

## OTIMIZAÇÃO DO EMPREGO DE RECURSOS ECONÔMICOS PARA VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM PROFISSIONAIS DA ÁREA DE SAÚDE

**Maria Lucia Gomes Ferraz, Patricia Marinho de Oliveira, Virgínia Maria  
Figueiredo, Vítório Luis Kemp, Adauto Castelo Filho e  
Antonio Eduardo Benedito Silva**

*Com o objetivo de racionalizar o emprego de recursos econômicos em programas de vacinação contra hepatite B, em profissionais da área de saúde, foram estudados dois aspectos distintos: necessidade ou não de triagem sorológica pré-vacinação e viabilidade da utilização de doses reduzidas de vacina por via intradérmica (ID). A análise econômica de custo-minimização demonstrou que com prevalência de imunes na população a ser vacinada superior a 11% (o que ocorreu em nosso estudo apenas no grupo de funcionários) passou a ser economicamente viável a triagem sorológica, diferentemente do grupo de alunos e médicos, nos quais a vacina sem triagem foi a melhor opção estratégica. Quanto ao esquema a ser utilizado, o emprego de três doses por via intramuscular (IM) (esquema A) foi comparado com dois esquemas alternativos: 1) esquema B, utilizando primeira dose via ID e duas via IM e 2) esquema C, empregando as duas primeiras doses via ID e a terceira via IM. Após a terceira dose, as taxas de soroconversão nos esquemas A e B (92% e 93%, respectivamente) e os títulos médios geométricos de antiHBs (1278 UI/L e 789,6UI/L) foram semelhantes entre os dois grupos, e apresentaram diferença significativa em relação ao esquema C, demonstrando que esquemas alternativos podem ser custo-efetivos.*

*Palavras-chaves: Hepatite B. Imunização. Vacina contra HBV. Profissionais da área de saúde. Economia em saúde.*

A hepatite B é uma doença de distribuição universal, com cerca de 300 milhões de portadores crônicos do vírus B (HBV) em todo o mundo. Esses indivíduos são reservatórios humanos do vírus e a maior fonte de disseminação da infecção, apresentando elevado risco de morrer por cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular<sup>26</sup>.

A transmissão da hepatite B se dá preferencialmente pelas vias parenteral, sexual e vertical. Devido à alta exposição a sangue e derivados, profissionais da área da saúde (PAS) são considerados grupo de alto risco para adquirir infecção pelo HBV<sup>23</sup>.

Vários mecanismos de transmissão do HBV foram descritos no ambiente hospitalar. A

transmissão por via percutânea é a mais comum, podendo ocorrer com quantidade mínima de sangue infectado. Outros mecanismos incluem o contato de sangue infectado com mucosas, ou pele com soluções de continuidade, e a contaminação por fômites<sup>27</sup>.

A prevenção da hepatite B em PAS tem sido obtida pelo emprego das chamadas precauções universais, pela vacinação de indivíduos suscetíveis e pela utilização de gamaglobulina na profilaxia pós-exposição<sup>14</sup>.

A imunização de todos os indivíduos suscetíveis é a maneira mais segura de profilaxia contra a infecção pelo HBV. Infelizmente, os custos de um programa vacinal podem ser proibitivos, sobretudo para países em desenvolvimento<sup>31</sup>.

Quando se procura reduzir custos em programas de vacinação, duas questões básicas podem ser colocadas: 1) se a triagem sorológica pré-vacinação implica na redução dos custos e, 2) se a administração de doses reduzidas, por via intradérmica, pode ser tão

---

Disciplinas de Gastroenterologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Profª Maria Lucia Gomes Ferraz. R. Machado Bittencourt 413/81, Vl. Clementino, 04044-001 São Paulo, SP.

Tel: (011) 549-1711; Fax: (011) 572-5945.

Recebido para publicação em 10/02/95.

eficaz quanto o esquema classicamente utilizado.

Com o objetivo de responder a estas questões, elaboramos um estudo de otimização do emprego de recursos econômicos para vacinação contra hepatite B em PAS, que constou de duas etapas distintas:

*1ª etapa.* "Análise econômica de diferentes estratégias de vacinação contra o HBV em PAS do Hospital São Paulo e Escola Paulista de Medicina"

Assim, frente à necessidade de se imunizar uma determinada população de risco contra hepatite B, pode-se optar por realizar a vacinação sem triagem sorológica prévia, ou pode-se proceder, primeiramente, ao levantamento sorológico da população-alvo, identificando os indivíduos naturalmente imunes à infecção. A decisão de realizar ou não a triagem sorológica deve, entretanto, basear-se em estudos de viabilidade econômica de ambas as estratégias, com o objetivo de otimizar o emprego dos recursos, públicos ou privados, destinados a esta finalidade.

Em nosso meio não dispomos, até o momento, de estudos desta natureza, no que diz respeito à imunização contra a hepatite B. Assim, objetivamos, nesta primeira etapa de estudo, realizar análise econômica de diferentes estratégias de vacinação contra a infecção pelo HBV e analisar o impacto da variação do custo da vacina e da prevalência de indivíduos imunes sobre a decisão recomendada.

*2ª etapa.* "Comparação de três diferentes esquemas de vacinação contra a hepatite B em profissionais da área de Saúde"

A outra maneira de se reduzir os custos da imunização contra o HBV é a aplicação da vacina por via intradérmica (ID), baseada na presença de células de Langerhans e de células apresentadoras de antígeno nesta localização<sup>33</sup>. Esta conduta apresenta vantagens econômicas, pois a dose necessária para imunização é 1/10 da dose usual.

