

## Vírus da hepatite B: avaliação da resposta sorológica à vacina em funcionários de limpeza de hospital-escola

Hepatitis B virus: serum response to vaccine in teaching hospital cleaners

Cristina Osti<sup>1</sup>

Jussara Marcondes-Machado<sup>2</sup>

**Abstract** *Viral hepatitis B is one of the major public health problems in all continents. The hepatitis-B virus is transmitted parenterally and mainly sexually. The objective of this study was to evaluate the population composing the active cleaning staff of the Botucatu School of Medicine Hospital – UNESP who had received a complete vaccination scheme against hepatitis B, to measure their levels of antibodies against AgHBs (anti-HBs) and to evaluate their relationship with general epidemiological conditions, personal and professional life conditions and risk of infection by the hepatitis-B virus.*

**Key words** *Hepatitis-B virus, Anti-HBs, Hospital cleaning, Occupational risk*

**Resumo** *A hepatite viral B constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública em todos os continentes. O vírus da hepatite B se transmite por via parenteral e, sobretudo, por via sexual. O objetivo foi avaliar a população ativa dos funcionários de limpeza do hospital da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, que receberam esquema completo de vacinação contra a hepatite B, medir os níveis de anticorpo contra o AgHBs (anti-HBs) e avaliar a sua relação com as condições epidemiológicas gerais, de vida pessoal e profissional e de risco de infecção pelo vírus da hepatite B.*

**Palavras-chave** *Vírus da hepatite B, Anti-HBs, Limpeza hospitalar, Risco ocupacional*

<sup>1</sup> Divisão Técnica de Enfermagem, Hospital da Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Distrito de Rubião Junior s/n. 18618-970 Botucatu SP.

crisostienf@yahoo.com.br  
<sup>2</sup> Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

## Introdução

A hepatite viral B constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública em todos os continentes. Estima-se que cerca de 300 milhões de indivíduos, em todo o mundo, sejam portadores crônicos desse vírus e que 2 milhões morram anualmente pela doença<sup>1-3</sup>. No Brasil, de modo geral, 1% a 3% da população são infectados cronicamente pelo vírus da hepatite B (VHB). Na Região Amazônica, que tem incidência comparável às maiores do mundo, 5% a 15% de seus habitantes são portadores crônicos do VHB<sup>3-6</sup>.

Embora a infecção possa ocorrer em qualquer indivíduo, alguns grupos são particularmente expostos ao VHB, em função de comportamentos de risco ou da atividade profissional<sup>7</sup>. Os profissionais da área da saúde (PAS) se incluem neste último grupo. Nesse grupo, a infecção pelo VHB constitui o maior risco ocupacional, sendo de duas a dez vezes maior que da população geral<sup>8</sup>. O risco de transmissão do VHB, envolvendo os PAS, depende fundamentalmente da intensidade da exposição, da quantidade de vírus, do número de ocorrências e do tipo de materiais infectante. Embora o contato com mucosa possa propiciar transmissão, é o percutâneo com agulha com sangue que oferece maior risco<sup>7,9,10</sup>.

Os acidentes com material perfurocortante representam quase a metade dos casos de exposição ocupacional, sendo a maioria deles ocasionada por descarte em locais impróprios. Para esses autores, no ambiente hospitalar, os que mais se acidentam são os trabalhadores da área de apoio e os do setor de limpeza<sup>11-13</sup>.

Estudo realizado por Silva<sup>14</sup> mostra maior incidência de acidentes percutâneos, e de exposição cutâneo-mucosa, no pessoal de enfermagem, aparecendo, em seguida, os funcionários de limpeza. Outros estudos mostraram maior ocorrência de portadores crônicos do VHB nos laboratoristas do que nos profissionais da enfermagem e da limpeza hospitalar<sup>15,16</sup>. A adoção de medidas preventivas, como adequação de caixas de descarte do material contaminado, treinamento específico para os trabalhadores da área da saúde sobre riscos biológicos e a veiculação da importância da vacinação contra a hepatite B, pode diminuir o número de indivíduos que se infectam. Essas medidas preventivas, juntamente com a conscientização de todos os trabalhadores da área da saúde, quanto ao descarte correto do material contaminado, podem influenciar diretamente na redução desse tipo de acidente, não só dentro da equipe de enfermagem, mas, também, entre os trabalhadores do setor de limpeza<sup>12,13</sup>.

