

CORRELAÇÃO ENTRE COBERTURA VACINAL E INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NA REGIÃO SUL DO BRASIL

CORRELATION BETWEEN VACCINE COVERAGE AND IMPACT OF HEPATITIS B IN SOUTHERN BRAZIL

MICHELE TONON **GASPAROTO**¹, CRISTIANE MELISSA **THOMAZINI**^{2*}, ADRIANA LETÍCIA **GOLDONI**³

1. Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Ingá; 2. Doutora pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, docente dos cursos de graduação de Enfermagem e Medicina da Faculdade Ingá; 3. Doutora pela Universidade de São Paulo, docente dos cursos de graduação de Biomedicina e Medicina da Faculdade Ingá.

* Rua Rodovia PR 317, 6114. Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. adrianagoldoni@usp.br

Recebido em 24/10/2014. Aceito para publicação em 05/11/2014

RESUMO

A hepatite B constitui um sério problema de saúde pública, sendo uma das causas de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. No Brasil, ainda existem áreas de elevada endemicidade pelo vírus da hepatite B (HBV), embora tenhamos tratamento e imunização efetiva. A alta infectividade do vírus somado ao fato que mais da metade dos indivíduos infectados desconhecem a forma como se contaminaram e as limitações do tratamento, reforçam a importância da imunização contra o HBV. Esta pode ocorrer por meio de infecção prévia ou vacinação. A partir da década de 90 houve uma redução na endemicidade da infecção pelo HBV no Brasil provavelmente devida a introdução da vacina para menores de 1 ano de idade em todo o país a partir do ano de 1998.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite B, vacinação, epidemiologia.

ABSTRACT

Hepatitis B is a serious public health problem, being the most frequent cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In Brazil, there are still areas of high endemicity for hepatitis B virus (HBV), although we have effective treatment and immunization. The infectivity of the virus is high added to the fact that more than half of infected individuals are unaware of how defiled and limitations of treatment, reinforce the importance of immunization against HBV. This may occur by previous infection or vaccination. From the 90s there was a reduction in endemicity of HBV infection in Brazil. Probably the introduction of the vaccination of children under 1 year of age across the country after the year 1998.

KEYWORDS: Hepatitis B, vaccination, epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

Hepatite B

Considerada um problema de Saúde Pública, a hepa-

tite B é uma doença infecciosa causada por um vírus com distribuição global e que, embora possa evoluir para a cura na maioria dos casos, pode resultar em uma doença crônica^{1,2,3,4}.

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de ácido desoxirribonucleico da família hepadnaviridae que infecta só o homem e é resistente até sete dias no ambiente externo⁵. O fígado é o principal órgão acometido por esse vírus devido ao seu tropismo pelo tecido hepático, acarretando em uma infecção aguda ou crônica⁶. O HBV afeta principalmente a função hepática, por causa da invasão dos hepatócitos e replicação viral, mas por si só ele não causa morte celular. Os linfócitos T CD8+, reconhecem os hepatócitos infectados levando à morte desses hepatócitos. A sequência do DNA viral pode integrar o genoma do hospedeiro, criando assim uma via para o desenvolvimento do câncer⁷.

A infecção pode ocorrer em qualquer pessoa e pode ser por transmissão vertical, percutânea, mucosa, fluidos corporais ou parenteral. As formas de transmissão mais comuns variam de acordo com a endemicidade, mas é necessário levar em consideração que a maioria dos indivíduos não sabe qual foi o mecanismo envolvido com sua contaminação. Nos casos em que os indivíduos sabem a forma que se infectaram, a via mais frequente é a sexual. Embora não seja comum, a infecção pode ocorrer através da transfusão sanguínea, reutilização de agulhas e seringas, tatuagens, procedimentos médicos e odontológicos invasivos e compartilhamento de materiais de higiene^{8,9}.

O paciente pode evoluir de forma assintomática ou apresentar sintomas como náuseas, vômitos, dores abdominais, sendo facilmente confundida com outras doenças¹⁰.