Estudos com a vacina plasmática administrada por via ID<sup>32,38</sup> mostraram taxas de soroconversão para o antiHBs geralmente menores que aquelas obtidas por via intramuscular (IM). Os mesmos resultados foram observados quando vacinas recombinantes foram utilizadas<sup>3,29</sup>.

Em 1991, o CDC<sup>4</sup> fez relato de taxas de soroconversão extremamente baixas (24-48%) após imunização por via ID, contra-indicando esta via de imunização contra o HBV. Entretanto, Frazer e cols<sup>11</sup> relataram que indivíduos não-respondedores à vacina aplicada por via ID, responderiam ao estímulo antigênico se recebessem dose de reforço por via IM. Com base neste estudo, decidimos usar ambas as vias no mesmo esquema vacinal, na tentativa de se obter resultados semelhantes àqueles obtidos com o esquema clássico, a um menor custo.

## MATERIAL E MÉTODOS

*1ª etapa: Indivíduos estudados.* Foram avaliados 772 PAS que exerciam atividade profissional no complexo Hospital São Paulo-Escola Paulista de Medicina. Eram 287 médicos, 162 alunos do curso de Medicina e Enfermagem e 323 funcionários, que voluntariamente procuraram o serviço de Gastroenterologia.

Em todos os indivíduos foi realizada a pesquisa dos seguintes marcadores sorológicos do HBV, por técnica imunoenzimática: HBsAg (Auzyme®), antiHBc (Corzyme®), antiHBs (Ausab®) dos Laboratórios Abbott (North Chicago, IL).

Em cada um dos grupos os indivíduos foram classificados de acordo com cada um dos seguintes perfis sorológicos: a) HBsAg e antiHBc positivos; b) antiHBc positivo isolado; c) antiHBc e antiHBs positivos; d) antiHBs positivo isolado; e) nenhum marcador positivo.

*Estratégias comparadas.* Estratégia 1: triagem sorológica de toda população, vacinando-se somente os suscetíveis. Três diferentes tipos de triagem sorológica poderiam ser realizadas: 1A) antiHBc e antiHBs em toda a população; 1B) antiHBc em toda a população e antiHBs naqueles com antiHBc positivo; 1C) antiHBs em toda a população e antiHBc naqueles com antiHBs positivo.

Estratégia 2: vacinar toda a população sem realização prévia de triagem sorológica.

*Análise econômica.* A análise econômica foi realizada baseada nas seguintes assertivas: 1) ambas as estratégias de vacinação (1 e 2) têm a mesma efetividade na proteção contra a infecção pelo HBV; 2) foram considerados

imunes apenas os indivíduos que apresentavam o antiHBc e o antiHBs positivos (perfil c); 3) Todos os demais perfis (a, b, d, e) foram incluídos no grupo dos "suscetíveis", ou seja, dos candidatos à vacinação.

Uma vez que ambas as estratégias de vacinação eram igualmente efetivas, o tipo de análise econômica realizada foi o de custo-minimização (CM), definido aqui como o resultado do custo da estratégia de vacinação 1 menos o custo da estratégia de vacinação 2<sup>7</sup>.

*Identificação dos custos.* Todos os custos identificados neste trabalho foram expressos em dólares norte-americanos (US\$). Para uniformização dos grupos estudados (médicos, alunos, funcionários), os resultados desta análise foram expressos para cada 100 indivíduos. Para o cálculo dos custos foram consideradas as seguintes variáveis:

- a) triagem sorológica: os componentes considerados foram custo dos reativos para realização dos testes sorológicos, custo de pessoal para coleta e processamento das amostras e, custo de material. O custo de pessoal foi determinado considerando-se o número de horas que um funcionário de laboratório leva para processar todos os testes sorológicos. O custo de material foi obtido pela soma do preço de uma seringa mais 10% do seu custo, para cada pessoa.
- b) vacinação: no custo total da vacinação foram considerados o custo da vacina e sua administração. O custo da vacina (Engerix B® - Smith Klein Biologicals) foi o contabilizado pelo serviço de compras do Hospital São Paulo. Para cálculo do custo de pessoal para administração da vacina consideraram-se as horas de trabalho necessárias para que um auxiliar de enfermagem fizesse a aplicação das 3 doses na população a ser vacinada. O valor do material foi obtido pela soma do preço de uma seringa para cada dose de vacina mais 10% do seu custo, para cada pessoa.

*Análise de sensibilidade.* A análise de sensibilidade foi realizada variando-se o custo da vacina e a prevalência de indivíduos imunes e em seguida observando os efeitos desta variação sobre os valores de CM obtidos.

*2ª etapa: casuística e desenho do estudo.* Foram estudados PAS que se apresentaram voluntariamente ao Serviço de

Gastroenterologia do Hospital São Paulo (HSP) e que deram consentimento para participação no estudo, após conhecimento do protocolo aprovado pela Comissão de Ética do HSP. Todos indivíduos foram previamente submetidos aos mesmos testes sorológicos anteriormente descritos. Resultados duvidosos foram confirmados por Rie (Ausria II®, Corab®, Ausab Ria®, Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Apenas indivíduos com todos marcadores negativos foram imunizados. Engerix B® (vacina recombinante, Smith Klein Biologicals) foi a vacina utilizada neste estudo, administrada aos 0, 1 e 6 meses.

Os PAS foram randomizados em três grupos, de acordo com o esquema vacinal empregado:

- Grupo A - 3 doses de 20µg por via IM (grupo referência);
- Grupo B - 1ª dose (2µg) por via ID, 2ª e 3ª doses por via IM (20µg);
- Grupo C - 1ª e 2ª doses por via ID (2µg), 3ª dose por via IM (20µg).

