

# Monitoramento dos títulos de anti-HBs pós-vacinal em crianças e adolescentes em fase pré-dialítica da doença renal crônica

Monitoring of post-vaccination anti-HBs titles vaccine in children and adolescents in the pre-dialysis of chronic kidney disease

## Autores

Nathália Cristina Pereira da Costa<sup>1</sup>

Mônica Ribeiro Canhestro<sup>1,3</sup>

Cristina Maria Bouissou Morais Soares<sup>1,3</sup>

Juliana Scudilio Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Carlos.

<sup>3</sup> Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Data de submissão: 21/1/2017.

Data de aprovação: 12/3/2017.

## Correspondência para:

Nathália Cristina Pereira da Costa.

Universidade Federal de Minas Gerais.

Rua Sena Madureira, nº 566/501, Ouro Preto, Belo Horizonte, MG, Brasil.

CEP: 31340-000

E-mail: nathcpc@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170044

## RESUMO

**Introdução:** As doenças infecciosas, bacterianas ou virais, são uma das principais causas de morte dos pacientes com doença renal crônica (DRC), que apresentam um decréscimo na duração da imunidade em comparação às pessoas saudáveis. Entre as doenças infecciosas que acometem os portadores de DRC, destaca-se a hepatite B (HB). A imunização e o controle dos níveis de anticorpos contra o antígeno da superfície da hepatite B (anti-HBs) são formas de evitar a contaminação da HB nessa população. Pacientes com o nível de anti-HBs  $\geq 10$  UI/ml são considerados adequados respondedores, enquanto aqueles com níveis de anti-HBs  $\geq 100$  UI/ml são considerados excelentes respondedores. **Objetivo:** Analisar a variação dos níveis de anti-HBs adquiridos após a vacinação contra a HB em crianças e adolescentes na fase pré-dialítica da DRC. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo dos níveis de anti-HBs de crianças e adolescentes na fase pré-dialítica da DRC. **Resultados:** Dos 116 pacientes do estudo, a maior parte foi considerada respondedores excelentes, obtendo nas três titulações percentuais de 70,7%, 62,1% e 54,9%, respectivamente. Os níveis de anti-HBs apresentaram uma correlação negativa com o tempo de vacinação (Kendall Tau-b = - 0,16;  $p = 0,02$ ). **Conclusão:** Conclui-se que a maior parte da população do estudo apresenta níveis de anti-HBs excelentes, ocorrendo uma queda progressiva da titulação ao longo do tempo.

**Palavras-chave:** insuficiência renal crônica; hepatite B; imunização; pediatria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial or viral diseases are one of the major causes of death in patients with chronic kidney disease (CKD). These patients show a quantitative reduction of levels of antibodies over time. Among the infectious diseases that affect CKD patients, stands out hepatitis B (HB). Immunization and control of antibodies levels against the hepatitis B surface antigen (anti-HBs) are ways to prevent the HB infection in this population. Patients with anti-HBs levels  $\geq 10$  IU/ml are considered adequate responders, whereas those with anti-HBs levels  $\geq 100$  IU/ml are considered excellent responders. **Objective:** To analyze the variation of the anti-HBs levels obtained after vaccination against HB in children and adolescents in the pre-dialysis stage of CKD. **Methods:** A retrospective cohort study on anti-HBs levels of children and adolescents in the pre-dialysis stage of CKD. Correlation between levels of anti-HBs titers and time since the vaccination were estimated. **Results:** From the total of 116 studied patients most of the studied patients were considered excellent responders, obtaining in the three anti-HBs titers percentages of 70.7%, 62.1% and 54.9% respectively. The anti-HBs titer levels showed a negative correlation with the time since vaccination (Kendall Tau-b = -0.16;  $p = 0.02$ ). **Conclusion:** The majority of the studied population was vaccinated by PNI and showed excellent anti-HBs titer levels, even experiencing a progressive reduced response over the time.