A medida mais eficaz no combate à infecção pelo VHB é a imunização ativa dos indivíduos suscetíveis, com emprego das vacinas atualmente disponíveis, altamente eficientes e seguras<sup>11</sup>. Essas vacinas tornaram possível o estabelecimento de programas de controle da infecção, que buscam a eventual erradicação da hepatite B e a profilaxia do hepatocarcinoma<sup>17,18</sup>.

A vacina contra o VHB apresenta eficácia de 85% a 90% em prevenir infecção em adultos jovens. A soroconversão ocorre em proporção inversa à idade, de modo que níveis protetores de anticorpos são encontrados em apenas 70% das pessoas entre 50 e 59 anos e em 50% daqueles com mais de 60 anos<sup>19-22</sup>. A soroconversão também diminui com a presença de insuficiência renal, diabetes, doença hepática crônica, infecção por vírus da imunodeficiência humana, tabagismo e obesidade<sup>20,23,24</sup>. Mulheres apresentam taxas de soroconversão discretamente maiores que os homens. Entre aqueles que não obtiveram resposta vacinal adequada, após as três doses iniciais, 25% a 40% respondem após uma única dose adicional e 50% a 70% respondem ao esquema de três doses<sup>11</sup>. A imunização com a vacina da hepatite B é considerada eficaz quando a concentração do anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs) é igual ou superior a 10 mUI/ml<sup>25-27</sup>.

Este estudo teve como objetivo medir os níveis de anticorpo contra o AgHBs (anti-HBs) e avaliar as associações desses níveis com as condições epidemiológicas gerais, de vida pessoal e profissional e de risco de infecção pelo vírus da hepatite B, na população ativa dos funcionários da limpeza do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, imunizados contra a hepatite B.

## Casuística e métodos

Trata-se de um estudo transversal, que abrangeu todos os 104 funcionários responsáveis pela limpeza dos vários setores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, sendo que 90 eram mulheres, com idade variando entre 21 e 60 anos, e 14 homens, entre 21 e 53 anos de idade. Todos os participantes que fizeram parte do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O intervalo de tempo entre o primeiro e o último indivíduo vacinado foi de trinta meses. As amostras de sangue para a pesquisa dos marcadores virais foram obtidas após 36 meses do início da contagem do tempo, por um período de aproximadamente cinco meses.

Foi elaborado um questionário para coleta de dados, que foi aplicado por uma das autoras, a cada participante, individualmente. O questionário procurou as seguintes informações: dados de identificação, epidemiológicos, ligados à transmissão do VHB (acidentes com material biológico no trabalho, tipo de material que causou o acidente, de história de hepatite no passado, comportamento de risco para aquisição do vírus), de situações imunodebilitantes (doença de base crônica, uso de medicamentos). A informação sobre a situação de imunização anti-VHB foi confirmada pelo exame do cartão individual de vacinas, de cada participante.

A determinação quantitativa do anticorpo contra o antígeno de superfície do VHB (anti-HBs) foi realizada no soro do indivíduo pelo método MEIA (ensaio enzimático de micropartículas). Considerava-se imunizado o indivíduo que apresentasse, no exame sorológico, concentração de anti-HBs  $\geq 10,0$  mUI/ml.

Para a análise estatística, foram utilizados o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Quando indicado, empregou-se a correção de Yates<sup>28</sup>.

O presente estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, aprovado em 4 de março de 2002.

## Resultados

A Tabela 1 mostra a distribuição dos 104 funcionários, de acordo com o gênero e os níveis de anti-HBs, após vacinação contra o VHB.

