

Baixa resposta da vacinação intradérmica contra hepatite B em pacientes incidentes em hemodiálise

Low response to intradermal hepatitis B vaccination in incident hemodialysis patients

Autores

Regina H. Medeiros¹
Ana Elizabeth PL Figueiredo¹
Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo¹
Domingos Otávio d'Ávila¹
Carlos Abaeté de los Santos¹

¹ Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Data de submissão: 15/05/2010
Data de aprovação: 11/07/2010

Correspondência para:
Carlos Abaeté de los Santos
Av. Ipiranga, 6.690
Porto Alegre – RS – Brasil
CEP: 90601-010
Tel: (51) 3223-0366
E-mail: abaete@pucrs.br

O referido estudo foi realizado no Curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Este estudo foi registrado como *teste* em anzctr.org. au sob o número de estudo ACTRN12609000616279.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: A hepatite B pode evoluir para cirrose e hepatocarcinoma. Sua prevalência estimada é de 3,2% em pacientes em hemodiálise (HD). A vacina para hepatite B (HB), quando aplicada por via intramuscular (IM) em pacientes com insuficiência renal crônica fase V, frequentemente não induz produção adequada de anticorpos. A injeção intradérmica (ID) foi sugerida como sendo o método de inoculação mais eficiente. **Objetivo:** Comparar a resposta imune à injeção IM ou ID da vacina em indivíduos em HD. **Pacientes e métodos:** Trinta e um pacientes incidentes em HD foram randomizados alternativamente para vacinação contra HB via IM ou ID. Dezesesseis foram designados aleatoriamente para receber vacina IM (40 mg/dose) e 15 ID (4mg /dose). Os níveis de anticorpos de superfície do vírus da hepatite B, parâmetros hematimétricos, ureia sérica, e Kt/V foram avaliados mensalmente. Proteína-C reativa, paratormônio, ferritina, aminotransferases e albumina foram avaliados antes da inoculação inicial e seis meses após a mesma. **Resultados:** Os níveis de uréia foram maiores no grupo ID ($P(1) = 0,031$); os níveis de ferritina foram mais elevados no IM ($P(2) = 0,037$). Houve tendência a aumento nos níveis de proteína C reativa no grupo ID. A avaliação do Comitê de Monitoramento de Segurança dos indivíduos expostos recomendou a suspensão do estudo já que a inoculação por via IM converteu 62,5% e a ID converteu apenas 13,3% dos pacientes expostos. **Conclusão:** Com a metodologia utilizada, os resultados da vacina contra HB aplicada por via ID foi inferior à inoculação IM. Tais resultados podem ser decorrentes das doses inoculadas ou de outros fatores, como inflamação. **Palavras-chave:** insuficiência renal crônica, hepatite B, imunização.

[J Bras Nefrol 2011; 33(1): 45-49]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B (HB) may progress to cirrhosis and liver carcinoma. Its prevalence is estimated at 3.2 % in hemodialysis (HD) patients. HB vaccine when applied intramuscularly (IM) in end-stage renal disease patients often does not induce appropriate antibody titers. However, there has been suggestion for intradermal (ID) to be a more effective inoculation method. **Objective:** To compare the immune response to IM or ID vaccine administration on HD patients. **Patients and Methods:** Thirty one incident HD patients were randomly assigned alternately to IM or ID vaccine inoculation. Vaccine doses were applied at three monthly intervals, with patients being followed-up for six months. Sixteen patients were assigned to IM (40 mg/dose) and 15 to ID (4 mg/dose) vaccine administration. HB-virus surface antibody titer, hematimetric parameters, serum urea level and Kt/V were monthly evaluated. C-reactive protein, parathormone, ferritin, aminotransferases and albumin serum levels were evaluated before and at the sixth month of the initial inoculation. **Results:** Urea levels were significantly higher in the ID group ($P(1) = 0.031$); ferritin levels were higher in the IM ($P(2) = 0.037$) and C-reactive protein levels tended to be higher in the ID group. An interim evaluation by the Safety Monitoring Committee recommended discontinuing the study as IM vaccination had converted 62.5% of the exposed subjects, while ID inoculation converted only 13.3%. **Conclusion:** As performed, ID applied vaccine was inferior to the IM inoculation. Such result may depend on the inoculated doses or some other factor, such as inflammation.

Keywords: hepatitis B, immunization, chronic kidney failure.

