

# RESPOSTA À VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM ALCOOLISTAS SEM CIRROSE HEPÁTICA CLINICAMENTE EVIDENTE

Luiz Carlos Marques de OLIVEIRA, Taís Estevão da SILVA e Márcio Henrique ALVES

**RESUMO** – *Racional* - Alcoolistas têm maior prevalência de infecção pelo Vírus da hepatite B (VHB), o que aumenta os riscos de desenvolverem cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma. *Objetivo* - Avaliar a resposta à vacinação contra o VHB em alcoolistas sem cirrose hepática. *Métodos* - Foram vacinados 20 homens alcoolistas, com idade média de  $46,6 \pm 10,9$  anos, que bebiam mais de 80 g de etanol por dia, por mais de 10 anos. O grupo controle, 40 homens não-alcoolistas, tinha idade média de  $37,8 \pm 9,7$  anos. Nenhum dos indivíduos tinha evidências sorológicas de contato com o VHB ou com os vírus da hepatite C e o da imunodeficiência humana. A vacina Euvax B, 20  $\mu$ g, foi aplicada na região deltóide, em 0, 1 e 6 meses. Após 1 mês da última dose foi determinado o anti-HBs sérico e considerado não-responder aqueles com níveis  $<10$  mUI/mL, soroconvertidos entre 10 e 99 mUI/mL e soroprotetidos  $\geq 100$  mUI/mL. *Resultados* - Não houve diferença significativa nas respostas entre alcoolistas e controles, respectivamente, na frequência de não-respondedores (35,0% vs 32,5%), soroconversão (15,0% vs 15,0%) e soroproteção (50,0% vs 52,5%). Os níveis médios de anti-HBs nos alcoolistas que responderam à vacina ( $511 \pm 448$  mUI/mL) foram semelhantes aos dos controles ( $696 \pm 410$  mUI/mL). Não foram observadas interferências negativas em relação ao índice de massa corpórea, ao tabagismo, continuar bebendo e da coexistência de pancreatite crônica sem insuficiência pancreática. *Conclusões* - Homens alcoolistas sem cirrose hepática respondem à vacina contra o VHB com frequência e níveis séricos de anti-HBs semelhantes aos não-alcoolistas.

**DESCRIPTORIOS** – Hepatite B. Vírus da hepatite B. Vacinas contra hepatite B. Alcoolismo.

## INTRODUÇÃO

A hepatite B (HB) é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite B (VHB), que é transmitido por meio de fluidos corpóreos (sêmen, fluido vaginal, saliva) ou de sangue contaminados. A infecção pelo VHB é uma das mais frequentes no mundo e de acordo com a Organização Mundial de Saúde, um terço da população mundial (dois bilhões de pessoas) já foi infectada pelo VHB e mais de 400 milhões estão cronicamente infectadas<sup>(15)</sup>. A HB pode apresentar-se como uma forma aguda auto-limitada que evolui para cura, pode ser grave cursando como hepatite fulminante, ou ainda, ter curso crônico, podendo evoluir para cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma<sup>(21)</sup>. Os fatores que influenciam a evolução da doença podem estar relacionados ao hospedeiro (idade de infecção, gênero, estado da imunidade), ao vírus (carga viral, genótipo, mutação) e a causas externas (infecções virais concomitantes, alcoolismo, quimioterapia)<sup>(43)</sup>.

Em vários estudos foram relatadas maiores prevalências de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB em alcoolistas, quando comparados a controles ou à população geral, indicando que alcoolistas apresentam maiores riscos de adquirir esta infecção<sup>(1, 3, 6, 13, 16, 18, 20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31)</sup>. O

comportamento da infecção pelo VHB em alcoolistas foi investigado em alguns trabalhos que apresentaram resultados controversos. Enquanto em alguns se observou que alcoolistas têm boa capacidade de clarear o VHB<sup>(1, 3, 17, 25, 28, 31)</sup>, em outros foi relatado que alcoolistas têm dificuldade na eliminação deste vírus, provavelmente relacionada ao comprometimento do sistema imunológico ocasionado pelo álcool<sup>(16, 24)</sup>. Também já foi descrito que pacientes com cirrose de causa alcoólica, quando têm um episódio agudo de HB, apresentam maiores riscos de desenvolverem a forma fulminante da doença<sup>(20)</sup>, e que alcoolistas portadores de infecção ativa pelo VHB (HBsAg positivo) podem ter mais chances de evoluir para a cirrose hepática<sup>(28, 33, 35)</sup> e/ou hepatocarcinoma<sup>(3, 27, 38)</sup>. Nesse sentido, torna-se importante proteger indivíduos alcoolistas contra a infecção pelo VHB.

