



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Pierre Pirchner Mathias Martins

**Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B  
em adolescentes escolares**

Rio de Janeiro

2021

Pierre Pirchner Mathias Martins

**Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Renata de Mello Perez

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

M386 Martins, Pierre Pirchner Mathias.  
Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares / Pierre Pirchner Mathias Martins – 2021.  
60 f.

Orientadora: Renata de Mello Perez.  
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hepatite A – Vacinação – Teses. 2. Hepatite B – Vacinação – Teses. 3. Adolescentes – Doenças – Teses. 4. Imunidade – Teses. 5. Vacinas contra Hepatite A – Teses. 6. Vacinas contra Hepatite B – Teses I. Perez, Renata de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 614.47-053.6:616.36-002

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Pierre Pirchner Mathias Martins

**Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 13 de outubro de 2021.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Renata de Mello Perez  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Alexandre Abrão Neto  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Teresa Pugas Carvalho  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa  
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2021

## DEDICATÓRIA

Ao meu pai (*in memoriam*), que apesar de ter me brindado com apenas dezesseis anos de sua convivência, conseguiu, nesse curto espaço de tempo, transmitir-me exemplos sólidos de caráter e honestidade. Levo e te levarei sempre em memória.

À minha amada mãe, que se multiplicou na dificuldade, cobriu-me de um amor incomensurável, sendo minha grande incentivadora em prosseguir na busca pelo conhecimento.

À minha esposa Natália e ao meu filho Miguel, que me inundando de afeto, fornecem o alicerce de que necessito para seguir minha trajetória, contando com a certeza do nosso amor incondicional.

Aos meus irmãos, Marcelo e Michele, pela parceria ao longo da vida, além das ótimas lembranças que me proporcionaram até este momento.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga, Professora Doutora Renata de Mello Perez, que com muito carinho me acolheu mais de uma década após minha saída da universidade, norteando a conclusão do meu trabalho com sua marcante disponibilidade e generosidade. Sua elegância intelectual me inspirou em todos os campos da minha vida. Meu sincero e eterno agradecimento.

À chefia da disciplina de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), na pessoa do Professor Doutor Alexandre Abrão Neto, que desde o início da minha formação médica me incentivou a prosseguir na busca pelo saber, mesmo nos momentos de crítica adversidade. A todos os professores e médicos que a compõem, tornando este serviço uma referência nacional em assistência e pesquisa de qualidade.

Ao amigo e Professor Doutor Rogério Ruffino, personalidade marcante durante minha graduação, que também me acolheu com enorme carinho no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

À direção, ao corpo docente, aos funcionários e aos pais e alunos que compõem o Instituto de Aplicação Fernando Rodrigues da Silveira – Colégio de Aplicação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CAP-UERJ), que aceitaram o desafio de contribuir com nossa pesquisa e dar suporte à execução do nosso trabalho. Em especial, às amigas que lá fiz, Lúcia Facco e Neyla Al-Cici, cujo engajamento particular abrilhantaram nossa parceria.

À direção e aos funcionários da Policlínica Piquet Carneiro, personificados pelo Professor Doutor Luiz Cristóvão Porto, pela farmacêutica Vânia Almeida e pela coletora Dalva Miranda Machado, que juntos trabalharam na fase crítica do nosso trabalho com carinho, dedicação, seriedade e responsabilidade irretocáveis.

Ao Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, em especial à bióloga Cristina da Silva Kloss Gomes, que prontamente nos deu todo suporte necessário.

O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.

*Winston Churchill*

## RESUMO

MARTINS, Pierre Pirchner Mathias. *Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares*. 2021. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A hepatite A e B ainda representam um importante problema de saúde pública. A inclusão da vacina contra o vírus da hepatite B em nosso Programa Nacional de Imunização (1998), com a menos longínqua inclusão para a hepatite A (2014), foram fundamentais para o controle dessas infecções em nosso país. Porém, nos dados recentes do Ministério da Saúde, uma marcante mudança no perfil epidemiológico de ambas as infecções vem ganhando atenção. Acrescidos a isso, os dados na literatura sobre a persistência do anti-HBs em níveis protetores, induzido pela vacina da hepatite B, são heterogêneos e pontualmente escassos em nosso país. Existem, ainda, poucas informações sobre a atual prevalência da imunidade natural adquirida relacionada ao vírus da hepatite A. Dentro deste contexto, o objetivo principal deste estudo é determinar a imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares. São objetivos secundários: (i) determinar a imunidade natural e adquirida contra o vírus da hepatite B em adolescentes escolares; (ii) determinar a cobertura vacinal para os vírus das hepatites A e B. Trata-se de um estudo transversal, com inclusão prospectiva de adolescentes escolares entre 15 e 18 anos, por meio do qual foram obtidos dados clínicos, demográficos, história vacinal e coleta de sangue para análise sorológica. Foi realizada determinação de anti-HBc qualitativo, anti-HBs quantitativo e anti-HAV IgG qualitativo, pelo método de Eletroquimioluminescência (Cobas – Roche). Foram incluídos 125 alunos em nossa amostra (35% sexo masculino, média de idade  $16 \pm 1$ ). Houve comprovação vacinal em 80% ( $n=100$ ) da nossa amostra, por meio da apresentação da carteira de vacinação. Obtivemos 41% ( $n=51$ ) da amostra anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL, todos anti-HBc não reagentes, mostrando que a imunidade encontrada é a vacinal. Foi encontrada a mesma prevalência 41% ( $n=41$ ) no subgrupo de adolescentes com comprovação vacinal. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma variável entre os grupos anti-HBs maior do que ou igual e menor do que 10 mU/mL. A prevalência de anti-HAV IgG reagente foi de 32% ( $n=40$ ). Dentre os considerados vacinados para hepatite A ( $n=36$ ), 92% ( $n=33$ ) eram imunes. Apenas 8,9% ( $n=7$ ) dos alunos não vacinados para hepatite A eram imunes. Como conclusão, obtivemos uma baixa prevalência de anti-HBs em níveis protetores, alta prevalência de imunidade prolongada resultante da imunização para hepatite A, além de uma baixa exposição ao vírus da hepatite A na infância.

Palavras-chave: Hepatite A. Hepatite B. Vacina. Imunidade. Adolescentes.



## ABSTRACT

MARTINS, Pierre Pirchner Mathias. *Assessment of immunity against hepatitis A and B viruses in school adolescents*. 2021. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Hepatitis A and B still represent an important public health problem. The inclusion of the hepatitis B virus vaccine in our National Immunization Program (1998), with the less distant inclusion for hepatitis A (2014), was fundamental for the control of these infections in our country. However, in recent data from the Ministry of Health, a marked change in the epidemiological profile of both infections has been gaining attention. In addition, data in the literature on the persistence of anti-HBs induced by the hepatitis B vaccine are heterogeneous and occasionally rare in our country. There is also little information on the current prevalence of acquired natural immunity related to hepatitis A. Within this context, the main objective of this study is to determine immunity against hepatitis A and B virus in school adolescents. Secondary objectives are: (i) to determine the natural and acquired immunity against hepatitis B, (ii) to determine the vaccination coverage for hepatitis A and B. This is a cross-sectional study, with prospective inclusion of school adolescents between 15-18 years old, in which demographic and clinic data, vaccination history, and blood collection were obtained. The serological analysis includes anti-HBs quantitative, anti-HBc qualitative, and anti-HAV IgG qualitative, determined using the Electrochemiluminescence method (Cobas – Roche). 125 students were included in our sample (35% male, mean age 16±1). There was proof of vaccination in 80% (n=100), through the presentation of the vaccination card. We obtained 41% (n=51) of the anti-HBs sample  $\geq 10$  mIU/mL, all anti-HBc non-reactive, showing that the immunity found is vaccine-based. The same prevalence was found to be 41% (n=41) in the subgroup of adolescents with proof of vaccination. There was no statistically significant difference in any variable between the anti-HBs groups greater/equal or less to 10 mIU/mL. The prevalence of reactive anti-HAV IgG was 32% (n=40). Among those considered vaccinated for hepatitis A (n=36), 92% (n=33) were immune. Only 8.9% (n=7) of students not vaccinated for hepatitis A were immune. In conclusion, we obtained a low prevalence of anti-HBs at protective levels, a high prevalence of prolonged immunity resulting from hepatitis A immunization, and a low exposure to the hepatitis A virus in childhood.

Keywords: Hepatitis A. Hepatitis B. Vaccine. Immunity. Adolescents.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HAV	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
Anti-HBc	Anticorpo contra o vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
CAP	Colégio de Aplicação
DST	Doença sexualmente transmissível
HAV	Vírus da hepatite A
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HBV	Virus da hepatite B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mUI	Mili unidades internacionais
mL	Mililitro
$\geq$	Maior ou igual
<	Menor
$\pm$	Mais ou menos
n	Número
p	Valor p

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
1.1	<b>Epidemiologia da Hepatite A</b> .....	14
1.2	<b>Epidemiologia da Hepatite B</b> .....	15
1.3	<b>Vacina para Hepatite A – características e recomendações</b> .....	15
1.3.1	<u>Eficácia e imunogenicidade da vacina para Hepatite A</u> .....	16
1.4	<b>Vacina da Hepatite B – características e recomendações</b> .....	17
1.4.1	<u>Eficácia e imunogenicidade da vacina para Hepatite B</u> .....	18
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	20
2.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	20
2.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	20
3	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	21
3.1	<b>Desenho do Estudo</b> .....	21
3.2	<b>Seleção de Pacientes</b> .....	21
3.2.1	<u>Critérios de inclusão</u> .....	21
3.2.2	<u>Critérios de exclusão</u> .....	21
3.3	<b>Coleta de Dados</b> .....	22
3.4	<b>Variáveis Demográficas, Clínicas e Laboratoriais Registradas</b> .....	23
3.5	<b>Análise Estatística</b> .....	23
4	<b>RESULTADOS</b> .....	25
4.1	<b>Dados Demográficos</b> .....	25
4.2	<b>Dados Laboratoriais relacionados à Vacina da Hepatite B</b> .....	26
4.3	<b>Dados Laboratoriais relacionados à Vacina da Hepatite A</b> .....	27
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	29
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	33
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de 18 anos</b> .....	37
	<b>APÊNDICE B – Termo de Assentimento do menor</b> .....	39
	<b>APÊNDICE C – Projeto de Prevenção das Hepatites A e B no Cap-UERJ</b> .....	40
	<b>ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa</b> .....	42

<b>ANEXO B</b> – Carta de Autorização para Pesquisa – CAP UERJ .....	45
<b>ANEXO C</b> – Evaluation of Immunity against Hepatitis A and B viruses in school adolescents (Artigo submetido) .....	46

## INTRODUÇÃO

A hepatite A é uma doença de caráter benigno, autolimitada, cuja prevalência é diretamente relacionada ao nível socioeconômico da população, resultado da sua forma de transmissão fecal-oral, seja por contato inter-humano ou através de água ou alimentos contaminados<sup>1-3</sup>.

