

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM PACIENTES EM
HEMODIÁLISE E ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS
À NÃO SOROCONVERSÃO**

MARILENE BOCK

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM PACIENTES EM
HEMODIÁLISE E ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS
À NÃO SOROCONVERSÃO**

MARILENE BOCK

Dissertação de mestrado apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco J. V. Veronese

Porto Alegre

2007

...muito tempo não tiveste outra distração ...

Aprendi esse novo detalhe quando me disseste:

- Gosto muito de pôr do sol. Vamos ver um ...

(Antoine de Saint-Exupéry)

AGRADECIMENTOS

- Ao meu marido pela força e o amor que moveu esta realização, ao meu filho pela compreensão nos momentos de ausência, impaciência, tensões e pouca habilidade de lidar com as próprias emoções...

Qualquer um pode zangar-se – isso é fácil. Mas zangar-se com a pessoa certa, na hora certa, na medida certa, pelo motivo certo e da maneira certa – não é fácil.

(Aristóteles)

- À minha mãe e meu pai, que diziam para não parar...
- À minha grande amiga Maria Renita que, com serenidade, mostrou-me que é possível.
- Aos companheiros Liriane Comerlato e Ricardo Carrera agradeço os ensinamentos e momentos de troca.
- Ao amigo Jarbas, pela ajuda nos momentos em que senti vontade de desistir..., não tenho palavras para expressar a gratidão por saber que podia contar sempre com a ajuda.
- Ao Prof. Dr. Francisco José Veronese, orientador deste trabalho. Agradeço a oportunidade, disponibilidade, atenção e a confiança, me possibilitando a realização desta etapa na minha vida.
- À Secretaria da Saúde do Estado e Dr^a Maria Tereza Schermann, Coordenadora do Programa Estadual de Imunizações, pelo fornecimento das vacinas contra hepatite B, sendo primordial para o desenvolvimento do projeto.
- A todos os colegas de trabalho do CTI do Hospital Divina Providência, pela disponibilidade e compreensão.
- Às enfermeiras e equipes de enfermagem dos centros de diálise, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto de Doenças Renais do Hospital Divina Providência, Centro de Diálise e Transplante e Clinefro – Serviço de Nefrologia do Hospital Ernesto Dornelles.
- Às secretárias do Serviço de Nefrologia do HCPA, Curso de Pós Graduação em Nefrologia e do Laboratório de Pesquisa pelo auxílio, atenção e paciência.
- Ao Grupo de Pós Graduação e Pesquisa (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro e editorial.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Considerações gerais	8
1.2 Doença renal crônica e sistema imune	9
1.2.1.1 O sistema imune inato	11
1.2.1.2 O sistema imune adaptativo.....	11
1.2.2 A resposta imune na doença renal crônica	12
1.2.2.1 Alterações na função linfocitária	13
1.2.2.2 Distúrbio na produção de citocinas	13
1.2.2.3 Função fagocitária deficiente.....	14
1.3 Imunizações da doença renal crônica	14
1.3.1 Conceito de imunização.....	14
1.3.2 Tipos de vacinação	15
1.3.3 Imunizações no paciente urêmico.....	16
1.3.3.1 Tipos de doenças infecciosas e resposta vacinal no urêmico	16
1.3.3.2 Infecção pelo vírus da hepatite B	17
1.3.3.2.1 Dados epidemiológicos	17
1.3.3.2.2 Etiopatogenia da Hepatite B	18
1.3.3.2.3 Vacinação contra a hepatite B	19
1.3.3.2.4 Hepatite B em unidades de hemodiálise.....	20
1.3.3.2.5 Vacinação contra hepatite B no paciente urêmico.....	20
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo primário	25
3.2 Objetivos secundários.....	25
4 REFERÊNCIAS	26
5 ARTIGO EM PORTUGUÊS:VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E FATORES ASSOCIADOS À NÃO SOROCONVERSÃO: UM ESTUDO RANDOMIZADO	30
RESUMO	31
INTRODUÇÃO.....	32
PACIENTES E MÉTODOS.....	33
RESULTADOS	35
DISCUSSÃO.....	37
AGRADECIMENTOS	40
REFERÊNCIAS	41
6 CONCLUSÕES.....	54
7 ANEXOS	55
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Informado.....	55
ANEXO 2 – Ficha de Coleta de Dados	57

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC	- doença renal crônica
DRCT	- doença renal crônica terminal
TFG	- taxa de filtração glomerular
HD	- hemodiálise
DP	- diálise peritoneal
HBV	- vírus hepatite B
NK	- células exterminadoras naturais - natural killer
IL	- interleucina
CRIEs	- centro de referência para imunobiológicos especiais
IM	- intramuscular
SC	- subcutânea
ID	- intradérmico
OMS	- Organização Mundial de Saúde
HIV	- vírus da imunodeficiência humana
CDC	- Centro de Controle de Doença
EUA	- Estados Unidos da América

LISTA DE FIGURAS

Figura da Introdução

Figura 1 - Fatores de risco associados a um menor índice de soroconversão. Adaptado de Charest AF et al. 22

Figura do Artigo

Figura 1 - Protocolos de vacinação curto (Grupo 1) e convencional (Grupo 2) e dosagens seriadas de anti-HBs 52

Figura 2 - Níveis de anti-HBs conforme protocolo de vacinação **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabelas da Introdução

Tabela 1 - Estadiamento da Doença Renal Crônica conforme K/DOQI.....	8
Tabela 2 - Fatores predisponentes à infecção em pacientes em hemodiálise.....	10
Tabela 3 - Diferentes tipos de preparações de vacinas.....	15
Tabela 4 - Vacina contra hepatite B e seguimento recomendado para renais crônicos.....	21

Tabelas do Artigo

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos grupos.....	45
Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais dos grupos no período basal.....	46
Tabela 3 - Nível de anti-HBs conforme o protocolo de vacinação.....	47
Tabela 4 - Influência do tipo de esquema vacinal e momento de coleta sobre a variação do nível de anti-HBs.....	48
Tabela 5 - Análise univariada das diferenças entre pacientes com e sem resposta à vacinação.....	49
Tabela 6 - Regressão logística das variáveis que influenciam a resposta à vacinação (anti-HBs <10 UI/mL).....	50
Tabela 7 - Estudos sobre vacinação contra a hepatite B em pacientes urêmicos.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de lesão renal permanente com perda funcional progressiva e geralmente irreversível. É classificada conforme o nível da filtração glomerular, o que caracteriza os seus estágios evolutivos. Conforme levantamento realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 1997, as principais causas de DRC terminal (DRCT) foram hipertensão arterial sistêmica (24%), glomerulonefrite (24%) e diabetes melito (17%), tendo essa última uma incidência crescente (1). A classificação atual que define os estágios evolutivos da DRC foi estabelecida pelo Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (2) e é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Estadiamento da Doença Renal Crônica conforme K/DOQI

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1.73m²)
0	TFG normal (pacientes de risco)	≥ 90
1	Dano renal com TFG normal	≥ 90
2	Dano renal com TFG levemente diminuída	60-89
3	Moderada diminuição da TFG	30-59
4	Severa diminuição da TFG	15-29
5	Insuficiência Renal Crônica Terminal	< 15 ou diálise

TFG: Taxa de Filtração Glomerular, Adaptado de: National Kidney Foundation. K/DOQI (2).

Alguns fatores estão diretamente associados ao risco do desenvolvimento de DRC, caracterizando uma condição multicausal e que evolui de forma progressiva. Acredita-se que o reconhecimento e o manejo precoce de pacientes em estágios iniciais da DRC poderiam reduzir a velocidade de crescimento da população de urêmicos com uremia (3, 4).

No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise dobrou nos últimos oito anos. No ano de 1994, vinte e quatro mil pacientes estavam em programa

dialítico e em 2004 essa prevalência aumentou para cerca de cinquenta e quatro mil e duzentos pacientes, com uma incidência de novos casos de cerca de 8% ao ano (5, 6).

A indicação e o momento ideal de iniciar um tratamento dialítico é um tema preocupante para os serviços de saúde em diversos níveis, uma vez que a sobrevivência dos pacientes situa-se ao redor de 80% após o primeiro ano de tratamento (7). Sabe-se que 90% dos pacientes com doença renal crônica terminal tem recebido tratamento por hemodiálise (HD) e 10% são tratados com diálise peritoneal (DP). Desta população, 26% tem mais de 60 anos de idade, proporção esta que tende a aumentar com a elevação progressiva da expectativa de vida (8). O índice de mortalidade anual na DRCT no Brasil é de aproximadamente 16%, sendo eventos cardiovasculares e infecções as principais causas de morte. Em relação às infecções, múltiplos procedimentos invasivos e distúrbios da função imunológica constituem importantes fatores etiopatogênicos (9, 10).

Doenças graves e de caráter crônico como diabetes, insuficiência renal, hepatite crônica e desnutrição afetam o sistema imune, aumentando o risco de infecção e a transmissão de doenças. Justificam-se, portanto, medidas de base epidemiológica que tenham como meta impedir que a terapia renal substitutiva transforme-se em um agente incontrolável de morbidade e mortalidade por infecções potencialmente preveníveis (10, 11, 12).

Em décadas recentes, o vírus da hepatite B (HBV) apresentava uma prevalência elevada em unidades de HD, mas a implantação progressiva de medidas visando a prevenção da sua transmissão, como precaução padrão e esquemas de vacinação, reduziu significativamente essa prevalência. Por outro lado, pacientes urêmicos ainda constituem uma população de risco para essa infecção crônica que é potencialmente grave, apresentando muitas vezes baixos índices de resposta à vacinação por imunoincompetência, entre outros fatores. Por essa razão, esquemas alternativos de vacinação e de reforço pós vacinal vem sendo sugeridos e estudados, com o objetivo de manter níveis protetores de anticorpos resultando em melhores indicadores epidemiológicos de controle da hepatite B em unidades de diálise (6, 13, 14).

1.2 Doença renal crônica e sistema imune

Na medida em que ocorre progressão da DRC, distúrbios metabólicos secundários ao estado urêmico começam a manifestar-se, comprometendo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematopoiético, imunológico, neurológico e endócrino.

Estes pacientes apresentam especificamente um prejuízo nas defesas imunológicas e um estado de imunoincompetência que se correlaciona com a progressão da uremia. Sabe-se que

a HD não restaura o estado imune alterado, pois com o aumento do tempo de tratamento dialítico essas alterações se tornam mais pronunciadas (15).

As infecções virais e bacterianas são responsáveis por 30% a 35% das mortes de pacientes em programa crônico de diálise (11). Portanto, a uremia, direta ou indiretamente, altera o funcionamento de todas as fases da resposta imune celular e humoral, e contribui para uma menor resposta a estímulos antigênicos, como por exemplo, a produção de anticorpos em resposta a diversos tipos de vacinas (16).

Além das alterações do sistema imune, outros fatores também predispõe à infecção na população de hemodialisados, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Fatores predisponentes à infecção em pacientes em hemodiálise

Relacionados à técnica de diálise
Ruptura da barreira protetora da pele
Afinidade da bactéria por material estranho
Bioincompatibilidade do equipamento de diálise
Transmissão nosocomial de agentes infecciosos.
Relacionados a outros fatores
Retenção de solutos urêmicos
Deficiência ou resistência à vitamina D
Desnutrição
Sobrecarga de ferro
Colonização bacteriana
Idade avançada
Comorbidades
Uso de drogas imunossupressoras
Estado Inflamatório

Adaptado de Nissenson AR, Richard N. Clinical Dialysis (17).

1.2.1 A resposta imune

A capacidade do indivíduo em controlar quase todos os tipos de organismos ou toxinas que lesam órgãos e tecidos é denominada imunidade (15, 18). O sistema imune é dividido em sistema imune inato, que atua como primeira linha de defesa contra agentes infecciosos, e sistema imune adaptativo, que produz uma reação específica para cada agente infeccioso podendo erradicar o agente e manter uma memória imunológica específica, que evita uma

lesão posterior em caso de reexposição (19, 20). Fazem parte desses sistemas uma diversidade de moléculas e células distribuídas por todo o organismo.