**Keywords:** renal insufficiency, chronic; hepatitis B; immunization; pediatrics.

## INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidades da estrutura e/ou função dos rins por mais de três meses, levando a uma perda, geralmente lenta e progressiva, das capacidades excretória, regulatória e endócrina renais, que compromete os outros órgãos do organismo.<sup>1</sup> É acompanhada por várias deficiências imunológicas, sejam elas da imunidade inata ou adquirida. Com a progressão da doença renal, observa-se uma queda da produção de anticorpos, das imunoglobulinas e da secreção de interleucina-2 pelos linfócitos T, levando os pacientes ao risco aumentado de contrair doenças potencialmente evitáveis devido à diminuição da resposta vacinal.<sup>2,3</sup>

Pacientes com DRC apresentam um decréscimo maior na duração da imunidade pós-vacinal, em comparação aos pacientes saudáveis, com uma diminuição quantitativa dos anticorpos de proteção ao longo do tempo. As razões para a queda dessas titulagens não são claramente entendidas, e podem estar relacionadas à idade, estado nutricional e baixa resposta imunológica, que, quando presentes, resultam na inibição de muitas funções celulares, como a adesão de neutrófilos e a formação de anticorpos.<sup>4,5</sup>

As doenças infecciosas, sejam elas bacterianas ou virais, são uma das principais causas de morte dos pacientes com DRC, em qualquer faixa etária. Entre estas se destaca a hepatite B (HB), considerada um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil.<sup>6</sup> Como parte essencial do tratamento pré-dialítico da DRC em crianças e adolescentes, está o controle das doenças infecciosas por meio da imunização. Entre as imunizações prioritárias, destaca-se a dirigida para a prevenção da HB, uma vez que tais pacientes, além da imunodeficiência já mencionada, são potenciais candidatos à hemodiálise, o que os torna ainda mais suscetíveis por ser a via parenteral a principal forma de contaminação do vírus da hepatite B (VHB).<sup>7</sup>

Em relação à proteção contra a HB, o Programa Nacional de Imunização (PNI), que define calendários de vacinação em todo o território nacional, em julho de 2012 instituiu a vacina pentavalente, que contém a tríplice celular combinada com a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e com a vacina contra a hepatite B recombinante.

O esquema de vacinação contra a HB passou a ser de quatro doses, para crianças menores de 5 anos, sendo a primeira dose da vacina monovalente contra

a hepatite B, ao nascimento, nas primeiras 12-24 horas, e as demais na forma de vacina combinada pentavalente aos dois, quatro e seis meses. Para usuários maiores de 5 anos, adota-se o esquema de três doses da vacina contra a hepatite B recombinante, no período de zero, um e seis meses.<sup>8</sup>

Nos pacientes com alterações imunológicas, a exemplo das crianças e adolescentes com DRC, existem diferentes recomendações quanto à dose e ao esquema vacinal para proteção contra a HB.<sup>9-11</sup> Segundo o preconizado pelo Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), são necessárias quatro doses da vacina com o dobro da dose habitual, no período de zero, um, dois e seis meses.<sup>10</sup>

Devido à alta eficácia da vacina em induzir títulos protetores, o teste sorológico pós-vacinal não é rotineiramente indicado para pessoas saudáveis. O mesmo não ocorre com os indivíduos pertencentes a grupos de risco, pois nestes é importante a avaliação sorológica dos níveis de anticorpos contra o antígeno da superfície da hepatite B (anti-HBs), e serão considerados protegidos aqueles em que os níveis de anti-HBs forem  $\geq 10$  UI/ml.<sup>10-12</sup>

Nos pacientes com DRC, essa avaliação deve ser realizada de dois a três meses após o término da vacinação e repetida anualmente. Nos não reagentes, ou seja, os que possuem anti-HBs  $< 10$  UI/ml, é indicado repetir o esquema vacinal de quatro doses, com o dobro da dose administrada normalmente. Aqueles que permanecerem com o anti-HBs  $< 10$  UI/ml após dois esquemas vacinais completos, de quatro doses duplas da vacina contra a HB, serão considerados não respondedores permanentes e suscetíveis à doença, em caso de exposição.<sup>4,9-11</sup>

Estudos realizados com portadores de DRC demonstram que a titulação dos níveis de anti-HBs pode variar ao longo do tempo, ou seja, pacientes inicialmente protegidos podem apresentar um decréscimo nos níveis de anti-HBs e atingir valores considerados insuficientes para garantir sua soroproteção, tornando-os mais suscetíveis a contrair o VHB.<sup>13-15</sup> Outros estudos mostram ainda que a duração da proteção tem relação com o nível de pico de anticorpos pós-vacinação e que pacientes com DRC que tenham o anti-HBs  $\geq 100$  UI/ml têm melhor soroproteção do que aqueles com anti-HBs entre 10 a 99 UI/ml.<sup>9,16</sup>

