perfil eletroforético da vacina Engerix B®.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a imunogenicidade e segurança da VrHB-IB reformulada em adultos saudáveis, em comparação à vacina de referência.

## MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico controlado, aleatorizado, com mascaramento simples. Os voluntários, com idades entre 31 e 40 anos, foram recrutados entre os quadros da Guarda Civil Metropolitana do município de São Paulo, SP e aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo experimental recebeu a VrHB-IB, na concentração de 25 µg/ml, o grupo controle recebeu a vacina considerada padrão, a Engerix B® de 20 µg/ml, do fabricante GSK. Cada participante recebeu três doses de uma das vacinas, sendo a primeira no dia zero, a segunda no dia 30 ou mais e a terceira no dia 180 ou mais. Antes da primeira e da terceira doses e 30 dias após a terceira, foram colhidas amostras de sangue. A partir do quinto dia após cada vacinação, os participantes foram contatados para informar sobre eventos adversos porventura apresentados. O trabalho de campo foi realizado entre o segundo semestre de 2004 e o primeiro de 2005.

A VrHB-IB foi fornecida pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde e a Engerix B®

foi adquirida diretamente do laboratório produtor. Todas as doses utilizadas pertenciam ao mesmo lote de cada uma das duas vacinas.

Os critérios de inclusão foram: fazer parte do grupo etário específico alvo do estudo (31 a 40 anos), aceitar participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, ausência de qualquer marcador sorológico para hepatite B, e sorologia anti-HIV não reagente. Os critérios de exclusão foram: presença de doenças imunossupressoras ou de insuficiência renal crônica e uso de corticosteróide. Além destes critérios, foram eliminados do seguimento os voluntários que: fizeram uso de dose de vacina contra hepatite B diferente daquelas em uso no estudo; aqueles nos quais houve impossibilidade de aplicar uma das doses subseqüentes ou de colher uma das amostras de sangue, por motivo de falta do voluntário; ou ainda por vontade expressa do participante em qualquer momento do estudo.

Este ensaio caracteriza-se como um ensaio de não inferioridade de vacinas,<sup>18</sup> no qual se busca demonstrar que a proporção de sujeitos que apresenta a resposta imunogênica desejada com a nova vacina não é inferior àquela do grupo controle, para além de um limite de não inferioridade pré-estabelecido. Para o cálculo do tamanho da amostra foram usados os seguintes parâmetros: diferença de no máximo 0,075 de soroproteção entre as duas vacinas; proporção de soroproteção de referência de 0,93; proporção de soroproteção experimental de 0,95; nível de confiança de 0,95; poder do teste de 0,90; proporção de perdas de 20% e teste unicaudal. Utilizando-se o *software* estatístico PASS para análise de equivalência de proporções, determinou-se que o tamanho da amostra necessária seria de 260 indivíduos em cada grupo.

A população de guardas na faixa etária de interesse foi estimada em aproximadamente 3.000 indivíduos, tendo sido incluídos 564 voluntários (18,8% do total): 283 alocados no grupo experimental e 281 no grupo controle. Não se observaram diferenças entre os dois grupos quanto à distribuição por sexo, idade e outras características de base. Deste total, 145 voluntários foram perdidos no decorrer do estudo. As perdas distribuíram-se equitativamente entre os dois grupos. O principal motivo da perda de seguimento foi desistência (63,4%).

Foi feita a análise por protocolo, incluindo apenas os voluntários que cumpriram todas as etapas estabelecidas: realização de sorologia pré-vacinal; aplicação de três doses de vacina; intervalo entre as duas primeiras doses igual ou superior a 28 dias; intervalo entre a segunda e a terceira doses no mínimo de 120 dias; intervalo entre a terceira dose e a coleta final mínimo de 28 dias e máximo de 100 dias; realização da dosagem final de anti-HBs quantitativo.

Foram adotados os procedimentos necessários à garantia do mascaramento, de forma que nem os voluntários e nem o laboratório que determinou o título de anti-HBs tiveram acesso à alocação dos grupos. Os prontuários foram numerados e aleatoriamente foi designada a vacina a ser utilizada, que era do conhecimento do coordenador do estudo e da equipe de campo, pois as apresentações das vacinas eram diferentes (monodose no caso da EngerixB® e a VrHB-IB em frascos de 5 ml). As fichas de avaliação de eventos adversos não continham a informação sobre a vacina utilizada.