O organismo humano produz os anticorpos anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe em respostas aos antígenos HBsAg, HBcAg e HBeAg respectivamente. O antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), quando presente no soro, indica infecção pelo HBV, sendo observado após quatro semanas da provável infecção. A hepatite B aguda tem cura espontânea na maioria dos casos pois o próprio organismo desenvolve resposta imunológica através da síntese de anticorpos e células T CD8+ específicos para eliminar o vírus. Cerca de 5% a 10% dos pacientes persistem com o HBsAg no soro além de 6 meses tornando-se portadores crônicos do vírus^{11,12}. Os anticorpos anti-HBs são considerados protetores e estão presentes no soro de indivíduos após o término da infecção pelo HBV e também como resposta à vacinação contra o vírus da hepatite B garantindo proteção imunológica ao indivíduo^{11,13,14}.

O HBcAg é uma proteína não glicosada e está relacionada com a replicação viral e doença ativa. Em caso de hepatite B aguda ou durante a agudização da hepatite B crônica, são observadas altas concentrações de anticorpos anti-HBc. A IgM anti-HBc, está presente no soro um tempo depois do início da infecção podendo ser detectado após o aparecimento do HBsAg^{11,13,14}.

O HBeAg é um marcador de replicação viral está relacionado a progressão da doença. Esse antígeno é detectado na fase inicial da infecção, pouco antes do surgimento do quadro clínico da doença aguda. Constitui um marcador efetivo de alta replicação viral. Após a recuperação da hepatite B o HBeAg torna-se negativo, sendo substituído pelo anticorpo anti-HBe¹⁵.

Para ser um caso confirmado de hepatite B, o indivíduo necessita preencher as condições de caso suspeito e apresentar um ou mais marcadores sorológicos reagentes (HBsAg, anticorpos anti-HBc e HBeAg). Com o avanço da biologia molecular, existe hoje a possibilidade de detectar qualitativamente e quantitativamente o DNA do HBV para monitoramento e tomada de decisão na terapia¹⁶.

Em geral diagnóstico de hepatite B é realizado através de técnicas sorológicas. Essas técnicas são fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também para o seguimento da infecção viral, para avaliação do estado clínico do paciente e para monitoração do tratamento^{11,12,17}.

Atualmente, no Brasil, é realizado obrigatoriamente uma triagem sorológica para o vírus da hepatite B, nos serviços de hemoterapia e para gestantes, devido à alta infectividade do vírus e a gravidade da sua infecção^{18,19}.

O tratamento da hepatite B em fase aguda não é específico e tem como objetivo aliviar os sintomas e evitar complicações. Não há um consenso sobre a indicação de medicamentos antivirais nessa fase da doença. Na fase crônica da doença o tratamento visa suprimir a replicação viral e reduzir a lesão hepática, prevenindo a evolu-

ção para a cirrose e carcinoma hepatocelular¹⁰.

Desta forma, a prevenção através da imunização ativa continua sendo a medida mais eficaz para prevenir a infecção pelo HBV²⁰.

O presente trabalho objetiva, através de uma revisão bibliográfica, relatar a ocorrência de hepatite B na região Sul do Brasil, bem como a redução da sua incidência através das campanhas de vacinação.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica referente a hepatite B. Foi utilizado artigos científicos encontrados em arquivos computadorizados como o SCIELO, LILACS, PUBMED e publicações de órgãos nacionais. Não houve a necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética e Pesquisa por se tratar de uma revisão bibliográfica.

3. DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Aproximadamente dois bilhões de pessoas no mundo são portadoras do vírus da hepatite B e 360 milhões evoluem para a forma crônica da doença^{21,12}. Estima-se que um milhão de pessoas em todo mundo morrem devido as consequências da hepatite crônica por complicações como cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular²².

Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 15% da população brasileira já entrou em contato com o HBV e 1% apresenta doença crônica relacionada a este vírus²³. Entre os anos de 2009 e 2012, apesar do Brasil ter apresentado uma redução de 5,23% no número de novos casos, houveram 55.307 notificações da doença nesse período⁴.