No acompanhamento interdisciplinar realizado com crianças e adolescentes na fase pré-dialítica, em um ambulatório que faz parte de um hospital

universitário, os pacientes são acompanhados regularmente quanto às vacinas consideradas essenciais. O protocolo padronizado faz o controle das vacinas contra a hepatite A e B, antipneumocócica 10 e 23, *Haemophilus influenzae* b, varicela e influenza, quase todas disponibilizadas no calendário básico do PNI e, quando não, no CRIE. Em relação à vacina contra o VHB, é feita a titulação do anti-HBs nos pacientes admitidos com o esquema vacinal completo, sendo considerados protegidos os que possuem anti-HBs  $\geq 10$  UI/ml. Aqueles que não se encontram nessa situação são considerados não protegidos e encaminhados para nova vacinação.

Estudos realizados com crianças e adolescentes em diálise demonstram variações nos níveis de proteção entre os pacientes. Aqueles imunizados precocemente, antes do início do tratamento dialítico, permanecem mais tempo protegidos e possuem titulações mais altas, o que influencia a duração da proteção.<sup>14,15</sup>

No serviço em que os pacientes do estudo são acompanhados, como são feitas titulações anuais, observa-se que a maioria dos pacientes é soroconvertida, ou seja, possui níveis de anti-HBs  $\geq 10$  UI/ml, porém apresenta variações dessa titulação ao longo do tempo. Conhecer como os níveis de anti-HBs se comportam nos pacientes pré-dialíticos torna-se importante para a proposição de medidas que possam ajudar a manter altos níveis de proteção contra a HB, principalmente no momento do encaminhamento para a diálise ou o transplante.

Este estudo tem como objetivo analisar a variação dos níveis de anti-HBs adquiridos após a vacinação contra a HB em crianças e adolescentes na fase pré-dialítica da DRC, e estabelecer correlações com parâmetros clínicos dos pacientes.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo sobre a evolução pós-vacinal dos níveis de anti-HBs de crianças e adolescentes na fase pré-dialítica da DRC.

O estudo foi desenvolvido em um ambulatório de nefrologia pediátrica de um hospital universitário de Belo Horizonte, MG. As crianças e adolescentes são encaminhados por profissionais que atendem na instituição, por outros ambulatórios e hospitais pertencentes à rede pública de Belo Horizonte, Região Metropolitana e interior do estado de Minas Gerais. Os pacientes são acompanhados por uma equipe interdisciplinar composta por nefrologista pediátrico,

enfermeiro, nutricionista, assistente social e psicólogo. Cabe ao enfermeiro o acompanhamento do protocolo vacinal instituído.

De janeiro de 2007 a dezembro de 2014, período selecionado para a coleta de dados, estiveram cadastrados no Programa 153 pacientes. Para participar do estudo, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: ter de 0 a 20 anos; ter sido vacinado contra hepatite B de acordo com o esquema preconizado pelo PNI ou CRIE; ter antígeno da hepatite B negativo (HBsAg negativo); ter, pelo menos, uma medida de anti-HBs, sendo esta  $\geq 10$  UI/ml.

Como critérios de exclusão foram definidos: pacientes em uso de imunossupressores até seis meses antes ou depois de qualquer medida do anti-HBs e em tratamento de alguma infecção por um período de dois meses, antes ou depois de qualquer titulação. Tal exclusão se justifica pelo fato de que medicamentos imunossupressores e doenças infecciosas podem levar à imunodepressão, interferindo diretamente na resposta vacinal da doença.<sup>10</sup> Recomenda-se que pacientes que recebam altas doses de imunossupressores devam aguardar três meses após a finalização do tratamento, para serem vacinados e obter uma resposta eficaz da vacina.<sup>17</sup>

Após a aplicação dos critérios, fizeram parte do estudo 116 pacientes. As perdas se deram uma vez que dois pacientes estavam em uso de imunossupressores, 21 possuíam anti-HBs  $< 10$  UI/ml e 14 estavam acima do limite de idade, em tratamento de alguma infecção ou sem vacinação prévia contra o VHB.