Em estudos em que se investigou a resposta à vacinação contra o VHB em etilistas crônicos, foram descritos resultados conflitantes, principalmente naqueles que não têm cirrose hepática, ou seja, resposta à vacinação com frequência variando de 42,8%<sup>(26)</sup> a 100%<sup>(8)</sup>. Não foi encontrado na literatura trabalho realizado no Brasil no qual se investigou a resposta à vacinação contra o VHB em alcoolistas, o que motivou a realização deste

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

Apoio financeiro: CNPq/Fundação de Assistência, Estudo e Pesquisa de Uberlândia (FAEPU).

Correspondência: Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira - Rua Gonçalves Dias, 455 - Bairro Tabajaras - 38400-288 - Uberlândia, MG. E-mail: oliveircm@ufu.br

estudo, cujo objetivo foi avaliar a resposta ao esquema vacinal habitual contra o VHB em alcoolistas sem cirrose hepática clinicamente evidente.

## MÉTODOS

Neste estudo prospectivo foram incluídos pacientes alcoolistas atendidos no ambulatório de alcoolismo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG (HC-UFU) e no Programa de Atenção ao Portador de Dependência Química da Pró-Reitoria de Recursos Humanos da UFU, entre junho de 2005 e julho de 2006.

Devido ao pequeno número de mulheres que freqüentam essas unidades de tratamento, foram incluídos apenas pacientes do sexo masculino. Do total de 34 alcoolistas que inicialmente aceitaram participar deste estudo, 14 tomaram no máximo duas doses e 20 completaram o esquema proposto, de três doses. Esses pacientes que completaram o esquema vacinal tinham idade média (desvio-padrão) de  $46,6 \pm 10,9$  anos (30 a 71 anos) e consumiam em média  $326,0 \pm 184,1$  g de etanol por dia (80 a 800 g) por tempo médio de  $22,8 \pm 9,2$  anos (10 a 50 anos). Todos tinham exames sorológicos negativos para a infecção pelo VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), pelo vírus da hepatite C (anti-HCV) e vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV). Nenhum desses pacientes apresentava evidências clínicas de cirrose hepática, ou seja, possuíam exames laboratoriais de avaliação hepática normais ou discretamente alterados e exames de imagem [ultra-sonografia (US) e/ou tomografia computadorizada (TC) de abdome] normais ou sugestivos de esteatose hepática; além disso, não tinham evidências de hipertensão portal ao US de abdome ou de varizes de esôfago à endoscopia digestiva alta; por esses motivos não foram realizadas biopsias hepáticas nesses pacientes.

Para comparação da resposta à vacinação do grupo de alcoolistas, foram convidados 40 indivíduos saudáveis (grupo controle), profissionais da saúde do HC-UFU, todos do sexo masculino, com idade média de  $37,8 \pm 9,7$  anos (23 a 63 anos), que também tinham exames sorológicos (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV) negativos antes do esquema vacinal. Foram selecionados de maneira randomizada e haviam recebido o mesmo esquema vacinal contra o VHB que o grupo de alcoolistas, seja voluntariamente ou em programas de prevenção realizados em seus setores de trabalho. Esses indivíduos não eram alcoolistas, condição que foi confirmada pela história clínica e pela aplicação do questionário CAGE ("Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feeling, Eye-openers")<sup>(9)</sup>. Este questionário é amplamente utilizado em estudos para o diagnóstico de abuso ou dependência do álcool e uma revisão de vários estudos que o empregou, mostrou que ele é eficiente para detectar abuso de álcool ou dependência com sensibilidade de 43% a 94% e especificidade de 70% a 97%<sup>(10)</sup>.

Cada um dos indivíduos dos dois grupos avaliados recebeu três doses de 20 µg da vacina de DNA recombinante (Euvax B<sup>®</sup>), administradas por via intramuscular na região deltoideana, sendo as segunda e terceira doses aplicadas 1 mês e 6 meses após a primeira. Entre 1 e 2 meses após a conclusão do esquema vacinal

foram solicitados, de cada um dos indivíduos participantes deste estudo, exames sorológicos para verificar a resposta à vacinação (anti-HBs); em um indivíduo do grupo controle este exame foi feito 10 meses após a última dose da vacina. Foram considerados os níveis séricos de anti-HBs menores do que 10 mUI/mL como não-resposta, de 10 a 99 mUI/mL indicativos de soroconversão e maiores ou igual a 100 mUI/mL de soroproteção.

