

# Soroprevalência da hepatite B e avaliação da resposta imunológica à vacinação contra a hepatite B por via intramuscular e intradérmica em profissionais de um laboratório de saúde pública

Primeira submissão em 05/07/06  
Última submissão em 28/06/07  
Aceito para publicação em 29/06/07  
Publicado em 20/10/07

*Hepatitis B seroprevalence and evaluation of immune response to hepatitis B vaccination using intramuscular and intradermal routes in public health laboratory employees*

Regina Célia Moreira<sup>1</sup>; Cláudia Patara Saraceni<sup>2</sup>; Isabel Takano Oba<sup>2</sup>; Angela Maria M. Spina<sup>2</sup>; João Renato R. Pinho<sup>3</sup>; Luiza Terezinha M. de Souza<sup>4</sup>; Tereza Mitiko Omoto<sup>5</sup>; Cecília Kitamura<sup>6</sup>; Gabriel Oselka<sup>7</sup>

unitermos	resumo
Hepatite B	Objetivos: Determinar a prevalência dos marcadores da hepatite B (HBsAg e anti-HBs) e avaliar a resposta à vacinação contra hepatite B por via intradérmica (ID) em profissionais de saúde que não responderam à vacinação por via intramuscular (IM). Método: Todos os funcionários do Instituto Adolfo Lutz (IAL) foram convidados a participar do estudo. Amostras de soro foram colhidas no momento da administração da primeira dose de vacina (Engerix® B) e o HBsAg e o anti-HBs foram pesquisados, utilizando-se kits comerciais (Laboratórios Abbott®). Aos funcionários que não responderam à vacinação convencional (três doses por via IM) foram oferecidas doses de 5µg da mesma vacina por via ID. Resultados: Foram envolvidos nesse estudo 404 funcionários do IAL, dos quais dois (0,5%) eram HBsAg e 42 (10,5%), anti-HBs reagentes. Dos 360 voluntários com sorologia negativa, 316 (87,8%) receberam três doses de vacina (IM) e, desses, 259 colheram soros para avaliação pós-vacinal. Do total, 242 (93,4%) apresentaram anticorpos acima de 10 UI/L após completarem o esquema inicial. Foram administradas duas doses de reforço, porém sete funcionários permaneceram sem resposta imunológica. A vacinação intradérmica foi realizada em cinco voluntários, e todos produziram anticorpos após a utilização dessa via de administração. Conclusões: A prevalência da hepatite B não foi maior nessa população do que na população geral. A vacinação por via intradérmica pode ser uma boa alternativa na imunização de pessoas que não respondem ao esquema convencional.
Epidemiologia	
Prevalência	
Vacinação intradérmica	

## abstract

## key words

*Objectives: To determine the prevalence of HBsAg and anti-HBs and to evaluate the response of intradermal hepatitis vaccination in healthcare workers non-responsive to previous repeated intramuscular vaccination. Material and method: All of the employees from Instituto Adolfo Lutz were invited to participate on this study. Serum samples were obtained and HBsAg and anti-HBs were detected using commercial kits (Abbott® Laboratories). Employees were submitted to the conventional three-dose vaccination by intramuscular route. To those employees who did not respond to intramuscular vaccination, 5 µg doses of Engerix® B were then administered by intradermal route up to nine doses. Results: Four hundred and four healthcare workers were enrolled in this study. Initially, two (0.5%) and 42 (10.4%) were HBsAg and anti-HBs reagent, respectively. Among the 360 negative volunteers, 316 (87.8%) received three vaccine doses and in 259 of them, serum samples were collected to evaluate vaccine efficacy. Among them, 242 (93.4%) showed antibodies titer higher than 10 UI/l. Intradermal vaccination was carried out in five volunteers and all of them responded to this vaccine administration route. Conclusion: The prevalence of hepatitis B was not higher than in general population. Intradermal vaccine administration could be a good alternative in people that did not respond to previous intramuscular route.*