INTRODUÇÃO

A hepatite B (HB) crônica pode progredir para cirrose e hepatocarcinoma. A incidência de HB entre pacientes em hemodiálise (HD) vem decrescendo de maneira marcante e progressiva depois que políticas rígidas de vacinação foram adotadas.¹ Uma pesquisa recente estimou a prevalência de HB entre pacientes brasileiros em HD em 3,2%.²

Recomenda-se que todo paciente não imunizado que começa HD seja vacinado. Entretanto, as taxas de seroconversão da vacina contra HB são baixas em pacientes renais em estágio avançado submetidos a HD: apenas 43% a 66% desses pacientes alcançam níveis adequados de anticorpos, em comparação a mais de 95% dos indivíduos saudáveis.^{3,4} A resposta deficiente à vacinação parece depender de múltiplos fatores, tais como idade, estado nutricional, presença de inflamação e redução dos níveis de eritropoietina, além de baixa atividade de leucócitos T e B.⁵ Observou-se que a resposta imune induzida pela vacina contra HB administrada por via intramuscular (IM) diferiu daquela induzida pela inoculação intradérmica (ID).⁶

O objetivo deste estudo foi comparar as respostas à inoculação IM ou ID de vacina contra HB em pacientes não imunizados incidentes em HD.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo de coorte randomizado admitiu de forma alternada pacientes incidentes em HD antes do terceiro mês de tratamento para comparar suas respostas imunes à inoculação IM ou ID da vacina contra HB. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e cada participante forneceu consentimento escrito informado antes da admissão no estudo.

Trinta e um pacientes foram admitidos de forma alternada: dezesseis foram alocados para receber a vacina IM e quinze para recebê-la por via ID. As causas da doença renal em estágio avançado foram as seguintes: diabetes mellitus em quatro indivíduos do grupo IM e em três do grupo ID; hipertensão em dois de cada grupo; doença glomerular em um paciente do grupo IM; refluxo vesicoureteral em um de cada grupo; doença policística em um do grupo ID; causa desconhecida em um de cada grupo. Os indivíduos alocados no grupo IM foram inoculados com a vacina Engerix-B (GlaxoSmithKline Lab, Inglaterra), 40 mg/dose/mês, por três meses no músculo deltoide. O grupo ID recebeu uma inoculação intradérmica (4mg/dose) na face interna do antebraço, nos mesmos intervalos. O esquema de vacinação

e a dosagem foram previamente sugeridos pelo Ministério de Saúde do Brasil.⁷ Os testes para os vírus da imunodeficiência humana adquirida e hepatite C foram negativos em todos os participantes. Nenhum havia sido previamente vacinado contra HB nem tinha títulos significativos de anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (Anti-HBs). Todos os pacientes admitidos no estudo receberam a mesma prescrição de HD (sessões de quatro horas, três vezes por semana, bicarbonato padrão, dialisadores de polissulfona), em uma máquina de diálise Fresenius 4008 B (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemanha), com fluxo de dialisado mantido em 500 mL/min, fluxo sanguíneo variando de 250 a 300 mL/min, e heparina não fracionada como anticoagulação padrão. O acesso vascular foi obtido através de fístula arteriovenosa em todos os pacientes, exceto em dez, em que um cateter central foi utilizado.

Foram analisadas as seguintes variáveis demográficas e clínicas: idade; gênero; doença cardiovascular; câncer; infecção; HD vintage; acesso vascular por fístula arteriovenosa ou cateter central. As seguintes variáveis terapêuticas e laboratoriais foram avaliadas mensalmente: número de transfusões; dose de eritropoietina; Kt/V; ureia sérica; hemograma; e níveis de Anti-HBs. As seguintes variáveis foram medidas no início do estudo e a intervalos de seis meses: proteína C-reativa (PCR); ferritina; paratormônio (PTH); alanina-aminotransferase (ALT); aspartato-aminotransferase (AST); e albumina.

Uma avaliação interina realizada pelo Comitê de Monitoramento de Segurança a intervalos de três meses recomendou a interrupção do estudo, pois a maioria dos pacientes do grupo ID não atingiu níveis protetores de anticorpos (menos de 10 mUI/mL), que foram significativamente mais baixos do que os do grupo IM. Consequentemente, apenas 17 pacientes foram avaliados: nove no grupo IM e oito no grupo ID. O seguimento total foi de seis meses.