Ao avaliar a epidemiologia da hepatite B deve-se levar em conta o sistema de saúde de cada estado e os procedimentos realizados para notificar as doenças no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação)⁴. No Brasil, a hepatite B é a forma de hepatite mais comum e está distribuída em três padrões de endemicidade: alta endemicidade (Região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina), endemicidade intermediária (Região Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste) e baixa endemicidade na região Sul. A endemicidade é considerada alta nos locais onde a prevalência do HBsAg positivo é superior a 7%, na endemicidade intermediária o HBsAg positivo está entre 2 e 7% e de baixa prevalência menor que 2%^{1,23,24,25}.

No período de 2009 à 2012, verificou-se que o Sudeste foi a região de maior notificação (36,38%), em seguida a região Sul (28,83%), Norte (13,85%), Nordeste (10,45%) e Centro-oeste (10,44%).

O estado do Paraná, nesse mesmo período, teve 6.186 casos notificados e Santa Catarina 5.115, porém é

necessário levar em conta a densidade populacional de cada estado, sendo que o estado do Paraná é o mais populoso da região Sul do Brasil⁴. Logo, a maior prevalência de hepatite B está presente no estado de Santa Catarina, seguido pelo Paraná e Rio Grande do Sul. Dentre as capitais dessa região, a maior taxa de detecção por 100.000 habitantes foi observada em Florianópolis, com 21,1% dos casos¹⁶. Mesmo após uma década da introdução do programa de vacinação, a soroprevalência de marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B entre crianças e adolescentes no Sul do Brasil é elevado quando comparado com outros países²⁶.

Entre 1999 e 2011 foram notificados 38.007 casos de hepatite B no Sul do Brasil, sendo observado maior taxa de detecção por 100.000 habitantes nas faixas etária de 30 a 34 anos (5.373), seguida pelas faixas de 25 a 29 anos (5.262), 35 a 39 anos (4.923) (Figura 1).

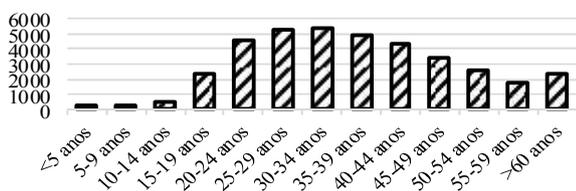


Figura 1. Taxa de detecção de hepatite B por 1000.000 habitantes segundo faixa etária na Região Sul. Fonte: Casos de hepatites virais: SINAN/SVS/MS; população: estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) segundo o Censo (2011).

Houve predomínio no sexo masculino entre os 35 a 39 anos de idade e no sexo feminino de 25 a 29 anos de idade. Em relação ao provável mecanismo de infecção 60,4% das pessoas não sabiam como se contaminaram. Excluídos os casos ignorados/em branco, o mecanismo de infecção mais frequente foi o contato sexual com 38,9% dos casos¹⁶ (Figura 2).

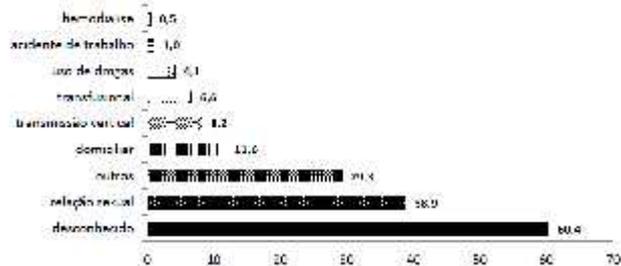


Figura 2. Percentual de casos confirmados de hepatite B segundo a provável fonte/mechanismo de infecção entre 1999-2011. Fonte: Casos de hepatites virais: SINAN/SVS/MS; população: estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) segundo o Censo (2011).

No período de 2009 à 2012, a região Sul apresentou predomínio de infecção crônica no gênero masculino na

faixa etária de 20-39 anos⁴. O maior predomínio de hepatite B na faixa etária acima dos 30 anos pode ser explicado por ser a população mais ativa, pelo maior número de anos de exposição potencial e pela falta da consciência da infecção pelo HBV em décadas anteriores^{18,27}.

Certos grupos populacionais são considerados de alto risco, como profissionais da área da saúde, homossexuais masculinos, indivíduos imunodeprimidos, transplantados, profissionais do sexo e usuários de drogas⁷.