**Hepatitis B**

**Epidemiology**

**Prevalence**

**Intradermal vaccination**

1. Doutora do Instituto Adolfo Lutz.

2. Mestre do Instituto Adolfo Lutz.

3. Doutor do Instituto Adolfo Lutz e do Hospital Israelita Albert Einstein.

4. Médica veterinária do Instituto Adolfo Lutz.

5. Médica do Instituto Pasteur.

6. Farmacêutica bioquímica do Instituto Adolfo Lutz.

7. Doutor; livre-docente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

## Introdução

A hepatite B é uma doença infecciosa grave de ocorrência mundial que constitui importante problema de saúde pública. De acordo com alguns autores, há entre 250 e 350 milhões de portadores crônicos do vírus da hepatite B (HBV) em todo mundo, e mais de 50 milhões de pessoas (cerca de 5% da população mundial) são infectadas anualmente<sup>(2, 18)</sup>.

Segundo o Centro de Controle de Doenças (CDC), cerca de 300 mil infecções com o HBV ocorrem todo ano nos Estados Unidos. Entre esses, cerca de 12 mil casos afetam profissionais da área da saúde<sup>(10)</sup>.

A hepatite B é uma doença ocupacional cujo risco está relacionado com o grau de exposição do profissional em seu local de trabalho e o contato com fonte sabidamente positiva para o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e para o antígeno "e" (HBeAg) do vírus. Sabe-se que o risco do desenvolvimento de hepatite B clínica é de 22% a 31%, quando de um acidente perfurocortante com agulhas contaminadas por sangue de uma pessoa com HBsAg e HBeAg reagentes, sendo que o risco de evidência sorológica da infecção pelo HBV varia entre 37% e 62%<sup>(5, 10, 16)</sup>.

Desde 1982 a vacinação contra hepatite B é recomendada pelo CDC aos profissionais da área da saúde com freqüente exposição a sangue ou agulhas contaminados<sup>(9, 21)</sup>. No estado de São Paulo, o programa de vacinação contra hepatite B começou em 1990, dirigido para grupos mais vulneráveis, como os profissionais de saúde e pacientes renais crônicos, entre outros<sup>(11)</sup>.

A via de administração da vacina é a intramuscular (IM), aplicada em três doses, no esquema de 0, 30 e 180 dias, e as vacinas utilizadas têm induzido soroconversão entre 90% e 95% dos indivíduos imunocompetentes com idades abaixo de 40 anos<sup>(2, 5, 19, 28)</sup>.

Alguns autores têm proposto a utilização da vacina por via intradérmica (ID), com a administração de baixa concentração de antígeno, sendo observados resultados satisfatórios<sup>(7, 17, 22, 25)</sup>. Cardell et al. (1999)<sup>(8)</sup> demonstraram que a via ID pode ser uma alternativa à IM. Esses autores observaram que baixa concentração (2 µg) de antígeno é suficiente para induzir a produção de anti-HBs em níveis protetores<sup>(8)</sup>. Rahman et al. (2000) observaram boa tolerância à vacina, quando administrada por via ID, induzindo resposta sorológica em indivíduo não-responder por via IM. Esses autores observaram ainda a indução de resposta celular, com resposta específica de linfócitos B e T<sup>(25)</sup>.

Os objetivos deste estudo foram: 1. observar a prevalência de marcadores da hepatite B em funcionários

do Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo; 2. avaliar a resposta imunológica à vacina Engerix® B por via IM; 3. avaliar a resposta à vacina por via ID nos profissionais que não responderam ao esquema inicial (IM).

## Material e método

**População:** a casuística deste estudo foi composta por profissionais das várias áreas do IAL, São Paulo, no período entre 1992 e 1993.