Os títulos de anti-HBs após a vacinação atingiram concentrações menores que 10 mUI/ml em 21,4% dos homens, 50,0% dos homens

alcançaram títulos entre 10 mUI/ml e 100 mUI/ml e maiores ou iguais a 100 mUI/ml em 28,6% deles. Entre as mulheres, 67,8% mostraram níveis maiores ou iguais a 100 mUI/ml após a vacinação, 14,4% estavam entre 10 mUI/ml e 100 mUI/ml e em apenas 17,8% dos casos esses níveis não atingiram 10mUI/ml. Títulos de anti-HBs maiores ou iguais a 100 mUI/ml predominaram entre as mulheres ( $p < 0,01$ ) (Tabela 1).

Dos 52 funcionários com até um parceiro sexual, 9,6% tiveram títulos de anti-HBs menores que 10 mUI/ml, 13,5%, de 10 mUI/ml a 100 mUI/ml e 76,9% tiveram títulos maiores ou iguais a 100 mUI/ml. Dentre aqueles com mais de um parceiro sexual, 26,9% tiveram títulos de anti-HBs menores que 10 mUI/ml, 25,0% tiveram títulos de 10 mUI/ml a 100 mUI/ml e 48,0%, títulos maiores ou iguais que 100 mUI/ml.

A análise dos resultados mostrou associação significativa entre maior número de parceiros sexuais com maior ocorrência de títulos  $<$  que 10 mUI/ml e menor ocorrência de títulos maior ou igual a 100 mUI/ml ( $p < 0,01$ ) (Tabela 2).

Entre os tabagistas, 27,8% tiveram níveis de anti-HBs menores que 10 mUI/ml, 25,0%, entre 10 mUI/ml e 100 mUI/ml e 47,2% níveis maiores ou iguais a 100 mUI/ml. Entre os não tabagistas, 13,2% tiveram níveis menores que 10 mUI/ml, 16,2%, títulos de 10 mUI/ml e 100 mUI/ml e 70,6%, títulos maiores ou iguais a 100 mUI/ml. Foi observada tendência à associação entre maiores títulos de anti-HBs e ausência de tabagismo ( $0,10 > p > 0,05$ ) (Tabela 3).

Não foi constatada associação entre níveis de anti-HBs e faixa etária, ocorrência de acidente de trabalho, número de acidentes de trabalho com material perfurocortante, uso de preservativo e ocorrência de obesidade.

**Tabela 1.** Distribuição de 104 funcionários de limpeza do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, de acordo com o nível de anticorpos de anti-HBs após vacinação contra o vírus da hepatite B e o gênero.

Níveis séricos de anti-HBs (mUI/ml)	<10		[10 - 100)		≥ 100		Total
	N	%	N	%	N	%	
Gênero							
Masculino	3	21,4	7	50,0	4	28,6	14
Feminino	16	17,8	13	14,4	61	67,8**	90
Total	19	18,3	20	19,2	65	62,5	104

\*\*  $p < 0,01$

**Tabela 2.** Distribuição de 104 funcionários de limpeza do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, de acordo com o nível de anticorpos anti-HBs após a vacinação contra o vírus da hepatite B e o número de parceiros sexuais.

Níveis séricos de anti-HBs (mUI/ml)	<10		[10 - 100)		≥ 100		Total
	N	%	N	%	N	%	
Parceiro sexual							
Até 1	5	9,6	7	13,5	40	76,9	52
Mais de 1	14	26,9**	13	25,0	25	48,0**	52
Total	19	18,3	20	19,2	65	62,5	104

\*\* p < 0,01

**Tabela 3.** Distribuição de 104\* funcionários de limpeza do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, de acordo com o nível de anticorpos anti-HBs após a vacinação contra o vírus da hepatite B e a presença de tabagismo.