Não foram incluídos neste estudo pacientes com outras condições clínicas, além do alcoolismo, que possam comprometer o sistema imunológico, tais como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, neoplasias ou em uso de corticosteróides. Também não foram incluídos indivíduos que já haviam sido previamente imunizados contra o VHB (anti-HBs positivo) e os que já haviam tido contato com o VHB (anti-HBc positivo).

As determinações séricas dos marcadores de infecções virais foram realizadas utilizando-se ensaios imunoenzimáticos de micropartículas para detecção qualitativa de HBsAg (AxSYM, HBsAg/V2, de terceira geração), de anti-HBc (AxSYM Core) e de anti-HCV (AxSYM, HCV 3.0), e para detecção quantitativa de anti-HBs (AxSYM AUSAB), todos eles com kits da Abbott, Wiesbaden, Alemanha. Anti-HIV 1 e 2 foram determinados por ensaio enzimático de micropartículas para determinação qualitativa com kits Abbott, AxSYM HIV 1/2 gO e Biotest anti-HIV TETRA ELISA, Biotest, Dreieich, Alemanha.

Com relação ao índice de massa corpórea [IMC, peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup>] considerou-se com baixo peso o indivíduo com IMC menor do que 18, peso normal entre 18,0 e 24,9, sobrepeso entre 25,0 e 29,9, obesidade grau I entre 30,0 e 34,9, obesidade grau II entre 35 e 39,9 e obesidade grau III se maior que 40<sup>(4)</sup>.

Para análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher para comparar a freqüência de respostas à vacinação entre os dois grupos, o teste de Mann-Whitney para comparar os níveis séricos de anti-HBs em resposta à vacinação entre os dois grupos e para comparação das quantidades de ingestão alcoólica e o tempo de etilismo entre alcoolistas respondedores e não-respondedores, e o teste *t* de Student foi utilizado para comparação das idades dos pacientes. Para o cálculo das médias de anti-HBs considerou-se que os valores dos resultados individuais expressos como acima de 1000 mUI/mL eram iguais a 1000 mUI/mL. Para todos os testes estatísticos foi fixado em 0,05 ou 5% (alfa <0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

Na redação deste trabalho, álcool e etanol e, portanto, alcoolismo e etilismo, são utilizados como sinônimos. O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU e o consentimento informado foi obtido de cada um dos participantes dos dois grupos avaliados.

## RESULTADOS

Em resposta ao esquema de vacinação foi observado que o número de etilistas que responderam à vacinação (13/20; 65,0%) foi semelhante ao do grupo controle (27/40; 67,5%); também não houve diferença significativa entre estes dois grupos, com relação às freqüências de indivíduos que tiveram

soroconversão (3/20; 15,0% e 6/40, 15,0%; respectivamente) e soroproteção (10/20; 50,0% e 21/40; 52,5%; respectivamente). A média dos níveis séricos de anti-HBs entre os pacientes que responderam à vacinação no grupo de alcoolistas (511 ± 448 mUI/mL) também foi semelhante à do grupo controle (696 ± 410 mUI/mL) (Tabela 1).

**TABELA 1.** Frequência de respostas à vacinação contra o vírus da hepatite B de acordo com os níveis séricos de anti-HBs (mUI/mL) e as médias ( $\bar{X}$ ) e seus respectivos desvios-padrão (DP) dos indivíduos respondedores, nos grupos de alcoolistas e controle

	Anti-HBs (mUI/mL)			$\bar{X} \pm DP$	Total
	<10	10-99	≥100		
Alcoolistas	7 (35,0%)	3 (15,0%)	10 (50,0%)	511 ± 448	20 (100%)
Controle	13 (32,5%)	6 (15,0%)	21 (52,5%)	696 ± 410	40 (100%)

*P* > 0,05 – teste do qui-quadrado e Mann-Whitney. Anti-HBs (mUI/mL): <10 = não-resposta; 10 - 99 = soroconversão; ≥ 100 = soroproteção.