Díspar a evolução benigna da hepatite A, a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) pode se apresentar também como hepatite crônica, podendo evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O risco de desenvolver infecção crônica após infecção aguda diminui com a idade, de forma que as cifras são próximas a 90% para recém-nascidos de mães com hepatite B crônica, 25% para crianças e próximas a 5-10% para exposições na idade adulta<sup>4</sup>.

O HBV é transmitido pelas exposições vertical, parenteral e sexual. Entre as situações nas quais podemos ter o contágio temos: relações sexuais sem preservativo; da mãe infectada para o filho; pelo compartilhamento de material para uso de drogas (seringas, agulhas, cachimbos), de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam); ou de confecção de tatuagem e colocação de piercings sem material descartável.

Em regiões não endêmicas, a transmissão ocorre principalmente por via sexual e a hepatite B é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST)<sup>4</sup>.

A maneira mais segura e eficaz de prevenir a infecção pelo HBV é tomar as três doses da vacina contra a hepatite B, preconizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde desde 1998. Idealmente devem receber essa vacina: recém-nascidos, crianças e adolescentes que não foram vacinadas ao nascer, pessoas com vida sexual ativa, aquelas que convivem com pacientes com infecção pelo HBV ou que necessitam de transfusões de sangue com frequência e pacientes em hemodiálise. Também devem ser vacinados os usuários de drogas injetáveis, os profissionais na área de saúde, os doadores de órgãos sólidos e de medula óssea, policiais, manicures, podólogos, portadores de HIV e de imunodeficiências entre outros grupos<sup>4-7</sup>.

Além de tomar a vacina, outras medidas são importantes para a prevenção da hepatite B, como usar preservativos em todas as relações sexuais e não compartilhar objetos de uso pessoal, como lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, material de manicure e pedicure, equipamentos para uso de drogas, confecção de tatuagem e colocação de piercings sem material

descartável. Além disso, toda gestante precisa fazer os exames para detectar a hepatite B no pré-natal. Esse cuidado é fundamental para evitar a transmissão vertical.

Discorrendo ainda sobre prevenção e imunização, vale ressaltar que em 2014 o Ministério da Saúde introduziu em seu PNI a vacina contra o vírus da hepatite A (HAV). Recomenda-se, desde então, que a vacina seja aplicada em crianças na faixa etária de 1 ano e 3 meses (15 meses). Devem também ser vacinados: hepatopatas crônicos, imunodeprimidos, homossexuais de ambos os gêneros, viajantes para áreas endêmicas, familiares de pacientes com hepatite A, trabalhadores em creches, profissionais de saúde, indivíduos suscetíveis durante a vigência de surtos da infecção, residentes em orfanatos, usuários de drogas ilícitas e trabalhadores em contato com água não tratada<sup>8,9</sup>. Em se tratando de uma doença de transmissão fecal-oral, medidas de higiene tais como lavar bem as mãos após uso do banheiro e antes de se alimentar, bem como lavar e cozinhar bem os alimentos antes do consumo, são medidas simples, porém extremamente efetivas na prevenção da infecção pelo HAV.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Epidemiologia da Hepatite A

A hepatite A é a terceira hepatite viral mais notificada em nosso país, sendo responsável por 24,4% dos casos entre os anos de 1999 e 2020. Nesse mesmo período, observou-se uma queda drástica da sua taxa de notificação, indo de 6,8 casos para 0,2 caso por 100 mil habitantes – uma redução de 96,5%<sup>7</sup>.

Com relação a sua distribuição em nosso país, o Norte e Nordeste ainda representam as regiões com maior número de casos notificados (55,4%) durante o período acima citado, seguidas pela região Sudeste (18%). No ano de 2020, dentre as 24 capitais da Federação, 6 apresentavam taxas superiores à nacional, ocupando a cidade do Rio de Janeiro a quarta posição (0,4 caso por 100 mil habitantes)<sup>7</sup>.

Uma recente e grande mudança de perfil epidemiológico, porém, macula os dados acima citados. Houve uma mudança da faixa etária com maior incidência de notificação, que baseados em dados acumulativos era de crianças menores do que 10 anos de idade, passando para adultos jovens entre 20-39 anos em 2017 e 2018, principalmente entre os homens, em especial nas regiões Sudeste e Sul<sup>7</sup>.

Tal mudança é explicitada pelo fato de que, a partir de 2016, houve redução dos casos secundários à transmissão alimentar, com aumento dos casos associados à transmissão oral-fecal de origem sexual, bem como dos casos de mecanismo de transmissão desconhecido, em especial, entre homens na faixa etária entre 20-39 anos<sup>7</sup>. Com efeito, tais resultados são diretamente relacionados à prática sexual. Porém, tal dado merece diligência mais ampla em sua análise, pois também pode ser consequência da diminuição da prevalência da imunidade natural adquirida na infância e na adolescência.

Cabe ainda ressaltar, que esta mudança no perfil epidemiológico também tem grande relevância clínica, já que adolescentes e adultos jovens apresentam doença sintomática e na forma ictérica com prevalência muito maior do que na infância (70% dos menores de 6 anos são assintomáticos), o que reforça a importância da inclusão da vacina para hepatite A no PNI<sup>8</sup>.



## 1.2 Epidemiologia da Hepatite B

A hepatite B é a segunda hepatite viral mais notificada em nosso país (36,9% dos casos) entre os anos de 1999 e 2020, sendo, ainda, um importante problema de saúde pública. No entanto, no ano de 2020, a taxa foi de 2,9 casos para cada 100 mil habitantes, a menor já detectada neste período<sup>7</sup>.

Dissonante a hepatite A, a distribuição regional dos casos notificados de hepatite B tem maior concentração nas regiões Sul e Sudeste (66%). Em 2020, dez capitais da Federação apresentaram taxas superiores à nacional, dentre as quais a cidade do Rio de Janeiro não está incluída.

Como na hepatite A, também houve mudança do perfil epidemiológico nos pacientes com HBV em relação à faixa etária e ao sexo. Historicamente, quase metade dos casos notificados eram concentrados em indivíduos entre 25 - 44 anos. Porém, em 2020, a faixa etária com maior número de casos notificados foi a de indivíduos acima dos 60 anos (16,3%), em especial, do sexo masculino<sup>7</sup>.

A fonte de infecção nos pacientes com HBV é de análise difícil, já que mais da metade dos casos (58,9%), é registrada com fonte “desconhecida” ou “ignorada”. Mesmo com essa limitação, a maior parte dos casos cujo mecanismo de transmissão foi “conhecido” ocorreu por via sexual (21,3% do total de casos)<sup>7</sup>.

## 1.3 Vacina para Hepatite A – características e recomendações

A vacina contra a hepatite A é uma vacina de vírus vivo inativado, ou seja, uma cepa do vírus é cultivada em células diploides humanas, purificada e inativada com formaldeído<sup>8-9</sup>.

Segundo o PNI do Ministério da Saúde, recomenda-se que a vacina seja aplicada em dose única, via intramuscular, nas crianças com faixa etária de 1 ano e 3 meses (15 meses). Diferentemente do que é preconizado pelo Ministério da Saúde, vale apenas pontuar que a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda duas doses da vacina, conforme orientação dos fabricantes: aos 12 meses e 6 meses após a primeira dose (18 meses)<sup>9</sup>.

A definição de resposta protetora à vacina da hepatite A é controversa na literatura. Em termos de análise quantitativa, forma menos aplicada, a indução do título Anti-HAV IgG

superior a 20 mUI/mL (em um ensaio imunoenzimático), é categorizado como nível protetor<sup>2</sup>. Porém, a forma amplamente aplicada em nossa prática e em estudos científicos é a análise qualitativa. Tais conceitos se misturam, já que a enorme parte dos laboratórios de análises clínicas utilizam o valor 20 mUI/mL como de referência na análise qualitativa<sup>2,10,11,12</sup>.

Estão disponíveis no mercado as seguintes vacinas para o HAV: Havrix® (GlaxoSmithKline), Vaqta® (Merck), Avaxim® (Sanofi Pasteur) e Epaxal® (Berna)<sup>9</sup>.

### 1.3.1 Eficácia e imunogenicidade da vacina para Hepatite A

Dados consistentes sobre os efeitos da inclusão da vacina para hepatite A na redução da incidência da doença ainda são escassos e heterogêneos. Isso se deve a alguns fatos: tal recomendação não faz parte do calendário de vacinação em vários países no mundo; o esquema vacinal difere entre os países, tanto com relação a dose quanto ao número de doses, Brasil e Argentina, por exemplo, adotam o esquema de dose única, diferentemente da imensa maioria dos outros programas nacionais, cuja recomendação é de 2 doses; e, por fim, a recomendação e implementação da vacina contra o HAV tem menos de uma década de existência<sup>13,14</sup>.

A vacina da hepatite A é tipificada por sua altíssima imunogenicidade. Após 14 - 30 dias de sua aplicação, aproximadamente 95% dos pacientes exibem soroconversão, podendo chegar virtualmente a 100% com o regime de 2 doses<sup>13</sup>. Com relação a persistência da imunidade vacinal, os dados na literatura ainda são escassos. Acredita-se, porém, que a imunidade, com dose única da vacina, pode perdurar por mais de uma década<sup>13</sup>.

É fundamental destacar que não há desacerto quando se opta pela implementação de uma ou duas doses da vacina A pelos programas de imunização, já que os resultados, a curto e médio prazo, parecem equivalentes<sup>13</sup>. A OMS destaca que tais vacinas são licenciadas para duas doses, sendo a primeira a partir de 12 meses de idade, com intervalo usual de 6 a 18 meses entre as doses. Entretanto, respalda que o esquema de dose única deve, sim, ser considerado, baseado na maior facilidade de implementação do programa, aumento da aderência, além do menor custo<sup>13</sup>. A opção por iniciar a vacinação a partir dos 12 meses de vida vem da “imaturidade” do sistema imunológico no primeiro ano de vida, o que poderia levar a menor produção de anticorpos<sup>11</sup>.

Por fim, merece destaque que, por ser uma doença de transmissão oral-fecal, em especial nos países de menor nível socioeconômico, é e será desafiador diferenciar se o anti-HAV IgG

reagente é secundário à imunização vacinal, resultado da imunização “natural”, ou ainda mais além, se houve *booster* natural por contato com o vírus após a imunização<sup>12</sup>.

#### 1.4 Vacina da Hepatite B – características e recomendações

A vacina contra a hepatite B usada (recombinante) é uma vacina não infecciosa de subunidade viral, que consiste no antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) produzido em células de levedura. Uma fração do gene do vírus da hepatite B, codificado para o HBsAg, é clonado no interior da levedura e a vacina contra a hepatite B é produzida a partir de culturas desta cepa de levedura recombinante<sup>15,16</sup>.