Níveis séricos de anti-HBs (mUI/ml)	<10		[10 - 100)		≥ 100		Total
	N	%	N	%	N	%	
Tabagismo							
Sim	10	27,8	9	25,0	17	47,2	36
Não	9	13,2	11	16,2	47	70,6**	68
Total	19	18,2	20	19,2	65	62,5	104

\*\*0,10 > p > 0,05

## Discussão

Desde a aprovação nos Estados Unidos, em 1981, da primeira vacina contra o VHB, derivada de plasma de portadores crônicos do vírus, surgiram aquelas produzidas com material recombinante, das quais as mais utilizadas, em nosso meio, são a Engerix B (Smith Kline-Beecham) e a Recombivax (Merck, Sharp & Dohme)<sup>29</sup>. A descoberta de uma vacina eficaz e segura permitiu a implementação da imunização universal, adotada em mais de oitenta países, medida fundamental para a redução de infecção crônica pelo VHB<sup>29</sup>. A vacina contra o VHB induz a produção de anti-HBs em títulos maiores que 10 mUI/ml, considerados protetores, em mais de 90% dos adultos. Observa-se menor resposta vacinal em neonatos e prematuros, indivíduos com mais de quarenta anos, imunossuprimidos, obesos, fumantes, etilistas, pacientes em hemodiálise ou portadores de cardiopatia, cirrose hepática e doença pulmonar crônica<sup>21</sup>. Existe correlação direta entre títulos de anticorpos obtidos após a vacinação e a permanência do anti-HBs. A imunidade pode persistir após o

desaparecimento do anti-HBs ao longo dos anos, isto se devendo à memória imune<sup>27,30</sup>. Em indivíduos previamente vacinados, a subsequente exposição ao vírus da hepatite B causa elevação dos títulos de anti-HBs; por essa razão, não é necessário que, em adultos vacinados e imunocompetentes, seja realizada rotineiramente a titulação do anti-HBs, com exceção dos profissionais de saúde, entre outros, pelo risco frequente de exposição a sangue e derivados<sup>30,31</sup>.

Entre os vacinados, Garcia *et al.*<sup>32</sup> mostraram que as mulheres são melhores respondedoras, com 86,0% delas apresentando títulos > 100 mUI/ml. No estudo de Ferraz *et al.*<sup>33</sup>, 43,0% dos participantes apresentaram soroconversão após a primeira dose vacinal. No Uruguai, Arca *et al.*<sup>34</sup> observaram que 93,4% dos participantes com esquema vacinal completo tinham concentrações de anti-HBs > que 1000 mUI/ml. No estudo em discussão, ao avaliar a viragem sorológica, observou-se que a concentração de anti-HBs no sangue periférico também foi maior entre as mulheres, com 67,8% apresentando níveis <sup>3</sup> a 100 mUI/ml, enquanto apenas 28,6% dos homens tiveram resposta semelhante. Essa

diferença também pode ter sido influenciada pelo grande número de indivíduos do sexo feminino da casuística, que representavam 86,7% do total de funcionários estudados. A maior população de mulheres entre os funcionários da limpeza hospitalar deve-se às características peculiares dessa função, com as quais as mulheres têm maior afinidade entre nós.

Entre os adultos, a atividade sexual é a principal nas vias de transmissão do VHB; portanto, indivíduos vacinados, reexpostos naturalmente ao VHB, têm elevação de títulos de anti-HBs, devido à memória imunológica<sup>30</sup>. Portanto, seria de se supor que os títulos do anticorpo, em indivíduos vacinados com múltiplos parceiros sexuais, devessem ser maiores do que daqueles com nenhum ou apenas um parceiro sexual. Neste estudo, não se observou relação do número de parceiros sexuais e títulos altos de anti-HBs entre os funcionários estudados. Ao contrário, foi entre os indivíduos que referiram mais de um parceiro sexual que se encontrou a maior proporção de maus respondedores a vacina (48,8%); aqueles que referiram ter apenas um parceiro, tinham títulos de anti-HBs  $\geq 100$  (76,9%). Talvez a explicação se encontre, novamente, na casuísti-