**Estratégia:** De todos os funcionários, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram colhidos 10 ml de sangue destinados à pesquisa de marcadores sorológicos para a hepatite B. Imediatamente após a coleta, o profissional recebeu a primeira dose da vacina Engerix® B (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, PA). Só completaram o esquema vacinal aqueles que não tinham marcadores de infecção prévia.

**Vias de administração:** Todos os funcionários receberam a vacina por via IM no músculo deltóide, utilizando-se doses de 20 µg do antígeno. Foi seguido o esquema clássico de vacinação de três doses e, nos funcionários que não responderam a esse esquema, foram aplicadas mais duas doses de reforço, num total de cinco doses de vacina na mesma concentração e pela mesma via de administração.

Para aqueles que, mesmo após a administração das cinco doses, não apresentaram títulos protetores de anticorpos, foi oferecida a vacina por via ID, realizada no antebraço. Por essa via foram utilizados 5 µg do antígeno, com intervalos de 15 dias entre as doses, sendo que o número de doses aplicadas variou de três a nove.

**Efeitos adversos:** Os indivíduos que receberam vacina por via ID foram acompanhados para avaliar o aparecimento de efeitos adversos, medindo-se o tamanho da pápula no local da aplicação dois dias após a administração da vacina.

**Marcadores sorológicos:** Como marcadores de infecção do HBV, foram pesquisados o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e o seu anticorpo correspondente (anti-HBs qualitativo) em todos os funcionários. Para avaliação de resposta vacinal realizou-se a pesquisa quantitativa do anti-HBs. Foram considerados protetores os títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 10 UI/l. Essa quantificação foi realizada 30 dias após a terceira dose IM e 15 dias após a terceira, a quinta e a nona doses ID.

**Métodos:** Para a pesquisa dos marcadores sorológicos pelo método imunossorvente ligado à enzima (Elisa) foram

utilizados kits comerciais (Ausab®/Ausym®, EIA Diagnostic Kit – Abbott Laboratories, USA).

A média simples do título dos soros foi calculada somando-se os valores de concentração fornecidos pela reação enzimática e dividindo-os pelo número de amostras analisadas. O cálculo foi realizado utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.0.

Análise estatística: Para comparar a resposta vacinal por idade e sexo, utilizou-se o teste do qui-quadrado. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

O grupo de estudo foi composto por 404 profissionais, sendo 98 homens e 306 mulheres, com idades variando entre 19 e 78 anos.

Do total, dois (0,5%) eram reagentes para o HBsAg, 42 (10,4%) para o anti-HBs e 360 (89,1%), não-reagentes para os dois marcadores.

Dos 360 candidatos à vacinação, 316 (87,8%) receberam três doses; 36 (10%), duas doses e oito (2,2%), uma única dose. Dos profissionais que completaram o esquema, 259 colheram amostra de sangue para dosagem do anti-

HBs pós-vacinal, e entre eles 242 (93,4%) apresentaram concentração maior ou igual a 10 UI/l do anti-HBs.

Aos 17 profissionais que não responderam ao esquema inicial foram oferecidas doses de reforço da vacina por via IM, sendo que cinco não compareceram, cinco produziram anticorpos após a quarta dose e dois, após a quinta. Os cinco indivíduos que não responderam às cinco doses receberam a mesma vacina por via ID. O esquema utilizado na vacinação por via ID e os títulos do anti-HBs observados após a terceira, a quinta e a nona doses são apresentados na **Tabela 1**.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros para soroconversão do anti-HBs pós-vacinal, entretanto os títulos de anti-HBs foram maiores no sexo feminino ( $p < 0,05$ ). Quando analisado por idade, observou-se maior número de respondedores e títulos mais altos de anti-HBs entre os profissionais com menos de 40 anos de idade ( $p < 0,05$ ) (**Tabela 2**).

Não foi observado nenhum efeito adverso importante durante o acompanhamento dos voluntários, sendo relatada apenas dor local, independente da via de administração. Houve a ocorrência de formação de pequenas pápulas, em tamanhos que variaram de 3 a 5 mm, nos cinco profissionais que receberam a vacina por via intradérmica.