O calendário preconizado pelo PNI objetiva a imunização da criança no menor intervalo de tempo possível, já que é nessa faixa etária que a infecção pelo HBV apresenta altíssimo risco de cronificação. No que tange à hepatite B, temos como recomendações: 1ª dose aplicada até o 2º dia de vida (o mais breve possível, idealmente nas primeiras 24 horas); 2ª dose aplicada entre 30 e 45 dias de idade e com intervalo de pelo menos 30 dias da 1ª dose; e 3ª dose aplicada entre 180 e 195 dias de idade, com intervalo mínimo de 120 dias da 2ª dose. Para crianças com significativo baixo peso ao nascer (menos do que 2000 gramas) ou prematuros (até 33 semanas de gestação), a primeira dose deve ser feita, porém não “contabilizada”, sendo indicadas mais 3 doses com os mesmos intervalos (0,1 e 6 meses). Cabe ressaltar que o esquema acima descrito segue as recomendações da OMS, sendo preconizado não só em países endêmicos, mas em todo o mundo<sup>6</sup>.

O anti-HBs sérico quantitativo é considerado marcador de imunidade para a hepatite B. No que tange à imunização, são considerados protetores os níveis do anti-HBs iguais ou superiores a 10mUI/mL<sup>17</sup>. A certificação do desenvolvimento de imunidade consiste na dosagem do anti-HBs em 1 a 3 meses após a última dose de vacina, devendo esta estar acima de 10mUI/mL para ser considerada um marcador confiável de proteção contra a infecção. Tal prática, porém, não é recomendada no Brasil e nem pela OMS. Sua ausência, entretanto, quando medida em outro período cronológico, não indica necessariamente falta de imunidade, uma vez que pode haver queda dos títulos de anticorpos ao longo do tempo. Neste contexto, havendo real necessidade e indicação na confirmação da imunidade, é recomendada nova dose única da vacina (*booster* vacinal), objetivando avaliação da indução de “resposta anamnésica”. Tal

resposta, se positiva, eleva os títulos do anti-HBs acima ou igual a 10mUI/mL dentro de 3 – 4 semanas<sup>17</sup>.

A vacina atualmente utilizada em larga escala no Brasil é produzida pelo Instituto Butantan (Butang®), também sendo produzidas pela indústria farmacêutica: Engerix® (GlaxoSmithKline), Euvax® (Sanofi Pasteur) e Recombivax-HB®(Merck)<sup>9</sup>.

#### 1.4.1 Eficácia e imunogenicidade da vacina para Hepatite B

Desde 1991, quando foi recomendada pela OMS, foi notória a redução na incidência dos casos notificados e registrados de hepatite B em todo o mundo<sup>7,17,18</sup>. Tal orientação foi implementada em nosso PNI apenas a partir de setembro de 1998<sup>19</sup>. Atualmente, essa vacina se encontra disponível gratuitamente em todos os postos de saúde para crianças, jovens e adultos até 49 anos, 11 meses e 29 dias de idade<sup>3</sup>.

A vacina para hepatite B (recombinante) é altamente imunogênica, induzindo níveis protetores de anticorpos em mais de 90% das pessoas vacinadas com as três doses recomendadas. É necessário ressaltar que o imunizante produzido em nosso país (Butang®), já demonstrou ser tão imunogênico quanto os produzidos pela indústria farmacêutica. Em um estudo brasileiro prospectivo, duplo cego e multicêntrico, nosso imunizante mostrou equivalente imunogenicidade em crianças, quando comparado à vacina de referência (Engerix B® – Glaxo-Smith-Kline), com desempenho discretamente menor, porém aceitável em recém-natos, adolescentes e adultos jovens (todos acima de 90% e com diferença de resposta inferior a 5%)<sup>18</sup>.

Os dados na literatura acerca da persistência do papel protetor da vacina na fase da adolescência e adultos jovens são heterogêneos<sup>19-23</sup>. Em um estudo italiano envolvendo 535 indivíduos vacinados na infância, 358 (66,9%) apresentaram níveis de anti-HBs  $\geq$  10 mUI/mL após 22,8 anos<sup>19</sup>. Entretanto, no mesmo país, trabalhos prévios evidenciaram uma porcentagem menor de indução dos níveis protetores de anticorpos (40 – 60%) nos indivíduos vacinados na infância, após cerca de 15 - 20 anos<sup>24</sup>.

Não obstante, já é sólido o conhecimento de que a enorme maioria (mais de 90%) dos indivíduos que apresentam queda do título do anticorpo ao longo dos anos, alcançando níveis abaixo do considerado protetor, ainda são imunes ao HBV. Estas pessoas reagem de forma rápida e concreta ao estímulo antigênico (*booster* vacinal ou contato natural), produzindo altos

títulos de anti-HBs, na chamada resposta anamnésica<sup>19-23</sup>. Tal resposta é reflexo da memória imunológica induzida pela vacina (persistência da sensibilização tanto de linfócitos B e T)<sup>25</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Determinar a prevalência da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em um grupo de adolescentes escolares.

### **2.2 Objetivos Específicos:**

- a) determinar a prevalência da imunidade natural e da induzida pela vacina contra o vírus da hepatite B em um grupo de adolescentes escolares;
- b) determinar a cobertura vacinal referente à vacina contra os vírus das hepatites A e B em um grupo de adolescentes escolares.

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo transversal com inclusão prospectiva de pacientes, cuja casuística envolve adolescentes escolares dos 15 aos 18 anos, matriculados na rede pública de ensino do estado do Rio de Janeiro. Este estudo foi aprovado tanto pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto, protocolado sob o número 3.417.184/2019 (ANEXO A), como também pelo Instituto de Aplicação Fernando Rodrigues da Silveira – Colégio de Aplicação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em Conselho Departamental do Núcleo de Extensão, Pesquisa e Editoração (NEPE) no dia 08 de maio de 2018 (ANEXO B).

#### **3.2 Seleção de Pacientes**

##### **3.2.1 Critérios de inclusão:**

- a) escolares de 15-18 anos;
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos pais (APÊNDICE A);
- c) Termo de assentimento assinado pelos alunos (APÊNDICE B).

##### **3.2.2 Critérios de exclusão:**

- a) diagnóstico de infecção crônica pelo vírus B (HBsAg positivo);
- b) não assinatura do TCLE e/ou termo de assentimento;
- c) impossibilidade de obtenção de amostra de soro ou amostra inadequada.

### 3.3 Coleta de Dados

A existência, estrutura e objetivos da pesquisa foram inicialmente comunicados aos interessados na forma de carta, tanto via correio eletrônico como por mídias sociais. Tal medida permitiu que a apresentação do projeto fosse mais produtiva para elucidação das dúvidas ou questionamentos, pelos pesquisadores, durante reunião presencial com alunos e responsáveis. Durante todo o processo, reforçamos a importância do nosso projeto como medida de promoção de saúde. O termo de consentimento para os pais e responsáveis, assentimento dos adolescentes, bem como ficha cadastral, foram entregues aos alunos, bem como também enviados por correio eletrônico (APÊNDICES A e B).

Com agendamento prévio e termos assinados, os alunos compareceram para iniciar a participação efetiva no projeto. Inicialmente, obtivemos informações clínicas (idade e gênero), dados sobre a história vacinal e aferições antropométricas (peso e altura). As informações sobre a história vacinal foram obtidas preferencialmente por dados oriundos da carteira de vacinação. Quando não disponíveis, foram consideradas as informações fornecidas pelos responsáveis. Sobre o histórico vacinal, consideramos a idade da vacinação, número de doses, intervalo entre elas e local da vacina (sistema público de saúde ou clínica privada).

Os alunos foram, a seguir, encaminhados à enfermaria do colégio para coleta da amostra de sangue para dosagem dos anticorpos de interesse. Tais amostras foram imediatamente enviadas ao Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, respeitando as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial de transporte para exames de sorologia em doenças infecciosas<sup>16</sup>. Neste laboratório foram realizadas as análises de anti-HBs quantitativo, anti-HBc qualitativo e anti-HAV IgG qualitativo, pelo método de Eletroquimioluminescência (Cobas – Roche).

Na fase seguinte, foram feitas orientações aos pais e alunos, mediante entrega de relatório médico, em especial àqueles que mesmo tendo sido submetidos ao esquema completo de vacinação para HBV, apresentavam níveis de anti-HBs inferiores a 10 mUI/mL. Todos os alunos com anti-HBs < 10 mUI/mL foram orientados a realizar o chamado *booster* vacinal com dose única da vacina. Estes receberam encaminhamento médico para comparecer ao posto de saúde, a fim de receber a nova dose da vacina, bem como pedido médico para nova dosagem de anti-HBs (21 a 30 dias após a nova vacinação) (APÊNDICE C).



### 3.4 Variáveis Demográficas, Clínicas e Laboratoriais Registradas:

- a) idade;
- b) gênero;
- c) peso;
- d) altura;
- e) história de vacinação prévia para hepatite B (sim/não) nos casos com história de vacinação para hepatite B:
  - número e intervalo de doses,
  - idade da Vacinação,
  - local da Vacinação:1-Posto de Saúde 2-Clínica Privada,
  - tipo da vacina;
- f) história de vacinação prévia para hepatite A (sim/não) nos casos com história de vacinação para hepatite A:
  - número e intervalo de doses,
  - idade da Vacinação,
  - local da Vacinação:1-Posto de saúde 2-Clínica Privada,
  - tipo da vacina;
- g) AntiHBc qualitativo (Eletroquimioluminescência - Cobas – Roche);
- h) AntiHBs quantitativo (Eletroquimioluminescência - Cobas – Roche);
- i) Anti-HAV IgG qualitativo (Eletroquimioluminescência - Cobas – Roche).

### 3.5 Análise Estatística

Variáveis qualitativas foram descritas como número absoluto (n) e frequência (%). Variáveis quantitativas foram descritas como média ( $\pm$ desvio padrão) ou mediana (intervalo de confiança).

Para análise entre os grupos, utilizou-se o teste t de *Student* ou *Mann-Whitney* para variáveis quantitativas e o teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas.

Nível de significância estatística foi definido por  $p < 0,05$ . Análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS *Statistic for Windows, Version 24.0, Armonk, NY*.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Dados Demográficos

Dentre os 240 alunos matriculados, um total de 126 alunos foram elegíveis para participar do nosso estudo, sendo um excluído por impossibilidade de coleta da amostra de sangue. Portanto, 125 alunos foram incluídos em nossa amostra, com predomínio do sexo feminino (65%) e média de idade 16 ( $\pm 1$ ). Definimos como obesos 17 alunos (14%). De 100 alunos (80%) houve comprovação vacinal documental a partir da apresentação da carteira de vacinação.