Evidências atuais sugerem que pacientes em HD apresentam desvio da resposta imune que resulta em inflamação, e, quando existe um estímulo antigênico, (ex; infecção bacteriana persistente) a resposta imune de defesa contra este agente é deficiente. O estado urêmico é então uma condição que tanto pode gerar inflamação, contribuindo para o desenvolvimento de desnutrição e aterosclerose, quanto produzir um bloqueio da resposta imune, levando a um risco aumentado de infecções e estas, por sua vez, amplificam o processo inflamatório (21).

1.2.1.1 O sistema imune inato

A superfície externa do corpo, por apresentar uma variedade de defesas bioquímicas e físicas, constitui-se em uma barreira eficaz para a maioria dos microorganismos, não permitindo a entrada na pele íntegra de grande parte dos agentes infecciosos. As células mais importantes do sistema inato são os fagócitos e as células exterminadoras naturais (*natural killer*, NK) (19, 20). Os fagócitos são células do sistema retículo-endotelial, provenientes das células primordiais da medula óssea. Sua função é englobar partículas, como por exemplo agentes infecciosos, internalizá-las e destruí-las (22).

As células NK são leucócitos capazes de reconhecer alterações da superfície celular em células infectadas por vírus, são ativadas por interferon gama, sendo componentes do sistema imune inato que representam a primeira linha de defesa contra muitos vírus. Durante o processo infeccioso, aumenta a concentração sérica de proteínas de fase aguda, entre elas a proteína C reativa, que tem a capacidade de ligar-se às bactérias promovendo ativação do complemento e captação do complexo por fagócitos (9, 19, 20, 22).

1.2.1.2 O sistema imune adaptativo

Responsável pela imunidade adquirida, o sistema imune adaptativo baseia-se na especificidade dos anticorpos e linfócitos, onde linfócitos específicos são capazes de reconhecer antígenos em particular. O sistema imune como um todo pode reconhecer milhares de antígenos, mas os linfócitos que reconhecem um antígeno específico constituem uma pequena proporção dessas células, a partir de um processo denominado seleção clonal. Quando expostos ao antígeno específico, os linfócitos o reconhecem, são ativados, proliferam

e sofrem expansão clonal, culminando no ataque citolítico ao agente agressor, o que caracteriza a resposta imune adquirida (19, 20, 23). Os dois eixos desta resposta são as células B que produzem imunoglobulinas ou anticorpos (imunidade humoral) e as células T que constituem a imunidade celular, atuando através da destruição de células ou moléculas não reconhecidas como próprias (17, 23).

1.2.2 A resposta imune na doença renal crônica

Pacientes com DRC apresentam deficiências em sua imunidade celular e humoral, que resultam diretamente do ambiente urêmico gerado pela insuficiência renal e também pela própria doença sistêmica que ocasionam a nefropatia, como é o caso do lúpus eritematoso sistêmico, das vasculites e de outras doenças auto-imunes (16, 24).

Exemplos de imunodeficiência em que a imunidade celular de pacientes urêmicos está comprometida são a aceitação prolongada de enxertos de pele, a maior incidência de tuberculose com negatização da reação de Mantoux, o maior risco do desenvolvimento de neoplasias malignas cujo controle e nível de resistência depende do sistema imune, a resposta imunológica pobre à vacinação e a maior incidência de infecções e sepse (16, 25, 26).

Diversos mecanismos são descritos como causadores de imunodeficiência na DRC, o acúmulo de “toxinas urêmicas”, a desnutrição e a anemia resultam na inibição de muitas funções celulares. Entre estas, prejuízo na função e adesão de neutrófilos e redução de quimiotaxia, no reconhecimento e processamento antigênico, na formação de anticorpos e na fase efetora citotóxica das células T (27, 28). Adicionalmente, diminuição da fagocitose e da eliminação de patógenos intracelulares, produção aumentada de radicais superóxidos resultando em estresse oxidativo e menor secreção de moléculas de adesão, citocinas e fatores de crescimento são outros mecanismos descritos na população de urêmicos (15, 23).

A disfunção das células T resulta em uma deficiente produção de anticorpos pelos linfócitos B, pois a cooperação entre células T e B para desencadear a geração de anticorpos fica prejudicada. Do ponto de vista clínico, esse distúrbio se expressa, por exemplo, em pacientes urêmicos que após imunizações não produzem anticorpos específicos, apesar de apresentarem níveis séricos normais de imunoglobulinas (13, 28).

1.2.2.1 Alterações na função linfocitária

A resposta proliferativa das células mononucleares e linfócitos T purificados em sangue periférico é inibida na presença de soro urêmico, e está associada à inibição da síntese de interleucina 2 (IL-2) (29). Além disso, linfócitos isolados de pacientes em diálise têm um índice de apoptose elevado (30).

A expressão clínica mais marcante da alteração da função linfocitária é a resposta bloqueada à vacinação contra a hepatite B, e a propensão desses pacientes em desenvolver um estado de carreador crônico do vírus B. Do ponto de vista mecanístico, o que mais parece explicar esta resposta deficiente é a disfunção das células apresentadoras de antígeno resultando em menor produção de IL-2 e menor estimulação da célula T. Estudos têm demonstrado uma produção diminuída de IL-2 em paralelo com a retenção de compostos de guanidina (31, 32).

Outros eixos da resposta imune também parecem estar afetados. Moléculas co-estimulatórias, como B7/CD28, produzem menor ativação de células T. A manipulação *in vitro* dessa via de co-estimulação restaura a função leucocitária e melhora a resposta imune (33).

1.2.2.2 Distúrbio na produção de citocinas

Três fatores influenciam os níveis de citocinas em pacientes urêmicos que realizam diálise: 1) uremia *per se*, estimulando citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral, IL-1 β , IL-6) e anti-inflamatórias (IL-10); 2) retenção de citocinas pela diminuição do seu clearance; 3) efeitos da hemodiálise, derivados de bioincompatibilidade dos materiais e da depuração do filtro, aumentando e diminuindo, respectivamente, a concentração sérica das citocinas (17).

A questão que se impõe é como o sistema de defesa do paciente urêmico fica afetado por essas mudanças, e em que grau de severidade isso ocorre. O conjunto de evidências atuais sugere que o paciente urêmico, tanto em fase dialítica quanto antes da diálise, apresenta um estado inflamatório exacerbado, que em associação com desnutrição e aterogênese resulta em morbi-mortalidade, principalmente cardiovascular (21).

Essa hipótese aparentemente contradiz o que frequentemente é demonstrado em estudos clínicos e experimentais – bloqueio da resposta imune na uremia. Entretanto, é possível que a

hiperatividade inflamatória persistente possa levar a um estado de exaustão, com menor resposta a novos estímulos (17).

1.2.2.3 Função fagocitária deficiente

A resposta fagocítica a vários estímulos em pacientes em diálise está associada ao grau de biocompatibilidade da membrana do capilar (ex., celulose modificada *vs* polisulfona), pois quanto maior a biocompatibilidade menor será a resposta inflamatória gerada, sendo um dos principais fatores que diminuem esta resposta. A membrana do filtro dialisador ativa a cascata do complemento e reduz a função granulocítica (17).

Em conjunto com a leucopenia que ocorre no início da diálise, esses leucócitos ativados são menos capazes de responder a estímulos naturais, como a invasão de microorganismos (34-36). Sendo a fagocitose a etapa final necessária para a destruição bacteriana, o paciente urêmico apresenta maior susceptibilidade a diversos tipos de infecções (17).

1.3 Imunizações da doença renal crônica

1.3.1 Conceito de imunização

Imunização é o processo de indução artificial da imunidade por meio de vacinas ou da administração de anticorpos, constituindo uma forma de prevenção de doenças infecciosas. Para que ocorra uma resposta adequada na produção de anticorpos conferindo imunidade temporária ou permanente ao indivíduo, o sistema imune deve estar íntegro em toda a sua complexidade. A especificidade e a memória imunológica são os elementos chave da resposta adaptativa explorada em uma vacinação, visto que o sistema imune adquirido produz uma resposta muito mais enérgica no segundo contato com o antígeno (18, 19).

Através da exposição do indivíduo a antígenos vivos, atenuados ou a toxóides (imunidade ativa), ocorre a indução da imunidade artificial. Na imunização ativa, é desencadeada a resposta imune celular, mediada pelos linfócitos T, seguida pela atividade dos linfócitos B e produção de anticorpos. Na imunização passiva, a proteção é sempre temporária, sendo feita através da administração de anticorpos exógenos, previamente isolados por técnicas de engenharia biomédica (15, 23, 37).

1.3.2 Tipos de vacinação

Vacinas são preparações que podem conter moléculas isoladas, microorganismos mortos, ou microorganismos vivos atenuados. Toxóide é uma proteína cujo efeito tóxico foi inativado, mas que mantém a sua característica antigênica e imunogênica. As vacinas que contêm microorganismos mortos ou inativados requerem sempre doses de reforço para conferir proteção prolongada, visto que seu potencial antigênico é menor (37, 38, 39).

Essas vacinas são constituídas por diferentes tipos de preparações, conforme mostra a Tabela 3. São exemplos os microorganismos inteiros inativados, exotoxinas detoxificadas, antígenos proteicos purificados, polissacarídeos, polissacarídeos capsulares conjugados com uma proteína carreadora e componentes de microorganismos (23, 37, 39).

Tabela 3 - Diferentes tipos de preparações de vacinas

Vacinas	Doenças evitadas
Microorganismos inteiros Inativados	Pertussis Hepatite A
Exotoxinas detoxificadas	Tétano e difteria
Antígeno proteico Purificado	Pertussis acelular Hepatite B
Polissacarídeo	Infecções respiratórias Doença pneumocócica
Polissacarídeo capsular com proteína carreadora	Haemophilus influenza
Componentes de microorganismos	Influenza

Adaptado de Funasa - Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FUNASA (39).

Vacinas de microorganismos vivos atenuados são formadas por agentes que perderam a sua virulência após crescimento prolongado e repetido em meio de cultura. Estes agentes conservam a sua antigenicidade e são capazes de replicar-se após a sua administração. Este tipo de vacina induz uma resposta imunológica semelhante àquela desenvolvida durante a infecção natural, conferindo geralmente imunidade duradoura (20, 23, 37).

1.3.3 Imunizações no paciente urêmico

Como descrito anteriormente, sabe-se que a resposta imune do paciente urêmico é deficiente, sendo a disfunção dos linfócitos T e B responsável, em parte, por esse distúrbio (15). Evidências recentes têm se acumulado de que pacientes com DRC respondem menos a diferentes tipos de vacinação. Como esses pacientes constituem uma população de maior risco para diversas doenças infecciosas, necessitam de uma proteção vacinal eficiente contra vários agentes, como o vírus da hepatite B, a influenza, o pneumococo e o tétano (40 - 43, 45). A criação dos Centros de Referência Imunológicos Especiais (CRIEs) facilitou a pacientes com situações especiais de saúde, entre esses os portadores de DRC, o acesso às vacinas do esquema básico de vacinação (39, 45, 46).

1.3.3.1 Tipos de doenças infecciosas e resposta vacinal no urêmico

Doenças infecciosas são a segunda causa de morte em pacientes com insuficiência renal crônica, especialmente as infecções pulmonares, havendo uma nítida correlação entre a vacinação dos pacientes e a redução das taxas de hospitalização e mortalidade. Diversos estudos têm investigado a resposta imune em urêmicos, os efeitos adversos das vacinas e os níveis de anticorpos adquiridos após a administração de vacinas, prevenindo a ocorrência de infecções e buscando estratégias para obter maior efetividade e duração da imunidade (4, 41-43, 47-50).

Fleischmann et al. (47), investigaram a imunogenicidade da vacina contra a Hepatite A comparando duas diferentes vias de administração em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Quarenta e três pacientes foram vacinados com o vírus inativado da Hepatite A, com esquema de imunização de 0, 1 e 6 meses. Dois grupos foram randomizados para vacina intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). O índice de formação de anticorpos anti-HAV alcançado foi de 100% naqueles que receberam a vacina IM e 91% nos que receberam a vacina SC, níveis de soroconversão similares aos atingidos no grupo controle.