**Tabela 1** Títulos de anti-HBs após terceira, quinta e nona doses da vacina ID

Funcionário	Após 3ª dose (UI/l)	Após 5ª dose (UI/l)	Após 9ª dose (UI/l)
1	0	19,29	> 221,64
2	0,3	20,08	> 221,64
3	43,82	86,55	-
4	0	0	83,5
5	198	-	-

**Tabela 2** Soroconversão e títulos médios de anti-HBs por idade e gênero após três doses da vacina IM contra hepatite B

Gênero	n	Soroconversão	Títulos médios (UI/l)
Homens	50	48 (96%)	135,916
Mulheres	209	194 (92,8%)	145,699
Faixa etária			
< 40 anos	143	139 (97,2%)	146,541
≥ 40 anos	116	103 (88,8%)	140,003

## Discussão

A incidência da infecção pelo HBV em trabalhadores da saúde tem diminuído substancialmente desde a década de 80. Essa queda é atribuída à implementação dos procedimentos de biossegurança e, principalmente, ao aumento da cobertura vacinal nessa população<sup>(4-6, 21, 26, 30)</sup>.

Em nosso estudo foram envolvidos profissionais de todas as áreas do IAL: laboratórios, setores administrativos, coleta etc. O grupo foi composto de voluntários, convidados a receber as três doses de vacina e, caso houvesse algum portador de hepatite B, este seria encaminhado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

Do total de funcionários vacinados, 87,8% completaram o esquema de vacinação; outros 12,2% receberam apenas uma ou duas doses de vacina. A não-realização do esquema completo é um fato que ocorre freqüentemente na vacinação contra hepatite B, seja por esquecimento (uma vez que o esquema é 0, 30 e 180 dias), seja pela idéia de que uma única dose já confere imunidade.

Podemos considerar que houve adesão significativa dos funcionários do Instituto em comparação com outros autores<sup>(29)</sup>. Palestras foram realizadas com o objetivo de alertar os profissionais para a importância das três doses de vacina. Entendemos que o esclarecimento levou à conscientização das pessoas que compareceram para o recebimento das doses necessárias.

Nossos resultados demonstram que a prevalência nessa população não foi maior do que a observada na população geral da cidade de São Paulo. Focaccia et al. (1998)<sup>(15)</sup>, em estudo realizado no município de São Paulo, observaram prevalência de 1,04% de HBsAg, sendo que a maior freqüência foi observada entre as faixas etárias de 15 e 17 anos. Fernandes et al. (1999)<sup>(13)</sup>, analisando soros de trabalhadores de serviço hospitalar, observaram prevalência de até 24% de marcadores de hepatite B em profissionais de laboratório.

Como a coleta de amostras para o estudo de prevalência foi realizada no momento da vacinação, é possível que pessoas com história pregressa de hepatite não tenham comparecido para a vacinação e, conseqüentemente, para a coleta de sangue, o que pode subestimar a prevalência dos marcadores da hepatite B nessa população.

É fato que o marcador mais adequado para estudos de prevalência é o anti-HBc total, pois indica o contato prévio com o vírus em qualquer momento da vida. Na impossibilidade da pesquisa desse marcador, optamos

pela pesquisa do HBsAg e do anti-HBs, tendo em vista que poderíamos identificar os portadores da infecção, os imunizados pela vacina e quase a totalidade dos indivíduos que tiveram a infecção pelo HBV no passado, embora possam ocorrer falhas nessa detecção em decorrência da baixa concentração do anti-HBs. Entretanto, devemos notar que esses indivíduos não são considerados protegidos contra a infecção pelo HBV<sup>(1)</sup>.