Vacinação

A vacina é eficaz, segura e tem como objetivo a prevenção da doença e evitar a evolução para cirrose hepática e o câncer de fígado^{2,11}. A eficácia da vacina é de 85% a 90% quando a concentração do anticorpo contra o HBsAg é igual ou superior a 10 mUI/ml²⁸.

O Instituto Butantan em São Paulo, desenvolveu uma vacina contra a hepatite B em 1996 utilizando tecnologia de DNA recombinante, empregando levedura (*Sacharomices cerevisiae*) e a sequência gênica do vírus que codifica o HBsAg. O antígeno é liberado, purificado e o produto final utilizado como vacina para estimular a produção de anticorpos anti-HBs^{29,30}.

No Brasil, desde 1989, o programa de vacinação pública contra a hepatite B vem sofrendo diversas modificações. Em 1991 a vacinação abrangia somente o estado do Amazonas, em 1992 foi estendida para os estados do Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina e Distrito Federal para crianças menores de cinco anos. Já em 1994 houve a inclusão dos profissionais e estudantes da área da saúde do setor privado, bombeiros e polícia militar. Todas as crianças menores de um ano de idade puderam receber a vacina a partir de 1998 e a partir de 2001 as pessoas menores de 20 anos. Desde 2013 indivíduos com até 49 anos de idade ou mais de 60 anos foram incluídos na vacinação gradativa contra hepatite B³¹.

O esquema vacinal é realizado com três doses intramusculares, com intervalo entre as doses de 1 e 6 meses. Após a primeira dose, adultos saudáveis sintetizam 30% a 50% dos anticorpos e 75% após a segunda dose⁸. Independente do estado sorológico da mãe, o Ministério da Saúde prevê a administração de uma dose da vacina da hepatite B à todos os recém-nascidos nas doze primeiras horas de vida devido ao risco de infecção no momento do parto. A vacina induz uma resposta adequada em aproximadamente 90% dos adultos e 95% das crianças, com a detecção de títulos de anticorpos entre 1.000 e 3.000 mUI/ml nos adultos e geralmente acima de 5.000 mUI/ml nas crianças¹⁸.

A resposta inicial à vacina diminui com o avançar da idade. Em crianças, adolescentes e adultos jovens saudáveis a resposta protetora é, em geral, superior a 90%, reduzindo para 70% nos indivíduos entre 50 a 59 anos e em torno de 50% para os adultos acima de 60 anos. Ou-

tros fatores que interferem na imunogenicidade da vacina incluem tabagismo, obesidade e doenças imunossupressoras, incluindo diabetes mellitus, uso de corticosteroide, insuficiência renal crônica e infecção pelo HIV. Ainda pode-se encontrar uma proporção de indivíduos saudáveis, que varia entre 2,5% à 5,0%, que não respondem satisfatoriamente a vacinação contra o HBV^{32,33}.

A partir da introdução da vacinação contra o vírus da hepatite B na década de 90 pode ser observada uma redução dessa doença na população¹⁹.

No Paraná, verificou-se que a cobertura vacinal entre 1995 a 1999 era abaixo da preconizada pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, que é de 95%. A partir de 1999 essa taxa se eleva e mantém-se até 2011. O estado mantém altas coberturas vacinais em menores de um ano de idade (97,6%). A cobertura entre 2001 a 2011 se apresentou mais baixa nas faixas etárias entre 15 a 19 anos (80,5%) e 20 a 29 anos (82,4%) (Figura 3). A faixa etária de 10 a 14 anos apresenta alta cobertura vacinal, mas ainda existem muitas crianças que não foram vacinadas no início da implantação da vacina no estado³².

