

Taxa de resposta à vacinação para vírus B em Unidade de Terapia Renal Substitutiva na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa. Análise da idade e do *diabetes mellitus* como fator de risco

Response rate to HBV vaccination in Renal Replacement Therapy Unit at the Santa Casa de Misericórdia of Ponta Grossa. Analysis of age and diabetes mellitus as a risk factor

Tayza Katelline Danilau Ostroski¹, Camila Gabriella da Costa Belonci¹, Gilberto Baroni², Adriana de Fátima Menegat Schuinski³

RESUMO

Introdução: O rim é um dos órgãos responsáveis pela homeostase. Quando este processo falha os pacientes com insuficiência renal crônica são submetidos à terapia renal substitutiva. Vários problemas são relacionados à esta condição, dentre eles citamos diferenças na taxa de soroconversão da vacina para o vírus da hepatite B no qual está baseado este estudo.

Objetivo: Verificar a prevalência da taxa de soroconversão para a vacina de hepatite B em pacientes com doença renal crônica e a relação com a perda de imunidade destes doentes.

Métodos: Estudo retrospectivo, realizado na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, que inclui pacientes em diálise e levantamento dos dados epidemiológicos que permitam analisar os fatores que influenciam na taxa de soroconversão da vacina para hepatite B.

Resultado: Foram incluídos no estudo 211 pacientes nos anos de 2011 e 2012. Aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentavam baixa ou nenhuma resposta à vacinação. Os fatores de risco idade e *diabetes mellitus* foram analisados como possíveis causas para a baixa taxa de soroconversão.

Conclusão: Pacientes com *diabetes mellitus* e idade maior que 60 anos apresentaram menor resposta à vacina.

Palavras-chave: Vírus da Hepatite B; Soroconversão; Hemodiálise, Diálise Peritoneal; Insuficiência Renal Crônica.

1. Acadêmica de Medicina do 6º ano da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG); PR - Brasil
2. MD, Nefrologista, Professor assistente da disciplina de Clínica Médica na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) - Ponta Grossa (PR), Brasil; Mestre em cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC) - Curitiba, Brasil.
3. MD, Nefrologista, Professora assistente da disciplina de Clínica Médica na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) - Ponta Grossa (PR), Brasil; Mestre em cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC) - Curitiba, Brasil.

Correspondência:
Tayza Katelline Danilau Ostroski.
e-mail: tayzakd@yahoo.com.br

Artigo recebido em 28/11/2013
Aprovado para publicação em 29/08/2014

ABSTRACT

Introduction: The kidney is an organ responsible for homeostasis. Patients with chronic renal failure need some renal replacement therapy. Several issues are related to this condition, among them we can mention differences in seroconversion rate of vaccine for hepatitis B in which this study is based.

Objective: To determine the prevalence to rate of seroconversion to hepatitis B vaccine in patients with chronic renal failure and analysing the loss of immunity of these patients.

Methods: This retrospective study at the Santa Casa de Misericórdia of Ponta Grossa, which includes patients on dialysis and collection of epidemiological data for analyzing the factors that influence the rate of seroconversion to hepatitis B vaccine

Results: The study included 211 patients in the years 2011 and 2012. Approximately 2/3 of the patients had low or no response for vaccination. Risk factors, as age and *diabetes mellitus* were analysed as possible causes for the low rate of seroconversion.

Conclusion: Patients with *diabetes mellitus* and older than 60 years have lower response to the vaccine.

Keywords: Hepatitis B virus, HIV Seropositivity, Hemodialysis; Peritoneal Dialysis; kidney failure chronic. Renal Insufficiency, Chronic.

Introdução

O rim é um órgão do corpo humano diretamente envolvido no processo de homeostase e uma falha neste processo pode levar o paciente à terapia renal substitutiva (TRS).¹ Várias são as limitações da TRS, dentre elas as infecções repetidas em doentes renais, das quais podemos enfatizar a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB),² um vírus DNA da família *Hepadnaviridae*.^{3,4,5}

A infecção pelo VHB acomete mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo^{9,10,11} e geralmente está associada a diversos fatores na IRC como: transfusão de hemoderivados, contaminação entre superfícies ou equipamentos da diálise.^{12,13}