A vacinação contra hepatite B em funcionários da área da saúde é de fato justificada, pois eles possuem maior risco de infecção pelo vírus e quase 90% da população analisada não possuía nenhum dos marcadores sorológicos analisados. A imunização contra hepatite B é recomendada em três doses, e a eficácia das vacinas recombinantes disponíveis no mercado gira em torno de 95%, taxa bem próxima à encontrada em nosso estudo, que foi de 93,4%<sup>(18, 19, 24)</sup>.

Assim como em outros estudos, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, tanto para soroconversão como para os títulos de anti-HBs, apesar de as mulheres apresentarem maiores títulos médios de anticorpos<sup>(14)</sup>.

Com relação à faixa etária, observamos, assim como outros autores<sup>(12, 20, 27, 28)</sup>, melhor resposta imunológica dos indivíduos com menos de 40 anos de idade.

A administração da vacina Engerix® B por via intradérmica tem sido descrita como uma alternativa à via intramuscular, com resultados satisfatórios<sup>(30)</sup>. Playford et al. (2002)<sup>(23)</sup> observaram que 94% (17/18) dos trabalhadores da saúde que não responderam à vacinação intramuscular responderam quando imunizados por via intradérmica. Baldy et al. (2003)<sup>(2)</sup> avaliaram a utilização de três doses de 2 µg de vacina Engerix® B em 135 dentistas por via intradérmica. Do total, 110 (81,5%) dos indivíduos tornaram-se anti-HBs positivos, com média nos títulos de anticorpos de 42,4 UI/l<sup>(2)</sup>.

Optamos por utilizar 5 µg de proteína, e as pessoas foram avaliadas dois dias após a aplicação ou a qualquer momento em que surgisse algum efeito adverso importante, para monitorarmos não só a resposta sorológica, mas também o aparecimento de alguma reação inflamatória ou alérgica que justificasse a interrupção da administração da vacina por essa via.

A ausência de efeitos adversos permitiu a aplicação de até nove doses de vacina. Um de nossos voluntários (funcionário nº 3) apresentou título de 43,82 UI/l após a terceira dose, porém, mesmo com essa dosagem, concordou em receber mais duas doses com o objetivo de aumentar o título

de anticorpos. Após a quinta dose, seu título aumentou para 86,55 UI/l. Nas pessoas que apresentaram títulos protetores em níveis baixos e que optaram em receber até a nona dose, foi observado aumento significativo nos níveis de anticorpos produzidos (> 221,64 UI/l). Esses dados são importantes, pois demonstram a resposta anamnésica de pessoas previamente imunizadas, com aumento significativo nos títulos médios de anticorpos após as doses de reforço.

Alguns autores<sup>(3, 31)</sup> demonstraram a importância das células de memória na resposta imunológica pela vacinação intradérmica contra hepatite B. Eles observaram a presença

de resposta imunológica secundária quando sucessivas doses de reforço são administradas, confirmando a presença de linfócitos B de memória mesmo na ausência de anticorpos circulantes.

Assim, a administração da vacina Engerix® B por via ID demonstrou-se eficaz na imunização de indivíduos adultos que não responderam ao esquema de três doses por via IM. Esse esquema pode ser uma alternativa para o aumento da eficácia vacinal em programas de vacinação destinados à população com risco acrescido de infecção pela hepatite B.