Foram feitas coletas de soro 1 mês após a 1ª dose, 5 meses após a 2ª dose e 2 meses após a 3ª dose, para determinação de HBsAg, antiHBc e antiHBs. Aqueles indivíduos sem níveis protetores de antiHBs ao término do esquema vacinal receberam até três doses de reforço de 20µg de vacina, por via IM.

A formação de bolha cutânea foi utilizada como marcador de aplicação ID bem-sucedida, como recomendado por diferentes autores<sup>5, 28</sup>.

*Determinação da resposta imunológica.* Primeira e segunda doses: Após estas doses, realizou-se determinação semiquantitativa do antiHBs pelo índice S/N ("sample-to-negative"), a partir dos resultados obtidos por EIE, como descrito previamente<sup>9</sup>.

Neste estudo, definiu-se soroconversão como um índice S/N > 2, ou um título de antiHBs > 10UI/L.

Terceira dose: Foi feita análise quantitativa dos títulos de antiHBs após a 3ª dose, pela inserção dos valores de densidade óptica da amostra, determinada por EIE, em curva-padrão obtida com amostras de concentrações conhecidas de antiHBs (5, 10, 20, 40 e 180UI/L, ABAU-STD-SET - Sorin Biomedica, Saluggia, Itália).

Inicialmente, as amostras foram testadas sem diluição. Amostras cujos resultados

extrapolaram a curva foram diluídas nas razões de 1:10, 1:100, 1:500 e 1:1000 e submetidas a nova determinação, com correção final pelo fator de diluição.

**Análise estatística.** Os títulos de antiHBs, para cada grupo, foram expressados em título médio geométrico (TMG). O teste do qui-quadrado foi usado para comparar frequências entre grupos e esquemas.

Determinações semiquantitativas (S/N) e quantitativas (UI/L) de antiHBs foram comparadas, nos diferentes esquemas, pelo teste de Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS

**1ª etapa: Prevalência dos marcadores do HBV nos grupos estudados.** A Tabela 1 demonstra a frequência dos diversos perfis sorológicos encontrados na população estudada. Nesta tabela observa-se um percentual de 9,45% de indivíduos imunes na população geral (antiHBs e antiHBc positivos - perfil c) contra 90,55% de indivíduos "suscetíveis" (demais perfis sorológicos). A taxa de imunes foi maior entre funcionários (13,93%), seguida pela dos médicos (9,05%) e dos alunos (1,24%).

## Custos identificados na população estudada:

### A) Triagem sorológica

marcadores virais:

custo de 1 teste de antiHBc = US\$4,03

custo de 1 teste de antiHBs = US\$3,86

realização dos marcadores virais:

custo de pessoal = US\$0,26 (por pessoa)

custo de material = US\$0,23 (por pessoa)

### B) Vacinação

vacinas:

três doses por pessoa = US\$45,39

administração da vacina:

custo de pessoal = US\$0,73 (por pessoa)

custo de material = US\$0,48 (por pessoa)

custo total por pessoa vacinada = US\$ 46,60

**População geral.** Na Tabela 2 demonstra-se os valores de custo e CM das diferentes estratégias de vacinação. Observa-se que independentemente da estratégia de triagem sorológica a vacinação universal (estratégia 2) acarretou uma economia que variou de US\$52 (1C) a US\$399 (1A), para cada 100 indivíduos vacinados. No grupo dos médicos a estratégia

Tabela 1 - Prevalência dos marcadores do HBV nos médicos, funcionários e alunos do Hospital São Paulo-Escola Paulista de Medicina.

| Grupos (N)         | Perfil (%) |      |                     |      |                      |       |                     |      |                             |       |
|--------------------|------------|------|---------------------|------|----------------------|-------|---------------------|------|-----------------------------|-------|
|                    | HBsAg+     |      | antiHBc+ isolado(b) |      | antiHBc+ antiHBs+(c) |       | antiHBs+ isolado(d) |      | HBsAg-/antiHBs- antiHBc-(e) |       |
|                    | nº         | %    | nº                  | %    | nº                   | %     | nº                  | %    | nº                          | %     |
| Médicos (287)      | 9          | 3,13 | 11                  | 3,83 | 26                   | 9,05  | 14                  | 4,87 | 227                         | 79,09 |
| Funcionários (323) | 3          | 0,92 | 15                  | 4,64 | 45                   | 13,93 | 15                  | 4,64 | 245                         | 75,85 |
| Alunos (162)       | 2          | 1,23 | 1                   | 0,61 | 2                    | 1,24  | 6                   | 3,70 | 151                         | 93,20 |
| Total (772)        | 14         | 1,81 | 27                  | 3,49 | 73                   | 9,45  | 35                  | 4,53 | 623                         | 80,69 |

Tabela 2 - Custo e Custo-minimização (CM) de três diferentes estratégias de screening sorológico para marcadores do HBV (1) comparados com vacinação sem screening (2), para toda a população (total) e para cada um dos grupos.

| Estratégia | Médicos |     | Alunos |     | Funcionários |      | Total  |     |
|------------|---------|-----|--------|-----|--------------|------|--------|-----|
|            | custo*  | CM  | custo* | CM  | custo*       | CM   | custo* | CM  |
| 1A         | 5.079   | 418 | 5.444  | 782 | 4.852        | 190  | 5.061  | 399 |
| 1B         | 4.742   | 81  | 5.064  | 402 | 4.537        | -124 | 4.724  | 62  |
| 1C         | 4.733   | 71  | 5.061  | 399 | 4.524        | -137 | 4.714  | 52  |
| 2          | 4.661   |     | 4.661  |     | 4.661        |      | 4.661  |     |

\* custo por 100 indivíduos

1A = antiHBc e antiHBs; 1B = antiHBc seguido por antiHBs em indivíduos antiHBc+; 1C = antiHBs seguido por antiHBc em indivíduos antiHBs+

2 demonstrou ser a de melhor eficácia. Na estratégia 1 houve um custo adicional em relação à estratégia 2, que variou de US\$71 (1C) a US\$418 (1A), de acordo com o tipo de triagem sorológica.