Observou-se uma cobertura vacinal de 91% (n=114) para hepatite B e 29% (n=36) para hepatite A. Dos alunos vacinados para hepatite B, 97% (n=111) utilizaram o Sistema Público de Saúde para imunização e 100% (n=114) tomaram as três doses recomendadas da vacina. A quarta dose de reforço já havia sido aplicada em 6% (n=8). Dos vacinados para hepatite A, 72% (n=26) fizeram esquema com duas doses.

As características demográficas e clínicas da amostra estão detalhadas na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - História vacinal, características clínicas e demográficas

	n:125
Sexo masculino	44 (35%)
Idade	16 ( $\pm$ 1)
Obesidade	17 (14%)
Presença de CV	100 (80%)
<b>Vacina HBV – características</b>	
Vacinados	114 (91%)
Comprovação documental	100 (88%)
Autodeclarados	14 (12%)
NSI sobre vacinação	11 (9%)
Vacinados no Sistema Público de Saúde	111 (97%)
Presença dos dados sobre intervalo doses	110 (96%)
Idade das doses (dias)	
1ª dose	10 (1-1262)
2ª dose	43 (28-1293)
3ª dose	208 (162-1445)
Dose de reforço - 4ª dose	8 (6%)
<b>Vacina HAV – características</b>	
Vacinados	36 (29%)
Comprovação documental	31 (86%)
Autodeclaração	5 (1%)
NSI sobre vacinação	10 (8%)
Esquema com duas doses	26 (72%)
Idade das doses (meses)	
1ª dose	17 (8-124)
2ª dose	25 (15-95)

Legenda: carteira de vacinação (CV); hepatite B (HBV); não sabe informar (NSI); hepatite A (HAV).

Fonte: O autor, 2021.

#### 4.2 Dados Laboratoriais relacionados à Vacina da Hepatite B

A análise entre os dois grupos independentes de interesse (anti-Hbs  $\geq$  ou  $<$  10 mUI/mL), com relação às suas variáveis, foi feita na amostra em que os dados da história vacinal tiveram comprovação documental (n=100). Obtivemos dados imprecisos entre os autodeclarados (n=14) e houve inexistência de dados de 11 alunos (não sabiam informar).

Da amostra de 125 alunos, 51 (41%) apresentaram imunidade para o vírus da hepatite B. Quando considerado o grupo de adolescentes com comprovação documental do histórico vacinal (n=100), a prevalência dos imunes também foi de 41% (n=41). Não houve diferença entre os grupos com relação a sexo, idade, índice de massa corporal, local da vacinação ou intervalo entre as três doses. A Tabela 2 resume os dados dos dois grupos independentes de interesse.

Tabela 2 - Análise comparativa entre adolescentes comprovadamente vacinados para hepatite B, com e sem anti-HBs maior/igual ou menor a 10 mUI/mL

Amostra (n:100)			
	Anti-HBs < 10	Anti-HBs ≥ 10	p-value
Amostra	59 (59%)	41 (41%)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	20 (67%)	10 (33%)	0,31
Feminino	39 (55%)	32 (45%)	
Idade	16,07 ( $\pm$ 1)	16,29 ( $\pm$ 1)	0,28
<b>Local de vacinação</b>			
Sistema Público de Saúde	58 (59%)	40 (41%)	0,66
Clínica privada	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Obeso</b>			
Sim	10 (77%)	3 (23%)	0,16
Não	49 (56%)	38 (44%)	
<b>Idade da vacina nas doses</b>			
1ª dose	7	10	0,11
2ª dose	44	42	0,64
3ª dose	210	201	0,76

Fonte: O autor, 2021.

#### 4.3 Dados Laboratoriais relacionados à Vacina da Hepatite A

A análise da imunogenicidade para hepatite A foi baseada em toda a amostra (n = 125). A prevalência de imunes para hepatite A foi de 32% (n=40). A maior parte da amostra, 63% (n=79) não recebeu a vacina para hepatite A, sendo que destes, apenas 8,9% (n=7) eram imunes e 91,1% (n=72) não apresentavam imunidade.

Dentre os considerados vacinados para hepatite A (n=36), 92% (n=33) estavam imunes. Neste grupo, 31 alunos tiveram dados reportados da carteira de vacinação, sendo destes 90%

imunes. Os 5 alunos restantes, autodeclarados vacinados, apresentaram imunidade. Apenas 8% (n=10) dos alunos não souberam informar sobre a sua história vacinal, sendo todos não imunes.

## 5 DISCUSSÃO

A realização do nosso estudo foi impelida pelas recentes mudanças no perfil epidemiológico das hepatites A e B no Brasil, bem como pelo fato dos dados na literatura sobre a persistência da imunidade induzida por suas vacinas serem escassos em nosso país. O recente aumento do número de casos de hepatite A em adultos jovens, independentemente da fonte de contaminação, fez-nos inferir que a imunidade natural a este vírus na infância fosse menor à anteriormente descrita na literatura. Com relação à imunidade vacinal, nosso estudo é o único trabalho nacional que avaliou a persistência de imunidade induzida pela vacina da hepatite B em nosso país.

A opção por uma amostra composta por adolescentes escolares está principalmente associada à hepatite B. Trata-se da faixa etária na qual normalmente há o início da prática sexual, bem como de outras fontes de infecção, como uso de lâminas de barbear ou depilar, colocação de piercing e feitura de tatuagens. Logo, avaliar a imunidade vacinal para HBV neste grupo é de relevância indiscutível. Acrescido a isso, a crescente participação da prática sexual oral-anal entre homens como fonte de infecção para hepatite A, fez com que a avaliação da imunidade natural nesta faixa etária também ganhasse maior interesse.

A literatura sobre a persistência dos níveis protetores de anticorpos induzidos pela vacina da hepatite B é heterogênea. Os trabalhos diferem muito com relação ao tamanho amostral, regime vacinal, idade da vacinação, faixa etária estudada e tipo de vacina. A prevalência encontrada entre os estudos também é díspar.

Como exemplo da discrepância citada, cabe destacar o marcante trabalho de Middleman et al.<sup>26</sup>, cuja prevalência encontrada após 16-19 anos da vacinação em 420 americanos foi de apenas 24%. No outro extremo, podemos destacar o trabalho italiano publicado por Spada et al.<sup>27</sup>, onde a prevalência encontrada foi de 72,9% em 591 participantes após 17 anos de imunização.

Merecem ainda ser citados e destacados dois outros estudos, devido apresentarem casuística, metodologia e clareza sobre o histórico vacinal muito semelhantes ao nosso. O primeiro, um estudo alemão envolvendo 292 adolescentes alemães entre 15 e 16 anos, vacinados com três doses até os 18 meses de idade, obteve 65,4% da amostra com anti-HBs em níveis protetores<sup>28</sup>. O segundo, um trabalho chinês com 177 adolescentes entre 15 e 17 anos, obteve apenas 41,8% da amostra com anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL<sup>29</sup>.

Notamos, então, que a persistência da imunidade vacinal para HBV é provavelmente resultante de algumas variáveis, desde as relacionadas ao imunizante e seu esquema de aplicação, até as características demográficas da população em que foi aplicado. Isso exposto, pensamos que políticas públicas de saúde merecem ser individualizadas conforme a prevalência encontrada em cada população.

Obtivemos uma prevalência de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL pós-vacinal em apenas 41% da nossa amostra. Na análise comparativa entre os grupos anti-HBs maior/igual ou menor que 10 mUI/mL, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nem mesmo com relação ao índice de massa corporal.

Na análise da baixa prevalência encontrada em nosso trabalho, merece ser inicialmente destacado que a maior parte da nossa amostra (98%) utilizou o sistema público de saúde para imunização, local onde a vacina aplicada é a produzida pelo Instituto Butantan, denominada Butang®. Há estudos nacionais demonstrando a alta imunogenicidade deste imunizante, em todas as faixas etárias, inclusive se comparado com o Engerix® (GlaxoSmithKline)<sup>30,31</sup>. Em contrapartida, não havia estudos avaliando a persistência da imunidade induzida por esta vacina em específico até o presente trabalho.

Outro ponto que merece destaque é o de que, apesar de haver inúmeros estudos comprovando que há resposta anamnésica (capacidade de produção rápida e robusta de anticorpos protetores após estímulo antigênico) na maior parte dos indivíduos vacinados com anti-HBs  $< 10$  mUI/mL (84-95%), em nenhum deles a vacina aplicada foi a utilizada em nossa amostra<sup>29,32-35</sup>. Logo, não é possível afirmar que esta expressiva resposta anamnésica seria replicável à Butang®, o que deve a ser ponderado em nossa prática clínica.

Por fim, acreditamos que em populações com baixa prevalência de anti-HBs em nível protetor, em especial no nosso país, seja justo refletir sobre a validade de se adotar uma política pública de saúde, objetivando confirmar a presença ou não de tal imunidade no início da adolescência. Nessa faixa etária de grande exposição ao vírus da hepatite B, não podemos ter a “incerteza” ou insegurança sobre a existência ou não de imunidade protetora. Logo, merecem ser ponderadas alternativas como a dosagem rotineira dos níveis de Anti-HBs pelos hebiatras ou a aplicação de um *booster* vacinal sem mensuração laboratorial prévia.

O recente aumento do número de casos de hepatite A entre adultos jovens, em especial nas regiões Sul e Sudeste, aliado ao aumento de notificações da via sexual de transmissão, permitiu-nos concluir que a prática sexual entre homens passou a ser uma relevante fonte de infecção. Porém, para isso, seria necessário que os indivíduos chegassem a fase adulta muito mais expostos ao vírus do que foi pensado e descrito anteriormente.



Os trabalhos sobre prevalência da imunidade natural ao HAV em nosso país são poucos e antigos. O estudo de maior destaque foi o realizado por Clemens et al.<sup>36</sup>. A soroprevalência para hepatite A e B foi pesquisada em quatro centros do nosso país (Norte, Nordeste, Sul e Sudeste), envolvendo indivíduos entre 1 e 40 anos de idade. A prevalência de anti-HAV IgG reagente foi maior nas regiões de menor nível socioeconômico e nos grupos de maior faixa etária, condizente com o esperado. No entanto, mesmo no grupo de maior nível socioeconômico, a prevalência foi de 17,1% naqueles entre 1 e 5 anos, chegando a 51,4% naqueles entre 11 e 15 anos<sup>36</sup>.

Outro estudo menor, mas que merece ser citado, por também envolver adolescentes, além do fato de ter sido na cidade de Campos dos Goytacazes, no mesmo Estado em que o nosso trabalho foi realizado, foi o desenvolvido por Kury et al.<sup>37</sup>. A prevalência de anti-HAV IgG reagente foi de 33,3% em adolescentes entre 15 e 19 anos, sendo tal imunidade natural, já que este excluiu indivíduos com história vacinal para hepatite A<sup>37</sup>.