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ), ou porcentagem. O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foi usado para comparar duas variáveis contínuas; o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi usado nas comparações entre variáveis categóricas. ANOVA com medidas repetidas foi também usado ($p^{(1)}$, refere-se às diferenças entre os grupos no início do estudo; $p^{(2)}$, diferenças no mesmo grupo ao longo do tempo; $p^{(3)}$, diferenças entre os grupos ao longo do tempo; $p^{(4)}$, diferenças entre os grupos no ponto médio do estudo). O programa

Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 11.5 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi usado em todas as análises estatísticas. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

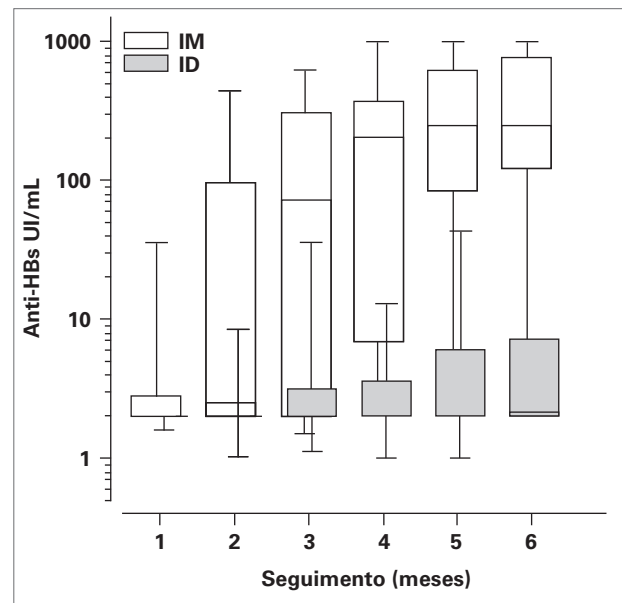
RESULTADOS

Trinta e um pacientes foram incluídos: 16 randomizados para o grupo IM e 15 para o grupo ID. Devido à interrupção do estudo, apenas 17 indivíduos completaram o protocolo: nove no grupo IM e oito no grupo ID. Não foi observada diferença significativa de idade entre os grupos (59 ± 17 vs. $57,0 \pm 17,0$ anos; $p = 0,638$, para os grupos IM e ID, respectivamente). A relação homem/mulher foi 5/4 no grupo IM e 6/2 no grupo ID ($p = 0,347$). O tempo de diálise foi de $2,2 \pm 1,2$ meses no grupo IM e $2,3 \pm 1,4$ meses no grupo ID ($p = 0,864$). Quatro indivíduos usaram um cateter central no grupo IM e seis no grupo ID ($p = 0,353$). Metade dos pacientes em ambos os grupos necessitou de pelo menos uma transfusão sanguínea. Infecção bacteriana foi observada em dois pacientes em cada grupo. Eritropoietina foi usada na mesma proporção nos dois grupos.

A Tabela 1 mostra os resultados dos exames laboratoriais durante o estudo. Os níveis sanguíneos de Anti-HBs e os níveis séricos de ureia diferiram significativamente entre os grupos no início do estudo ($p = 0,031$). Durante o período do estudo, apenas os níveis de Anti-HBs, hematócrito, hemoglobina e ferritina apresentaram diferença significativa ($p^{(2)} < 0,001$; $p^{(2)} = 0,001$; $p^{(2)} = 0,004$; $p^{(2)} = 0,037$, respectivamente). Além disso, apenas os níveis de Anti-HBs diferiram

significativamente entre os grupos ($p^{(3)} < 0,001$). Ao final, apenas os títulos de Anti-HBs e os níveis de ureia apresentaram diferença significativa ($p^{(4)} < 0,001$ e $p^{(4)} = 0,035$, respectivamente). No grupo IM, dez (62,5%) pacientes atingiram títulos protetores de Anti-HBs (≥ 10 UI/mL), enquanto apenas dois (13,3%) pacientes no grupo ID atingiram títulos aceitáveis. A Figura 1 mostra a evolução dos títulos Anti-HBs durante o período observado por grupo. As respostas diferiram significativamente do terceiro para o sexto mês.

Figura 1. Resposta imune à inoculação intramuscular ou intraindermica da vacina.



Fonte: Medeiros *et al.* Intramuscular or intradermal hepatitis B vaccine administration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:981-982, com permissão de Elsevier.