Quanto aos alunos, a análise econômica mostrou que a estratégia 2 continuou sendo a de menor custo, porém com diferenças mais marcantes. Para a estratégia 1, houve um custo adicional que variou de US\$399 (1C) a US\$782 (1A).

Entretanto, os resultados de custo e CM no grupo dos funcionários, diferentemente do que foi observado nos demais, evidenciaram que a estratégia de menor custo foi a 1C, com uma redução de US\$137 quando comparada com a estratégia 2. A estratégia 1A, permaneceu como a de maior custo, resultado este que já havia sido observado nos outros

grupos.

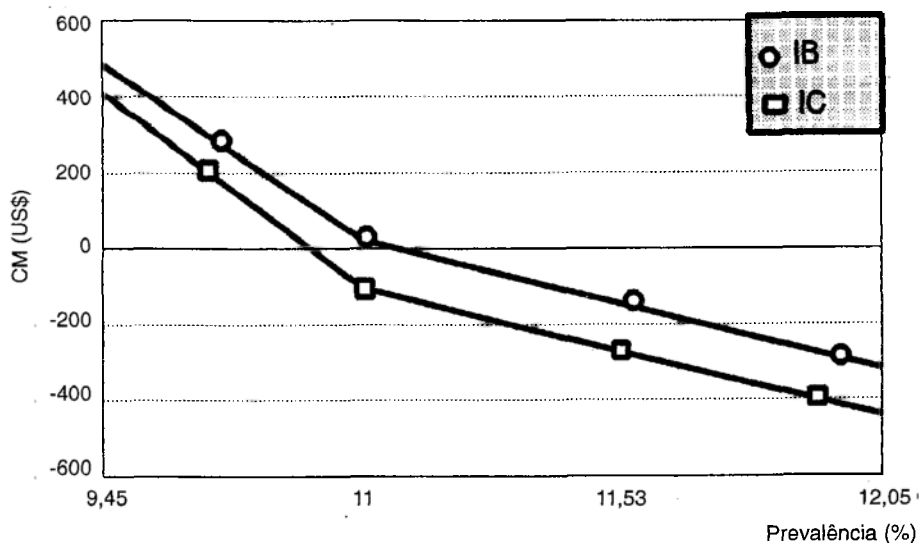
#### Análise de sensibilidade.

- Variação do custo da vacina: O impacto no custo das diferentes estratégias de triagem sorológica obtidas com a variação no custo da vacina está demonstrado na tabela 3. Observa-se também nesta Tabela, que quanto menor o custo da vacina, maior a vantagem econômica por não se realizar a triagem sorológica prévia. Com a vacina a 1 dólar por dose, houve um custo adicional que variou de US\$3.500 na estratégia 1C até US\$6.177 na estratégia 1A para cada 100 indivíduos vacinados.
- Variação da prevalência de indivíduos imunes: A Figura 1 ilustra a influência da variação da prevalência de indivíduos imunes sobre os valores de CM. Os diferentes valores de prevalência, estipulados de maneira

Tabela 3 - Custo e custo-minimização (CM) de três estratégias diferentes de triagem sorológica (1) para marcadores do vírus B comparados com vacinação sem triagem (2) de acordo com o custo da vacina (3 doses) na população estudada.

| Estratégia | Custo de 3 doses de vacina (US\$) |      |       |       |      |       |
|------------|-----------------------------------|------|-------|-------|------|-------|
|            | 45,39                             | CM   | 30    | CM    | 3    | CM    |
| 1A         | 39072                             | 3084 | 28314 | 4207  | 9440 | 6.177 |
| 1B         | 36471                             | 483  | 25713 | 1606  | 6839 | 3.576 |
| 1C         | 36396                             | 408  | 25638 | 11531 | 6764 | 3.500 |
| 2          | 35988                             |      | 24107 |       | 3263 |       |

1A = antiHBc e antiHBs; 1B = antiHBc seguido de antiHBs nos antiHBc+; 1C = antiHBs seguido de antiHBc nos antiHBs+



1B = antiHBc seguido de antiHBs nos antiHBc+  
1C = antiHBs seguido de antiHBc nos antiHBs+

Figura 1 - Custo minimização (CM) das estratégias de triagem sorológica 1B e 1C de acordo com a prevalência de indivíduos imunes na população geral.

aleatória, demonstraram que, a partir de uma prevalência de 11% de indivíduos imunes na população, torna-se economicamente justificável a realização de triagem sorológica antes da vacinação. Observa-se ainda que dentre os tipos de estratégias de triagem sorológica, a 1C demonstra ser a de melhor efetividade.

Os resultados mostram que a triagem sorológica foi economicamente viável apenas no grupo de funcionários, que apresentou prevalência de 13,93% de indivíduos imunes. Nos demais grupos, a vacinação sem triagem foi a melhor opção econômica.

**2ª etapa.** Trezentos PAS (137 homens e 163 mulheres; mediana de idade 27 anos) foram randomizados como se segue: Grupo A - 103 PAS (50 H & 53 M), mediana de idade 27 anos; Grupo B - 97 PAS (40 H & 57 M), mediana de idade 27 anos, e Grupo C - 100 PAS (47 H & 53 M), mediana de idade 26 anos.