A idade média do grupo de alcoolistas (46,6 ± 10,9 anos; variando de 30 a 71) foi maior (*P*<0,05) que a do grupo controle (37,8 ± 9,7 anos; variando de 23 a 63). Não houve diferença significativa entre as idades médias dos alcoolistas que responderam à vacinação (44,3 ± 8,3 anos) e dos que não responderam (51,0 ± 14,3 anos). Também não houve diferença significativa, tanto em relação à frequência de alcoolistas com mais de 40 anos que não responderam (5/7; 71,4%), comparada aos que responderam (8/13; 61,5%), quanto em relação à média dos níveis séricos de anti-HBs naqueles com menos de 40 anos (460,2 ± 495,0 mUI/mL), comparada aos com 40 ou mais anos (543,0 ± 448,2 mUI/mL). No grupo controle, a idade média dos indivíduos que não responderam à vacinação (40,5 ± 12,3 anos, variando de 23 a 63 anos), foi semelhante (*P*>0,05) a dos que responderam (36,4 ± 8,0 anos, variando de 23 a 58 anos). Entre os que responderam, 17 (63,0%) tinham menos de 40 anos de idade e 10 (37,0%) tinham 40 anos ou mais; entre os que não responderam, seis (46,2%) tinham menos de 40 anos e sete (53,8%) mais de 40 anos (*P*>0,05). Também não houve diferença significativa entre os níveis séricos de anti-HBs entre os indivíduos com menos de 40 anos (659,1 ± 437,5 mUI/mL) e aqueles com 40 anos ou mais (828,2 ± 314,4). Os três indivíduos com mais de 60 anos, um do grupo controle e dois do grupo de etilistas, não responderam à vacinação.

No grupo de alcoolistas, 1 (5,0%) apresentava baixo peso, 11 (55,0%) tinham peso normal, 7 (35,0%) apresentavam sobrepeso e 1 (5,0%), obesidade grau I. Entre eles, não houve resposta à vacinação no que apresentava baixo peso, em dois (18,2%) com peso normal e em quatro (57,1%) com sobrepeso; o paciente com obesidade grau I teve resposta à vacinação com níveis de anti-HBs acima de 1.000 mUI/mL. Não houve diferença significativa nas frequências de respostas à vacinação entre os respondedores com peso normal (9/11; 81,8%) e aqueles com sobrepeso (3/7; 42,8%). No grupo controle, 15 (37,5%) indivíduos apresentavam peso normal, 22 (55,0%) sobrepeso e 3 (7,5%) obesidade grau I; não houve resposta à vacinação em seis (40,0%) com peso normal e em sete (31,8%) com sobrepeso, frequências estas sem diferença estatística; nos três indivíduos com obesidade grau I os níveis de

anti-HBs foram de 265,1; 634,3 e mais do que 1.000 mUI/mL, ou seja, tiveram excelente resposta à vacinação.

No grupo de alcoolistas, 11 (55,0%) eram tabagistas e entre eles, 6 (54,5%) tiveram resposta e 5 (45,5%) não tiveram resposta à vacinação (*P*>0,05). A frequência de tabagismo neste grupo foi maior (*P*<0,01) do que no grupo controle no qual havia três (7,5%) tabagistas, sendo que um deles respondeu à vacinação e dois não. Todos os pacientes que eram tabagistas fumavam mais de 15 cigarros por dia por tempo mínimo de 5 anos; os outros pacientes não fumavam ou estavam abstinentes há mais de 5 anos.

Entre os etilistas, dois (10,0%) não estavam ingerindo bebidas alcoólicas durante o período de vacinação e destes dois, um respondeu à vacinação e o outro não. Não houve diferença significativa na quantidade média diária de ingestão etílica e o tempo médio de etilismo entre os pacientes que não responderam à vacinação (286,7 ± 134,8 g/dia por 27,0 ± 10,8 anos) e os que responderam (324,4 ± 214,6 g/dia por 20,5 ± 8,0 anos).

Dezoito (90,0%) pacientes etilistas tinham evidências clínicas e por exame de imagem de terem esteatose hepática, e quatro (20,0%) de pancreatite crônica à TC e/ou US. Estes últimos não tinham diabetes ou evidência de síndrome de má absorção, mas um deles estava emagrecido (IMC = 17,7) e não respondeu à vacinação, os outros três foram respondedores. Somente um paciente teve todas as avaliações hepática e pancreática normais, e em resposta à vacinação teve níveis de anti-HBs de 25,5 mUI/mL (soroconversão).