As amostras foram coletadas, centrifugadas e aliquotadas pelo Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (LC-SCMSP) e aquelas referentes às segunda e terceira coletas, foram encaminhadas ao Instituto Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ) para processamento das sorologias. A primeira amostra foi analisada pelo LC-SCMSP logo após a coleta para os marcadores da hepatite B (HBsAg, anti Hbc total, anti Hbc IgM e anti HBs) e HIV 1 e 2. Foi utilizada a técnica de imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA) com o equipamento de automação AXSYN da Abbott, seguindo rigorosamente as orientações do fabricante. As amostras com resultados inicialmente reativos ou inconclusivos foram retestadas.

A dosagem quantitativa do anti-HBs (determinação de miliunidades internacionais de anti-HBs em um mililitro - mUI/ml) foi realizada nas segunda e terceira coletas, utilizando-se ensaio imunoenzimático comercial (ACCESS® AbHBsII, Beckman Coulter). O sistema é completamente automatizado, garantindo a reprodutibilidade dos resultados obtidos. Foi realizada a retestagem de 10% das amostras por um laboratório independente (Instituto Evandro Chagas, Ministério da Saúde, Belém – PA), para controle de qualidade.

A soroproteção foi definida como títulos iguais ou acima de 10 mUI/ml. Foram calculadas a média aritmética, a mediana e a média geométrica dos títulos em cada um dos tempos de coleta de amostras. Os títulos foram classificados nas seguintes categorias: < 10 (resposta negativa), 10 – 100 (resposta positiva fraca) e > 100 (resposta positiva forte).

Após cada procedimento, todos os instrumentos de coleta de dados eram checados, buscando campos não preenchidos e inconsistências. Quando necessário foi feito contato com o voluntário para complementação de informações.

Após alimentação do banco de dados, procedeu-se à análise exploratória por meio de distribuição de frequência e medidas de tendência central e dispersão para verificação do sucesso da randomização, tanto na coorte original como no grupo com protocolo completo. Para avaliação de imunogenicidade foram consideradas duas variáveis: “título de anti-HBs 3” (referente à

**Tabela 1.** Distribuição da frequência de reações adversas relatadas após cada dose de vacina, por tipo de vacina. São Paulo, SP, 2004-2005.

Vacina	Primeira dose			Segunda dose			Terceira dose		
	Total	Com reação	%	Total	Com reação	%	Total	Com reação	%
VrHB-IB	283	80	28,3	242	47	19,4	225	40	17,8 <sup>a</sup>
Engerix®	281	87	31,0	226	37	16,4	210	22	10,5 <sup>a</sup>
Total	564	167	29,6	468	84	17,9	435	62	14,2

<sup>a</sup>  $\chi^2 = 4,16$ ;  $p = 0,04$

terceira coleta de sangue) e sua derivada “soroproteção”. Foram considerados soroprotetidos os indivíduos com anti-HBs maior ou igual a 10 mUI/ml.

As proporções de eventos adversos por tipo de vacina foram comparadas e as diferenças foram avaliadas pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

Foi feita análise da magnitude das perdas e se elas ocorreram de forma diferencial entre os grupos, o que poderia introduzir viés na análise.

Foi assumido como critério de significância, ou seja, como probabilidade da diferença ser significativa,  $p > 0,05$ .

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. O estudo foi planejado e desenvolvido de maneira independente em relação aos produtores das vacinas envolvidas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contendo a descrição geral do estudo, seus objetivos, procedimentos, riscos e benefícios aos participantes, garantias quando da ocorrência de eventos adversos, bem como os nomes dos responsáveis pelo projeto, foi lido e discutido em conjunto entre um membro da equipe do projeto e o candidato a voluntário.

## RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a frequência de reações adversas relatadas pelos participantes, após cada dose. A frequência de relatos de reações adversas para ambas as vacinas se reduziu a cada dose. Analisando cada dose, não se observou diferença significativa entre a frequência de reações observadas para cada vacina, exceto a terceira dose, após a qual houve maior incidência de reações nos que receberam a VrHB-IB ( $\chi^2 = 4,16$ ;  $p < 0,05$ ). As queixas mais frequentes após a aplicação das vacinas foram dor no local de aplicação, sonolência e cefaléia. Não ocorreram reações adversas graves.

A soroproteção foi avaliada nas amostras colhidas um mês após a terceira dose de vacina. A Tabela 2 mostra que apenas 12 das 419 amostras testadas apresentaram resultado negativo, ou seja, apenas 12 voluntários (2,9%

do total) não tiveram soroproteção após a administração das três doses de vacina. Esta proporção foi de 1,4 % e 4,4 % para a VrHB-IB e Engerix B® respectivamente. A diferença entre elas não foi significativa. As médias geométricas dos títulos obtidos foram de 12.577 e 11.673, respectivamente, para a vacina do IB e para a Engerix B®. O teste de Kruskal-Wallis mostrou valor de 5,04, ou seja, uma diferença significativamente maior para o valor médio dos títulos de anticorpos da vacina do IB em relação à Engerix B®.

A Tabela 3 mostra que 90,2% dos indivíduos vacinados tiveram soroconversão forte, sendo de 95,4% para a vacina do IB e 84,7 % para a Engerix B®, diferença significativa ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,01$ ).

Foram selecionadas aleatoriamente 61 amostras para retestagem dos títulos de anti HBs por outro laboratório, para controle de qualidade. O coeficiente de correlação intraclasses entre resultados foi de 0,973 (IC 95%: 0,955;0,984), demonstrando alta correlação.

## DISCUSSÃO

A vacina contra hepatite B do Instituto Butantan apresentou perfil de segurança semelhante à vacina de referência. A maioria dos eventos adversos referidos consistiu em reações locais e sintomas inespecíficos. De forma semelhante aos relatos acerca das demais vacinas recombinantes contra hepatite B, não se observaram eventos adversos graves.<sup>18</sup>

Em ensaio anterior,<sup>17</sup> em voluntários da mesma faixa etária, verificou-se uma diferença significativa na imunogenicidade entre a vacina do IB e a da vacina de

**Tabela 2.** Distribuição da soroproteção segundo vacina. São Paulo, SP, 2004-2005.

Vacina	Negativa		Positiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
VrHB-IB	3	1,4	213	98,6	216	100,0
Engerix®	9	4,4	194	95,6	203	100,0
Total	12	2,9	407	97,1	419	100,0

$\chi^2 = 2,48$   
 $p = 0,11$

**Tabela 3.** Intensidade da soroproteção segundo vacina. São Paulo, SP, 2004-2005.

Vacina/Soroconversão	Forte		Fraca		Negativa		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
VrHB-IB	206	95,4	7	2,2	3	1,4	216	100,0
Engerix®	172	84,7	22	10,8	9	4,4	203	100,0
Total	378	90,2	29	6,9	12	2,9	419	100,0

referência, superior ao limite de equivalência que havia sido estabelecido, de até 5%. No grupo vacinado com a vacina do IB (20 µg), 79,8% foram imunizados, em comparação a 92,4% entre os vacinados com a vacina de referência.<sup>17</sup> No presente ensaio, utilizando-se a vacina com 25 µg, a imunogenicidade da vacina do IB foi praticamente idêntica à vacina-padrão, tendo induzido altos títulos de anticorpos na maioria dos voluntários (95,4% com títulos superiores a 100mUI/ml).

Um grande número de fatores pode influenciar os resultados dos ensaios de vacinas recombinantes contra hepatite B, como por exemplo, diferenças de formulação e no processo de produção da vacina, esquema de vacinação, idade de vacinação, sítio de aplicação da vacina, ensaios laboratoriais para aferir os resultados, as diferenças entre as populações estudadas, dentre outros. Assim, a comparação entre resultados dos estudos deve ser feita com cautela. Por outro lado, o processo de aleatorização da alocação dos voluntários entre o grupo experimental e o grupo controle, quando bem realizado, assegura que os fatores que poderiam associar-se aos resultados estão uniformemente distribuídos entre os grupos. No presente estudo, não se observaram diferenças entre os grupos quanto a suas características de base, mostrando sucesso no processo de randomização.