A coleta de dados foi realizada pelas pesquisadoras por meio de consulta ao prontuário próprio do ambulatório, o qual a partir de 2007 passou a conter uma folha para registro e acompanhamento de vacinas. Utilizou-se um instrumento elaborado para a coleta de dados, em que foi realizado um pré-teste com parte da população do estudo e feitas as adequações necessárias.

O instrumento continha dados sociodemográficos, clínicos e relativos à vacinação contra a hepatite B. Os dados sociodemográficos se referem ao momento da coleta da primeira titulação (T1), uma vez que, neste momento, todos os 116 pacientes foram incluídos. Coletou-se também uma segunda titulação (T2) e uma terceira titulação (T3) com intervalo aproximado de um ano entre elas.

Para a avaliação clínica, foi calculada a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) utilizando-se a fórmula

proposta por Schwartz *et al.*:<sup>18</sup>  $TFG = K \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina plasmática (mg/dl)}$ , em que K é uma constante que varia de acordo com a idade do paciente. Após esse cálculo, o estágio da DRC foi classificado de acordo com o estabelecido pelas diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO).<sup>1</sup> O nível de hemoglobina foi avaliado de acordo com a faixa etária das crianças e adolescentes, seguindo as informações do KDIGO e da *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI).<sup>1,19</sup>

Os exames laboratoriais e os resultados de anti-HBs coletados foram aqueles apresentados nos retornos ao ambulatório e os mais recentes disponíveis nos prontuários, não sendo necessária a realização de exames adicionais. Foram selecionados os pacientes que possuíam uma, duas e/ou três titulações e pela avaliação dos níveis de anti-HBs considerou-se como adequados respondedores aqueles com títulos entre 10-100 UI/ml e excelentes respondedores aqueles com títulos > 100 UI/ml.<sup>15</sup>

Com relação aos níveis de hemoglobina, foram considerados anêmicos os pacientes de 0,5 a 5 anos com hemoglobina (Hb) < 11,0 g/dl, de 5 a 12 anos com Hb < 11,5 d/dl, de 12 a 15 anos Hb < 12 d/dl e para maiores de 15 anos do sexo masculino com Hb < 13 g/dl e do sexo feminino com Hb < 12,0g/dl.<sup>19</sup>

Os dados foram analisados utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0. Foi realizada a caracterização da população estudada por meio da distribuição das frequências por sexo, faixa etária, diagnóstico sintromico, estágio da DRC, tempo no programa, vacinas, níveis anti-HBs, TFG e níveis de hemoglobina, sendo variáveis contínuas e categóricas.

Utilizou-se a correlação de Kendall com o objetivo de avaliar a existência de correlação da variável anti-HBs com outras variáveis: níveis de ureia, TFG, tempo de vacinação e hemoglobina. Essa correlação foi a mais indicada pelo fato das variáveis não terem distribuição normal, além de apresentarem excesso de empates. Assumiu-se para o coeficiente de correlação de Kendall (tau-b) valores -1 a +1, sendo que quanto mais próximos de zero, menos correlacionadas as variáveis, e quanto mais próximo de +1 (correlação positiva) ou -1 (correlação negativa), mais correlacionadas as variáveis são entre si. Nesse trabalho considerou-se um nível de significância estatística de 95%.

Utilizou-se o método Bootstrap para calcular os intervalos de confiança dos coeficientes de correlação. Para isso, calculamos 1000 réplicas bootstrap da amostra piloto e foram calculados nessas 1000 re-amostras seus respectivos coeficientes de correlações, definindo os percentis 2,5 e 97,5 (limites inferior e superior de um intervalo de confiança bootstrap ao nível de 95%).

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG) e aprovado com o parecer nº 203.408. Todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Dos 116 pacientes estudados, a maioria era do sexo masculino (60,3%), da faixa etária entre 10 a 19 anos (71,6%), sendo a média de idade 12,94 anos (DP = ± 5,24). O tempo médio de permanência no programa foi de 6,57 anos (DP = ± 4,42). Os diagnósticos mais comuns foram as nefrouropatias congênitas (69,8%) e, com um percentual menor, as doenças glomerulares (9,5%), seguidas das doenças císticas (8,6%) e outras (12,1%).