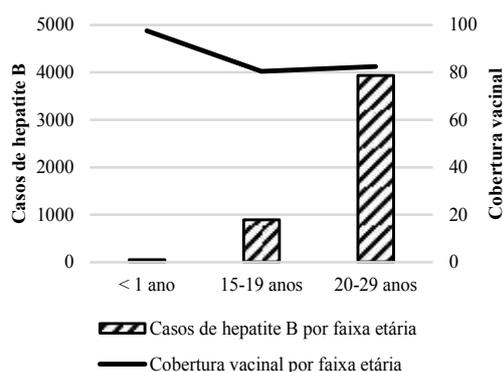


Figura 3. Correlação entre casos de hepatite B e cobertura vacinal no Paraná entre 2001-2011. **Fonte:** SINAN/SVS/MS

Ao analisar a incidência de hepatite B no Paraná, no período de 2001 a 2011, é possível observar menor incidência em menores de um ano de idade as quais apresentam altas taxas de coberturas vacinais. Nas faixas etárias de 15 a 19 anos e 25 a 29 anos, a alta incidência de hepatite B pode ser justificada pela não vacinação desses grupos que até recentemente não eram contemplados no calendário básico de vacinação desde a implantação da vacina³².

No estado de Santa Catarina, a incidência de hepatite B vem decrescendo na última década devido a pontualidade das campanhas de vacinação. Porém observa-se que a cobertura vacinal em menores de 20 anos não alcançou a meta proposta pelo Ministério da Saúde³⁴.

Em 2009 em estudo realizado no extremo sul do Rio Grande do Sul, menores de um ano de idade apresentaram altas taxas de cobertura vacinal, menores de cinco

anos de idade apresentaram coberturas vacinais contra o HBV abaixo da meta preconizada pelo Ministério da Saúde, piorando em todos os municípios estudados à medida que a idade aumentava³⁵.

4. CONCLUSÃO

Diante das informações dispostas nota-se que, no Brasil, a hepatite B apresenta regiões com prevalência variada. A infecção pelo vírus da hepatite B é considerada um importante problema de saúde pública em todo mundo, sendo a vacinação a forma mais eficaz de prevenir a hepatite B e que tem proporcionado um grande avanço no controle desta enfermidade. A partir da introdução da vacina contra o HBV no calendário de vacinação na década de 90 pode ser observado uma redução da incidência de casos de hepatite B no Sul do país.

A região Sul é considerada de baixa endemicidade, sendo a prevalência HBsAg positivo menor que 2%. A forma de infecção é frequentemente desconhecida, seguida pela via sexual, com predomínio na faixa etária acima de 30 anos e no sexo masculino. A maior ocorrência de hepatite B encontra-se no estado de Santa Catarina, seguido pelo Paraná e Rio Grande do Sul.

A imunização contra o HBV visa prevenir a doença e evitando a evolução para a forma crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Para que isto ocorra e que haja controle da hepatite B é fundamental manter altas taxas de coberturas vacinais em todas as faixas etárias.

REFERÊNCIAS

- [1] Silva ACLG, Tozatti F, Weltewr AC, Miranda CDC. Incidência e mortalidade por hepatite B, de 2001 a 2009: uma comparação entre o Brasil, Santa Catarina e Florianópolis. *Cad. Saúde Colet.* 2013; 1(21):9-34.
- [2] Marcon CEM, Schneider IJC, Traebert J. Tendências temporais nas taxas de detecção de hepatite B em Santa Catarina, Brasil. *Rev. Inst Med Trop S.Paulo* 2014; 56(2):567.
- [3] Lima LPE, Barreto MJ, Manso CAC, Carrilho LE, Motta PG, Soares EB. Prevalência de Hepatite B e C em caminhoneiros em trânsito pelo vale do aço, Minas Gerais. *Brazilian Journal of Surgery And Clinical Research – BJSCR* 2014; 6(3):05-09.
- [4] Zatti CA, Ascari RM, Brum MLB, Zanoteli SS. Hepatite B: Conhecendo a Realidade Brasileira. *Brazilian Journal of Clinical Research – BJSCR.* 2013; 4(1):05-11.
- [5] Jorge EG. Hepatite B. *Hepcentro*; 2003 Disponível em: http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm Acesso em 30 de julho de 2014.
- [6] Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e prevenção. *Rev Bras de Epidemiol.* 2004; 7(4):473.
- [7] Robbins e Cotran. *Patologia Funcional e Estrutural* editora Elsevier, 8º ed., 2010.
- [8] Anastácio J, Johaan AA, Colli SJRC, Silva AL, Panagio LA. Prevalência do vírus da hepatite B em indivíduos da região Centro-Occidental do Paraná – Brasil. *Rev. Saúde e Bi-*