Por outro lado, Krüger et al. (48) acompanharam 71 pacientes em hemodiálise onde o esquema de vacinação prévio para o tétano era desconhecido. Foram dosados os anticorpo contra o toxóide tetânico antes de administração de novos esquemas de vacinação, e doze meses após esses esquemas: tétano e difteria (Td) ou (Td-d-d) dupla. A dose empregada foi 40 UI/ml de toxóide tetânico e 4 UI/ml de toxóide diftérico, por via IM. Destes, apenas 31

(44%) dos pacientes apresentavam níveis protetores de anticorpos, e os demais, 40 (56%) pacientes não alcançaram soroproteção. No grupo controle, 89% dos indivíduos vacinados atingiram soroproteção. Neste estudo foi demonstrada uma forte correlação ($p=0,04$) entre resposta ao toxóide tetânico e ao toxóide diftérico. Então, mais da metade dos pacientes em hemodiálise não apresentaram proteção contra infecção pelo *Clostridium Tetani*.

Schroth et al. (50), em estudo randomizado controlado com placebo em renais crônicos, compararam a vacinação da hepatite B com três diferentes tipos de vacina, de protoplasma, vacina recombinante e vacina recombinante de protoplasma. Esses autores concluíram que a vacina derivada de protoplasma é mais eficaz que o placebo, pois produziu níveis mais elevados de anticorpos contra o vírus B, não havendo diferença na eficácia das vacinas recombinante e recombinante de protoplasma. Este estudo sugere não existir diferença de efeito entre as vacinas recombinantes empregadas na vacinação de rotina.

Gilbertson et al. (4), demonstram que pacientes em HD vacinados para influenza têm reduzido de 27% a 77% o índice de admissão hospitalar por pneumonia. Embora a vacinação para influenza seja recomendada para todos os pacientes com DRCT, menos de 50% dessa população adquire cobertura vacinal. Apesar disso, esse estudo sugere que pacientes com DRCT podem reduzir morbidade se vacinados contra a influenza.

Choy et al. (49) investigaram a vacinação intradérmica da hepatite B em 24 receptores de transplante renal que não haviam desenvolvido anticorpos com o esquema por via IM, utilizando 8 doses de 5 µg por semana durante 2 meses. O índice inicial de respondedores foi de 45,8%. Após um ano de acompanhamento, foi administrada uma dose de reforço de 40 µg por via IM. Todos os pacientes previamente respondedores apresentaram títulos de proteção maiores que os atingidos na primeira fase, e quatro pacientes, que não haviam respondido inicialmente, apresentaram soroconversão após essa dose de reforço. Este estudo sugere que pacientes imunossuprimidos como os transplantados renais podem beneficiar-se do esquema de vacinação contra hepatite B ID, seguida de uma dose de reforço por via IM.

1.3.3.2 Infecção pelo vírus da hepatite B

1.3.3.2.1 Dados epidemiológicos

A hepatite pelo vírus B (HBV) é uma doença altamente contagiosa, e estima-se que 350 milhões de indivíduos em todo o mundo são portadores do vírus, tanto assintomáticos como

com doença clínica, sendo potenciais transmissores da infecção. Essa infecção distribui-se por todo o mundo, e aproximadamente 45% da população mundial vive em áreas geográficas com alta endemicidade para o HBV, como o continente africano, o sudeste asiático e a Amazônia, locais onde as condições sócio-econômicas são precárias. Nestas regiões, mais de 8% da população local está infectada (51-53).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um em cada cinco portadores do vírus B morre prematuramente por cirrose hepática, e um em cada 20 portadores morre por câncer hepático. Cerca de dois milhões de indivíduos morrem anualmente no mundo em consequência das complicações da hepatite B (54, 55).

A hepatite B ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais freqüente em adultos, sobretudo nos mais idosos. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que pelo menos 15% da população já teve contato com o HBV. Os casos crônicos da hepatite B afetam cerca de 1% da população brasileira, mas a maioria das pessoas desconhece seu estado de portador e assim constitui um elo importante na cadeia de transmissão do HBV, perpetuando a doença. A Comissão Nacional de Hepatite recomendou a adoção de estratégias de proteção da população em função do grau de endemicidade da infecção, que muitas vezes não são praticadas. No Brasil a prevalência atual de sorologia positiva à hepatite B é de 1,8% em unidades de hemodiálise (45, 56).

1.3.3.2.2 Etiopatogenia da Hepatite B

O HBV, ao contrário do vírus A e do vírus E, pode permanecer no organismo humano por período de tempo superior a seis meses, e mesmo durante anos, o que caracteriza o estado de portador crônico. Os portadores do HBV correspondem a reservatórios humanos do vírus, sendo a principal fonte de disseminação da infecção o contato direto entre as pessoas. São mais propensos ao estado de portador crônico indivíduos do sexo masculino, aqueles com deficiência imunológica e com infecção adquirida na infância. O HBV está presente no sangue, exsudatos e em concentrações moderadas no sêmen, secreção vaginal e saliva. As fezes e a urina não são fonte do HBV (51, 57).

As três principais formas de transmissão da infecção pelo HBV são a percutânea (injeções de drogas ilícitas e transfusões de sangue ou derivados), a sexual (heterossexuais e homossexuais masculinos) e a vertical (mães infectadas para o recém-nascido) (31, 57). Indivíduos expostos às diversas formas de contágio e transmissão são considerados de alto risco para adquirir a hepatite B. Entre esses, os pacientes submetidos à hemodiálise e aqueles

institucionalizados, e também os profissionais que atendem a esses setores, são considerados indivíduos de alto risco para contrair hepatite B.

Os testes indispensáveis para o diagnóstico de hepatite aguda pelo vírus B são o HBsAg e o anti-HBc IgM. Cerca de 90% dos indivíduos que apresentam hepatite aguda viral do tipo B recuperam-se da infecção. Os 10% restantes evoluem para a forma crônica da doença, podendo potencialmente evoluir para cirrose e hepatocarcinoma (45).

A infecção crônica pelo HBV constitui importante causa de hepatite crônica. O dano hepatocelular coincide com o surgimento da imunoglobulina M contra o antígeno *core* (anti-HBc IgM). As razões pelas quais um indivíduo infectado pelo HBV evolui para as formas crônicas da doença ainda não são totalmente claras. Fatores ligados ao vírus, por exemplo a secreção do HBeAg da porção *pré-core*, desvia a resposta imune de forma favorável ao vírus. Anticorpos contra antígenos da porção *core* (anti-HBc) também têm sido envolvidos na persistência da infecção. Na ausência do HBsAg e do seu anticorpo anti-HBs, o HBeAg pode indicar a presença de replicação viral contínua no fígado e de partículas infectantes no sangue (51).

1.3.3.2.3 Vacinação contra a hepatite B

A introdução de uma vacina eficaz contra a hepatite B em 1982 (38, 52, 53, 57) foi um avanço tecnológico promissor no sentido de controlar esta infecção viral. Após cinco anos da vacinação, níveis protetores de anti-HBs persistem em 90% dos indivíduos vacinados, isto é, níveis iguais ou superiores a 10 UI/ml (55, 58, 59).

Em 1987, uma vacina de segunda geração (DNA recombinante) veio substituir a vacina derivada de plasma, embora as duas formas sejam igualmente eficazes e seguras (51). Sabe-se que a vacina contra o HBV é altamente imunogênica em neonatos, crianças e adultos imunocompetentes até cerca dos 45 anos de idade, e menos eficazes naqueles acima de 45 anos e em imunossuprimidos (39).

A vacina recombinante contra a hepatite B é produzida por engenharia genética, através da expressão do antígeno viral na cepa de levedura modificada geneticamente. O antígeno recombinante de superfície (rHBsAg) é purificado por diversos métodos físico-químicos e absorvido em hidróxido de alumínio, sendo adicionado timerosal como conservante (39, 45).

O esquema convencional de vacinação compreende três doses da vacina aos 0, 1 e 6 meses administrada por via intramuscular, cada dose de 1,0 ml (20µg). O volume administrado a neonatos, lactentes, crianças e indivíduos menores de 20 anos é menor, 0,5 ml

(10µg). Considerando que nos grupos de risco (renais crônicos, transplantados, hemofílicos, soro positividade para HIV, diabéticos, entre outros) ocorre uma menor produção de anticorpos, há necessidade de se administrar o dobro da dose duplicando a carga antigênica, ou seja, 2,0 ml (40µg) para adultos e 1,0 ml (20µg) para crianças (39, 45, 46).

1.3.3.2.4 Hepatite B em unidades de hemodiálise

Há décadas a hepatite B é um tema de saúde pública que envolve diretamente unidades de hemodiálise, em função do risco aumentado de transmissão do HBV em pacientes submetidos a esse tratamento (44). Existem duas vias de contaminação, horizontal (paciente contaminado – funcionário – paciente não contaminado) e vertical (transfusão de sangue e hemoderivados). O potencial de infecção e o reservatório para transmissão de HBV é maior nesta população de pacientes, pois o risco de tornarem-se portadores crônicos é elevado. Nas últimas duas décadas, a incidência de hepatite B e de soropositividade para HBsAg em unidades de hemodiálise dos EUA reduziu de 3% e 7,8% para 0,1% e 1,2%, respectivamente (41). Essa redução foi relacionada a diversos fatores, entre os quais a rotina de isolamento dos pacientes com hepatite B e do material reprocessado da sessão de hemodiálise, o controle mais rigoroso de doadores de sangue em relação a presença de HBsAg e anti-HBc, a redução do número de transfusões de sangue pelo advento da eritropoetina humana recombinante e a aplicação de protocolos de vacinação contra a hepatite B (40, 42). Entretanto, em países em desenvolvimento a hepatite B ainda constitui problema importante em consequência de um controle inadequado da transmissão viral e/ou falha técnica durante o procedimento dialítico, resultando em maior risco de contaminação (54).

A eficácia da vacina contra a hepatite B na população de pacientes urêmicos depende da aquisição de um mínimo de anticorpos, que por definição do *Center for Disease Control* (CDC) de Atlanta, EUA, título corresponde a níveis iguais ou maiores que 10 UI/ml (55).

1.3.3.2.5 Vacinação contra hepatite B no paciente urêmico

O *Center for Disease Control* (CDC) de Atlanta, EUA (55, 59) e os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) (56), recomendam para os pacientes renais crônicos quatro doses da vacina de DNA recombinante (Engerix B®) cada dose de 40 µg por via IM, aos zero, 1, 2 e 6 meses.

Tabela 4 - Vacina contra hepatite B e seguimento recomendado para renais crônicos

	Condição	Dose/esquema	Seguimento
Renais Crônicos	Pré-diálise e Hemodialisados	Dose dupla Esquema de 4 doses 0,1,2 e 6 meses	Repetir esquema uma vez para os não respondedores, Testar 1 a 2 meses após última dose retestar anualmente, se resposta; adequada e fazer reforço para os que apresentam títulos abaixo de 10 UI/mL

Adaptado de Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. CRIEs (56).

Essas recomendações diferem da diretriz atualmente em vigência da Secretaria da Saúde do Município de Porto Alegre, que preconiza três doses duplas da vacina para renais crônicos. Pacientes que permanecem com anti-HBs negativos após dois esquemas completos de três doses, são considerados não respondedores e suscetíveis a infecção (56).

Tem sido descrito sistematicamente na literatura que o índice de soroconversão após a vacinação contra a hepatite B, é menor em pacientes renais crônicos em HD do que na população geral (53). Adicionalmente, os pacientes que soroconvertem apresentam menor pico máximo e em média nível inferior de anticorpos anti-HBs, assim como um tempo menor de duração da imunidade (41, 42, 44), provavelmente pelo estado inflamatório inerente ao estado urêmico, que envolve uma produção aumentada de citocinas, moléculas de adesão e monocinas (21, 60).

Sabe-se que em torno de 30% dos pacientes urêmicos em diálise não produzem anticorpos contra o antígeno HBsAg com o esquema de vacinação que emprega dose dupla da vacina, mesmo após o uso de doses de reforço (42). Em comparação, o índice de soroconversão em indivíduos normais, após o esquema de vacinação básica, é de 90% (41, 43, 50, 51). Assim, cerca de um terço dos pacientes vacinados permanece exposto aos riscos descritos na figura 1.