Todos os grupos eram semelhantes em relação às variáveis sexo e idade menor ou maior do que 40 anos (Tabela 4).

Após a 1ª dose de vacina, a resposta foi avaliada pelo índice S/N e comparada. Não houve diferença estatisticamente significativa

Tabela 4 - Características dos três grupos com respeito a sexo e idade.

| Grupo              | A     | B     | C     | p  |
|--------------------|-------|-------|-------|----|
| Sexo M/F           | 50/53 | 40/57 | 47/53 | NS |
| Idade <40 ou >40 a | 90/13 | 86/11 | 90/10 | NS |

NS = não significativa

Tabela 6 - Taxas de soroconversão (S/N de antiHBs > 2) após a 2ª dose de vacina contra o HBV nos três grupos.

| Grupo           | A       | B       | C                  |
|-----------------|---------|---------|--------------------|
| S/N > 2         | 86/17*  | 57/40** | 33/67*             |
| % soroconversão | 85,33** | 58,75** | 33,00 <sup>§</sup> |

\* p < 0,01; + p < 0,01; ++ p < 0,05; § p < 0,05.

entre os grupos. Os mesmos resultados foram obtidos quando se compararam taxas de soroconversão (Tabela 5).

Após a 2ª dose, houve diferença estatística entre os três grupos, quando se compararam respostas semiquantitativas e taxas de soroconversão para o antiHBs (A > B > C) (Tabela 6).

Dois meses após a 3ª dose, os três grupos foram comparados quanto à taxa de soroconversão e ao TMG de antiHBs. Os TMGs foram 1278,0, 789,6 e 323,0 UI/L nos grupos A, B e C, respectivamente. A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos A e B, mas ambos apresentaram níveis mais elevados que o grupo C (p < 0,01). Taxas de soroconversão foram semelhantes nos grupos A e B (92,2 e 92,8%, respectivamente), e foram maiores que aquelas observadas no grupo C (78,0%) (p < 0,05) (Tabela 7).

Os resultados demonstram que os esquemas A e B foram comparáveis com relação a taxas de soroconversão e a títulos médios geométricos de antiHBs, diferentemente do que foi observado no esquema C, com resultados estatisticamente inferiores.

Tabela 5 - Taxas de soroconversão (S/N de antiHBs > 2) após a 1ª dose de vacina contra o HBV nos três grupos.

| Grupo           | A     | B     | C     | p  |
|-----------------|-------|-------|-------|----|
| S/N > 2/£2      | 25/78 | 14/83 | 15/85 | NS |
| % soroconversão | 24,25 | 14,42 | 15,00 | NS |

NS = não significativa

Tabela 7 - TMG e taxas de soroconversão após a 3ª dose de nos três grupos.

| Grupo           | A       | B       | C       |
|-----------------|---------|---------|---------|
| TMG (UI/L)      | 1278,0* | 789,6** | 323,0*  |
| % soroconversão | 92,2*   | 92,8*** | 78,00** |

\* p (A x B) = não significativa; + p < 0,01; ++ p < 0,05.

## DISCUSSÃO

A maneira mais eficaz no controle da infecção pelo HBV tem sido o uso rotineiro da vacina. Entretanto, seu alto custo requer uma avaliação criteriosa para a implementação de estratégias efetivas de vacinação, tanto no que diz respeito à triagem dos candidatos à vacina, quanto à dose a ser utilizada<sup>21</sup>.

Dentre as diversas estratégias de vacinação propostas, um aspecto que permanece

controverso é se esta deve ser precedida ou não por triagem sorológica. A decisão de se realizar a triagem sorológica antes da vacinação deve estar baseada no custo da vacina, no custo dos testes sorológicos e na prevalência de indivíduos imunes na população em estudo<sup>18</sup>.

Na 1ª etapa deste trabalho, realizamos análise econômica de duas estratégias

diferentes de vacinação: vacinação precedida por triagem sorológica, realizada de três maneiras diferentes e vacinação universal sem triagem sorológica. Encontramos um percentual de 9,45% de indivíduos imunes ao HBV que não necessitavam ser vacinados. O restante da população, 90,55%, foi considerado "susceptível" à infecção pelo HBV, devendo receber vacinação imediata. Consideramos imunes somente indivíduos que apresentaram antiHBc e antiHBs positivos, de acordo com a orientação de diversos autores<sup>24, 25</sup>.

Independentemente do tipo de triagem sorológica, nossos resultados indicaram que a vacinação sem triagem foi a estratégia mais eficiente quando se avaliou a população global, acarretando uma economia que variou de 52 a 399 dólares para cada 100 indivíduos vacinados.

Muller e cols<sup>30</sup>, avaliando a realização de triagem sorológica antes da vacinação em 330 profissionais da área de saúde, demonstraram que seu uso estava economicamente justificado. Neste estudo, os autores compararam o uso do HBsAg e do antiHBs como marcadores isolados para triagem, excluindo da vacinação os profissionais que apresentassem um ou outro marcador positivo.

Outro estudo norte-americano, em médicos e paramédicos pronto-socorristas, avaliou programa de vacinação precedido por triagem sorológica utilizando HBsAg e antiHBs. Neste estudo, encontrou-se prevalência de 2% de antiHBs e nenhum caso de HBsAg positivo. A análise econômica demonstrou que para a realização dos marcadores com posterior vacinação haveria um gasto de 20.723 dólares; entretanto, se apenas a vacinação fosse efetuada, haveria uma economia de 1.528 dólares<sup>15</sup>.