Recomenda-se que todo doente renal crônico receba a vacina contra o vírus antes de iniciar a TRS.⁶ A vacina contra o VHB irá induzir a formação de anticorpos (anti-HBs) contra o antígeno de superfície HBsAg, e níveis maiores ou iguais a 10 mUI/ml indicam soroconversão.⁷ A vacinação para o VHB é realizada através da administração do HBsAg, que é obtido a partir de tecnologia de DNA recombinante.⁹ A administração da vacina deve ser realizada via intramuscular, no músculo deltoide, e o esquema clássico é de zero, um e seis meses, na dose de 20 microgramas para pacientes adultos.^{9,14} Para pacientes com IRC, recomenda-se o dobro da dose habitual para a idade, em um esquema de quatro doses, nos tempos zero, um, dois e doze meses. O controle sorológico deve ser realizado anualmente, e pacientes que apresentarem títulos menores que 10 mUI/ml de anticorpos anti-HBs devem receber reforço.⁹ Acredita-se que a baixa taxa de soroconversão seja devido à falta de funcio-

namento adequado da imunidade natural e adquirida, e pela imunodeficiência observada pelas altas taxas de susceptibilidade a infecções.⁸

É por este contexto que o presente estudo faz uma análise dos pacientes em TRS em um hospital de Ponta Grossa analisando dados epidemiológicos, bem como a taxa de soroconversão da vacina para VHB com o intuito de verificar sua eficácia. O estudo também procurará identificar os fatores que influenciam na perda da imunidade que é bastante frequente nos pacientes em TRS, motivo pelo qual os níveis de anti-Hbs são monitorados.

Métodos

O estudo foi realizado de maneira retrospectiva através de análise de prontuários eletrônicos, utilizados na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa-PR. Foram incluídos no projeto 211 pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) que realizaram tratamento na unidade de TRS nos anos de 2011 e 2012, dentre eles 163 utilizaram a modalidade de hemodiálise e 48 de diálise peritoneal.

Vários dados epidemiológicos foram levantados, e foram utilizados os citados a seguir: nome, idade, sexo, etnia, doença básica, modalidade de tratamento (hemodiálise ou diálise peritoneal), tempo de diálise, presença de *diabetes mellitus*, taxa de viragem anti-HBs e dose de reforço da vacina. Podemos verificar alguns dados conforme tabela de características de base dos pacientes (Tabela 1).

Todos os pacientes incluídos apresentavam previamente esquema vacinal completo de acordo com o Ministério da Saúde e concentração de anticorpos anti-

Tabela 1. Características de base dos pacientes analisados.

	Pacientes (n = 211)
Idade	
(média em anos e desvio padrão)	53,73 ± 14,38
Sexo	
Masculino	107 (50,71%)
Feminino	104 (49,29%)
Origem étnica	
Branco	189 (89,57%)
Pardo	1 (0,47%)
Moreno	17 (8,06%)
Negro	3 (1,42%)
Amarelo	1 (0,47%)
Doença de Base	
Nefroesclerose Hipertensiva	74 (35,07%)
Nefropatia Diabética	56 (26,54%)
Uropatia Obstrutiva	10 (4,74%)
Glomerulonefrite Crônica	19 (9%)
Glomeruloesclerose segmentar e Focal	2 (0,95%)
Perda de Enxerto	15 (7,11%)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	6 (2,84%)
Glomerulonefrite por Lesões Mínimas	1 (0,47%)
Doença Renal Policística	6 (2,84%)
Cistinúria	1 (0,47%)
Poliangeíte Microscópica	1 (0,47%)
Arterite de Takayasu	1 (0,47%)
Nefrite Intersticial	1 (0,47%)
Bexiga Neurogênica	1 (0,47%)
Indeterminada	17 (8,06%)
Modalidade	
Hemodiálise	163 (77,25%)
Diálise Peritoneal	48 (22,75%)

HBs menor que 10mUI/ml no início da TRS. Assim que iniciaram a TRS, os pacientes foram revacinados com esquema de 4 doses, com o dobro da dose habitual, com adicional de dose de reforço quando não atingiram níveis de anticorpos maior que 100mUI/ml. No total 126 pacientes receberam dose de reforço.

O tempo de diálise dos pacientes variou de 1 até 22 anos, com uma média de anos no valor de 5,66, sendo que 30 pacientes dos 211 não puderam ser incluídos neste cálculo devido a inconsistências de dados contidos no sistema. (Tabela 2)

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa e da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa-PR.