Obtivemos uma prevalência de anti-HAV IgG reagente de 32% em nossa amostra. Quando, contudo, comparamos tal prevalência entre os grupos dos vacinados e dos não vacinados, o primeiro dado de grande relevância epidemiológica surge. Dentre os não vacinados (n=79), apenas 8,9% dos adolescentes são imunes. Trata-se da menor imunidade natural adquirida na infância já descrita na literatura nacional. O segundo dado está relacionado à persistência da imunidade vacinal, já que entre os adolescentes vacinados, 90% ainda eram imunes cerca de pouco mais de uma década após a vacinação.

Desta forma, a inferência de que a vulnerabilidade à infecção pelo vírus da hepatite A na fase adulta é muito maior do que a anteriormente descrita, deixa de ser uma ilação, para ser um dado estatístico devido aos resultados obtidos em nosso trabalho. A baixa prevalência de imunidade natural refletida em nosso estudo, foi a base para a mudança em nosso perfil epidemiológico, permitindo, dessa forma, que o aumento da prática sexual entre homens tenha se tornado uma via de contaminação relevante. Sendo assim, o resultado encontrado reforça a importância da implementação da vacina para hepatite A em nosso Programa Nacional de Imunização.

Seguindo na análise comparativa dos resultados entre os grupos dos vacinados e não vacinados para HAV, um segundo dado epidemiológico encontrado em nosso trabalho relacionado à hepatite A, também ganha grande relevância. Dentre os comprovadamente vacinados para HAV (n=31), 90% apresentavam anti-HAV IgG reagente. É pertinente questionar se tal dado retrata a real imunogenicidade da vacina, já que não se pode excluir, laboratorialmente, o papel da imunidade natural como fonte ou *booster*. Porém, nossa grande

discrepância de dados entre vacinados e não vacinados anti-HAV IgG reagente, sugere que a vacina da hepatite A tem alto e persistente poder imunogênico, mesmo mais de uma década após a sua aplicação.

Este trabalho tem algumas limitações. Não foi avaliada a resposta anamnésica por *booster* vacinal naqueles anti-Hbs <10 mUI/mL. Logo, não podemos definir a exata prevalência da real proteção contra o vírus da hepatite B neste grupo de adolescentes escolares. Com relação a hepatite A, temos a limitação de um pequeno tamanho amostral, sobretudo de vacinados. Este estudo tem como ponto forte seus dados sobre a história vacinal. Tais informações são de grande confiabilidade, já que foram reportadas da carteira de vacinação em grande parte da nossa amostra (80%). Há uma precisão de dados relacionados à idade da vacinação e aos intervalos entre as doses, o que difere de outros trabalhos com o mesmo objetivo.

Como conclusão, observamos uma baixa prevalência de anti-HBs pós-vacinal na população estudada, o que gera insegurança à exposição ao vírus da hepatite B, em especial em nosso país. Com relação à hepatite A, observamos uma alta prevalência de imunidade prolongada resultante da sua imunização, além de uma baixa prevalência da imunidade natural. Com isso, reforçamos a importância da inclusão da vacina para hepatite A em nosso Programa Nacional de Imunização, com grande potencial de impacto epidemiológico

## REFERÊNCIAS

1. Souto FJD , Brito WI, Fontes CJF. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. *Vaccine*. 2019 Feb;37(6):771-5.
2. Abutaleb A, Kottiril S. Hepatitis A Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):191-9.
3. Brito WI, Souto FJD. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23e200073. doi: 10.1590/1980-549720200073.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Doença Infecciosas e Parasitárias Guia de Bolso. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [acesso em 2021 Jan 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-b>.
5. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017: Recommendations *Vaccine*. 2019 Jan;37(2):223-5.
6. Viral Hepatitis Prevention Board. 2004 Set;13(1). [acesso em 2021 Jan 18]. Disponível em: [https://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Viral\\_Hepatitis\\_Newsletters/vhv12n2.pdf](https://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv12n2.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Boletim epidemiológico Hepatites Virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021.
8. Stuurman AL, Marano C, Bunge EM, Moerlooze L, Shouval D. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar;13(3):724-36.
9. Ferreira CT, Silveira TR. Prevenção das hepatites virais através de imunização. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S55-66.
10. Flehmig B, Haage A, Pfisterer M. Immunogenicity of a hepatitis A vírus vaccine. *J Med Virol*. 1987 May;22(1):7-16.
11. Shaha N, Faridib MMA, Mitrac M, Bavdekard A, Karadkhele A, Puppaware G, et al. Review of long term immunogenicity and tolerability of live hepatitis A vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Nov;16(11):2816-21.
12. Zhang L. Hepatitis A vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jul;16(7):1565-73.
13. World Health Organization. Hepatitis A Vaccines: WHO position paper *Vaccine*. 2013 Jan;31(2):285-61.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2009. [acesso 2020 Dez 21]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus\\_20anos\\_saude\\_brasil.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_20anos_saude_brasil.pdf).
15. Alexandre KVF, Martins RMB, Souza MM, Rodrigues IMX, Teles SA. Brazilian hepatitis B vaccine: a six-year follow-up in adolescents. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(8):1060-3.
16. Vacina Hepatite B (recombinante). Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP no 16.243. West Point, PA: Merck & Co., Inc, Sumneytown Pike; 2009. Bula ao Médico (WPC 022002) Ed 8.
17. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B Immunization and Impact on Natural History Cancer Incidence. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):215-38.
18. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, 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.
19. Ren W, Ren J, Wu Z, Shen L, Shan H, Dai X, et al. Long-term persistence of Anti-Hbs after hepatitis B vaccination among adults: 8-years results. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar;16(3):687-92.
20. Pileggi C, Papadopoli R, Bianco A, Pavia M, Hepatitis B vaccine and the need for a booster dose after primary vaccination. *Vaccine*. 2017 Nov;35(46):6302-7.
21. Van Damme P, Dionne M, Leroux- Roels G, Van Der Meeren O, Di Paolo E, Salaun B, et al. Persistence of HBsAg- specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. *J Viral Hepat*. 2019 26(9):1066-75.
22. Van Der Meerena O, Behre U, Crasta P. Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15-16 years age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 34(2016):2745-9.
23. Bianchi FP, Gallone MS, Gallone MF, Larocca AMV, Vimercati L, Quarto M, et al. HBV seroprevalence after 25 years of universal mass vaccination and management of non-responders to the Anti-Hepatitis B vaccine: an Italian study among medical students. *J Viral Hepat*. 2019 Jan;26(1):136-44.
24. Dinia G, Toletonea A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb; 13(2):440-4.
25. Pondé RAA. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol*. 2019 Nov; 164(11):2645-56.

26. Middleman AB, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, Spradling PR. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1500-7.
27. Spada E, Romanò L, Tosti ME, Zuccaro O, Paladini S, Chironna M, al. Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17- year follow- up study. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):O680-6.
28. Van Der Meeren O, Behre U, Crasta P. Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15 – 16 years of age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B. *Vaccine*. 2016;34(24):2745-9.
29. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Apr; 13(4):909-15.
30. Baldy JL, de Lima GZ, Morimoto HK, Reiche EM, Matsuo T, de Mattos ED, et al. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004 Mar-Apr;46(2):103-7.
31. Martins RM, Bensabath G, 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 Dec;99(8):865-71.
32. Jan CF, Huang KC, Chien YC, Greydanus DE, Davies HD, Chiu TY, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1547-54.
33. Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, Pan LL, Zhou HS, Gao Z, et al. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. *BMC Infect Dis*. 2019 May;19(1):482.
34. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb; 13(2):440-4.
35. Tuaille E, Tabaa YA, Petitjean G, Huguet MF, Pajaux G, Fondere JM, et al. Detection of memory B lymphocytes specific to hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) from HBsAg-vaccinated or HBV-immunized subjects by ELISPOT assay. *J Immunol Methods*. 2006 Aug;315(1-2):144-52.
36. Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, et al. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Jan-Feb;33(1):1-10.

37. Kury CM, Pinto MA, da Silva JP, Cruz OG, Vitral CL. Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. *Cad Saúde Publica*. 2016;32(11):e00175614. doi: 10.1590/0102-311X00175614.

**APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de 18 anos**

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS PELO PROJETO**

Nome: Renata M. Perez e Pierre Pirchner Mathias Martins

Telefone para contato: (21) 986979456

Seu filho(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa. O documento abaixo contém todas as informações que você precisa saber sobre essa pesquisa que estamos fazendo. A participação de seu filho(a) nesse estudo é muito importante para nós, mas, se você não quiser autorizar, ou se seu filho(a) não puder participar, ou se quiser desistir depois que assinar, isso não vai trazer nenhum problema para você.

Eu, ..... (nome completo e RG), concordo de livre e espontânea vontade que meu filho(a) participe do estudo Avaliação da cobertura vacinal para hepatite A e B em crianças escolares da Rede Pública de Ensino do Rio de Janeiro. Declaro que foram dadas todas as informações necessárias e que foram esclarecidas todas as dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

1. O estudo é importante porque queremos saber se nossos adolescentes estão realmente imunes à infecção pelos vírus da hepatite A e B, tendo tomado ou não a vacina. Isso pode ser determinado por exame de sangue. A infecção pelo vírus da hepatite B pode ser um quadro grave com sérias consequências imediatas e tardias a saúde de uma pessoa. A hepatite A, mesmo não cronicando, pode também levar a uma hepatite aguda importante.

2. O estudo vai ser feito para estimar a proteção dos nossos jovens ao vírus da hepatite A e B. O vírus da hepatite B é considerada uma doença sexualmente transmissível, e sabemos que é nessa faixa etária que os jovens iniciam sua exposição sexual e conseqüentemente a possibilidade de aquisição de tais doenças. Além disso, o vírus da hepatite A, com transmissão fecal-oral, ainda exhibe incidência no Estado do Rio de Janeiro maior do que a maioria das outras Unidades da Federação.

3. Os resultados desse estudo poderão trazer uma melhor compreensão do grau de proteção dos nossos jovens quanto a tais doenças, no caso hepatite B, uma doença com risco de cronicificação.

4. Será feita coleta de sangue, de dados com os adolescentes e dos respectivos cartões de vacinação. Em caso de constatação da falta de imunidade para hepatite B, será recomendada uma dose da vacina da hepatite B e nova coleta de sangue com nova testagem para ver se houve aparecimento de anticorpos.

5. Os procedimentos feitos para esse estudo não vão atrapalhar algum tratamento que meu filho(a) esteja fazendo, não vai curar ou causar problemas a ele (ela), a não ser o desconforto inerente à coleta de sangue.

6. Para que o desconforto seja menor, será utilizado um técnico altamente treinado em coleta de sangue.

7. A participação de meu filho(a) nesse estudo não é para tratar de alguma doença e não vou ter despesas com a participação dele (dela). O intuito é colher informações e fortalecer a ideia da prevenção.

8. Todas as informações sobre meu filho(a) nesse estudo vão ser secretas e só os autores terão conhecimento delas.

9. Os autores poderão apresentar ou publicar os resultados desse estudo, mas as informações sobre meu filho(a) não vão aparecer de forma alguma.