A proporção de perdas foi pouco superior ao esperado. Considerando que elas distribuíram-se equitativamente entre os dois grupos, e também levando em conta a robustez dos resultados, considera-se que a proporção de perdas não foi capaz de influenciar os resultados do ensaio.

Ambas as vacinas mostraram soroconversão elevada (acima de 100 U de anti-Hbs) após a terceira dose, com títulos médios altos. Os resultados obtidos mostram que as vacinas são equivalentes quanto à imunogenicidade e reatogenicidade na população de 31 a 40 anos de idade, podendo a vacina experimental, do Instituto Butantan, ser amplamente utilizada no controle desta importante endemia do País.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao comando da Guarda Civil Metropolitana do Município de São Paulo, pela autorização para realização do estudo entre seus quadros, e às equipes do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, e Instituto Evandro Chagas, Ministério da Saúde, Belém, PA, pela realização das provas sorológicas.

## REFERÊNCIAS

1. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(4):349-55. DOI:10.1590/S0037-86822001000400007
2. Costa AA, Inenami M, Juarez E, Llacén PD, Raw I. Preliminary Report of the Use of a Recombinant Yeast-derived Hepatitis B Vaccine Manufactured by Instituto Butantan. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1997;39(1):39-42. DOI:10.1590/S0036-46651997000100008
3. Desombere I, Hanser P, Rossau R, Paradijs J, Leroux-Roels G. Nonresponders to hepatitis B vaccine can present envelope particles to T lymphocytes. *J Immunol.* 1995;154:520-9.
4. El-Khouri M, Duarte LS, Ribeiro RB, Silva LFF, Camargo LMA, Santos VA, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60(1):29-36. DOI:10.1590/S1807-59322005000100007
5. Figueiredo GM. Breve histórico da emergência da hepatite B como problema de saúde pública. *J Bras AIDS.* 2006;8(1):8-13.
6. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy and indications for immunization. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1982;12:282-308.
7. Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VSJ, Miyaki C, Raw I, Granovski N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999;41(3):191-3. DOI:10.1590/S0036-46651999000300011
8. Leroux-Roels G, Desombere I, Cobbaut L, Petit MA, Desmons P, Hauser P, et al. Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences - Immunogenicity in poor responders to hepatitis B vaccines. *Vaccine.* 1997;15(16):1732-6. DOI:10.1016/S0264-410X(97)00118-7
9. Martins RM, Bensabath, Arraes LC, Oliveira ML, Miguel JC, Barbosa GG, et al. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(8):865-71. DOI:10.1590/S0074-02762004000800014
10. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-16):1-31.
11. Pillot J, Poynard T, Elias A, Maillard J, Lazizi Y, Brancer M, et al. Weak immunogenicity of the Pre-S2 sequence and lack of circumventing effect on the unresponsiveness to the Hepatitis B virus vaccine. *Vaccine.* 1995;13(3):289-94. DOI:10.1016/0264-410X(95)93316-2
12. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine.* 1997;15(12-13):1338-40. DOI:10.1016/S0264-410X(97)00028-5
13. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity- 'vaccinosis': a dangerous liaison? *Autoimmun.* 2000;14(1):1-10. DOI:10.1006/jaut.1999.0346
14. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controller clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med.* 1980;303(15):833-41.
15. Trivello R, Chiamonte M, Ngatchu T, Baldo V, Majori S, Moschen ME, et al. Persistence of anti-AgHBs antibodies in health care personnel to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine.* 1995;13(2):139-41. DOI:10.1016/0264-410X(95)93126-T
16. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AD, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Brazilian Western Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(4):808-14.
17. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Geneva; 2004. (WHO Technical Report series, 924)

---

Pesquisa financiada pelo Ministério da Saúde (Nº Processo: 136/2004).

Trabalho apresentado no VIII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, em Porto Alegre, RS, 2008.

Segundo informado pelo autor, este ensaio clínico não foi registrado pois foi realizado anteriormente à obrigatoriedade determinada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.