## DISCUSSÃO

A vacina para a HB começou a ser comercializada em 1982, mas devido ao seu alto custo, seu uso não se tornou rotina em todos os países. Inicialmente, estas vacinas eram preparadas usando-se antígeno de superfície do VHB (HBsAg) purificado do plasma de pessoas portadoras desta infecção; posteriormente, estas foram substituídas por vacinas recombinantes obtidas por engenharia genética<sup>(19)</sup>, que são utilizadas desde 1987. Esta vacina é considerada segura, efetiva e bem tolerada. Atualmente, no Brasil, o Sistema Único de Saúde oferece-a na rede pública de saúde para crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos), para pessoas pertencentes a grupos de risco para adquirir esta infecção, tais como, profissionais da área de saúde, usuários de hemodiálise, familiares em contato próximo com pacientes HBsAg positivo, usuários de drogas, profissionais do sexo, homossexuais masculinos e presidiários, além de pessoas em hemoterapia, portadores de hepatite C e populações de assentamentos e acampamentos<sup>(2)</sup>.

Alcoolistas crônicos também representam um grupo de risco para a HB e por isso deveriam estar incluídos nos programas de vacinação contra esta doença. No presente estudo, a resposta à vacinação em alcoolistas sem cirrose hepática foi semelhante à do grupo controle; não houve diferença entre os dois grupos em relação à frequência de não-respondedores, à de soroconvertidos e à de soroprotetidos. Também não houve diferenças significantes entre as médias dos níveis séricos de anti-HBs entre os dois grupos avaliados, quando se considera os indivíduos que responderam à vacinação.

Em estudos em que se investigou a resposta à vacinação da HB no esquema habitual, de três doses, em etilistas com cirrose hepática, parece haver consenso de que estes pacientes respondem mal<sup>(7, 8, 23)</sup>. Tanto o álcool, per si, quanto a cirrose hepática pioram as respostas imunológicas do indivíduo<sup>(5, 14)</sup>, o que acarretaria pobre resposta às vacinas. No entanto, nos trabalhos em que se avaliou a resposta à vacina da HB em alcoolistas sem cirrose hepática, os resultados são conflitantes. Nestes pacientes têm sido descritas frequências de respostas tão baixas quanto 42,8%<sup>(26)</sup>, 53,3%<sup>(22)</sup> ou 56%<sup>(36)</sup>, até respostas semelhantes às do grupo controle de não alcoolistas<sup>(20, 23)</sup> ou mesmo uma frequência de resposta de 100%<sup>(8)</sup>. Nos estudos em que se avaliaram as respostas imunológicas dos etilistas que não responderam à vacina da HB, observou-se que isto ocorreria, provavelmente, devido à piora da imunidade celular<sup>(22, 23)</sup>.

A observação, no presente estudo, de que a resposta à vacinação no grupo de alcoolistas foi semelhante à dos controles não causou surpresa aos autores. Em estudo anterior realizado no ambulatório de alcoolismo do HC-UFU, foi observado que alcoolistas sem cirrose hepática têm grande capacidade de clarear o VHB, ou seja, eles se infectam com frequência 7 vezes maior que a população geral, mas têm taxa de infecção ativa (HBsAg positivo) semelhante a esta mesma população<sup>(28)</sup>. Isto fez supor que estes pacientes também pudessem ter boa resposta à vacinação contra a HB. No entanto, chama a atenção o fato de aproximadamente um terço dos indivíduos dos dois grupos não terem respondido à vacinação. A taxa de soroconversão adquirida após o esquema vacinal completo, na população geral imunocompetente, varia em diferentes estudos, entre 90% a 100%, e após um ano 95% a 100% dos vacinados permanecem soroprotetidos<sup>(32)</sup>. Não resposta à vacina contra a HB pode estar associada à presença de diferentes alelos HLA-DR e piora da resposta das células Th, o que não foi avaliado no presente estudo, entre outros fatores, tais como via de administração da vacina, idade, gênero, IMC, tabagismo, concomitante doença crônica debilitante ou uso de medicamentos imunossuppressores<sup>(44)</sup>.