ca com maioria de mulheres, que não tinham outro fator de risco que a atividade profissional. Deve-se lembrar que a referência a mais de um parceiro não equivalia à promiscuidade sexual, significando, na maioria das vezes, que apenas existia mais de um relacionamento sexual, por tempo prolongado. Daí, talvez, não se ter encontrado “reforço” à vacinação nesse grupo. Já a baixa resposta à vacinação associada ao tabagismo frequentemente demonstrada pelas pesquisas também foi observada no presente trabalho. A maioria dos não fumantes, isto é, 70,6% deles conseguiram títulos de anticorpos  $\geq 100$  mUI/ml. Entre os fumantes, apenas 47,2% conseguiram esse efeito, sendo ainda que 27,8% ficaram abaixo de 10 mUI/ml após vacinação contra o VHB. Ferraz *et al.*<sup>33</sup>, em estudo sobre viragem sorológica em profissionais da área de saúde, encontraram associação entre não tabagismo e maior porcentagem de soroconversão. Kallinowski *et al.*<sup>35</sup> também concluíram que os fumantes, após a vacina, tinham resposta imunológica significativamente mais baixa do que os não fumantes. Vários outros estudos destacam o cigarro entre os fatores que interferem negativamente na resposta sorológica à vacinação<sup>36-40</sup>.

## Colaboradores

C Osti participou da concepção, discussão dos dados, da redação final do estudo; realizou a coleta de dados e a revisão bibliográfica. J Marcondes-Machado participou da concepção, do delineamento, da discussão dos dados, da redação final do estudo.

## Referências

1. Barboza R. Costo-beneficio de la vacunación contra la hepatitis b en trabajadores de hospitales de Venezuela. *Bol Of Panam* 1991; 11:16-21.
2. Mendes TF. A hepatite e a moderna hepatologia. *J Bras Med* 1986; 50:46-61.
3. Schtzmayer HG. Hepatites virais: um desafio nacional. *Rev Bras Med Trop* 1985; 18:69-71.
4. Hadler SC. La hepatitis en las Americas: informe del grupo colaborador de la OPS. *Bol Ofic Sanit Panam* 1987; 103:185-209.
5. Mendes CGF, Pittella MA. O portador crônico do VHB: implicações clínicas e epidemiológicas. *Arq Bras Med* 1989; 63:74-77.
6. Victoria FS, Oliveira CMC, Victoria MB, Victoria CB, Ferreira LCL. Characterization of HBeAg-negative chronic hepatitis B in Western Brazilian Amazonia. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(1): 27-37.
7. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee SA, Vlahov D. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004; 39:51-57.
8. Hadler SC. Hepatitis b virus infection and HCW. *Vaccine* 1990; 8:S24-S28.
9. Grady GF, Lee VA, Prince AM. Hepatitis b immune globulin for accidental exposures among medical personnel, final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1987; 138:625-638.