A análise de diversos trabalhos mostra uma tendência a não realização de triagem sorológica prévia em populações com baixa prevalência da infecção pelo HBV. Por outro lado, nas populações com maior prevalência de indivíduos imunes, a triagem pode significar redução de custos. No Brasil, país de prevalência intermediária de portadores crônicos do HBV, desconhece-se, até o momento, qual a prevalência de indivíduos imunes que determinaria cada uma das estratégias a serem adotadas.

Na análise dos diferentes grupos por nós estudados, a vacinação sem triagem sorológica

acarretou economia importante no grupo dos médicos e alunos. No grupo de funcionários, a vacinação precedida por triagem sorológica foi a estratégia mais favorável, demonstrando uma economia de 137 dólares para cada 100 funcionários vacinados. Variando a prevalência de imunes na população em estudo, observando que a partir de uma prevalência de 11% de indivíduos imunes foi possível obter economia com o uso da triagem sorológica antes da vacinação.

Quanto ao tipo de triagem sorológica, optamos pelo uso de dois marcadores combinados, o antiHBc e o antiHBs, analisando os custos da realização dos dois marcadores de forma simultânea, ou o seu uso de forma seqüencial. A estratégia de triagem que se mostrou mais efetiva foi o uso dos dois marcadores de maneira seqüencial. A utilização do antiHBs seguido do antiHBc acarretou uma economia de 357 dólares para cada cem pessoas vacinadas, quando comparado com o uso simultâneo dos dois marcadores. A realização do antiHBs antes do antiHBc, quando comparada com a seqüência inversa, ou seja, o uso do antiHBc seguido do antiHBs está justificada uma vez que o antiHBs apresenta um custo de 3,86 dólares por teste, contra 4,03 dólares para cada antiHBc realizado, não acarretando modificação na população a ser vacinada, uma vez que só foram excluídos da vacinação os indivíduos com os dois marcadores positivos.

Foutch & Carey recomendam que candidatos à vacinação sejam avaliados para antiHBs, antiHBc e HBsAg<sup>10</sup>. Entretanto, Hoofnagle & Sheretz afirmam que esta estratégia de triagem é pouco prática, extremamente dispendiosa e teria como única vantagem a identificação de poucos portadores<sup>17</sup>, aos quais a vacina não provocaria nenhum dano<sup>6</sup>. Em nosso estudo, os portadores crônicos do HBsAg representaram 1,81% da amostra estudada, sendo incluídos no grupo dos indivíduos susceptíveis.

Ao analisarmos os custos de um programa de vacinação, o principal componente é o custo da vacina, sendo desprezível o custo decorrente da sua administração. No nosso trabalho este custo representou 1,21 dólares por pessoa, relativos ao custo de pessoal e material para a administração da vacina.

Os custos de administração da vacina são pequenos, em relação ao custo da vacina,

sendo por esta razão omitidos em muitos trabalhos<sup>19</sup>. Entretanto, diante da perspectiva de queda no preço da vacina ao longo dos anos, estes custos devem ser cuidadosamente avaliados nas análises econômicas dos programas de vacinação.

Realizamos também análise de sensibilidade variando o custo da vacina e observamos o impacto econômico causado por esta variação na decisão de realizar a triagem sorológica. Evidenciamos que a diminuição no preço da vacina representou uma grande economia para os programas de vacinação avaliados, ressaltando de maneira clara, a decisão de não realizar a triagem sorológica antes da vacinação.

Nos últimos cinco anos o preço das vacinas contra o HBV tem diminuído de forma significativa, permitindo aos órgãos de Saúde Pública de países industrializados e de alguns países em desenvolvimento iniciarem o uso desta vacina nos calendários de imunização infantil<sup>20</sup>.

No Brasil, as vacinas recombinantes estão sendo vendidas pelos fabricantes por aproximadamente 16 dólares a dose. Embora exista referência de que órgãos públicos tenham adquirido vacina ao preço de 0,9 a dois dólares por dose<sup>8</sup>, o preço da vacina tem sido considerado o principal obstáculo a não implementação dos programas de vacinação nos serviços públicos.

Com o objetivo de reduzir especificamente os custos da vacina, a 2ª etapa deste estudo empregou as vias ID e IM no mesmo esquema vacinal contra o HBV. Não é do nosso conhecimento a existência de estudo semelhante em adultos. Há um estudo de imunização contra o HBV em crianças do Gâmbia<sup>35</sup>, comparando 3 doses por via IM, 1 dose IM seguida de 2 doses ID e 3 doses ID, que concluiu que esquemas alternativos não devem ser recomendados. No presente estudo, o esquema A foi usado como ideal, já que ele é largamente empregado e recomendado pelos fabricantes. As taxas de soroconversão e TMG obtidos com este esquema vacinal foram comparáveis com as de outros estudos<sup>2,37</sup>.

Após a 1ª dose, não houve diferença estatística entre os grupos B e C (primeiras doses por via ID), nem entre estes grupos e o grupo A. Redfield e cols<sup>32</sup>, comparando as vias ID e IM pelo índice S/N, não encontraram

diferenças estatisticamente significantes após a 1ª dose. Wilkins<sup>36</sup> relatou uma taxa de soroconversão de antiHBs de 20% após a 1ª dose de vacina por via ID, comparável com a deste trabalho.

Após a 2ª dose, houve diferença estatística entre os três grupos (A > B > C, com taxas de soroconversão de 86, 59 e 33%, respectivamente). Há duas explicações possíveis para este achado. Uma hipótese seria baseada na presença de resposta dose-dependente; a sensibilização com uma maior quantidade de antígeno, a despeito da via empregada, seria capaz de aumentar os níveis de antiHBs mais rapidamente e em maior amplitude. A favor dessa hipótese, há descrição de outros estudos<sup>12,22</sup>, usando doses diferentes da vacina pela mesma via que obtiveram melhores resultados no grupo vacinado com maiores quantidades de antígeno. Na segunda hipótese, a via de inoculação seria o fator diferenciador na resposta e, como conseqüência, a via ID seria o fator de pior resposta. Entretanto, outros estudos<sup>1,16</sup> usando a mesma dose de antígeno por via ID ou IM não confirmaram esta idéia.