<p>Paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade Sexo Etnia Tempo em diálise Hepatite C Estado Nutricional Doença de base Alcoolismo Tabagismo <p>Uremia e Diálise</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle da anemia (eritropoetina) Sobrecarga de ferro Número de transfusões Hiperparatireoidismo secundário Estado inflamatório Adequação da diálise (uréia, Kt/V) Bioincompatibilidade da membrana de diálise

Figura 1- Fatores de risco associados a um menor índice de soroconversão. Adaptado de Charest AF et al. (43).

Acredita-se que esta resposta insuficiente à vacinação pode ser modificada e melhorada através de medidas como aumento da dose total, prescrição de um maior número de doses ou ainda a administração das doses em intervalos mais curtos (6, 11, 12, 42, 43, 50, 61).

Estudos têm avaliado o uso de múltiplas doses da vacina por via IM (62, 63), ou por via ID (42, 62), dose dupla da vacina DNA recombinante (43, 64, 65), uso de zinco (42), uso de interferon gama (66) e de interleucina-2 (IL-2) (67). Entretanto, essas intervenções ainda têm caráter experimental, e provocam diferentes respostas clínicas com diferentes níveis de eficácia. Adicionalmente, no nosso meio o fator custo impõe uma limitação adicional ao uso, por exemplo, de interferon gama e IL-2.

A vacina contra a hepatite B em doses semanais por via ID, mostrou-se superior à via intramuscular, aumentando a imunogenicidade e a soroconversão (42), embora outros autores não tenham encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre os dois esquemas comparando as duas vias de administração (43, 65).

Fabrizi et al. (42), observaram uma melhor resposta à revacinação com vacina de DNA recombinante administrada por via ID em doses baixas e repetidas. Mesmo com uma quantidade semelhante de antígeno, a revacinação ID mostrou imunogenicidade maior em relação à IM, em um período de observação de 20 meses. Segundo esses autores, a análise de custo efetividade demonstrou que a administração intradérmica de vacina HBV é uma estratégia vantajosa de revacinação.

Charest et al. (43), acompanharam dois grupos demograficamente semelhantes de pacientes urêmicos em hemodiálise, que receberam 5 µg ID da vacina a cada 2 semanas, até atingir títulos superiores que 1000 UI/ml, e outro grupo que recebeu 40 µg IM no período de 0, 1, 2 e 6 meses. O índice de soroconversão atingido foi de 97,6% no grupo ID e 90,5% no grupo IM. De acordo com este estudo, a soroconversão com a aplicação ID da vacina foi significativamente maior, mas o tempo de duração da imunidade e o custo da vacinação foram semelhantes aos da aplicação IM.

Mettang et al. (65), compararam a vacinação ID (10 µg HBsAg) contra a IM (40 µg HBsAg), ambas aos 0, 1, 3 e 6 meses em pacientes com DRC em fase avançada. Resultados semelhantes foram obtidos com as duas vias, embora a administração intradérmica tenha apresentado algumas vantagens como praticabilidade (administração durante ou imediatamente após a diálise), baixo custo (uso de doses menores do que as empregadas por via IM) e mínimos efeitos colaterais. Entretanto, em razão do pequeno número de pacientes avaliados, estes autores sugerem novos estudos para confirmar estes resultados preliminares.

2 JUSTIFICATIVA

A elevada prevalência de hepatite B nos países em desenvolvimento, associada ao fato de pacientes renais crônicos em hemodiálise constituírem uma população de maior risco para contrair a doença, têm aberto a discussão em nível de saúde pública sobre que medidas devem ser adotadas para que a incidência de pacientes portadores do HBV reduza progressivamente nas unidades de diálise. Entre essas medidas, é preconizada a vacinação rotineira de todos os pacientes HBsAg negativos sem níveis protetores de anti-HBs, e quando não ocorre soroconversão, associar estratégias visando a aumentar a resposta imunogênica para atingir níveis de anti-HBs superiores a 10 UI/mL.

Diversos autores têm estudado que estratégias são mais eficientes para aumentar o índice de soroconversão e a duração da imunidade da vacina contra a hepatite B, sem que isso incorra em maiores custos. Entre essas, o aumento do número de doses, a redução do intervalo de administração da vacina, o uso da vacina por via intradérmica, e a vacinação em fases mais iniciais da doença renal crônica quando a resposta imune é mais competente.

Dentre os esquemas de vacinação já testados em pacientes urêmicos em diálise, nos pareceu apropriado testar um número maior de doses da vacina administradas a intervalos curtos, semanais, comparando esse esquema alternativo com o esquema convencional que é preconizado há vários anos pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Também consideramos de extrema importância a análise dos fatores de risco associados a não aquisição de títulos protetores de anti-HBs, com base naqueles identificados em estudos prévios, como os relacionados à uremia, à outras infecções como hepatite C, ao estado inflamatório e ao procedimento dialítico *per se*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a eficácia de um esquema de curta duração de vacinação contra a hepatite B em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise previamente vacinados e que não soroconverteram, e identificar que fatores de risco estão associados a não soroconversão.

3.2 Objetivos secundários

1. Testar a eficácia de um esquema de vacinação contra a hepatite B com doses menores semanais da vacina, após o paciente ter recebido o esquema básico de vacinação sem soroconversão, em comparação ao esquema de vacinação preconizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.
2. Avaliar a influência de fatores demográficos, clínicos, e aqueles relacionados diretamente ao procedimento dialítico, nos níveis de anticorpos anti-HBs adquiridos após a vacinação contra a hepatite B.
3. Verificar se o estado inflamatório está associado a não aquisição de níveis protetores de anticorpos contra o vírus da hepatite B após a vacinação.

4 REFERÊNCIAS

1. Sesso R. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil. In: Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, Barros E. editors. Doença Renal Crônica. Porto Alegre, Artmed, 2006;3:39-46.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 93(2 Suppl 1): S1-S266.
3. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Kidney Int 2003; 64(S87): S24-S31.
4. Gilbertson DT, Unruh M, Marshall McBean A, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. Kidney Int 2003; 63:738-43.
5. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol 2004; Volume XXVI – nº 3 – supl. 1.
6. Sammour SF, Baldacci ER, Vieira S, Sato HK, Koch VH. Situação vacinal no paciente pediátrico portador de insuficiência renal crônica. Pediatria – São Paulo 2005;27(4):244-51.
7. Ministério da Saúde/SE/ Datasus. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS SAI/SUS. Disponível: URL: www.datasus.gov.br. Acessado em 24/11/ 2006.
8. Neto JFR, Ferraz MB, Cendoroglo M, Draibe S, Yu L, Sesso R. Quality of life at the initiation of maintenance dialysis treatment: a comparison between the SF-36 and the KDQ questionnaires. Qual Life Res 2000; 9:1001-7.
9. Alter MJ, Tockars JI, Arduino MJ, Favero MS. Nosocomial infections associated with hemodialysis. In Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control. Philadelphia: Lippincott-Raven 2004; 1139-60.
10. Morsch C, Vicari A, Jacoby T, Barros E. O controle de infecção na unidade de diálise. In: Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, Barros E. editors. Doença Renal Crônica. Porto Alegre, Artmed, 2006; 32: 514-26.
11. Rangel MC, Coronado VG, Euler L, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. Centers for Disease Control and Prevention. Semin Dial 2003;13:101-7.
12. Bouchad O. Vaccinations chez les patients immunodéprimés. Ann Med Intern 1997; 148:272-9.
13. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. Hemodial Int 2003; 7(4):296-303.
14. Ahuja TS, et al. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. Kidney International 2005; 67: 1136-41.
15. Oliveira RM. Imunidade celular em insuficiência renal crônica. Porto Alegre, R.Méd. PUCRS 1990 2(2):73-86.

16. Pesanti MD, Edward L. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15 (3): 813-32.
17. Vanholder R, Dhondt A. Infection and host defense in Dialysis Patients. In: Nissenson AR, Richard N. *Clinical Dialysis.* 4^a ed New York: The Mc Graw Hill-Compaies 2005; 18:515-40.
18. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica.* Rio de Janeiro, Editora Guanabara 8^a edição, 1992; 34: 327-35.
19. Roitt IM, Brotoff J, Male DK. *Imunologia.* Editora Manole. São Paulo. 1990.
20. Janeway Jr CA, Travers P. *Imunologia: sistema imunológico na saúde e na doença.* 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
21. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, and atherosclerosis in chronic renal failurie. *Kidney Int* 1999; 55:1899-911.
22. Prado FC, Borges DR, Rothschild HA. *Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento.* 20^a ed. São Paulo: Artes Médicas: 2001.
23. Schäffer CV, Eifert M, Salermo M. *Imunizações.* ACTA Médica 2003, PUCRS – Porto Alegre 3003; 671-89.
24. El Sayed NM, Gomatos PJ, Beck-Sague CM, et al. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in renal dialysis centers in Egypt. *J Infect Dis* 2000; 181:91-7.
25. Austyn JM. Antigen-presenting cells. Experimental and clinical studies of dendritic cells. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:S146-S150.
26. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997; Suppl 62:S79-82.
27. Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and is importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1559-63.
28. Sezer S, Ozdemir FN, Guz G, et al. Factors Influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2000; 32:607-8.
29. Donati D, Degiannis D, Raskova J, Raska K Jr. Uremic serum effects on peripheral blood mononuclear cl and purified T lymphocyte responses. *Kidney Int* 1992; 42:681-9.
30. Bhaskaran M, Ranjan R, Shah H, et al. Lymphopenia in dialysis patients: a preliminary study indicating a possible role of apoptosis. *Clin Nephrol* 2002; 57:221-9.
31. Langhoff E, Ladefoged J, Odum N. Effect of interleukin-2 and methylprednisolone on invitro transformation of uremic lymphocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 5-11.
32. Asaka M, Iida H, Izumino K, Sasayama S. Depressed natural killes cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron* 1988; 49: 291-5.
33. Girndt M, Kohler H, Shiedhelm-Weick E, et al. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7?CD28 pathway. *Kidney Int* 1993; 44: 359-65.
34. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibily of dilysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int* 1984; 26:194-200.

35. Lucchi L, Bonucchi D, Acerbi MA, et al. Improved biocompatibility by modified cellulosic membranes: the case of hemophan. *Artif Organs* 1989; 13:417-21.
36. Vanholder R, Dell'Aquila R, Jacobs V, et al. Depressed phagocytosis in hemodialysed patients: in vivo and in vitro mechanisms. *Nephron* 1993; 63:409-15.
37. Farhat CK, Cavalho ES, Weckx L, et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu: 2000.
38. Fiocruz - Bio Manguinhos. História das vacinas. Disponível no endereço: <http://www.bio.fiocruz.br>. Acessado em 8/12/2004.
39. Manual dos Centros de Referência de Imunológicos Especiais. Manual de Normas de Vacinação. 3º ed. Brasília. Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde 2001; 1-58.
40. Waite NM, Thomson MB, Goldstein MB. Successful Vaccination with Intradermal Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients Previously Nonresponsive to Intramuscular Hepatitis B Vaccine. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5(11): 1930-4.
41. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Miller E, Bland LA. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1993. *ASAIO J* 1996; 42:219-29.
42. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal *versus* Intramuscular Hepatitis B Re-Vaccination in Non-Responsive Chronic Dialysis Patients: A Prospective Randomized Study with Cost-Effectiveness Evaluation. *Am J Kidney Dis* 1997; 12:1204-11.
43. Charest AF, McDougall J, Golstein MB. A Randomized Comparison of Intradermal and Intramuscular Vaccination Against Hepatitis B Virus in Incident Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 976-82.
44. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hadderwick SA, Kurokawa K, Combre C, et al. Patterns of Hepatitis B Prevalence and Seroconversion in Hemodialysis Units from Three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2222/9.
45. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites Virais: O Brasil está atento*. Brasília, Editora MS 2003; 24.
46. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs), Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, 2002.
47. Fleischmann EH, Krupperbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1825-8.
48. Krüger S, Sayfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine* 1999, 17: 1145-50.
49. Choy B, Peiris JS, Malik T, Cha A, Tak M, Lo SKF, et al. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:965-9.
50. Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, Noreddin A, Taback SP, Moffatt MEK, et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003775.
51. Mattos AA, Dantas W. *Compêndio de Hepatologia*. Fundação BYK 1995; 18:327- 48.

52. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Secretaria de Estado da Saúde São Paulo. Vacina Contra Hepatite B. Revista de saúde Pública 2006; (3): 33.
53. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004; 351:2832-8.
54. Ribeiro DCT. Vacinas: Negócio de Estado? Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro 1995, 11 (1): 137 –141.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update US public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HBC and HIV and recommendations for post exposures prophylaxis. MMWR 2001; 50(RR-11):1-52.
56. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde 2006; 52-78.
57. Lok A. Chronic hepatitis B. N Engl. J Med 2002; 346:1682-1683.
58. Popper H, Schaffner F. Progress in liver diseases. Toronto: W.B. Saunders Company, 1990.
59. Center for Disease Control Recommendations for preventing transmissions of infections among chronic hemodialysis patients. In: MMWR 2001: 50 (RR-5) 1-43.
60. Stenvinkel P, Ketteller M, Johson RJ, Lidholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF (alpha): Central factors in the altered cytokine network of uremia - The good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005; 64(4):1216-33.
61. Vlassopoulos D. Recombinant hepatitis B vaccination in renal failure patients. Curr Phar Biotechnol 2003; 4(2):141-51.
62. Medeiros, Regina. Vacina contra hepatite B e pacientes em hemodiálise: resposta à aplicação intramuscular e intradérmica. 2005. Tese (doutorado – Medicina e Ciências da Saúde) – Curso de Pós Graduação na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, 2005.
63. Jadoul M, Goubaup. Is Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Immunization Successful in Elderly Hemodialysis (HD) Patients? Clin Nephrol 2002; 58 (4): 301-4.
64. Aronoff GR, Maxwell DR, Batteiger BE, Fineberg NS. Hepatitis B Virus Vaccine: A Randomized Trial of a Reduced Dose Regimen in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 1985; 6(3): 170-2.
65. Mettang T, Schenk U, Thomas S, Machleidt C, Kiefer T, Fischer FP, et al. Low-Dose Intradermal *versus* Intramuscular Hepatitis B Vaccination in Patients with End-Stage Renal Failure. Nephron 1996; 72: 192-6.
66. Peces R, Torre M, Alcaza R, Urra JM. Prospective Analysis of the Factors Influencing the Antibody Response to Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 1997; 29(2):239-45.
67. Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient Haemodialysis Improves the Response to Hepatitis B Virus Vaccination. Intervirology 2002; 45:172-6.

**5 ARTIGO EM PORTUGUÊS: VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE E FATORES ASSOCIADOS À NÃO
SOROCONVERSÃO: UM ESTUDO RANDOMIZADO**

Marilene Bock¹

Elvino Barros¹

Francisco José Veríssimo Veronese¹

¹Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia e Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. RS. Brasil.

Endereço para correspondência:

Francisco José Veríssimo Veronese
Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2030. CEP 90035-003
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone +55.51.21018295; Fax: +55.51.21018121
E-mail: fveronese@hcpa.ufrgs.br

Unitermos: doença renal crônica, hemodiálise, hepatite B, vacinação, anticorpo anti-HBs

Título resumido: Vacinação contra a hepatite B em hemodiálise

RESUMO

Introdução: Pacientes renais crônicos em hemodiálise (HD) apresentam uma resposta imune deficiente e menores índices de soroconversão à vacina contra a hepatite B (HBV). Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia de um esquema de curta duração de vacinação contra a HBV com o esquema convencional em pacientes primariamente não responsivos, e estudar fatores de risco associados a não soroconversão.

Pacientes e Métodos: Estudo randomizado, controlado e aberto, em que foram incluídos 51 pacientes em hemodiálise crônica, previamente vacinados contra a hepatite B e com títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/mL. Vinte e seis pacientes receberam doses semanais de 20 µg por via intramuscular (IM) durante 8 semanas (protocolo curto), e outros 25 pacientes receberam 3 doses de 40µg IM aos zero, 1 e 6 meses (protocolo convencional). No quinto, sexto, sétimo e décimo meses do término da vacinação, foram dosados anticorpos anti-HBs nos dois grupos. Diferenças clínico-laboratoriais entre pacientes com e sem resposta à vacina foram estudadas por análise univariada. Foram incluídos em modelo de regressão logística, variáveis demográficas, clínicas e de estado inflamatório na avaliação de fatores de risco de não soroconversão à vacina.

Resultados: O índice de soroconversão foi similar entre pacientes que receberam o protocolo curto (80%) e os que receberam o esquema convencional (78%) ($p=0,99$), com mínimos efeitos adversos nos dois grupos. Os títulos de anticorpos anti-HBs não diferiram até o décimo mês de seguimento entre os dois protocolos. Houve uma tendência do grupo que recebeu o esquema convencional apresentar maior nível de anti-HBs no sexto mês pós vacinação, com uma curva de decaimento dos títulos mais linear e constante. Pacientes não respondedores à vacina eram mais idosos, com maior tempo de hemodiálise, tinham maior exposição a tabagismo, transplante prévio e maior prevalência de hepatite C. Na análise multivariada, apenas idade avançada e hepatite C se mantiveram independentemente associadas com não resposta à vacinação contra HBV.

Conclusões: O protocolo curto de vacinação contra a hepatite B não adicionou benefícios em relação ao protocolo convencional empregado em nosso meio em urêmicos em hemodiálise, no que se refere a maior pico de anticorpos anti-HBs ou maior nível de soroproteção ao final do seguimento. Outras estratégias para aumentar o índice de soroconversão devem ser exploradas, principalmente em situações específicas como pacientes idosos, infecção pelo vírus C ou outros fatores descritos de não resposta à vacinação.

INTRODUÇÃO

A doença infecciosa é a segunda causa mais prevalente de morte em pacientes renais crônicos em hemodiálise (HD), sendo responsável por 15% dos óbitos em urêmicos (1, 2). Esses pacientes apresentam uma prevalência mais elevada de hepatite pelo vírus B (HBV) do que a população geral, o que está associado à maior exposição a fatores de transmissão da doença e a uma resposta imune deficiente (3). A implantação progressiva de medidas visando a prevenção da HBV, como a precaução padrão e os esquemas de vacinação, reduziu significativamente essa prevalência (4, 5). Por outro lado, pacientes urêmicos ainda constituem uma população de risco para essa infecção crônica que é potencialmente grave. Este quadro se agrava na medida em que pacientes em diálise apresentam índices de soroconversão em resposta à vacina significativamente inferiores aos apresentados por indivíduos imunocompetentes (6-8). Mesmo atingindo níveis protetores de anti-HBs, esses pacientes têm menor pico máximo e menor nível de anticorpos contra o vírus B, assim como menor duração de imunidade (3, 4, 9).

Fatores de risco de não resposta à diversas vacinas têm sido identificados na população de urêmicos. Idade, tempo em hemodiálise, número de transfusões e sobrecarga de ferro, acúmulo de “toxinas urêmicas” por inadequação da diálise, desnutrição, presença de hepatite C e transplante prévio estão associados a menores índices de soroconversão em diversas séries publicadas (10-13). Outro aspecto que vem sendo investigado é o estado inflamatório persistente da doença renal crônica (DRC), que induz um bloqueio da resposta imune, podendo resultar em maior incidência de infecções (14) e também influenciar a resposta às imunizações.

Conseqüentemente, esquemas alternativos de vacinação e de reforço pós vacinal vêm sendo sugeridos e estudados. Esses protocolos visam a manutenção de níveis protetores de anticorpos a longo prazo, melhorando os indicadores epidemiológicos de controle da hepatite B em unidades de diálise (1, 4, 9, 12, 15-18). Como exemplos citam-se a utilização da via intradérmica que, em pacientes não imunizados através da via intramuscular adicionaria vantagens por ser mais imunogênica e de menor custo (5, 12, 19, 20), o uso de protocolos com doses menores da vacina aplicadas a intervalos mais curtos (4, 21) ou aplicação da vacina por período mais prolongado até a aquisição de títulos protetores (4, 5, 22).

Por outro lado, o esquema básico de vacinação proposto para populações de risco ainda é subutilizado nos pacientes portadores de DRC e nos urêmicos em diálise (7, 12). Este

contexto deveria ser revertido pela aplicação sistemática das vacinas, pois sabidamente, níveis protetores adequados de anticorpos, associam-se a melhores desfechos clínicos, como menor índice de hospitalização por infecções (23) e de complicações crônicas como cirrose e câncer hepático (24).

Este estudo, randomizado, teve como objetivo comparar a eficácia de um esquema de curta duração de vacinação contra a hepatite B em relação ao protocolo preconizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, em renais crônicos em HD previamente vacinados e que não soroconverteram, e também verificar que fatores clínicos e laboratoriais estariam associados à não soroconversão.

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Estudo prospectivo, randomizado e aberto, em pacientes renais crônicos submetidos a programa de hemodiálise.

Pacientes

Foram estudados pacientes renais crônicos em programa hemodialítico, procedentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e de três outros centros de hemodiálise de Porto Alegre. Os critérios de inclusão foram estar em HD há pelo menos 8 meses, ter HBsAg não reagente, anti-HBc total negativo, ter completado a vacinação básica para hepatite B (40 µg aos zero, 1 e 6 meses) sem soroconversão (anti-HBs < 10 UI/mL) após 2 meses do término da vacina (25) e ausência de hepatite aguda. Foram excluídos pacientes imunossuprimidos (HIV positivos, SIDA) ou em tratamento imunossupressor, infecção ativa ou doença inflamatória sistêmica (exceto hepatite crônica pelo vírus C) e neoplasias, e aqueles que não assinassem o Termo de Consentimento Informado. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, com registro no Comitê Revisor Institucional (IRB) número 00000921.

Testes sorológicos

Amostras de sangue foram testadas para detecção dos seguintes marcadores sorológicos no período pré randomização: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) pelo método ELISA (Eti Max 3000, Diasorin); anticorpos contra o antígeno do nucleocapsídeo do

HBV (anti-HBc total) por quimioluminescência (Liason, Diasorin), sendo <0,9 UI/mL não reagente, 0,9-1,1 intermediário e >1,1 reagente; e anticorpos anti-HBs por quimioluminescência (Liason, Diasorin) (25-27).

Randomização e intervenção

Pacientes não respondedores ao esquema básico de vacinação foram randomizados através de programa de computação específico (PEPI versão 3,0), para um dos dois esquemas de vacinação: *Grupo 1* (G1, protocolo curto) - 8 doses de 20 µg (1 ml) da vacina recombinante Engerix B®, lote WVX 1026 (Smith Kline Biologicals, Rixensart, Belgium) por via intramuscular com intervalo semanal, durante 8 semanas; *Grupo 2* (G2, protocolo convencional) - 3 doses de 40 µg (2ml) da mesma vacina por via intramuscular, aos zero, 1 e 6 meses (25, 28). Foram feitas quatro dosagens de anti-HBs iniciadas dois meses após a última dose da vacina, portanto no 5º, 6º, 7º e 10º meses do protocolo para o G1 e no 9º, 10º, 11º e 14º meses do protocolo no G2 (Figura 1).

A vacina empregada foi desenvolvida a partir da inoculação de um plasmídeo contendo o gene do antígeno de superfície do vírus B em levedura, *sacharomices cerevisiae* (29). A administração no músculo deltóide (contra lateral ao braço da fistula artério venosa) foi escolhida pela facilidade de aplicação, sendo realizada pelo próprio técnico de enfermagem da unidade de diálise. O uso da via intradérmica foi preterido pois exigiria um treinamento prévio de funcionários para uma aplicação eficiente, uma vez que a inoculação da vacina no tecido celular subcutâneo reduz significativamente o estímulo imunogênico (25).

Resposta à vacinação

Considerou-se resposta à vacinação (soroconversão) níveis de anti-HBs ≥ 10 UI/mL em pelo menos uma medida após o 2º mês do término do esquema de vacinação. Soroproteção sustentada foi considerada quando a medida final do anti-HBs (10º mês) permanecia igual ou superior a 10 UI/mL.