Para a análise estatística foi aplicado o teste de Fisher para avaliar a idade e o *diabetes mellitus* como fatores de risco para a baixa taxa de soroconversão da vacina, e foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram avaliados 215 pacientes no período de 2011 e 2012, sendo que 4 pacientes foram excluídos da análise, pois não havia dados suficientes para identificá-los. Dos 211 pacientes incluídos no estudo, a proporção entre homens e mulheres foi bastante semelhante, e a média de idade foi de 53 anos aproximadamente. Quanto à etnia, 89,57% dos pacientes eram declarados brancos. A doença de base predominante foi nefroesclerose hipertensiva (35,07%), seguida de nefropatia diabética (26,54%). A maioria dos pacientes realizou hemodiálise (77,25%) como modalidade de tratamento.

Quanto aos *status* dos valores de anti-HBs, os pacientes foram classificados como soroconversão baixa, com níveis de anti-HBs entre 10-100 mUI/mL, soroconversão alta quando acima de 100 mUI/mL, e ausência de soroconversão quando a titulação de anti-HBs não atingiu 10 mUI/mL (Tabela 3). Aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentaram baixa ou nenhuma resposta à vacinação, e apenas 41,78% apresentaram soroconversão alta. Todas as amostras analisadas foram HbsAg negativas.

Os fatores de risco idade (Tabela 4) e *diabetes mellitus* (Tabela 5) foram analisados como possíveis causas para a baixa taxa de soroconversão, sendo encontrados valores de p significativos $< 0,0175$ e $< 0,0005$ respectivamente.

Tabela 2. Análise do tempo de diálise e dose de reforço

	Com dose de reforço (N=122)	Sem dose de reforço (N=89)
< 5 anos	68 (55,74%)	34 (38,20%)
> 5 anos	36 (31,15%)	43 (48,31%)
Não informado	18 (14,75%)	12 (13,48%)

Tabela 3. Taxa e *status* de soroconversão dos pacientes analisados

Título anti-HBs (mUI/ml)	Status	Pacientes(N=211)
Entre 10-100	Soroconversão baixa	64 (30,33%)
> 100	Soroconversão alta	89 (41,78%)
< 10	Ausência de soroconversão	58 (27,23%)

Tabela 4. Análise da idade como fator de risco para a ausência de soroconversão à vacina utilizada.

	SC* alta + SC baixa (n=153)	Ausência de SC (n=58)	p	OR (IC 95%)
Pacientes com idade < 60 anos	102	28	< 0,0175	2.14 (1.15-3.96)
Pacientes com idade > 60 anos	51	30	χ^2	

*SC = soroconversão.

Tabela 5. Análise do *diabetes mellitus* como fator de risco para a ausência de soroconversão à vacina utilizada.

	SC* alta + SC baixa (n=153)	Ausência de SC (n=58)	p	OR (IC 95%)
Não-diabéticos	114	28	< 0,0005	3.13 (1.66-5.88)
<i>Diabetes mellitus</i>	39	30	χ^2	

*SC = soroconversão

Discussão

Apesar da boa eficácia e imunogenicidade da vacina para o vírus VHB, na IRC a taxa de soroconversão é menor do que na população em geral, e corresponde a cerca de 50% contra 95% encontrada em adultos jovens e saudáveis,^{3,4,15} além disso, mesmo após a soroconversão, os níveis de anti-HBs de pacientes em TRS tendem a diminuir mais rapidamente com o tempo.¹³ Alguns componentes importantes na ausência de resposta vacinal são: idade do paciente, sexo, grau de doença renal, tabagismo, obesidade, outras doenças de base, estado nutricional, complexo de histocompatibilidade (HLA) que está associado a ausência de resposta humoral à vacina para VHB, entre outros.^{16,17,18}

Para o presente estudo verificamos que 27,23% dos pacientes não apresentaram soroconversão e 30,33% apresentaram soroconversão baixa, o que indica que ainda há muito o que se fazer para melhorar a resposta à vacina do VHB. Como já era esperado, pacientes com algum nível de imunocomprometimento, como doentes renais crônicos, idosos, diabéticos, parecem apresentar menores taxas de soroconversão, como é o caso dos pacientes com *diabetes mellitus*. Pacientes idosos também apresentam pior resposta à vacina,¹⁹ bem como o *diabetes mellitus*, este fator de risco estudado não pode ser modificado. A literatura sugere que os dois fatores estão relacionados com baixa resposta à vacina para VHB, como também estão relacionados entre si, sendo que a soroconversão em indivíduos com *diabetes* é tanto menor quanto maior for a idade. Estudos do *Center for Disease Control and Prevention* mostram que a taxa de soroconversão em diabéticos, e aqueles com idade ≤ 40, 41 a 59, 60 a 69, e ≥ 70 anos apresentaram resposta satisfatória à vacina de 90%, 80%, 65% e < 40% respectivamente.²⁰