10. Tenho a liberdade de desistir ou de parar de colaborar nesse estudo, no momento em que desejar, sem ter que explicar o motivo.

11. Se eu desistir, isso não vai causar nenhum prejuízo para a saúde ou para o bem-estar de meu filho(a), nem vai atrapalhar o seu atendimento ou tratamento médico.

Rio de Janeiro, ..... de ..... de .....

\_\_\_\_\_ Assinatura do responsável pelo menor

\_\_\_\_\_ Assinatura do pesquisador que aplicou o termo



## APÊNDICE B - Termo de Assentimento do menor

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Avaliação da imunidade contra os vírus das hepatites A e B em adolescentes escolares”. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber se os adolescentes escolares da rede pública do Rio de Janeiro, representados pelos alunos do Colégio de Aplicação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, estão protegidos contra a infecção pelo vírus da hepatite A e B (contra as quais há vacina) através de exames de sangue. As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 12 a 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no próprio colégio onde as crianças terão seus dados colhidos e será obtida uma amostra de sangue para exame posterior. A coleta é segura e os dados sigilosos. Em caso de dúvida, você pode nos procurar pelo telefone (21) 986979456.

Saber se está realmente imune ao vírus da hepatite A e B é muito importante, pois caso não esteja pode ser realizada (re)vacinação para obter essa imunidade. A hepatite B é uma infecção que pode ser grave e causar muitos prejuízos a saúde, assim como a hepatite A. O principal desconforto da pesquisa é a coleta de sangue, que envolve a utilização de uma fina agulha.

Ninguém mais saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar (Pierre). Eu escrevi os telefones na parte de cima desse texto.

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa Avaliação da cobertura vacinal para hepatite A e B em adolescentes escolares da Rede Pública de Ensino do Rio de Janeiro, que tem o objetivo principal de saber o status imunológico dos adolescentes contra o vírus da hepatite A e B.

Entendi o que me será pedido no decorrer da pesquisa. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ Assinatura do menor

\_\_\_\_\_ Assinatura do(a) pesquisador(a)

## APÊNDICE C - Projeto de Prevenção das Hepatites A e B no Cap-UERJ

Nome:

Caro Aluno,

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer a sua participação em nosso projeto, o que nos encheu de orgulho e satisfação, tanto pela confiança em nossa proposta, como pela sua percepção da importância deste como ação de promoção de saúde. Esperamos que a responsabilidade e dedicação com que esse projeto foi elaborado e executado tenha sido transmitida a você e seus pais ou responsáveis.

Como desde o início exposto, o grande objetivo foi determinar a sua imunidade (proteção) contra os vírus das hepatites A e B. Isto foi avaliado mediante a dosagem dos anticorpos no sangue coletado.

Seguem abaixo a análise dos seus resultados:

### **Hepatite B**

Os seus níveis de anticorpos contra o vírus da hepatite B (Anti-HBs) estão ABAIXO do que consideramos níveis protetores (acima de 10 mUI/mL), mesmo tendo sido vacinado(a) na infância.

Tal resultado pode ser secundário a dois fatores. Primeiro, você pode ter respondido a vacina, porém seus níveis (quantidade) de anticorpos terem declinado ao longo dos anos. Segundo, você pode realmente não ter respondido ao primeiro esquema vacinal.

A conduta que propomos é realizar nova dose da vacina contra hepatite B, sendo essa dose única, com posterior dosagem do anticorpo (Anti-HBs), que deverá ser feita no mínimo com 15 ou no máximo 30 dias após a data da vacinação. Se os seus níveis de anticorpos subirem rapidamente, você será considerado imune (protegido) contra o vírus da hepatite B! Caso isso não ocorra, aconselhamos prosseguir o esquema de vacinação, completando 3 doses!

De forma prática:

- a) Há uma recomendação de vacinação, em dose única, contra o vírus da hepatite B, que pode ser feito em um Posto Municipal de Saúde ou em um Clínica de Vacinação privada de sua preferência.
- b) Anexo, há um pedido médico de dosagem sérica do Anti-HBs, que deve ser feito conforme a orientação acima (entre 15 – 30 dias após a data da vacinação). Tal coleta poderá ser feita no Laboratório Cápsula da Policlínica Piquet Carneiro (endereço: Avenida Marechal Rondon, 381 1º andar – São Francisco Xavier, Rio de Janeiro) ou em qualquer laboratório privado de sua preferência. Caso opte por realizar a coleta na Policlínica Piquet Carneiro e tiver alguma dificuldade no local, procurar a senhora Vânia do Laboratório Cápsula.
- c) Após a vacinação e recebimento do resultado, solicitamos que este seja enviado para o e-mail: pierrepmm@hotmail.com.br, com os telefones de contato do aluno e pais anexos. Entraremos em contato para elucidação do resultado e orientações posteriores!

**Hepatite A**

O seu anticorpo contra o vírus da hepatite A (Anti-HAV) apresentou resultado NÃO REAGENTE. Isso representa que você não está imune (protegido) contra o vírus da hepatite A. Logo, recomendamos que realize a vacinação contra o vírus da hepatite A.

Caso deseje entrar em contato conosco para esclarecimentos ou dúvidas, favor ligar ou enviar WhatsApp para o telefone: 986979456 (Dr. Pierre Pirchner).

Atenciosamente,

Coordenação

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da imunidade contra o vírus da hepatite A e B em adolescentes escolares.

**Pesquisador:** PIERRE PIRCHNER MATHIAS MARTINS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52675115.2.0000.5259

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – FAPERJ

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.417.184

**Apresentação do Projeto:**

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Justificativa da Emenda:

O recente aumento do número de casos de hepatite A aguda em adultos motivou o interesse adicional na avaliação da imunidade para tal vírus, já que esse aumento pode ser secundário a uma queda imunidade natural adquirida na infância. Logo, tal emenda ter como modificação prática única a inclusão da dosagem do Anti-HAV IgG.

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 – Térreo

**Bairro:** Vila Isabel

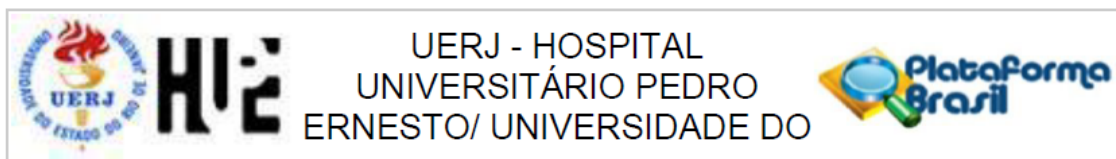
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2868-8253

**CEP:** 20.551-030

**E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.417.184

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todos dados necessários para apreciação ética.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda apresenta todas as informações necessárias para avaliação ética. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1336912_E1.pdf	07/06/2019 11:16:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termos.docx	22/05/2019 19:07:29	PIERRE PIRCHNER MATHIAS MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.doc	22/05/2019 19:03:35	PIERRE PIRCHNER MATHIAS MARTINS	Aceito
Investigador				
Outros 29/12/2015	Ciencialab.pdf		Alexandre Saraiva lachan	Aceito
Outros	consentimentoCAp.pdf	29/12/2015 23:22:57	Alexandre Saraiva lachan	Aceito
Cronograma	lattesecronograma.pdf	29/12/2015 23:16:10	Alexandre Saraiva lachan	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaração de ciência.jpg	26/07/2015 22:59:17	Alexandre Saraiva lachan	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.jpg	26/07/2015 22:58:44		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 – Térreo

**Bairro:** Vila Isabel

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2868-8253

**CEP:** 20.551-030

**E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.417.184

RIO DE JANEIRO, 26 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**WILLE OIGMAN**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 – Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel  
**UF:** RJ      **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253

**CEP:** 20.551-030

**E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

**ANEXO B - Carta de Autorização para pesquisa – CAP UERJ**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E HUMANIDADES**  
**INSTITUTO DE APLICAÇÃO FERNANDO RODRIGUES DA SILVEIRA**  
**NÚCLEO DE EXTENSÃO, PESQUISA E EDITORAÇÃO – NEPE**  
Rua Santa Alexandrina, 288 – Rio Comprido – RJ CEP: 20.261-232  
Telefones: 2333-8162 / 2333-8164 E-mail: [capnepe@gmail.com](mailto:capnepe@gmail.com)

**CARTA DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA**

Rio de Janeiro, 10 de maio de 2018.

O Pesquisador Pierre Pirchner Mathias Martins, pós-graduando Curso de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, encontra-se autorizado pela Comissão de Autorização de Pesquisa do CAP-UERJ a realizar, nesta instituição, o trabalho de campo referente à proposta da pesquisa que tem como título **Avaliação da imunidade contra o vírus da hepatite B em adolescentes escolares**.

A referida autorização foi referendada pelo Conselho Departamental deste Instituto de Aplicação, em reunião ocorrida no dia 08 de maio de 2018.

Atenciosamente,

**Mônica Regina Ferreira Lins**  
Coordenadora do NEPE  
ID 4181021

**ANEXO C - Evaluation of Immunity against Hepatitis A and B viruses in school adolescents**  
(Artigo submetido)

**Title page**

**Author Names:**

Pierre Pirchner M Martins a ; Alexandre Saraiva Iachan a,b ; Vânia Maria A Souza c;  
Cristina da Silva Kloss Gomes d; Luiz Cristovão Porto c,e; Renata M Perez a,f,g

**Department/Institution Names:**

a University of the State of Rio de Janeiro (UERJ), Gastroenterology Department, Rio de Janeiro, Brazil

b Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

c Clinical Pathology Service, Polyclinic Piquet Carneiro, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil

d Immunology laboratory, Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil

e Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil

f Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Internal Medicine Department, Rio de Janeiro, Brazil

g D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

**Corresponding Author:**

Pierre Pirchner M Martins; MD

Hospital Pedro Ernesto / UERJ

Gastroenterology Department – 3º floor

Boulevard 28 de Setembro, 77

CEP: 20551-030 - Vila Isabel - Rio de Janeiro, RJ – Brazil

E-mail: pierrepmm@hotmail.com

Tel: +55 21 2868-8654 / +55 21 2868-8258

Fax: +55 21 2868-8222



**Other author mails:**

Alexandre Saraiva Iachan – [alexandreiachan@gmail.com](mailto:alexandreiachan@gmail.com)

Vânia Maria A Souza – [vania.almeida73@gmail.com](mailto:vania.almeida73@gmail.com)

Cristina da Silva Kloss Gomes – [cristina.gomes@hupe.uerj.br](mailto:cristina.gomes@hupe.uerj.br)

Luiz Cristovão Porto – [luis.cristovaoporto@gmail.com](mailto:luis.cristovaoporto@gmail.com)

Renata M Perez – [renatamperez@gmail.com](mailto:renatamperez@gmail.com)

**Author Contributions:**

Pierre Pirchner M Martins: original concept and design; performance data collection; data interpretation; manuscript drafting and critical revision. Alexandre Saraiva Iachan: original concept and design. Vânia Maria A Souza: organization of serological test process. Luiz Cristovão Porto: original concept and design; serological test support. Renata M Perez: original concept and design; study supervision; data interpretation, critical revision of intellectual content; final approval of the version to be submitted.