Entre os 35 diferentes diagnósticos de base, o mais frequente foi válvula de uretra posterior (19%), seguido por bexiga neurogênica e refluxo vesicoureteral, ambos com 9,5%. Os pacientes eram classificados, em sua maioria, no estágio 3B (30,2%) e 4 (26,7%) da DRC<sup>1</sup>. Com relação à classificação da anemia, segundo parâmetros do KDIGO e K-DOQI, notou-se que 51,7% dos pacientes eram anêmicos (Tabela 1).

Foi observado que 57 pacientes (49,1%) receberam a vacina contra a HB em postos de saúde pelo PNI. Outros 24 (20,7%) foram vacinados no CRIE com encaminhamento realizado após avaliação feita pelo enfermeiro. O restante, perfazendo um total de 35 pacientes (30,2%), não possuía o registro das datas das vacinações, não sendo possível avaliar se a vacinação ocorreu antes ou depois de sua admissão no ambulatório.

Em relação ao número de titulações dos níveis de anti-HBs por paciente, todos possuíam pelo menos uma titulação, 87 (75%) possuíam duas, e 51 (44%) possuíam três titulações. Na Tabela 2, são apresentados os dados da classificação dos níveis de anti-HBs pelo estágio da DRC, em T1, T2 e T3. Em todos os momentos avaliados (T1, T2 e T3), a maioria dos pacientes foram considerados respondedores excelentes (anti-HBs > 100 UI/ml), obtendo percentuais de 70,7%, 62,1% e 54,9%, respectivamente.

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO (N = 116)

| Características                | N  | %    |
|--------------------------------|----|------|
| <b>Faixa Etária</b>            |    |      |
| 0 a 9 anos                     | 30 | 25,9 |
| 10 a 19 anos                   | 83 | 71,6 |
| > 19 anos                      | 3  | 2,6  |
| <b>Sexo</b>                    |    |      |
| Masculino                      | 70 | 60,3 |
| Feminino                       | 46 | 39,7 |
| <b>Tempo no programa</b>       |    |      |
| < 1 ano                        | 9  | 7,8  |
| 1 a 5 anos                     | 48 | 41,4 |
| > 5 anos                       | 59 | 50,9 |
| <b>Diagnóstico sintomático</b> |    |      |
| Nefrouropatias congênitas      | 81 | 69,8 |
| Doenças glomerulares           | 11 | 9,5  |
| Doenças císticas               | 10 | 8,6  |
| Outros                         | 14 | 12,1 |
| <b>Estágio da DRC</b>          |    |      |
| Estágio 1                      | 4  | 3,4  |
| Estágio 2                      | 22 | 19,0 |
| Estágio 3A                     | 18 | 15,5 |
| Estágio 3B                     | 35 | 30,2 |
| Estágio 4                      | 31 | 26,7 |
| Estágio 5                      | 6  | 5,2  |
| <b>Níveis de hemoglobina</b>   |    |      |
| Anêmico                        | 60 | 51,7 |
| Não anêmico                    | 56 | 48,3 |

DRC: Doença renal crônica.

É possível perceber um decréscimo, mesmo que em pequenas proporções, do número de pacientes respondedores excelentes nos três momentos diferentes da avaliação (Figura 1).

Ao avaliar a evolução da resposta dos níveis de anti-HBs ao longo das três titulações entre o sexo masculino e feminino (Tabela 3), é possível perceber um decréscimo da resposta excelente dos pacientes do sexo masculino, enquanto há uma manutenção praticamente contínua da resposta excelente e adequada dos pacientes do sexo feminino.

Ao buscar a relação da variável anti-HBs com as variáveis, nível de ureia, TFG, tempo de vacinação e hemoglobina, analisou-se a correlação de Kendall em três tempos, na T1, T2 e T3 (Tabela 4). Na T1, os níveis de anti-HBs apresentaram uma correlação negativa com o tempo de vacinação, ( $\tau\text{-}b = -0,158$  e  $\text{IC}95\% = -0,2; -0,014$ ), o que sugere que ao nível de significância de 95% rejeitamos a hipótese correlação nula, existindo uma correlação negativa que é estatisticamente significativa. Na T2, os níveis de anti-HBs se correlacionaram positivamente com os valores laboratoriais de ureia ( $\tau\text{-}b = 0,219$  e  $\text{IC}95\% = 0,063; 0,358$ ). Em relação às outras variáveis, TFG e níveis de hemoglobina, não foram encontradas correlações estatisticamente significativas.