10. Manso VFC, Castro KF, Matos SM, Junqueira AL, Souza SB, Souza MM, Martins RM, Teles SA. Compliance with hepatitis B virus vaccination and risk of occupational exposure to blood and other body fluids in intensive care department personnel in Brazil. *Am J of Infect Control* 2003; 31 (7):431-434.
11. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad Saude Publica* 2008; 24(5):1130-1140.
12. Canini SRMS, Gir E, Hayashida M, Machado AA. Acidentes perfurocortantes entre trabalhadores de enfermagem de um hospital universitário do interior paulista. *Rev Latino-am Enfermagem* 2002; 10 (2):172-178.
13. Falagas ME, Karydis I, Kostogiannou I. Percutaneous exposure incidents of the health care personnel in a newly founded tertiary hospital: a prospective study. *PLoS One* 2007; 2(2):e194.
14. Silva VEF. *Estudo sobre acidentes de trabalho ocorridos com trabalhadores de enfermagem de um hospital de ensino* [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1988.
15. Fernandes JV, Braz RFS, Amato Neto FV, Silva MA, Costa NF, Ferreira AM. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite b em trabalhadores do serviço hospitalar. *Rev. Saude Publica* 1999; 33(2):122-128.
16. Coelho HS, Artemenko SR, Martins CN, Carvalho DM, Valente J, Rodrigues EC, Alves LS, Martins ML. Prevalência da infecção pelo vírus b na comunidade hospitalar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990; 23(2):71-76.
17. Francis DP, Feorino PM, McDougal S. The safety of the hepatitis b vaccine: inactivation of the aids virus during routine vaccine manufacture. *JAMA* 1986; 256:869-872.
18. Alavian SM. Ministry of health in Iran is serious about controlling hepatitis B. *Hepat Mon* 2007; 7:3-5.
19. Denis F, Mounier M, Hesel L. Hepatitis b vaccination in the elderly. *J Infect Dis* 1984; 149:1019.
20. Hollinger EB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 3A(Supl):365-375.
21. Pearl KK, Ortiz AA, Pearl W. Efficacy immunization with combination of serum and recombinant hepatitis B vaccines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 1(8):476-478.
22. André FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; 8(Suppl): 74-78.
23. Navarro JF, Tenvel JL, Mateos M. Hepatitis c virus infection disease the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994; 41:113-116.
24. Jaiswal SB, Chitnis DS. Antibody response to hepatitis b vaccine among haemodialysis patients. *Lancet* 1995; 346(18):1363.
25. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis b vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315:209-214.
26. Hall AJ. Hepatitis b vaccination: protection for how long and against what? *BMJ* 1993; 307:276-277.
27. Alarian SM, Mansouri S, Abouzari M, Assari S, Bonab 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; 20:131-134.
28. Curi PR. *Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas*. 2ª ed. Botucatu: Tipomic; 1998.
29. Paixão JBA. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. In: Galvão Alves J, Coelho HSM. *Gastroenterologia. Hepatites*. Rio de Janeiro: Rubio; 2001. p. 1-12.
30. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increased levels of antibody to hepatitis b surface antigen in a immunized population. *Clin Infect Dis* 1998; 26:933-1058.
31. Havlicek JR D, Roseman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis b seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997; 25(5):418-420.
32. Garcia PC, Cerda GDL, Calvo MA, Godoy GR, Covarrubias CF, Potin MS, Quiroga TG. Immunogenicidade de uma vacina recombinante anti hepatitis b em personal de salud. *Rev Chil infectol* 2002; 19(3):133-139.
33. Ferraz MLG, Silva AEB, Kemp VL, Cruz CN, Guimarães RX. Avaliação da resposta imunológica à vacina contra hepatite B em profissionais da área da saúde. *Rev Assoc Med Bras* 1992; 38(1):5-8.
34. Arca M, Gadea FA, Gabiould JC, Labalta CR, Oertlinger S, Sanches LM. Tamizaje de marcadores para hepatitis b pre y post vacunación en el hospital de C. de Uruguay, Argentina. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 1998; 32(3):377-382.
35. Kallinowski B, Bock HL, Clemens R, Theilmann L. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A/B candidate vaccine: first results. *Liver* 1996; 16(4):271-273.
36. Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ. Immune response to a new hepatitis b vaccine in health care workers who had not responded to standard vaccine: randomized double blind dose-response study. *BMJ* 1997; 314(7077):329-333.
37. Quaglio G, Talamini G, Laugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais DCD, Mezzelani P, Gruppo Intersect di Collaborazione Scientifica. Complicance with hepatitis b vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction* 2002; 97:985-992.
38. Gardner P, Schaffner W. Current Concepts: Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1252-1258.
39. Shaw Jr FE, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, Roehm RR Jr, Talley WS, Haddler SC. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis b vaccination. *Vaccine* 1989; 7(5):425-430.
40. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B®). A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis b. *Drugs* 2003; 63(10):1021-1051.