Variáveis demográficas e clínicas

As variáveis estudadas foram idade, sexo, raça, etiologia da doença renal crônica, tabagismo, tempo de hemodiálise, uso e dose de ferro endovenoso (média de 6 meses), uso e dose de eritropoetina humana (U/kg/semana), número de transfusões, adequação da

hemodiálise avaliada pelo Kt/V (30) (média de 6 meses), transplante prévio e presença de hepatite C.

Parâmetros laboratoriais

Foram medidos no período basal hemograma, colesterol total, ferritina sérica, anticorpos anti-HCV (ELISA, aparelho Eti Max 3000). Foi calculada a média do Kt/V dos seis meses precedentes ao estudo. Na avaliação do estado inflamatório, foram dosados no sangue albumina, proteína-C reativa ultrasensível (PcR) por nefelometria, e fibrinogênio pelo método coagulométrico, cinético/automação. Inflamação foi diagnosticada por valores de PcR superiores a 5 mg/L, associado ou não a fibrinogênio > 400 mg/dL.

Análise estatística

As estatísticas descritivas são apresentadas com número absoluto e porcentagens para dados qualitativos, e como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartis para dados quantitativos. Foi empregado o teste do Qui quadrado (χ^2) na comparação de variáveis categóricas, e o teste t independente para variáveis contínuas. Para variáveis com distribuição assimétrica foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney.

Através de análise de variância pelo Modelo Geral Linear (GLM) para Medidas Repetidas foram avaliados os efeitos individuais de grupo de randomização, período de intervenção e a interação grupo-período sobre os níveis de anti-HBs. Diferenças entre pacientes que soroconverteram e aqueles sem resposta à vacinação foram determinadas através de análise univariada. A análise de regressão logística com inclusão seqüencial foi empregada para avaliar os efeitos independentes da idade, tabagismo, diabetes melito, tempo de hemodiálise, transplante prévio, hepatite C e nível de PcR sobre não resposta à vacinação (níveis de anti-HBs < 10 UI/mL).

Os dados foram processados e analisados através do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 13.0. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Cinquenta e um pacientes foram incluídos no estudo, sendo 25 randomizados para o protocolo curto e 26 para o protocolo convencional. Na amostra global de pacientes, 30 (58,8%) eram homens e 21 (41,2%) mulheres, com média de idade de $54,3 \pm 15,2$ anos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às variáveis demográficas e clínicas (Tabela 1) e aos valores laboratoriais basais (Tabela 2). No grupo convencional, a proporção de pacientes com transplante prévio ($p=0,05$) e a dose de ferro cumulativa ($p=0,02$) foram mais elevados, e a contagem de linfócitos totais tendeu a ser menor ($p=0,06$). Tanto o nível de PcR quanto de fibrinogênio foram mais elevados no grupo convencional, no entanto essas diferenças não atingiram significância estatística.

O índice global de soroconversão à vacina foi 79,1%, sendo 80% no protocolo curto e 78% no convencional ($p=0,99$). Cinco pacientes em cada grupo não soroconverteram. Na Tabela 3 são apresentados os valores da mediana do anti-HBs dos dois grupos ao longo dos 10 meses de seguimento. No 6º mês pós término da vacina houve uma tendência do anti-HBs estar mais elevado nos pacientes que receberam o esquema convencional, não diferindo nos demais momentos de medida. Ao final dos 10 meses de seguimento, 5(20%) versus 4(15,4%) pacientes do protocolo curto e convencional respectivamente perderam a imunidade, isto é, o anti-HBs era inferior a 10 UI/mL ($p=0,72$). Em relação aos demais casos, esses 9 pacientes que não mantiveram soroproteção sustentada eram mais idosos ($63,4\pm 12,8$ versus $52,4\pm 15,0$ anos, $p=0,04$), com maior tempo de hemodiálise ($48[33-117]$ vs. $31[25-45]$ meses, $p=0,03$) e utilizavam uma dose significativamente maior de eritropoetina (247 ± 176 vs. 134 ± 73 U/kg/sem, $p=0,008$). Por outro lado, pacientes com títulos de anti-HBs ≥ 1000 UI/mL na primeira medida mantiveram níveis mais elevados até o final do seguimento em relação a pacientes com anti-HBs inicial < 1000 UI/mL ($525[180-1000]$ vs. $51[12-222]$ UI/mL, $p<0,001$).

Na análise longitudinal da variação dos anticorpos anti-HBs pelo modelo GLM, verificou-se que o tipo de protocolo aplicado não influenciou a sua modificação ao longo do tempo (Tabela 4). Entretanto, houve uma tendência de interação entre o momento de coleta e o tipo de esquema recebido, em que as curvas correspondentes à variação do anti-HBs apresentaram comportamento diferenciado nos grupos ao longo dos 10 meses de seguimento, havendo uma queda mais linear e constante no grupo do protocolo convencional (Figura 2).

Os efeitos adversos que ocorreram com a administração da vacina intramuscular foram raros e não diferiram entre os dois grupos. Dor no local da aplicação e febre de baixo grau ocorreram em 29% e 24% ($p=0,12$), e em 0,8% e 1% ($p=0,23$) dos pacientes com o esquema curto e convencional, respectivamente.

A análise comparativa entre respondedores e não respondedores é apresentada na Tabela 5. Idade mais avançada, maior tempo de hemodiálise e maior prevalência de tabagismo, transplante prévio e hepatite C foram as características observadas no grupo dos

não respondedores. A mediana (percentis 25-75) da PcR para pacientes respondedores e não respondedores à vacinação foi 7,6 mg/L (3,37-14,9) e 3,76 mg/L (3,19-15,1), respectivamente ($p=0,56$). Comparando pacientes inflamados ($PcR > 5$ mg/L) com aqueles sem inflamação, não houve diferença no índice de resposta à vacinação: 56% versus 44% respectivamente ($p=0,17$). Na análise de regressão logística, após ajuste para essas variáveis, apenas idade (até o 6º mês, $p=0,022$) e hepatite C (até o 10º mês, $p=0,028$) influenciaram a resposta à vacinação contra o HBV (Tabela 6). Cada ano de idade adicional implicaria em uma redução de 13,2% (1-0,868) na probabilidade do anti-HBs estar acima de 10 UI/L. Da mesma forma, a presença de hepatite C reduziria em 88,5% (1-0,115) essa probabilidade, isto é, um paciente com hepatite C apresentaria apenas 11,5% de chance de apresentar níveis protetores de anti-HBs relativamente a um paciente sem hepatite C.

DISCUSSÃO

As infecções continuam sendo uma causa importante de morte em pacientes com doença renal crônica terminal em hemodiálise. Apesar da melhora substancial da qualidade do tratamento dialítico e do manejo das infecções, as características desses pacientes também se modificaram recentemente, como idade mais avançada, maior número de comorbidades e maior exposição a agentes intra-hospitalares (2). A infecção bacteriana ainda predomina, mas as hepatites virais têm sido um problema de grande magnitude nos urêmicos há décadas. Conseqüentemente, a prevenção de infecções torna-se mandatória, mas medidas preventivas como vacinação sistemática ainda são subutilizadas nas unidades de hemodiálise (31). Em um estudo de caso-controle, por exemplo, o risco de infecção pelo HBV foi 70% menor nos pacientes vacinados em relação aos não vacinados (32).

A hepatite B permanece como o maior alvo para vacinação preventiva. Além da infecção clínica, os renais crônicos parecem ter um risco aumentado de se tornarem portadores crônicos do vírus, sendo uma potencial fonte de contaminação (33-35). Em 1977 foram publicadas as primeiras diretrizes para o controle da HBV nas unidades de diálise (36), e em 1982 a vacina da hepatite B teve recomendação universal para esses pacientes (24, 31, 37).

Quando este estudo foi iniciado em 2004, a vacinação preconizada para urêmicos em hemodiálise no estado do Rio Grande do Sul eram três doses duplas da vacina por via intramuscular (40 µg cada dose) aos zero, 1 e 6 meses (34). Em 2006, o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) (35), seguindo as diretrizes do *Center for Disease*

Control (CDC) de Atlanta (38), padronizaram o protocolo de quatro doses de 40 µg por via intramuscular aos zero, 1, 2 e 6 meses para urêmicos em hemodiálise. Os índices de soroconversão descritos em diversas séries, que em geral utilizam quatro doses da vacina conforme o CDC, são apresentados na Tabela 7. Esses índices variam de 34% a 89,5%, com uma mediana de 64%, nitidamente inferiores aos descritos para indivíduos adultos imunocompetentes, 90% a 95% (20, 31, 39).

Nos pacientes não respondedores, recomenda-se repetir o esquema de vacinação com três doses da vacina e, nesse contexto, os índices de soroconversão caem para 40% a 50% (44). No presente estudo, pacientes sem resposta primária à vacinação apresentaram um índice global de soroconversão superior, de 79,1%, não diferindo entre os pacientes que receberam o protocolo curto ou o convencional de vacinação.

Nenhum estudo prévio comparou o esquema convencional de 6 meses de vacinação com um protocolo de menor duração, ou seja, com menor carga antigênica repetida a intervalos semanais. Apesar da praticidade relacionada à via de administração intramuscular, o uso desse protocolo alternativo não diferiu do convencional nos níveis de anti-HBs no que se refere a pico máximo, valor da mediana ao longo de 10 meses e no décimo mês de observação. Entretanto, devemos salientar que esse estudo apresenta limitações como, tempo de seguimento curto e número reduzido de pacientes em cada grupo. No nosso meio, o efeito do novo protocolo de vacinação (4 doses) normatizado nos postos de saúde do estado ainda não foi avaliado, mas essa nova estratégia poderia resultar em maior eficácia da vacina e mesmo, menor custo, e diminuir a necessidade de doses de reforço para manter o anti-HBs acima de 10 UI/mL.

Alguns autores descrevem a superioridade de múltiplas doses da vacina aplicadas em intervalos quinzenais mas utilizando a via intradérmica, em relação ao esquema preconizado pelo CDC (4, 12, 20, 21, 46). Entretanto, a via intradérmica parece ser uma estratégia com melhor relação custo efetividade, quando não há soroconversão primária (4), visto que em pacientes sem vacinação prévia não foram detectadas diferenças ao final do seguimento entre as duas vias de administração, ou entre vacinação intradérmica por período mais curto ou mais prolongado (4, 12).

Os títulos de anticorpos anti-HBs diminuem rapidamente nos pacientes em diálise após a imunização, sendo indetectáveis em 42% deles após um ano (40), o que não ocorre com indivíduos imunocompetentes que mostram uma imunidade efetiva duradoura (47). Conforme esperado, no presente estudo houve uma queda progressiva dos títulos de anti-HBs nos dois grupos. Mesmo tendo um perfil imunológico mais desfavorável, pacientes do protocolo

convencional tiveram um decréscimo nos níveis de anti-HBs que tendeu a ser mais linear e constante. Entretanto, ao final de 10 meses, os títulos foram muito semelhantes nos dois grupos, ainda mantidos em níveis de soroproteção.

Pacientes com altos títulos de anticorpos na primeira medida mantiveram níveis significativamente mais elevados de anti-HBs até o final, em acordo com os dados de Charest et al. (12), que descreveram imunidade mais prolongada em pacientes com pico de anti-HBs superior a 1000 UI/mL após o protocolo de revacinação por falha da resposta primária.

Estudos têm mostrado que diversos fatores influenciam a resposta à vacina resultando em não soroconversão ou títulos mais baixos de anti-HBs, como idade maior que 60 anos (40, 48, 49), imunossupressão prévia por transplante renal (12), diálise ineficiente com Kt/V baixo (50), desnutrição (49), maior duração da diálise (48), diabetes melito (49) e hepatite pelo vírus C (41, 51). Em acordo com esses dados, no presente estudo a análise univariada identificou idade mais avançada, maior tempo de hemodiálise e prevalência aumentada de tabagismo, transplante prévio e de hepatite C como características dos pacientes primária e secundariamente não responsivos à vacinação contra a hepatite B. Foram confirmados pela análise multivariada, idade avançada e presença de hepatite C como fatores independentemente associados a não soroconversão.