Para obter melhora da soroconversão nos pacientes em diálise, uma das estratégias já utilizadas é a vacinação em dose dobrada e aplicada 4 vezes, além da monitorização dos níveis de anti-HBs e uma nova dose da vacina se as concentrações forem menores do que 10 mUI/mL.¹³ Novas estratégias têm sido propostas, como alteração da via de administração, utilização de adjuvantes e de imunostimulantes.¹⁸ Em um estudo randomizado a vacina intradérmica mostrou-se com eficácia inferior a intramuscular,¹⁵ não favorecendo boas perspectivas quanto a uma via de

administração alternativa. Os adjuvantes favorecem a resposta imune, e alguns novos adjuvantes em estudo que podem melhorar a eficácia da vacina para a hepatite B em doentes renais crônicos são o interferon alfa-2b humano recombinante, o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), a eritropoetina, o levamisole, entre outros.¹³ Porém, muitas dessas alternativas ainda encontram-se em caráter experimental e têm um custo elevado para o nosso meio.

Espera-se que no futuro essas novas técnicas de biologia molecular e novas vacinas possam proporcionar aos doentes renais crônicos melhor resposta à vacina e melhor prevenção para a infecção pelo VHB, evitando complicações e desconforto para estes pacientes.

Conclusão

Podemos concluir que em nosso estudo os fatores de risco idade superior a 60 anos e *diabetes mellitus* foram considerados importantes para a não soroconversão da vacina para o VHB. Apesar destes dados, aproximadamente 70% dos pacientes fizeram adequadamente a soroconversão da vacina, dados estes relevantes, pois representam valores maiores do que os preconizados pela literatura.

Referências

1. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, da Costa DMN, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol.* 2004;26: 202-15.
2. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev Soc Bras Med Trop.* Agosto 2000; 33: 389-400.
3. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S13-S21.
4. Albuquerque ACC. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45:558-62.
5. Mello FCA, Souto FJD, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HS, Franz HC, et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol.* 2007; 7:103
6. Joshi N. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. *J Medical Microbiol.* 2001; 19: 172-83.
7. Moraes JC. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. *Rev Saúde Pública.* 2010;44:353-9.
8. Sousa Jr JX. Associação dos antígenos leucocitários humanos com ausência de resposta humoral à vacina da hepatite B em pacientes renais crônicos hemodialisados. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 1 37:15-17.

9. Vacina contra hepatite B [informe técnico institucional]. Rev Saúde Pública. 2006;40:1137-40
10. Ferreira RC, Teles SA, Dias MA *et al.* Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101: 689-92.
11. Toledo Jr. AC. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Brazilian Army Conscripts in 2002. A Cross-Sectional Study. Braz J Infect Dis. 2005; 9: 374-83.
12. Vaisbich MH, Furusawa EA, Fujimura MD, Diogo CL, Oliveira LC, Okay Y, *et al.* Vacina contra hepatite B em crianças com insuficiência renal crônica sob tratamento conservador. J Bras Nefrol. 1998; 20: 138-43.
13. Somi MH, Hajipour B. Improving hepatitis B Vaccine Efficacy in End-Stage Renal Diseases Patients and Role of Adjuvants. ISRN Gastroenterol. 2012; 2012: 960.413.
14. Mastro EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, *et al.* Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 26; 56:1114.
15. Medeiros RH. Baixa resposta da vacinação intradérmica contra hepatite B em pacientes incidentes em hemodiálise. J Bras Nefrol. 2011; 33: 45-49.
16. Fabrizi F. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 1053-62.
17. Fabrizi F. Meta-analysis: the adjuvant role of thymopentin on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 1559-66.
18. Grzegorzewska AE. Hepatitis B Vaccination in Chronic Kidney Disease: Review of Evidence in Non-Dialyzed Patients. Hapat Mon 2012; 12: e7359.
19. Petry A, Kupek EJ. Efetividade das vacinas anti-VHB (DNA-recombinante) em doadores de sangue de uma região endêmica para hepatite B no sul do Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39(5).
20. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011, 60: 1709-11.