Tabela 1 MEDIDAS LABORATORIAIS (N = 17)

Variável	Intramuscular (n = 9)		Intradérmica (n = 8)		p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
	Inicial	6 meses	Inicial	6 meses				
Albumina (mg/dL)	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,8	0,867	0,376	0,659	0,867
ALT (U/l)	22 ± 6	23 ± 9	18 ± 6	20 ± 8	0,290	0,433	0,608	0,290
Anti-HBs (UI/mL)	2 (2-3)	248 (5-1000)	2 (1-2)	2 (1-22)	0,423	< 0,001	< 0,001	< 0,001
AST (U/l)	18 ± 6	23 ± 1	14 ± 9	16 ± 9	0,090	0,131	0,522	0,090
Ferritina (µg/dL)	301 (36-1115)	598 (323-1484)	198 (114-651)	444 (135-844)	0,139	0,037	0,733	0,212
Hb (mg/dL)	7,7 ± 2,0	11,3 ± 2,3	8,3 ± 1,5	9,7 ± 2,0	0,253	0,001	0,089	0,482
Ht (%)	24 ± 6	33 ± 6	27 ± 5	31 ± 6	0,805	0,004	0,187	0,792
Kt/V	1,31 ± 0,20	1,20 ± 0,10	1,20 ± 0,30	1,30 ± 0,50	0,395	0,736	0,132	0,810
Leucócitos (x 10 ³ /µL)	8,3 ± 3,5	6,7 ± 1,2	7,8 ± 2,6	7,7 ± 1,5	0,084	0,311	0,370	0,748
PCR (mg/dL)	2,8 (0,17-11,2)	0,4 (0,3-6,0)	4,4 (0,3-11,5)	5,5 (0,2-19,4)	0,541	0,482	0,226	0,411
Ureia (mg/dL)	124 ± 22	122 ± 34	165 ± 100	150 ± 52	0,031	0,523	0,636	0,035

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). p(1): teste *t* de Student ou teste U Mann-Whitney para diferenças iniciais entre os grupos; p(2): ANOVA com medidas repetidas para as mudanças no mesmo grupo ao longo do tempo; p(3): entre grupos ao longo do tempo; p(4): entre os grupos no ponto médio do estudo; Anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície da HB; ALT: Alanina-transferase; AST: Aspartato-transferase; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; Kt/V: medida de adequação da diálise; PCR: proteína C-reativa.

DISCUSSÃO

Os níveis de Anti-HBs evocados pela vacina contra HB apresentaram diferença significativa de acordo com a via de administração IM ou ID. O efeito favorável no grupo IM ficou evidente cedo no curso do estudo. Após a análise interina, o Comitê de Monitoramento de Segurança sugeriu a interrupção do estudo. A administração IM da vacina imunizou quase dois terços dos pacientes expostos, um resultado semelhante àquele obtido em populações saudáveis.^{8,9} Por outro lado, a administração ID foi eficaz apenas na minoria dos indivíduos inoculados. Nossos resultados apresentam uma substancial discrepância daqueles de estudos anteriores.^{10,11,12} Entretanto, um estudo prévio comparando as vias IM e ID de inoculação da vacina demonstrou resultados semelhantes.¹³ Ainda assim, a dose agregada de antígeno foi maior do que a estipulada no presente estudo. Ainda, a inoculação ID foi eficaz em 94% dos pacientes quando se utilizou uma dose maior de vacina (20 mg) a intervalos mais curtos (6 doses/semana).¹⁴ Várias possibilidades podem ser consideradas para explicar as distintas respostas observadas: diferentes condições clínicas ou características da população, ou diferentes doses da vacina. Apenas pacientes incidentes em HD foram incluídos no presente estudo – nenhum deles havia sido imunizado com a vacina contra HB. Embora os títulos iniciais de Anti-HBs fossem sempre inferiores a 10 UI/mL, eles foram significativamente mais altos no grupo IM. Os pacientes do grupo ID receberam uma dose menor de vacina e isso pode ter sido um dos fatores limitantes do estudo. No início, esse grupo também apresentou níveis mais elevados de ureia do que os do grupo IM, e eles permaneceram estáveis até o final do estudo. Sabe-se que indivíduos com doença renal em estágio avançado têm respostas imunes – humoral e celular – mais baixas, monócitos e polimorfos disfuncionais, além de níveis mais altos de interleucina-1 e de fator de necrose tumoral.^{5,15} O significado desses achados não é claro, uma vez que menores quantidades de diálise podem ser responsáveis pelas diferenças observadas.¹⁶ Por outro lado, uma medida da eficiência da diálise – Kt/V – não revelou diferença entre os grupos. As medidas de hemoglobina e hematócrito foram mais baixas no grupo IM do que no grupo ID no início. Um estudo recente sugeriu que pacientes com níveis mais baixos de hemoglobina podem apresentar menor resposta imune a vacinas.^{8,15} No entanto, o grupo IM apresentou uma hemoglobina média maior do que 11,0 g/dL ao final do estudo,

enquanto o grupo ID não atingiu tal nível. Ainda que não significativamente diferente, níveis elevados de PCR e ferritina, e maior número de pacientes com um cateter venoso central como acesso vascular no grupo ID poderiam implicar um maior status inflamatório – a contagem de hemácias pode ser mais baixa na presença de inflamação.¹⁷