Pacientes renais crônicos idosos apresentam maior imunoincompetência por diversas causas, como o envelhecimento, o estado urêmico e o próprio procedimento hemodialítico (52). Mas independente do fator idade, a interação entre aspectos genéticos ligados ao MHC classe II (locus DR e DQ) (48), infecções como hepatite C (41) e uma deficiente apresentação e processamento antigênico com menor estímulo dos linfócitos T CD4⁺ (53) resultaria em menores índices de resposta à vacinação em pacientes com doença renal crônica terminal.

Estratégias têm sido testadas para modificar este contexto, como o uso de interleucina 2 (54) e de timoptina (55), um promotor da maturação das células T, na tentativa de tornar a resposta imune mais eficiente. Entretanto, são procedimentos de custo elevado e a relação custo/benefício ainda não foi adequadamente avaliada. O uso da via intradérmica, como citado anteriormente, também tem sido testada para aumentar o índice de soroconversão e a duração da imunidade (4, 12, 20). Teoricamente, o maior tempo de permanência na epiderme e o estímulo das células apresentadoras de antígeno, como as células de Langerhans, tornariam essa via mais imunogênica (19). Vantagens da via intradérmica seriam menor dose total, pois diminuiríamos doses de reforço, resultando em custo mais baixo e mínimos efeitos adversos. A principal desvantagem é a dificuldade técnica de administração, pois se a vacina for injetada no subcutâneo a resposta imunogênica é muito pobre (31, 56), o que nos fez optar

pela via intramuscular para o esquema alternativo testado. Até o momento, a via intradérmica não é recomendada pelo CDC e não foi licenciada para uso na vacinação contra a hepatite B (31).

Em conclusão, o protocolo curto de vacinação contra a hepatite B em urêmicos em hemodiálise não adicionou benefícios em relação ao protocolo convencional empregado em nosso meio, no que se refere a maior pico de anticorpos anti-HBs ou maior nível de soroproteção ao final do seguimento. A relação custo/benefício de protocolos alternativos de vacinação e estratégias para aumentar o índice de soroconversão, principalmente em pacientes idosos, com hepatite C ou outros fatores de risco de não resposta, necessitam ser adequadamente avaliados na população de urêmicos.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a. Maria Tereza Schermann, Coordenadora do Programa Estadual de Imunizações da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, pelo fornecimento das vacinas contra a hepatite B, o que viabilizou a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63:738-43.
2. Vanholder R, Dhondt A. Infection and Host Defense in Dialysis Patients. In: Nissenson AR, Richard N. *Clinical Dialysis*. 4 ed New York: The Mc Graw Hill-Companies 2005, 515-40.
3. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hadderwick SA, Kurokawa K, Combre C, et al. Patterns of Hepatitis B Prevalence and Seroconversion in Hemodialysis Units from Three Continents: The DOPPS Study. *Kidney Int* 2003; 63 (6):2222-9.
4. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal *versus* Intramuscular Hepatitis B Re-Vaccination in Non-Responsive Chronic Dialysis Patients: A Prospective Randomized Study with Cost-Effectiveness Evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1204-11.
5. Waite NM, Thomson MB, Goldstein MB. Successful Vaccination with Intradermal Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients Previously Nonresponsive to Intramuscular Hepatitis B Vaccine. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 5(11):1930-4.
6. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. *Hemodial Int* 2003; 7(4): 296-303.
7. Sammour SF, Baldacci ER, Vieira S, Sato HK, Koch VH. Situação vacinal no paciente pediátrico portador de insuficiência renal crônica. *Pediatria, São Paulo* 2005; 27(4): 244-51.
8. Ahuja TS, Kumar S, Mansoury H, Rodriguez H, Kuoy F. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 67 (3):1136-41.
9. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Miller E, Bland LA. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1993. *ASAIO J* 1996; 42: 219-29.
10. Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J. Response to hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1559-63.
11. Sezer S, Ozdemir FN, Guz G, et al. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2000; 32: 607-8.
12. Charest AF, McDougall J, Golstein MB. A Randomized Comparison of Intradermal and Intramuscular Vaccination Against Hepatitis B Virus in Incident Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 976-82.
13. Vlassopoulos D. Recombinant hepatitis B vaccination in renal failure patients. *Curr Phar Biotechnol*, 2003; 4(2): 141-51.

14. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8): 33-8.
15. Fleischmann EH, Krupperbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1825-8.
16. Krüger S, Sayfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine* 1999, 17: 1145-50.
17. Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, Noreddin A, Taback SP, Moffatt MEK, et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003775.
18. Choy BY, Peiris JSM, Cha A, Tak ML, Simon KF, Lui, SL, et al. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 965-9.
19. Zuckerman AJ. Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. *Lancet* 1987; 1:435-6.
20. Mettang T, Schenk U, Thomas S, Machleidt C, Kiefer T, Fischer FP, et al. Low-Dose Intradermal *versus* Intramuscular Hepatitis B Vaccination in Patients with End-Stage Renal Failure. *Nephron* 1996;72:192-6.
21. Chanchairujira T, Chantaphakul N, Thanwandee T, Ong-Ajyooth L. Efficacy of intradermal hepatitis B vaccination compared to intramuscular vaccination in hemodialysis patients. *J Med Assoc* 2006; 89(2): 533-40.
22. Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: two-year follow-up. *Nephron* 1992; 61:352-4.
23. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(1):9-11.
24. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Secretaria de Estado da saúde de São Paulo. Vacina Contra a Hepatite B. *ão Paulo revista Saúde Pública* 2006; 9 (3):33.
25. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Manual de Normas de Vacinação. 3º ed. Brasília. Ministério da Saúde: Fundação Nacional de saúde 2001; 1-58.
26. Center for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 1997; 46 (RR-18):1.
27. Zimmerman RK, Ruben FL, Ahwesh ER. Hepatitis B virus infection, hepatitis B vaccine, and hepatitis B immune globulin. *J Fam Pract* 1997; 45(4): 295-315.
28. Center for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 7 ed; Atlanta, 2002.

29. Center for Disease Control. Hepatitis B virus: transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the immunization practices advisory committee. *MMWR* 1991; 40 (RR-13):1-25.
30. Daugirdas JT, Van Stone JC. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In: Daugirdas JT, Bleke PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 15-45.
31. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 997-1071.
32. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 33:356-60.
33. Ribot S, Rthstein M, Goldblat M, Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979;139:178-80.
34. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites Virais: O Brasil está atento*. Editora MS, 2003; 24.
35. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Brasília, 2006; 52-78.
36. US Department of Health, Education and Welfare Public Health Services, CDC: *Hepatitis: Control Measures for Hepatitis B in Dialysis Centers*. Atlanta, GA, CDC, HEW publication no. 78 – 8358, 1977.
37. Fiocruz – Bio Manguinhos – História das Vacinas. Disponível no endereço: <http://www.bio.fiocruz.br>. Acessado no dia 8/12/2004.
38. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Update US public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HBC and HIV and recommendations for postexposures prophylaxis. *MMWR* 2001; 50(RR-11):1-52.
39. Fanelli V, Sanna G, Solinas A. Expectation of impaired response to recombinant hepatitis B vaccination. *Nephron*. 1992; 61:293-5.
40. Buti M, Viladomiu L, Jardil R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12(3):144-7.
41. Navarro JF, Terruel JL, Mateos M, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16(2):95-7.
42. Tele SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos Carneiro MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2):145-9.
43. Jadoul M, Goubau P. Is Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Immunization Successful in Elderly Hemodialysis (HD) Patients? *Clin Nephrol* 2002; 58 (4): 301-4.

44. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvant hepatitis vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2298-303.
45. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic HD patients. *MMRW. Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:1-43.
46. Roozbeh J, Moini M, Lankarani KB, Saghed MM, Shahpoori S, Bastani B. Low dose intradermal versus high dose intramuscular hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis. *ASAIO J* 2005; 51(3): 242-5.
47. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: Implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1997; 14: 1019-27.
48. Peces R, Torre M, Alcaza R, Urra JM. Prospective Analysis of the Factors Influencing the Antibody Response to Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (2) 239-45.
49. Fenandez E, Betriu MA, Gomez R, Motoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(8):1559-63.
50. Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient Haemodialysis Improves the Response to Hepatitis B Virus Vaccination. *Intervirolgy* 2002; 45:172-6.
51. Navarro JF, Terruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1994; 41(2):113-6.
52. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002; 58(4): 301-4.
53. Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 144-52.
54. Zaruba K, Grob PJ, Boola K. Thymopentin as adjuvant therapy to hepatitis B vaccination in formerly non- or hyporesponding hemodialysis patients. *Surv Immunol Res* 1985; 4(1): 102.
55. Kouw PM, Konings CH, De Vries PMJM, Van der Meulen J, Oe PL. Effects of zinc supplementation on zinc status and immunity in hemodialysis patients. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991; 5:115-9.
55. Center for Disease Control. Suboptimal response to hepatitis B vaccine by injection into the buttock. *MMWR* 1985; 34:105-113.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos grupos

	Protocolo curto (n=25)	Protocolo convencional (n=26)	p
Idade (anos)	55,2±14,3 ¹	53,5±16,4	0,68
Sexo masculino	16(31,4%) ²	14(27,5%)	0,46
Branco	12(23,5%)	17(33,3%)	0,21
Diabete Melito	8(32%)	5(19,2%)	0,29
Tabagismo	8(15,7%)	7(13,7%)	0,69
Hepatite C	6(24%)	5(19,2%)	0,67
Transplante prévio	0(0)	5(9,8%)	0,05
Tempo HD (meses)	47,9±34,3	52,6±62,5	0,74
Kt/V	1,48±0,27	1,53±0,37	0,61
Dose de ferro (mg) ³	567±270	795±312	0,02
Eritopoetina (U/Kg/sem)	152,4±112,1	154,0±99,5	0,96
Transfusões	1,72±0,46	1,46±0,51	0,06

¹Média±DP; ²n(%); ³Dose de ferro cumulativa em 6 meses

Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais dos grupos no período basal

	Protocolo curto (n=25)	Protocolo convencional (n=26)	p
Hemoglobina (g/dL)	10,6±1,5 ¹	10,5±1,6	0,80
Linfócitos totais (/uL)	1747±1093	1185±992	0,06
Colesterol total (mg/dL)	170,7±61,4	150,9±30,0	0,18
Albumina (g/dL)	4,15±0,29	4,08±0,35	0,41
Ferritina (ng/mL)	647,9±598,9	475,2±498,6	0,33
Proteína C reativa (mg/L)	4,29(3,19–15,15) ²	8,07(3,80–11,93)	0,21
Fibrinogênio (mg/dL)	355,1±76,0	416,1±223,1	0,29

¹Média ± DP; ²Mediana e intervalos interquartis

Tabela 3 - Nível de anti-HBs conforme o protocolo de vacinação

	Protocolo Curto (n =26)	Protocolo Convencional (n=25)	p
Anti-HBs ¹ (5º mês)	500(33-511) ²	521(111-1000)	0,18
Anti-HBs (6º mês)	290(31-500)	314(143-1000)	0,08
Anti-HBs (7º mês)	117(30-500)	296(22-866)	0,57
Anti-HBs (10º mês)	127(19-500)	122(14-512)	0,90

¹UI/mL; ²Mediana e intervalos interquartis

Tabela 4 - Influência do tipo de esquema vacinal e momento de coleta sobre a variação do nível de anti-HBs

Efeito do fator sobre o nível de anti-HBs¹	P
Mês de coleta	<0,001
Tipo de protocolo vacinal	0,26
Interação mês de coleta-esquema vacinal	0,06

¹Modelo GLM para medidas repetidas

Tabela 5 – Análise univariada das diferenças entre pacientes com e sem resposta à vacinação

	Não Respondedores n=6	Respondedores n=45	P
Idade (anos)	63±12 ¹	50±14	0,015
Tempo HD (meses)	48(34-118) ²	30(25-58)	0,042
Tabagismo (%)	40	11	0,046
Tx prévio (%)	60	16	0,05
Hepatite C (%)	55	9	0,004
PcR (mg/L)	3,76(3,19-15,1)	7,6(3,37-14,9)	0,56
Nível de anti-HBs no 5º mês	1(0-8)	500(121-1000)	0,001
Nível de anti-HBs no 6º mês	1(0-9)	325(136-554)	<0,001

¹ Média DP, ² Mediana e Intervalos Interquartis.