- ol. 2008;3(2):10-15.
- [9] Pereira MG. Epidemiologia Teoria e Prática. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- [10] Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MSA, Lorenzato F. Prevalência de Hepatite B em Parturientes e Perfil Sorológico Perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 8(25):571-76.
- [11] Lyra LGC. Compêndio de hepatologia. 2 ed. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 2001.
- [12] Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev da Soc Bras de Med Trop* 2000; 4(33):389-400.
- [13] Chu CJ, Lock AS. Clinical utility in quantifying serum HBV-DNA levels using PCR assays. *Journal of Hepatology* 2002; 3(36):549-51.
- [14] Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *Journal of Hepatology*, 2006; 3(44):71-6.
- [15] Neumann AU. Hepatitis B viral kinetics: A dynamic puzzle still to be resolved. *Hepatology* 2005; 2(42):249-54.
- [16] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- [17] Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the study of the liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol*.2012; 2(26):917-38.
- [18] Conceição JS, Santos DRD, Ferreira SCD, Paes FN, Melo CN, Silva LR. Conhecimento dos obstetras sobre a transmissão vertical da hepatite B. *Arq Gastroentero* 2009; 1(46):57-61.
- [19] Tauil MC, Amorim TR, Pereira GFM, Araújo WN. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública* 2012; 3(28):472.
- [20] Garcia LP, Facchini L.A. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad Saúde Pública* 2008; 5(24):1130-40.
- [21] World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva: WHO; 2009.
- [22] Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Rev da Soc Bras de Med Trop*. 2007; 6(40):67.
- [23] Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação da assistência às hepatites virais no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- [24] Pinheiro J, Zeitoun RCG. Hepatite B: conhecimento e medidas de biossegurança e a saúde do trabalhador de enfermagem. *Esc Anna Nery Rev Enferm* 2008; 2(12):258-64.
- [25] Chávez JH, Campana SG, Haas P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2003; 12(2):56.
- [26] Livramento A, Cordova CMM, Spada C, Arício T. Soroprevalência dos marcadores de infecções das hepatites B e C entre crianças e adolescentes da Região Sul do Brasil. *Rev do Inst de Med Trop de São Paulo* 2011; 53(1):567.
- [27] El Beltagy KE, Al Balawi IA, Almuneff M, Memish ZA. Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B entre os doadores de sangue em um hospital terciário de Tabuk, noroeste da Arábia Saudita. *Inst J Infect Dis* 2008; 12(9):495.
- [28] Alarian SM, Mansouri S, Abouzari M, Assari S, Bonabi MS, Miri SM. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in healthcare workers of Oil Company Hospital, Tehran, Iran (1989-2005). *Eur J Gastroenterol Hepatol*.2008; 2(20):131-4.
- [29] Secretaria De Estado da Saúde de São Paulo. Divisão de Imunização. Divisão de Hepatites. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de doenças. *Revista de Saúde Pública* 2006; 6(40):37-40.
- [30] Luna EJA, *et al* Eficácia e segurança da vacina brasileira contra hepatite B em recém-nascidos. *Revista Saúde Pública* 2009; 6(43):1014.
- [31] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Técnica Conjunta N 02/2013/ CGPNI/ DEVEP e CGDHRV/DST- AIDS/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- [32] Pudselco P, Koehler AE, Bisetto LHL. Impacto da vacinação na redução da hepatite B no Paraná. *Revista Gaúcha Enferm*. 2014; 1(35):78-86.
- [33] Osti, C, Machado JM. Vírus da hepatite B: avaliação da resposta sorológica à vacina em funcionários de limpeza de hospital-escola. *Ciência e Saúde Coletiva* 2010; 1(15):1343-8.
- [34] Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Plano Estadual de Saúde 2012-2015. Florianópolis, 2011. Disponível em <http://www.saude.sc.gov.br/materiais/> Acesso em 01 de agosto de 2014.
- [35] Bueno MM. Avaliação da cobertura da vacina contra hepatite B na população menor de 20 anos nos municípios da 3ª coordenadoria regional de saúde, RS, no ano de 2007. Pelotas, 2009. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pelotas.