As taxas de soroconversão após a 2ª dose nos grupos A e C (84 e 33%, respectivamente) foram comparáveis às de outros estudos<sup>9,13</sup>. Estes grupos receberam 2 doses por via IM e ID, respectivamente, permitindo comparação com outros estudos.

Após a 3ª dose, as taxas de soroconversão de antiHBs foram semelhantes nos grupos A e B (92 e 93%, respectivamente) e os TMG também foram estatisticamente semelhantes em ambos os esquemas. Os resultados obtidos com o esquema A foram semelhantes aos de outros estudos<sup>9,16,32</sup>. Os grupos A e B apresentaram taxas de soroconversão e TMG de antiHBs superiores quando comparados ao grupo C.

Esquemas alternativos foram testados neste estudo com o objetivo de reduzir custos. O custo estimado de 3 doses de vacina no grupo A é US\$45,39. O grupo B apresentou um custo de US\$30,26, com economia de aproximadamente 30% nos custos da vacina, e com resultados semelhantes aos do grupo A. Entretanto, maiores estudos são necessários para se avaliar os títulos de antiHBs após um seguimento mais longo, assim como as taxas de infecção durante este período.



Em resumo, vias alternativas de vacinação contra a hepatite B devem ser consideradas quando se planeja um programa de vacinação contra a hepatite B. Esquema utilizando a via ID, quando combinada com duas injeções IM, é tão eficaz na imunização quanto o esquema clássico (3 injeções IM). Portanto, esquemas alternativos podem ser custo-efetivos.

Não dispomos, até o momento, de estatísticas sobre a abrangência da imunização contra o HBV em PAS brasileiros; porém, estamos certos de que mesmo considerando apenas aqueles que trabalham em áreas de maior risco, a vacinação destes profissionais no país é extremamente deficiente. Em alguns estados, como por exemplo São Paulo, a secretaria de Saúde tem tentado implementar programas de vacinação abrangentes. Entretanto, estes programas esbarram na falta crônica de recursos que domina o setor público e por isso, são poucos os hospitais públicos que oferecem vacinação contra o HBV de forma rotineira.

Ao avaliarmos os altos custos de um programa de vacinação, esquecemos muitas vezes de compará-los aos custos decorrentes das infecções pelo HBV. Por exemplo, a hepatite crônica ativa é uma doença progressiva, que requer um acompanhamento médico freqüente, e tem taxa de sobrevida após cinco anos, de 55 a 86%<sup>34</sup>. Fica demonstrado portanto, que a forma menos dispendiosa para erradicar a infecção pelo HBV é a implementação de programas de vacinação vigorosos em todos os setores da sociedade.

Em conclusão, análises econômicas de decisões clínicas, como as que procuramos realizar neste estudo, devem ser sempre realizadas, uma vez que os recursos destinados à saúde são limitados, devendo ser administrados de tal forma que a prevenção das enfermidades, dos sofrimentos e da morte alcance o maior número possível de pessoas.

## SUMMARY

*In order to optimize the employment of financial resources to be allocated for hepatitis B vaccination programs involving health care workers, two different aspects were studied: the need of a pre-vaccination screening and the efficacy of low-doses schedules of HBV vaccine by the intradermal (ID) route. The economical analysis (a cost-*

*minimization study) showed that when the prevalence of immune individuals is higher than 11% it is more cost-effective to perform pre-vaccination screening. This situation was observed in the employees group. For students and doctors vaccination without screening was the best approach. Regarding the schedules, 3 doses of HBV vaccine by the intramuscular (IM) route (group A) were compared to first dose by the ID route and second and third doses by the IM route (group B) and to first and second doses by the ID route and the last dose by the IM route (group C). After the third dose, seroconversion rates in groups A and B (92% and 93%, respectively) and geometric mean titers of antiHBs (1278 UI/L and 789.6 UI/L) were similar, and both were different from group A ( $p < 0.05$ ), showing that alternative vaccination schedules may be cost-effective.*

*Key-words: Hepatitis B. Immunization. Hepatitis B vaccine. Health care workers. Health economics.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alwood GK, Pearce NE, Fracp CRL, Milne A, Lucas CR, Krugman S. Low dose hepatitis B vaccination in children. *New Zeland Medical Journal* 99:47-49, 1986.
2. Bergamini F, Zanetti A. Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccines in young adults. *Postgraduate Medical Journal* 63:137-138, 1987.
3. Brink NS, Murray AB. Intradermal vaccination against hepatitis B in a group of medical students. *South African Medical Journal* 79:653-654, 1991.
4. Centers for Disease Control. Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B - United States, 1990-1991. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 40:569-572, 1991.
5. Clarke JA, Hollinger FB, Lewis E, Russell LA, Miller CH, Huntley A, Flynn NM. Intradermal inoculation with Heptavax B - immune response and histologic evaluation of injection sites. *Journal of the American Medical Association* 262:2567-2571, 1989.
6. Dienstag JL, Stevens CE, Bhan AK, Szmunness W. Hepatitis B vaccine administered to chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Annals of Internal Medicine* 96:575-579, 1982.
7. Eisenberg JM. A guide to the economic analysis of clinical practices. *Journal of the American Medical Association* 262: 2879-2885, 1989.