No presente estudo, nenhum dos indivíduos avaliados nos dois grupos era portador de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, não tinha cirrose hepática ou outra doença crônica debilitante, não usava medicamentos imunossuppressores e todas as injeções da vacina foram aplicadas no músculo deltóide, local preconizado como o ideal.

Um fator que poderia ter contribuído para a menor frequência de resposta à vacinação contra a HB é o fato de todos os indivíduos dos dois grupos avaliados serem do sexo masculino; tem sido descrito que homens respondem pior do que as mulheres à vacinação para a HB<sup>(12, 34, 39, 42)</sup>.

Também já foi relatado que a resposta à vacinação da HB pode piorar com o avanço da idade, principalmente após os 40 anos<sup>(11, 34, 39, 40)</sup>. No presente estudo, a idade média do grupo de alcoolistas, no qual poderia se esperar pior resposta à vacinação, foi maior do que a do grupo controle, no entanto, a resposta à vacinação foi semelhante entre os dois grupos. Em intra-grupos não foram observadas diferenças significantes em relação às idades médias dos indivíduos respondedores

e dos não-respondedores; também não houve diferença tanto entre as frequências de respondedores e de não-respondedores, como também em relação aos níveis séricos de anti-HBs observados nos respondedores, entre os indivíduos com menos de 40 anos e aqueles com 40 anos ou mais. Apesar de não haver diferenças significantes nas respostas à vacinação em relação às idades, chama a atenção o fato dos três indivíduos com mais de 60 anos, nos dois grupos, não terem respondido à vacinação; isto faz com que, no presente estudo, o fator idade deva ser analisado com cautela, não se podendo ter conclusão a este respeito.

A obesidade também pode influenciar negativamente na resposta da vacina da HB<sup>(12, 34, 40, 42)</sup>. Ao se analisar a resposta à vacinação em relação ao IMC observou-se que tanto no grupo de alcoolistas quanto no grupo controle, não houve diferença significativa entre as frequências de respondedores e de não-respondedores entre os indivíduos com peso normal e entre aqueles com sobrepeso, apesar de que no grupo de etilistas os pacientes com peso normal responderam com frequência de quase o dobro daqueles com sobrepeso. Além disso, os quatro pacientes com obesidade grau I, um do grupo de etilistas e os três do grupo controle, tiveram excelente resposta à vacinação. Estes dados permitem afirmar que nos indivíduos avaliados, nos dois grupos, o IMC não influenciou na resposta à vacinação.

Pior resposta à vacina da HB também tem sido descrita em tabagistas<sup>(34, 40, 41, 42)</sup>. No grupo de etilistas avaliado não foi observada influência do hábito de fumar na resposta à vacinação, uma vez que a frequência de não-respondedores e respondedores foram semelhantes entre os indivíduos que fumavam e os que não fumavam. No grupo controle, o pequeno número de fumantes não permite a análise comparativa.

Foi relatado anteriormente que a resposta à vacina da HB é pior no alcoolista que continua bebendo, do que naqueles que deixam de beber durante o período em que está sendo vacinado<sup>(26)</sup>. No presente estudo somente dois pacientes deixaram de beber durante a vacinação: um deles foi não-respondedor e o outro teve excelente resposta. Apesar de a maioria dos alcoolistas continuar bebendo durante o período de vacinação, isto parece não ter influenciado, uma vez que a resposta à vacinação neste grupo foi semelhante à do grupo controle. Além disso, neste grupo, também não foi observada relação entre a quantidade de ingestão alcoólica ou o tempo de etilismo com a resposta à vacinação.

A maioria dos pacientes etilistas tinha esteatose hepática. Em pacientes com doença hepática alcoólica sem cirrose, submetidos ao esquema habitual de vacinação contra a HB, tem sido descrita frequência de resposta de 42,8%<sup>(26)</sup> e de 100%<sup>(8)</sup>. Os resultados encontrados em alcoolistas na presente série, estão em situação intermediária, porém, semelhante à que foi observada no grupo controle. Quatro pacientes tinham pancreatite crônica, sem insuficiência pancreática endócrina ou exócrina evidente, e somente um deles não respondeu à vacinação; este paciente apresentava baixo peso, o que pode indicar desnutrição, causa de imunodeficiência secundária<sup>(37)</sup>, que pode ter contribuído para a não-resposta.

## CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que, para o esquema habitual de vacinação contra a HB: a) homens alcoolistas sem cirrose hepática clinicamente evidente respondem com frequência e níveis séricos de anti-HBs semelhantes aos não-

alcoolistas; b) não se observou piora da resposta à vacinação com relação ao IMC, tabagismo, presença de pancreatite crônica sem insuficiência pancreática, o fato de continuar bebendo durante o período de vacinação, à quantidade diária de ingestão alcoólica ou o tempo de alcoolismo.

---

Oliveira LCM, Silva TE, Alves MH. Response to hepatitis B vaccine in alcoholics without clinically evident liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(3):195-200.

**ABSTRACT – Background** - Alcoholics have higher prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection than non-alcoholics and such fact may influence in the development of liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. **Aim** - To evaluate the response to hepatitis B vaccine in alcoholics without liver cirrhosis. **Methods** - Twenty male alcoholics with mean age of  $46.6 \pm 10.9$  years were vaccinated; they ingested more than 80 g of ethanol/day for more than 10 years. As control group 40 male non-alcoholics with mean age of  $37.8 \pm 9.7$  years were also vaccinated. No serological evidence of contact with HBV, hepatitis C virus or human immunodeficiency virus was found among the subjects of both groups. The vaccine Euvax B (20 µg) was administered intramuscularly into the deltoid area at 0, 1 and 6 months. Serum anti-HBs were determined after one month of the last dose. Levels  $<10$  mUI/mL were considered as non-response, between 10 and 99 mUI/mL as seroconversion, and  $\geq 100$  mUI/mL as seroprotection. **Results** - No significant difference was found between alcoholics and controls, respectively, in the frequency of non-response (35.0% vs 32.5%), seroconversion (15.0% vs 15.0%) and seroprotection (50.0% vs 52.5%). Among responders, mean levels of anti-HBs in alcoholics ( $511 \pm 448$  mUI/mL) were similar to the controls ( $696 \pm 410$  mUI/mL). No negative interference on the response was associated with the body mass index, tabagism, being drinking or concurrent chronic pancreatitis without pancreatic insufficiency. **Conclusions** - Male alcoholics without liver cirrhosis had similar frequency and serum levels of anti-HBs to the non-alcoholics in response to HBV vaccination.