A administração ID da vacina foi menos eficaz do que a IM. No entanto, doses mais baixas da vacina ID foram usadas eficazmente em indivíduos saudáveis. Além disso, é importante lembrar que respostas imunes adequadas foram induzidas por doses mais altas da vacina ID, ou mais frequentes.⁹ No entanto, a maioria dos estudos empregou baixas doses da vacina ID.^{4,10,11} Um estudo recente demonstrou que a revacinação aumenta as taxas de seroconversão, usando-se a via ID, em pacientes estáveis em HD que não responderam à vacinação IM prévia.¹⁸ Os resultados do presente estudo contrariam esses achados.¹⁹ Tal diferença pode ser atribuída a revacinação, contra imunização inicial, indivíduos prevalentes *versus* incidentes em HD, condições clínicas dos pacientes, características da população de risco, ou ainda diferentes intervalos de aplicação e doses da vacina. Inflamação também pode ter sido um importante fator confundidor na resposta imune à vacina.²⁰ Diferentemente dos estudos prévios que avaliaram pacientes por um período maior, esta coorte foi composta por pacientes incidentes. A interrupção precoce do estudo pode ter enfraquecido potenciais respostas tardias. A reduzida resposta à inoculação ID pode ter sido devida a múltiplos fatores, inclusive a ocorrência de inflamação.

Concluindo, a administração mensal ID da vacina contra a HB em pacientes incidentes em HD foi significativamente menos eficaz do que a inoculação IM.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais a Carlos E. Poli-de Figueiredo, pesquisador do CNPq.

REFERÊNCIAS

1. Mioli VA, Balestra E, Bibiano L *et al.* Epidemiology of viral hepatitis in dialysis centers: a national survey. *Nephron* 1992; 61:278-83.
2. Romão JE Jr, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *Braz J Nephrol* 2003; 25:187-98.
3. Hassan K, Shternberg L, Alhaj M *et al.* The effect of erythropoietin therapy and hemoglobin levels on the immune response to Engerix-B vaccination in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2003; 25:471-8.

4. Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:871-5.
5. Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in haemodialysis 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.
6. Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000; 31:521-7.
7. Aranda C, Rocha C, Renoier E, Campos J, Carvalho M. Manual de procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde/FUNASA; 2001 [http://dtr2001.saude.gov.br].
8. McMaster KR 3rd, Roper JK, Carter JB. Intradermal hepatitis B vaccination in a 300-bed primary care hospital: experience with a recombinant vaccine in a four-dose schedule. *Am J Infect Control* 1993; 21:283-8.
9. Baldy JL, Elisbão MC, Anzai ET *et al.* Intradermal vaccination of adults with three low doses (2mg) of recombinant hepatitis B vaccine. I. Seroconversion rate and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98:1101-7.
10. 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.
11. Chang PC, Schrandt-van der Meer AM, van Dorp WT, van Leer E. Intracutaneous *versus* intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:191-3.
12. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:976-82.
13. Somboonsilp W, Eiam-Ong S, Tungsanga K, Tirawatanapong T. Immune response of intradermal hepatitis B vaccination at lower dose *versus* intramuscular vaccination at double standard dose in predialytic chronic renal failure patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:1122-7.
14. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1041-5.
15. Vlassopoulos D. Recombinant hepatitis B vaccination in renal failure patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4:141-51.
16. Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient hemodialysis improves the response to hepatitis B virus vaccination. *Intervirology* 2002; 45:172-6.
17. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-9.
18. Barraclough KA, Wiggins KJ, Hawley CM. Intradermal *versus* intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:95-103.
19. Medeiros RH, Figueiredo AE, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila DO, de los Santos CA. Intramuscular or intradermal hepatitis B vaccine administration in hemodialysis patients? [letter]. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:981-2.
20. Barraclough KA, Hawley CM, Playford E.G. In reply to "Intramuscular or intradermal hepatitis B vaccine administration in hemodialysis patients?" [letter] *Am J Kidney Dis* 2009; 54:982.