Tabela 6 – Regressão logística das variáveis que influenciam a resposta à vacinação (anti-HBs <10 UI/mL)

Variável	Exp (B)	Odds Ratio	IC 95%	P
Idade avançada ¹ (anos)	0,868	1,2	(1,02-1,30)	0,022
Presença de hepatite C ²	0,115	8,69	(1,26-58,8)	0,028

IC: Intervalo de Confiança; ¹significativo em relação à soroconversão, observado até o 6º mês pós vacinação; ²significativo em relação à soroconversão, observado até o 10º mês pós vacinação

Tabela 7 – Estudos sobre vacinação contra a hepatite B em pacientes urêmicos

Referências/ano	País	n	Dose (µg/nº de doses)	Via de administração	Índice de soroconversão (mês)	p
Buti M, 1992	Espanha	60	20/4	IM	73%	-
Navarro JF, 1996	Espanha	56	40/3	IM	76,7%(3º)	-
Mettang T , 1996	Alemanha	14	40/4	IM	64 % (1º)	NS
		18	10/4	ID	61 % (1º)	
Fabrizi S, 1997	Itália	25	40/2	IM	64 % (3º)	NS
		25	05/16	ID	94 % (3º)	
Charest AF, 2000	Canadá	49	5/*	ID	97,6%(8º)	0,16
		48	40/4	IM	90,5%(8º)	
Tele AS, 2001	Brasil	42	40/4	IM	89,5% (1º)	-
Jadoul M, 2002	Bélgica	31	20/10	IM	42% (5º)	-
Tong NK, 2005	Malásia	165	40/4	IM	52,0% (3º)	-
Roosbeh J, 2005	Irã	27	40/3	IM	50% (6º)	NS
		35	20/3	ID	50% (6º)	
Chanchairujira T, 2006	Tailândia	25	10/7	ID	76% (3º)	0,03
		26	40/4	IM	42% (3º)	

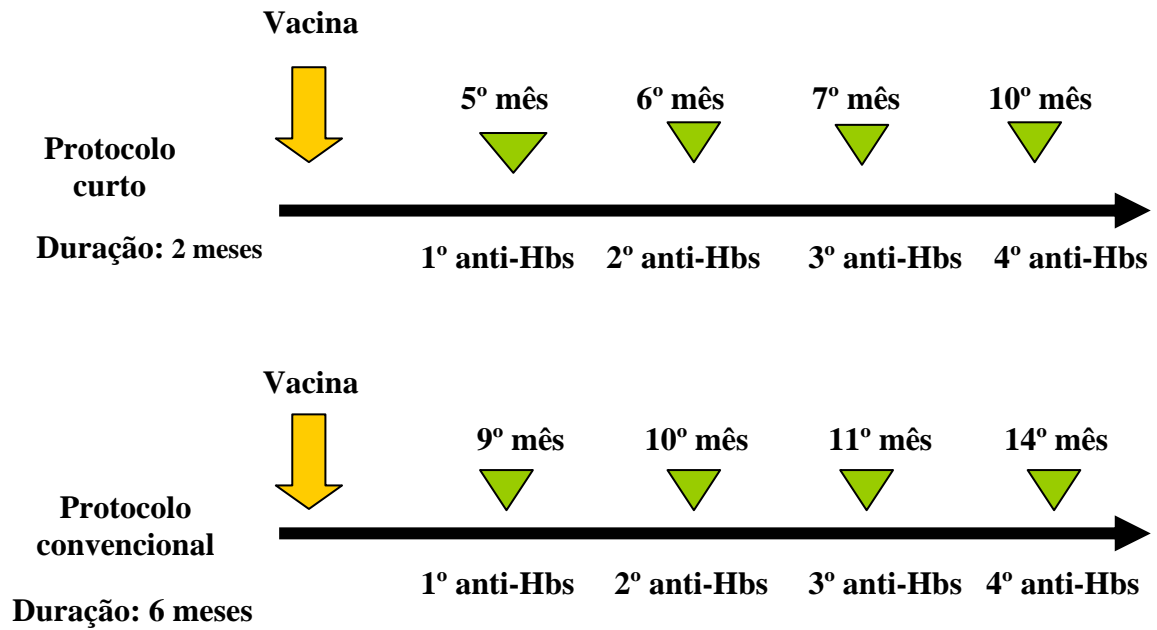


Figura 1 - Protocolos de vacinação curto (Grupo 1) e convencional (Grupo 2) e dosagens seriadas de anti-HBs

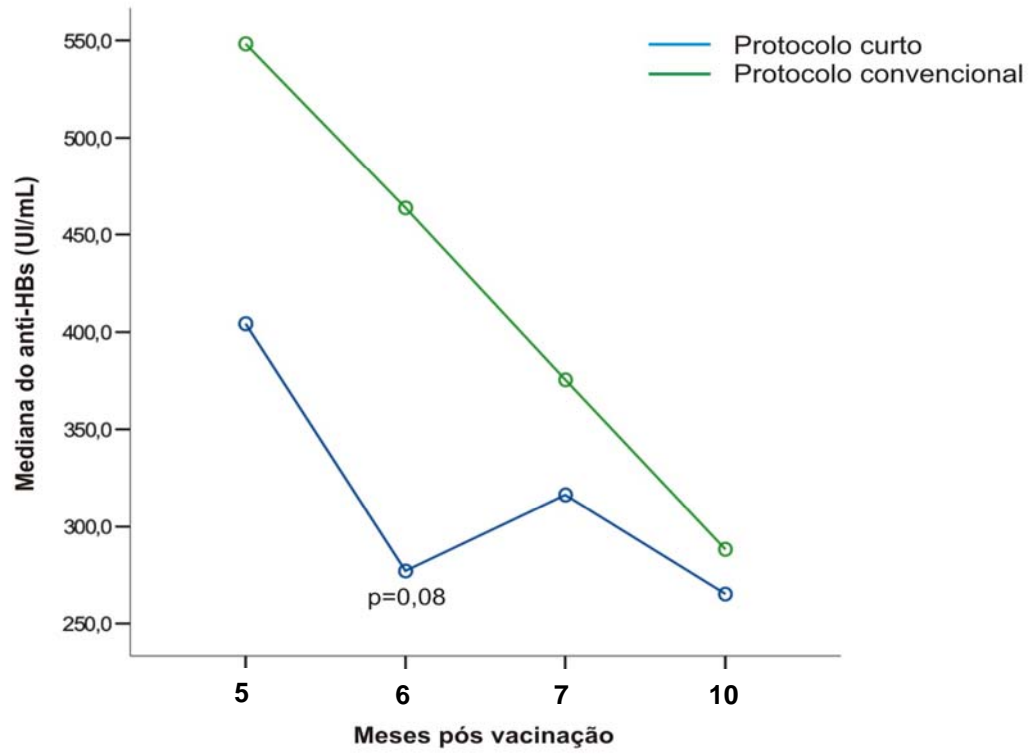


Figura 2 – Níveis de anti-HBs conforme protocolo de vacinaç

6 CONCLUSÕES

1. O esquema curto de vacinação contra a hepatite B em pacientes urêmicos em hemodiálise, primariamente não responsivos à vacina, não conferiu maior soroconversão e soroproteção quando comparado ao esquema de vacinação preconizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Mesmo com um perfil imunológico mais desfavorável, houve uma tendência do protocolo convencional produzir níveis mais elevados de anti-HBs no sexto mês pós vacina e uma queda mais linear e constante dos títulos ao longo dos 10 meses.

2. Os fatores demográficos e clínicos associados com não resposta à vacina foram idade avançada, maior tempo de hemodiálise, exposição a tabagismo e transplante prévio, e a presença de hepatite pelo vírus C. Através de análise multivariada apenas idade avançada e presença de hepatite C permaneceram fatores de risco de não resposta à vacina contra a hepatite B.

3. Não houve associação entre maior nível de inflamação e baixo índice de soroconversão à vacina contra a hepatite B quando essa interação foi testada em corte transversal.

Com base nessas conclusões, constatamos a necessidade de implantação de medidas que visem aumentar o índice de soroconversão na vacinação contra hepatite B, como: adotar esquema de 4 doses da vacina normatizando pelo Ministério da Saúde (CRIEs), vacinar os pacientes em idade mais jovem e em estágios mais precoces da doença renal crônica, preferencialmente em fase pré dialítica.

7 ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Informado

Termo de Consentimento

A hepatite B ocorre com mais frequência nos pacientes de hemodiálise, mais do que nas pessoas que não fazem. Isto ocorre pelo risco de transmissão do vírus da hepatite B entre pacientes renais crônicos que fazem hemodiálise, pela contaminação na própria unidade (material de diálise, transfusões de sangue, entre outros) e o reservatório para transmissão de HBV ser maior nesses pacientes e ele costuma durar menos tempo. A literatura mostra que a proteção da vacina contra a hepatite B é menor nos pacientes que fazem hemodiálise, sendo que em torno de 50% a 60% respondem adequadamente a vacina, quando comparados com a população em geral que é maior que 95%. Sabe-se que em torno de 30% dos pacientes renais crônicos não produzem anticorpos contra o vírus da hepatite B com esquema de vacinação das unidades sanitárias do Município de Porto Alegre, mesmo após doses de reforço.

Portanto, este estudo tem com objetivo verificar como funciona um esquema alternativo de vacinação contra hepatite B, em pacientes renais crônicos em hemodiálise, que foram previamente vacinados e que não tem proteção de anticorpos. Também pretende pesquisar quais as razões que dificultam a resposta à vacinação.

Com esta finalidade estamos solicitando a sua participação na pesquisa: “*Vacinação contra hepatite B em pacientes em hemodiálise e estudos dos fatores associados a não soroconversão.*” Se você decidir participar, será solicitado a responder perguntas sobre o seu estado de saúde, seus hábitos e serão feitas coletas de exames laboratoriais, que fazem parte da rotina da unidade e mais coletas que farão parte do protocolo da pesquisa.

Um grupo de pacientes receberá esquema de vacinação convencional (3 doses de 40µg da vacina contra hepatite B via intramuscular) e outro grupo de pacientes receberá um esquema teste de 8 doses de 20 µg da vacina contra hepatite B por via intramuscular, com intervalo semanal, com dosagens de anticorpos contra o vírus B, após os término das vacinas. Este esquema de vacinação já foi testado em vários estudos realizados em pacientes renais que fazem hemodiálise, tendo-se mostrado muito bom para o desenvolvimento de anticorpos com uma baixa ocorrência de efeitos colaterais, portanto nem mencionados no estudo. Não houve nenhum relato de dor ou vermelhidão da pele no local da vacina, nem temperatura corporal durante uma semana de acompanhamento, não existindo nenhum risco ou complicações mais graves.

Caso tenha alguma dúvida sobre seus direitos como participante desse projeto de pesquisa necessite obter algum esclarecimento sobre o estudo, poderá contatar com os pesquisadores En^{ft} Marilene Bock pelo telefone (51) 98098198, e Dr. Francisco Veronese pelo telefone (51) 33168121, no setor de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

É importante que o Sr.(a) esteja ciente que é convidado a participar do estudo, não sendo obrigatório a sua participação no mesmo. Todos os resultados estarão a sua disposição, assim com qualquer outra informação

adicional. Também é importante ressaltar que o Sr.(a) não terá nenhum benefício direto ou auxílio financeiro pela participação na pesquisa.

Eu....., declaro que fui informado da finalidade deste estudo, assim como dos procedimentos propostos e concordo em participard do mesmo. Estou ciente a que qualquer momento posso mudar de opinião e abandonar esta pesquisa sem prejuízo algum para o meu tratamento.

Porto Alegre,..... de de.....

.....

Assinatura do paciente

.....

Assinatura do responsável da pesquisa

.....

Assinatura de testemunha

Exames da pesquisa

Data/exames	Proteína C reativa	Fibrinogênio
Basal		
6° mês		

Acompanhamento dos Anti-HBs

Mês após última dose da vacina/ data	5° mês Data	6° mês Data	7° mês data	10°mês Data
Resultados Anti-HBs				