**Financial support**

This work was supported by funding from the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Rio de Janeiro, Brazil.

**Abbreviations:** NIP, National Immunization Program; BMI, body mass index; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus

## **Abstract**

Hepatitis A and B still represent an important worldwide public health problem. Our study aimed to assess the prevalence of immunity against the hepatitis A and B viruses in school adolescents. It was a cross-sectional study, with prospective inclusion of adolescents between 15 and 18 years old, where demographic, clinical, and vaccination history data were obtained. In addition, blood sample was collected for serological analysis, with anti-HBs quantitative, anti-HBc qualitative, and anti-HAV IgG qualitative detection by the Electrochemiluminescence method (Cobas – Roche). The study included 125 students (35% male, mean age  $16 \pm 1$ ). We observed anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL in 41% ( $n = 51$ ) of the participants, all with non-reactive anti-HBc, showing that the immunity found is vaccine-based. The prevalence of reactive anti-HAV IgG was 32% ( $n = 40$ ). Among those vaccinated for hepatitis A ( $n = 36$ ), 92% ( $n = 33$ ) had positive anti-HAV IgG. Only 8.9% ( $n = 7$ ) of students unvaccinated for hepatitis A showed immunity. In conclusion, we found a low prevalence of anti-HBs at protective levels, a high prevalence of prolonged immunity resulting from hepatitis A immunization, and a low exposure to the hepatitis A virus in childhood.

**Keywords:** Hepatitis A, Hepatitis B, Vaccine, Immunity, Adolescents

## **Introduction**

Hepatitis B virus infection still represents an important worldwide public health problem<sup>1</sup>. In Brazil, hepatitis B vaccination was introduced in the National Immunization Program (NIP) in 1998<sup>2</sup>. Due to its risk of chronicity, added to the various forms of transmission (sexual, percutaneous or perinatal), it is essential to know the prevalence of natural immunity and the persistence of vaccine-induced immunity in the most exposed age groups, such as adolescents, because it is the period when sexual activity usually begins, as well as other

exposure factors<sup>3-4</sup>. However, such data are heterogeneous in the literature, and occasionally rare in our country<sup>1,5-10</sup>.

The benign and self-limited nature of hepatitis A virus infection does not diminish its importance, especially in countries with lower socioeconomic status<sup>11</sup>. In our country, hepatitis A vaccine was implemented in the NIP in 2014<sup>12-14</sup>. Data about the prevalence of natural immunity, but especially of vaccine immunity, besides being rare, are inaccurate, not only because of the vaccine's recent recommendation and implementation, but also because there may be natural immunity that cannot be measured in the laboratory in vaccinated individuals<sup>15</sup>. Added to this, there has been an important change in the epidemiological profile of the disease in our country, leading to greater detection in young male adults, and increased fecal-oral transmission through sexual activity as a known source<sup>3</sup>. Even though the increase in sexual activity among men is considered the main causal factor for this change, it is correct to infer that the natural immunity acquired in childhood and adolescence is not as prevalent as previously thought.

Focused on investigating these points, our study aims to evaluate the prevalence of immunity against the hepatitis A and B viruses in a group of school adolescents aged 15 to 18 years. Among those immune to hepatitis B, we will also analyze the proportion of natural and vaccine immunity, as well as factors associated with the presence of anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL.

## **Patients and methods**

### **Study design**

Cross-sectional study with prospective inclusion of school adolescents between 15 and 18 years old, involving a partnership between the Rio de Janeiro State University and the

Fernando Rodrigues da Silveira Application Institute – the Laboratory School of the Rio de Janeiro State University.

### **Casuistry**

Adolescents between 15 and 18 years of age enrolled at the Fernando Rodrigues da Silveira Application Institute, in September 2019, were included in the study. Exclusion criteria were (i) the absence of consent or assent term signed by the guardian (for underage students) and the students respectively, (ii) a previous diagnosis of chronic hepatitis B virus infection, and (iii) inability to obtain a serum sample or an adequate sample. This study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Pedro Ernesto (protocol number 3.417.184), as well as authorized by the Research Authorization Committee of the Laboratory School of the Rio de Janeiro State University.

### **Collection of data and variables**

The existence, structure and objectives of the study were communicated to interested parties via a letter delivered by email and social media. Introducing the project in this manner allowed the research to hold an in-person meeting with students and their guardians to answer any questions they might have. Throughout the process, we stressed the project's important role in promoting public health. After the parents or guardians signed the consent forms, and the students their written assent forms, the adolescents were scheduled for collection of clinical information (age and gender) and anthropometric measurements (weight and height).

Vaccination history was also evaluated. The information was obtained preferably by data from the vaccination card. When not available, the information provided by parents or guardians was considered. Vaccination history included date of vaccination, number of doses, interval between doses, and location of the vaccination (public health system or private clinic).

Students were then sent to the school's health center to provide a blood sample for measuring the antibodies of interest. These samples were immediately sent to the Immunology Laboratory of the University Hospital Pedro Ernesto, following the guidelines of the Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine for transportation of serology tests in infectious diseases<sup>16</sup>. The laboratory performed anti-HBs quantitative, anti-HBc qualitative, and anti-HAV IgG qualitative analyses by the Electrochemiluminescence method (Cobas – Roche).

### **Definition of immunogenicity, vaccine coverage, adolescent obesity**

We considered as immune to hepatitis A those adolescents who presented reactive anti-HAV IgG qualitative<sup>11-15</sup>. For hepatitis B, we called as known immune to hepatitis B students who's anti-HBs quantitative levels were greater than or equal to 10 mIU/mL<sup>17-18</sup>. Vaccine coverage (students considered vaccinated) included both students with documentary proof of vaccination and those whose vaccination was informed by guardians or parents. Adolescent obesity was defined as a body mass index (BMI) above the 95th percentile on the curve for sex and age<sup>19-21</sup>.

### **Statistical analysis**

Qualitative variables were described as absolute numbers (n) and frequency (%). Quantitative variables were described as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (confidence interval). For analyses between groups, Student's t-test or Mann-Whitney test were used for quantitative variables, while Chi-Square or Fisher's exact test were used for qualitative variables. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (IBM, Armonk, NY).

## Results

Of the 240 enrolled students, a total of 126 were eligible to participate in our study, although one was excluded due to the impossibility of collecting a blood sample. The remaining 125 students were included in our sample (35% male, mean age  $16 \pm 1$ , 14% obese). Demographic, clinical and vaccination history data are shown in Table 1. One hundred students (80%) presented documentary evidence of vaccination (vaccination card).

Vaccination coverage was observed in 91% ( $n = 114$ ) for hepatitis B and 29% ( $n = 36$ ) for hepatitis A. Of the 114 students vaccinated for hepatitis B, 100% took the three recommended doses of the vaccine, and 6% had additionally taken a single booster dose. Of the 36 vaccinated for hepatitis A, 72% had followed a two-dose regimen. The demographic and clinical characteristics of the sample are detailed in Table 1.

### **Immunogenicity for hepatitis B and comparative analysis between students with (anti-HBs $\geq 10$ ) and without immunity (anti-HBs $< 10$ ) to hepatitis B**

The analysis between the two independent groups (anti-HBs  $\geq$  or  $< 10$  mIU/mL) of interest included only those students who had documentary proof of vaccination ( $n = 100$ ). The rest of the sample ( $n = 25$ ) either provided self-declared vaccine history with unreliable data (56%) or were not able to provide it at all (44%). In the group with documentary proof ( $n = 100$ ), the prevalence of immunity was also 41% ( $n = 41$ ). There was no difference between groups regarding sex, age, BMI, vaccination site or interval between the three doses. Table 2 summarizes the data from the two independent groups.

### **Immunogenicity for hepatitis A**

In the analysis of hepatitis A immunogenicity, all sample was included ( $n = 125$ ). The prevalence of immunity to hepatitis A was 32% ( $n = 40$ ). Among those considered

vaccinated for hepatitis A (n = 36), 92% (n = 33) were immune. In this group, 31 students had documentary evidence of vaccination, being 90% immune. The other 5 students with self-reported data showed immunity.

Most of the sample, 63% (n = 79) did not receive the vaccine for hepatitis A, and of these only 8.9% (n=7) were immune and 91.1% (n=72) did not have immunity. Only 8% (n=10) of the students were unable to provide information about vaccination history, and all were non-immune.

## **Discussion**

This study provides important information about vaccine immunity to hepatitis A and B virus, and about exposure to these viruses in the population studied. Among the results obtained, the low prevalence of anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL post-vaccination stands out, contrary to the expressive immunity found in those vaccinated against hepatitis A. Regarding viral exposure, we found a low natural immunity for hepatitis A among unvaccinated adolescents.

A prevalence of anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL post-vaccination was observed in only 41% of our sample. In the comparative analysis between the two anti-HBs groups, no factor was found to be associated of antibodies at a protective level.

The literature about the persistence of antibodies at protection levels is heterogeneous. The studies are very different in terms of sample size, vaccination regimen, age of vaccination, age group studied and vaccine type. Two studies, with different results, but with similar casuistry, methodology and certainty about vaccination history like ours, should be mentioned. The first, a German study involving 292 adolescents 15-16 years old, vaccinated with three doses before 18 months of age, found a prevalence of anti-HBs at protective levels of 65.4%<sup>9</sup>. The second, a Chinese study with 177 adolescents 15-17 years old, had results similar to ours, with 41.8% of the sample presenting anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ mL<sup>22</sup>

In the analysis of the low prevalence found in our study, it should be initially highlighted that almost all our sample (98%) were vaccinated by the public health system, which uses a vaccine produced by the Butantan Institute, called Butang®. There are domestic studies showing its high immunogenicity in all age groups, even compared to Engerix® (GlaxoSmithKline) <sup>23-24</sup>. However, there are no studies evaluating the persistence of the immunity induced by this specific vaccine.

Although there are studies proving an anamnestic response (capacity for rapid and robust production of protective antibodies after antigenic stimulation) in most individuals vaccinated with anti-HBs < 10 mIU/mL (84-95%), in none of these studies the vaccine used was Butang®<sup>25-29</sup>. Therefore, it is not possible to state that such expressive anamnestic response would be replicated by this vaccine. The lack of evidence regarding the persistence of immunity and anamnestic responsiveness of Butang® are also points to be considered in our clinical practice.

Finally, we believe that, in populations with a low prevalence of anti-HBs at the protective level, and especially in our country, a public health policy should be considered that would aim to confirm the presence (or not) of such immunity at the beginning of adolescence. In this age group, with higher risk of exposure to the hepatitis B virus, we cannot have the uncertainty or insecurity about positive protective immunity. Therefore, alternatives should be considered, such as routine dosage of anti-HBs levels by adolescent medicine specialists or application of a vaccine booster without previous laboratory measurements.