8. Expanded Programme on Immunization (EPI). Global advisory group, 13th meeting. Cairo, Egypt 1-26, 1990.
9. Ferraz MLG, Silva AEB, Kemp VL, Cruz CN, Guimarães RX. Assessment of the immunological response to hepatitis B vaccine in health care professionals. *Revista da Associação Médica Brasileira* 38:5-8, 1992.
10. Foutch PG, Carey WD. Diagnostic limitations of antibody to hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine* 310:1671, 1984.
11. Frazer IH, Jones B, Dimitrakakis M, Mackay IR. Intramuscular versus low dose intradermal hepatitis B vaccine - Assessment by humoral and cellular immune response to hepatitis B surface antigen. *The Medical Journal of Australia* 146:242-245, 1987.
12. Goudeau A, Dubois F, Dubois MC, Louq C, Mazert MC. Immunogenicity of low dose (1.25 and 0.31µg) hepatitis B vaccine. *Lancet* 2:1091-1092, 1984.
13. Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care workers. *Vaccine* 8 (suppl 1):s24-s28, 1990.
14. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DE, Ostrow DG, Penley KA, Altman NL. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *New England Journal of Medicine* 315:209-214, 1986.
15. Hankins DG, Ebert KD, Siebold CM, Fuller TK, Frascione RJ, Campion BC. Hepatitis B vaccine and hepatitis B markers: cost effectiveness of screening prehospital personnel. *American Journal of Emergency Medicine* 5:205-206, 1987.
16. Heijntink RA, Knol RM, Schalm SW. Low dose (2µg) hepatitis B vaccination in medical students: comparable immunogenicity for intramuscular and intradermal routes. *Journal of Medical Virology* 27:151-154, 1989.
17. Hoofnagle JH, Sheretz RJ. Diagnostic limitations of antibody to hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine* 310:1672, 1984.
18. Jacobson JJ, Turno DE, Johnston FK, Schipman Jr C. Cost effectiveness of prevaccination screening for hepatitis B antibody. *Journal of Dental Education* 51:94-97, 1987.
19. Jonsson B. Cost benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Postgraduate Medical Journal* 63(suppl 2):27-32, 1987.
20. Kane MA. Progress on the control of hepatitis B infection through immunization. *Gut* (suppl 1):s10-s12, 1993.
21. Lansang MA, Domingo E, Lingao A, West S - A cost effectiveness analysis of a simple micromethod for hepatitis B screening in hepatitis B virus control programmes. *International Journal of Epidemiology* 18(suppl 2):38-42, 1989.
22. Lee CY, Hwang LY, Beasley RP. Low-dose hepatitis B vaccine. *Lancet* 2:860-861, 1989.
23. Lewis TL, Alter HJ, Chalmers TC, Holland PV, Purcell RH, Alling DW, Young D, Frenkel LD, Lee SL, Lamson ME. A comparison of the frequency of hepatitis-B antigen and antibody in hospital and nonhospital personnel. *New England Journal of Medicine* 289:647-651, 1973.
24. Lok ASF, Lai C-L, Wu P-C. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: Implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 8:766-770, 1988.
25. Margolis HS, alter MJ, hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Seminars in Liver Disease* 11:84-92, 1991.
26. Maruna H, Westphal G. Epidemiology and risk calculation of hepatitis-B as an occupational disease in the Austrian Health Service. *Internal Archives of Occupational and Environmental Health* 57:259-265, 1986.
27. Maynard JE. Nosocomial viral hepatitis. *American Journal of Medicine* 70:439-444, 1981.
28. Mok Q, Underhill G, Wonke B, Aldouri M, Kelsey M, Jefferies D. Intradermal hepatitis B vaccine in thalassemia and sickle cell disease. *Archives of Diseases in Childhood* 64:535-540, 1989.
29. Morris CA, Oliver PR, Reynolds F, Selkon JB. Intradermal hepatitis B immunization with yeast-derived vaccine: serological response by sex and age. *Epidemiology and Infection* 103:387-394, 1989.
30. Muller J, Hainsworth M, Terry T. Screening before immunisation against hepatitis B - is it cost effective? *South African Medical Journal* 75:504-505, 1989
31. Oxman MN. Hepatitis B vaccination of high-risk hospital personnel. *Anesthesiology* 60:1-3, 1984.
32. Redfield RR, Innis BL, Scott RM, Cannon HG, Bancroft WH. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. *Journal of the American Medical Association* 254:3203-3206, 1985.
33. Stingl G, Katz SI, Clement L, Green I, Shevach EM. Immunologic functions of Ia-bearing epidermal

Ferraz MLG, Oliveira PM, Figueiredo VM, Kemp VL, Castelo Filho A, Silva AEB. Otimização do emprego de recursos econômicos para vacinação contra hepatite B em profissionais da área de saúde. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28:393-403, out-dez, 1995.

- Langherhans cells. *Journal of Immunology* 121:2005-2013, 1978.
34. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, Weik S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Annals of Internal Medicine* 101: 613-636, 1984.
35. Whittle HC, Lamb WH, Eccles MJ - Failure of intradermal hepatitis B vaccine in Gambian children. In: Coursaget P, Tong MJ (eds). *Progress in Hepatitis B vaccination*. Colloques INSERM, Paris, vol. 194, p 301-309, 1990.
36. Wilkins TD, Cossart Y. Low-dose intradermal vaccination of medical and dental students. *The Medical Journal of Australia* 152:141-143, 1990.
37. Zajak BA, West DJ, McAlleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *Journal of Infection* 13(supl A):39-45, 1986.
38. Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W, Deinhardt D. Evaluation of a reduced dose of hepatitis B vaccine administered intradermally. *Journal of Medical Virology* 14:27-32, 1984.