**HEADINGS** – Hepatitis B. Hepatitis B virus. Hepatitis B vaccines. Alcoholism.

---

## REFERÊNCIAS

1. Basile A, Vitale G, Macor C. Hepatitis B virus infection in alcoholic cirrhosis. *Br Med J*. 1981;282:1705.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites virais. O Brasil está atento. Brasília DF, 2003.
3. Bréchet C, Nalpas B, Couroucé AM, Duhamel G, Callard P, Carnot F, Tiollais P, Berthelot P. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med*. 1982;306:1384-7.
4. Consenso Latino-Americano sobre obesidade. [online] Rio de Janeiro, Brasil, 1998. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/doc/consenso.doc>
5. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system – a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:1927-42.
6. Curciarello J, Apraiz M, Chiera A, Castelletto R, Vassia MA, Barbero R, Belloni P, Castelletto E, Jmelnitzkv A. Hepatitis B and C virus in chronic alcoholic patients: prevalence and influence on liver injury. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1996;26:211-4.
7. Degos F, Brechet C, Nalpas B, Duhamel G, Couroucé AM, Tron F, Berthelot P. Hepatitis B vaccination and alcoholic cirrhosis. *Lancet*. 1983;2:1498.
8. Degos F, Duhamel G, Brechet C, Nalpas B, Couroucé AM, Tron F, Berthelot P. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol*. 1986;2:402-9.
9. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;252:1905-7.
10. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2000;160:1977-89.
11. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1368-75.
12. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Br Med J*. 1993;307:276-7.
13. Hislop WS, Follett EAC, Bouchier IAD, MacSween RNM. Serological markers of hepatitis B in patients with alcoholic liver disease: a multi-centre survey. *J Clin Pathol*. 1981;34:1017-9.
14. Jerrells TR. Immunodeficiency associated with ethanol abuse. *Adv Exp Med Biol*. 1991;288:229-36.
15. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poyard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003;362:2089-94.
16. Laskus T, Lupa E, Babiuch L. Prevalence of hepatitis B virus markers among Polish alcoholics. *Scand J Infect Dis*. 1988;20:571-2.
17. Laskus T, Slusarczyk J, Lupa E, Cianciara J. Course and outcome of acute type B hepatitis in heavy alcohol abusers. *Digestion*. 1991;49:231-4.
18. Laskus T, Radkowski M, Lupa E, Horban A, Cianciara J, Slusarczyk J. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patient alcoholics. *J Hepatol*. 1992;15:174-8.
19. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature*. 1984;307:178-80.
20. McMahon BJ, Wainwright K, Bulkow L, Parkinson AJ, Lindenbaum M, Wainwright R, Helminiak C. Response to hepatitis B vaccine in Alaska natives with chronic alcoholism compared with non-alcoholic control subjects. *Am J Med*. 1990;88:460-4.
21. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2005;25 (suppl 1):3-8.
22. Maruyama N, Sata M, Ishii K, Atono Y, Ono K, Matuda T, Suzuki H, Muraoka H, Nakano H, Hino K, et al. Hepatitis B vaccination in alcoholics. *Kansenshogaku Zasshi*. 1989;63:27-34.
23. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, Weesner RE, Morgan DD. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci*. 1988;33:263-9.
24. Mincis M, Guimarães RX, Farinazzo-Neto J, Novo NF, Chechter L. Marcadores imunológicos do vírus B da hepatite em alcoólatras e indivíduos normais. *Rev Paul Med*. 1984;102:205-13.
25. Naito K, Tsuji T, Nozaki H, Nagashima H. High prevalence of hepatitis B virus infection among heavy alcohol drinkers in Japan. *Microbiol Immunol*. 1977;21:735-8.
26. Nalpas B, Thepot V, Driss F, Pol S, Couroucé AM, Saliou P, Berthelot P. Secondary immune response to hepatitis B virus vaccine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17:295-8.
27. Nalpas B, Pol S, Thepot V, Zylberbert H, Berthelot P, Brechet C. ESBRA 1997 Award lecture: relationship between excessive alcohol drinking and viral infections. *Alcohol Alcohol*. 1998;33:202-6.
28. Oliveira LCM, Buso AG, Oliveira ATR, Arantes CA, Borges LV, Valente SRG. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1999;41:69-73.
29. Oliveira LCM, Pereira RG, Reis UC. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in alcoholics. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96:21-3.
30. Orholm M, Aldershvile J, Tage-Jensen U, Schlichting P, Nielsen JO, Hardt F, Christoffersen P. Prevalence of hepatitis B virus infection among alcoholic patients with liver disease. *J Clin Pathol*. 1981;34:1378-80.
31. Saunders JB, Wodak AD, Morgan-Capner P, White YS, Portmann B, Davis M, Williams R. Importance of markers of hepatitis B virus in alcoholic liver disease. *Br Med J*. 1983;286:1851-4.
32. Silva LC, Carrilho FJ, França AVC. Profilaxia das hepatites por vírus. In: Silva LC, editor. *Hepatites agudas e crônicas*. São Paulo: Sarvier; 2003. p.334-44.
33. Stigendal L, Hermodsson S, Olsson R. Prevalence of markers of hepatotropic viruses in alcoholics with symptomatic liver cirrhosis or pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19:588-90.
34. Tolosa Martinez N, Tenias Burillo JM, Perez Bermudez B, Bautista Sanchis Alvarez J. Factors associated with inadequate response to hepatitis B vaccination in health care personnel. *Rev Esp Salud Publica*. 1998;72:509-15.
35. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, Manenti F. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet*. 1982;2:1243-4.
36. Villanueva C, Enriquez J, Just J, Teixido M, Mendez C, Rodrigo O. Vaccination against the hepatitis B virus in alcoholics. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:211-4.
37. Voltarelli JC, Falcão RP. Imunodeficiências secundárias. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1995;28:329-77.
38. Yamanaka T, Shiraki K, Nakazaawa S, Okano H, Ito T, Deguchi M, Takase K, Nakano T. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Anticancer Res*. 2001;21:2937-40.
39. Yen YH, Chen CH, Wang JH, Lee CM, Changchien CS, Lu SN. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan). *Liver Int*. 2005;25:1162-8.
40. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:27-45.
41. Winter AP, Follett EA, McIntyre J, Stewart J, Symington IS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994;12:771-2.
42. Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA*. 1993;270:2935-9.
43. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2006;101 (Suppl 1):s1-s6.
44. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*. 2006;78:169-77.

Recebido em 2/10/2006.  
Aprovado em 24/1/2007.