Concerning hepatitis A, this study had two findings with great epidemiological impact. The first and most notable is the prevalence of natural immunity acquired in childhood: only 8.9% of unvaccinated adolescents had reactive anti-HAV IgG. The second is related to the persistence of vaccine immunity: 90% of vaccinated adolescents were still immune at least a decade after vaccination.



Seroprevalence for hepatitis A and B in our country was described by Clemens et al in a study involving four Brazilian urban centers (one each in the North, Northeast, South, and Southeast regions), with individuals 1-40 years old. The prevalence of reactive anti-HAV IgG was higher in regions of lower socioeconomic status and in older age groups, in line with the literature. However, it stands out that even in the group with the highest socioeconomic status, prevalence was 17.1% among those aged 1–5, reaching 51.4% among those aged 11–15<sup>30</sup>. In another study carried out in the city of Campos dos Goytacazes (RJ), a 33.3% prevalence of reactive anti-HAV IgG was found in unvaccinated adolescents aged 15-19 years old<sup>31</sup>.

Our study shows that the susceptibility to hepatitis A virus infection in adults is greater than previously described (only 8.9% of unvaccinated adolescents had reactive anti-HAV IgG). The low prevalence of natural immunity at this stage was the basis for the change in our epidemiological profile, allowing for the fact that the increase in sexual activity among men becomes a relevant form of contamination. We wish to emphasize that this result strengthens the case for including the vaccine for hepatitis A in our National Immunization Program.

Finally, it is notable that our study demonstrated that the hepatitis A vaccine continued to provide immunity to 90% of those vaccinated approximately a decade after the vaccination. It is correct to question whether this data reports on the real immunogenicity of the vaccine, since the role of natural immunity as a source or booster cannot be excluded in the laboratory school. However, the differing prevalence of anti-HAV IgG positivity between the vaccinated and unvaccinated groups suggests that the hepatitis A vaccine has high and persistence immunogenic power.

This research has some limitations. The anamnestic response of a booster vaccine in individual with anti-HBs < 10 mIU/mL was not evaluated, due to restrictions related to the

Covid-19 pandemic. Therefore, we cannot define the exact prevalence of real protection against the hepatitis B virus in this group of school adolescents. Regarding hepatitis A, we have the limitation of a small sample size, especially of vaccinated individuals. On the other hand, one of this study's strengths is the data about vaccination history; this information is highly reliable, since in 80% of our sample it comes from the vaccination card and not from statements by parents or guardians. There is a precision of data related to date of vaccination and intervals between doses that is unmatched in other studies with similar objectives.

In conclusion, we observed a low prevalence of anti-HBs at protective levels in the vaccinated population studied, which raises the concern about the risk of contamination with the hepatitis B virus in this age group, especially in our country. In relation to hepatitis A, we have two relevant findings. First, a high prevalence of persistent immunity resulting from immunization. Second, a prevalence of natural immunity to this virus in childhood much lower than expected and described in literature. These data strengthen the case for including the hepatitis A vaccine in our National Immunization Program, with important potential for epidemiological impact.

### **Potential conflicts of interest**

The authors have no conflict of interest to disclose related to this topic.

### **Acknowledgements**

The authors wish to thank the adolescents who participated in this study, as well as their parents or guardians. The authors gratefully acknowledge the staff of Fernando Rodrigues da Silveira Application Institute – the Laboratory School of the Rio de Janeiro State University, for their support during the entire process, and especially during data collection. The authors also acknowledge the staff of Cápsula Laboratory, Polyclinic Piquet Carneiro, UERJ, for supplying the blood collection materials.

## References

- [1] Chih-Lin Lin, Jia-Hong Kao; Hepatitis B Immunization and Impact on Natural History Cancer Incidence. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):215-238
- [2] Barros MMO, Ronchini KROM, Soares RLS; Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective study of seroprevalence screening. *Archives Gastroenterology* 2018 Jul-Sep; 55(3): 267-273
- [3] Epidemiological Bulletin of Viral Hepatitis 2020, Brazilian Mystery of Health - Available from <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-b>
- [4] Lim JK, Nguyen MH, Kim WR, Gish R, Perumalswami P, Jacobson IM; Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Am J Gastroenterology* 2020 Sep; 115:1429-1438
- [5] Sajid Mahmood<sup>1</sup>, Kifayat Ullah Shah<sup>1</sup> & Tahir Mehmood Khan; Immune Persistence After Infants Hepatitis-B Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports* 2018 Aug 22;8(1):12550
- [6] Wen Ren, Jingjing Ren, Zikang Wu, Lingzhi Shen, Huan Shan, Xuwei Dai, Jing Li, Ying Liu, Yan Qiu, Jun Yao, Lanjuan Li; Long-term persistence of Anti-Hbs after hepatitis B vaccination among adults: 8-year results. *Hum Vaccin Immunother* 2020 Mar 3;16(3):687-692
- [7] Pileggi C, Papadopoli R, Bianco A, Pavia M; Hepatitis B vaccine and the need for a booster dose after primary vaccination. *Vaccine* 2017 Nov 1;35(46):6302-6307
- [8] Pierre Van Damme, Marc Dionne, Geert Leroux- Roels, Olivier Van Der Meeren, Emmanuel Di Paolo, Bruno Salaun, Pemmaraju Surya Kiran, Nicolas Folschweiller; Persistence of HBsAg- specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. *J Viral Hepat* 2019 26(9): 1066-1075
- [9] Olivier Van Der Meerena, Ulrich Behre, Priya Crasta, Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15-16 years age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2016 May 23;34(24):2745-9
- [10] Bianchi FP, Gallone MS, Gallone MF, Larocca AMV, Vimercati L, Quarto M, Tafuri S; HBV seroprevalence after 25 years of universal mass vaccination and management of non-responders to the Anti-Hepatitis B vaccine: an Italian study among medical students. *J Viral Hepat.* 2019 Jan;26(1):136-144
- [11] Abutaleb A, Kottlilil S; Hepatitis A Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):191-199.
- [12] Wagner Izidoro de Brito, Francisco José Dutra Souto; Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. *Rev Bras Epidemiol* 2020; 23e200073
- [13] Francisco José Dutra Souto, Wagner Izidoro de Brito, Cor Jésus Fernandes Fontes; Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. *Vaccine* 2019 Feb 4;37(6):771-775
- [14] Brito WI, Alves-Junior ER, Oliveira RM, Souto FJD; Initial evaluation of universal immunization with a single dose against hepatitis A virus in central Brazil. *Braz J Infect Dis* May-Jun 2018;22(3): 166-170
- [15] Anke L Stuurmana, Cinzia Maranob, Eveline M. Bungea, Laurence De Moerloozeb, Daniel Shouval; Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2017 Mar 4;13(3):724-736 2017

- [16] Recommendations of the Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine for transportation for serology exams in infectious diseases. Available at <http://www.sbpc.org.br>
- [17] WHO position paper - Hepatitis B Vaccines Recommendations, 2017 Jul 37 (2019); 223-225
- [18] Pondé RAA; Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol* 2019 Nov; 164(11): 2645-2656
- [19] Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D; Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing*. 2020 Nov;50(11):60-66
- [20] Cardel MI, Atkinson MA, Taveras EM, Holm JC, Kelly AS; Obesity Treatment Among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatr*. 2020 Jun 1;174(6):609-617
- [21] Kumar S, Kelly AS.; Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):251-265
- [22] Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, Ding F, Li T, Liu XE, Zhuang H; Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Apr 3;13(4):909-915
- [23] Baldy JL, de Lima GZ, Morimoto HK, Reiche EM, Matsuo T, de Mattos ED, Sudan LC; Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004 Mar-Apr;46(2):103-7
- [24] Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira M de L, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LA; Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Dec 2004;99(8):865-71.
- [25] Jan CF, Huang KC, Chien YC, Greydanus DE, Davies HD, Chiu TY, Huang LM, Chen CJ, Chen DS; Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1547-54
- [26] Wang ZZ, Gao YH, Lu W, et al; Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 13:909–15
- [27] Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, Pan LL, Zhou HS, Gao Z, Hao ZY, Wu ZW, Ma TL, Wang F, Li Q, Bi SL, Ma JC; Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. *BMC Infect Dis*. 2019 May 30;19(1):482
- [28] Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, Bersi F, Montecucco A, Alicino C, Durando P; Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb;13(2):440-444.
- [29] Tuaille E, Tabaa YA, Petitjean G, Huguet MF, Pajaux G, Fondere JM, Ponselle B, Ducos J, Blanc P; Detection of memory B lymphocytes specific to hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) from HBsAg-vaccinated or HBV-immunized subjects by ELISPOT assay. *J Immunol Methods*. 2006 Aug 31;315(1-2):144-52
- [30] Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R; Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Jan-Feb;33(1):1-10

[31] Cury CM, Pinto MA, da Silva JP, et al; Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. *Cad Saude Publica* 2016;32(11): e00175614

**Table 1.** Vaccine history, clinical and demographics characteristics

	n:125
Male gender	44 (35%)
Age	16 ( $\pm$ 1)
Obesity	17 (14%)
Presence of vaccination card	100 (80%)
<b>Vaccine HBV – characteristics</b>	
Vaccinated	114 (91%)
Documental proof	100 (88%)
Self declared	14 (12%)
No vaccine information	11 (9%)
Vaccinated in Public Health System	111 (97%)
Presence of dose interval data	110 (96%)
Age of doses (days)	
1a dose	10 (1-1262)
2a dose	43 (28-1293)
3a dose	208 (162-1445)
Booster dose - 4a dose	8 (6%)
<b>Vaccine HAV – characteristics</b>	
Vaccinated	36 (29%)
Documental proof	31 (86%)
Self declared	5 (1%)
No vaccine information	10 (8%)
Two dose-scheme	26 (72%)
Age of doses (months)	
1st dose	17 (8-124)
2nd dose	25 (15-95)

**Table 2:** Comparative analysis between adolescents proven to be vaccinated for hepatitis B with anti-HBs less or greater/equal than 10 mIU/mL

Sample (n:100)	anti-HBs <10	anti-HBs ≥ 10	p-value
Sample	59 (59%)	41 (41%)	
Gender			
Male	20 (34%)	10 (24%)	0.31
Female	39 (66%)	31 (76%)	
Age	16.1(±1)	16.3 (±1)	0.28
Vaccination site			
Public Health System	58 (98.3%)	40 (97.6%)	0.66
Private clinic	1 (1.7%)	1 (2.4%)	
Obesity			
Yes	10 (17%)	3 (7%)	0.16
No	49 (83%)	38 (93%)	
Age of vaccine dose (days)			
1st dose	7	10	0.11
2nd dose	44	42	0.64
3rd dose	210	201	0.76