## Referências

1. ÁLVAREZ, J.R.P. et al. Vacunación de la hepatitis B, indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Pública*, v. 74, p. 475-82, 2000.
2. BALDY, J.L. et al. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2 µg) of recombinant hepatitis B vaccine. I. Seroconversion rate and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 8, p.1101-7, 2003.
3. BANATVALA, J.; Van DAMME, P; OEHEN, S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*, v. 19, p. 877-885, 2001.
4. BARASH, C. et al. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Inter Med*, v. 159, p. 1481-3, 1999.
5. BELTRAMI, E.M. et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers: review. *Clin Microbiol Rev*, v. 13, n. 3, p. 385-407, 2000.
6. BONANNI, P.; BONACCORSI, G. Vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine*, v. 19, p. 2389-94, 2001.
7. BRYAN, J.P. et al. Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis*, v. 14, p. 697-707, 1992.
8. CARDELL, K.; FRYDÉN, A.; NORMANN, B. Intradermal hepatitis B vaccination in health care workers: response rates and experience from vaccination in clinical practice. *Scand J Infect Dis*, v. 31, p. 197-200, 1999.
9. Centers for Disease Control (CDC). Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, v. 31, p. 317-28, 1982.
10. Centers for Disease Control (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, v. 50, n. RR11, p. 1-42, 2001.
11. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof Alexandre Vranjac (CVE). SES de São Paulo. Documento Técnico: Programa de Vacinação contra Hepatite B em Grupos de Risco – Profissionais de Saúde, 1992.
12. DAS, K. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. *World J Gastroenterol*, v. 9, n. 5, p. 1132-4, 2003.
13. FERNANDES, J.V. et al. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. *Rev Saúde Pública*, v. 33, n. 2, p. 122-8, 1999.
14. FERRAZ, M.L.G.; GUIMARÃES, R.X. et al. Avaliação da resposta imunológica à vacina contra hepatite B em profissionais da área de saúde. *Rev Ass Med Brasil*, v. 38, n. 1, p. 5-8, 1992.
15. FOCACCIA, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *BJID*, v. 2, p. 269-84, 1998.
16. GARCÍA, P.C. et al. Inmunogenicidad de una vacuna recombinante anti hepatitis B en personal de salud. *Rev Chil Infectol*, v. 19, n. 3, p. 133-9, 2002.
17. GOMBER, S.; SHARMA, R.; RAMACHANDRAN, V.G. Immunogenicity of low-dose intradermal hepatitis B vaccine and its comparison with standard-dose intramuscular vaccination. *Indian Pediatr*, v. 41, n. 9, p. 922-6, 2004.
18. KEATING, G.M.; NOBLE, S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B®). *Drugs*, v. 63, n. 10, p. 1021-51, 2003.
19. LEMON, S.; THOMAS, D.L. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Eng J Med*, v. 336, n. 3, p. 196-204, 1997.
20. MARTÍNEZ, N.T. et al. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev Esp Salud Pública*, v. 72, p. 509-15, 1998.

21. MAST, E.E. et al. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States. *Vaccine*, v. 16, p. S27-S29, 1998.
22. PAYTON, C.D. et al. Vaccination against hepatitis B: comparison of intradermal and intramuscular administration of plasma derived and recombinant vaccines. *Epidemiol Infect*, v. 110, p. 177-80, 1993.
23. PLAYFORD, E.G. et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for health workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 23, p. 87-90, 2002.
24. POIRRIEZ, J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine*, v. 20, p. 1696-8, 2002.
25. RAHMAN, F. et al. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology*, v. 31, p. 521-7, 2000.
26. ROGGENDORF, M.; VIAZOV, S. Health care workers and hepatitis B. *J Hepatol*, v. 39, p. S89-S92, 2003.
27. SILVA, P.A. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiânia, Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 38, n. 2, p. 153-6, 2005.
28. STANLEY, M.L.; THOMAS, D.L. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*, v. 336, n. 3, p. 196-204, 1997.
29. TAVARES-NETO, J. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. *Braz J Infect Dis*, v. 8, n. 2, p. 133-9, 2004.
30. TURCHI, M.D. et al. Immunogenicity of low-dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, v. 39, n. 1, p. 15-9, 1997.
31. WILLIAMS, J.L. et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine*, v. 19, p. 4081-5, 2001.

---

**Endereço para correspondência**

Regina Célia Moreira  
Instituto Adolfo Lutz, Serviço de Virologia  
– Laboratório de Hepatites  
Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César  
CEP 01246-902 – São Paulo-SP  
e-mail: rmoreira@ial.sp.gov.br