## DISCUSSÃO

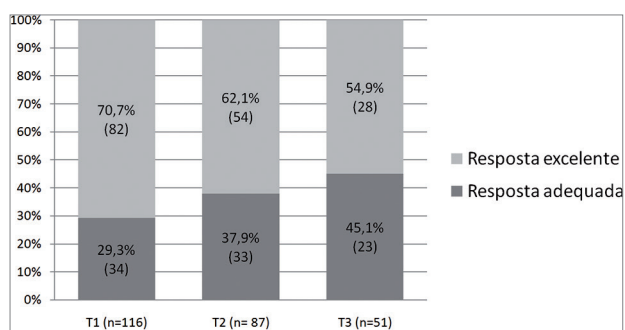
Na fase pré-dialítica da DRC, é importante a inclusão do controle vacinal dos pacientes, a fim de prevenir a ocorrência de doenças infecciosas e o

**TABELA 2** CLASSIFICAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTI-HBS POR ESTÁGIO DA DRC, EM T1, T2 E T3

| Estágio da DRC | T1                   |       |                   |       | T2                   |       |                   |       | T3                   |       |                   |       |
|----------------|----------------------|-------|-------------------|-------|----------------------|-------|-------------------|-------|----------------------|-------|-------------------|-------|
|                | 10 a 100<br>(n = 34) |       | > 100<br>(n = 82) |       | 10 a 100<br>(n = 33) |       | > 100<br>(n = 54) |       | 10 a 100<br>(n = 23) |       | > 100<br>(n = 28) |       |
|                | N                    | %     | n                 | %     | n                    | %     | n                 | %     | N                    | %     | n                 | %     |
| Estágio 1      | 0                    | 0%    | 4                 | 3,4%  | 1                    | 1,1%  | 4                 | 4,6%  | 1                    | 2%    | 3                 | 5,9%  |
| Estágio 2      | 11                   | 9,5%  | 11                | 9,5%  | 7                    | 8,0%  | 6                 | 6,9%  | 4                    | 7,8%  | 3                 | 5,9%  |
| Estágio 3A     | 4                    | 3,4%  | 14                | 12,1% | 5                    | 5,7%  | 7                 | 8,0%  | 3                    | 5,9%  | 3                 | 5,9%  |
| Estágio 3B     | 9                    | 7,8%  | 26                | 22,4% | 7                    | 8,0%  | 13                | 14,9% | 7                    | 13,7% | 7                 | 13,7% |
| Estágio 4      | 9                    | 7,8%  | 22                | 19%   | 13                   | 14,9% | 14                | 16,1% | 7                    | 13,7% | 4                 | 7,8%  |
| Estágio 5      | 1                    | 0,9%  | 5                 | 4,3%  | 0                    | 0%    | 10                | 11,5% | 1                    | 2%    | 8                 | 15,7% |
| Total          | 34                   | 29,3% | 82                | 70,7% | 33                   | 37,9% | 54                | 62,1% | 23                   | 45,1% | 28                | 54,9% |

T1 = titulação no primeiro momento; T2 = titulação no segundo momento; T3 = titulação no terceiro momento.

**Figura 1.** Frequência relativa da resposta excelente e adequada na primeira, segunda e terceira avaliação da titulação. T1 = titulação 1; T2 = titulação 2; T3 = titulação 3.



agravamento dos danos renais causados por doenças potencialmente evitáveis através da imunização. Este estudo, realizado com pacientes na fase pré-dialítica, veio contribuir para a discussão de como abordar, de forma adequada, a imunização contra VHB nessa população.

Os pacientes pertencentes a esse grupo do estudo são predominantemente do sexo masculino e portadores de nefrouropatias congênitas. Várias outras pesquisas realizadas com diversas populações, sejam em pacientes pediátricos, adultos, em tratamento dialítico ou conservador, apontam o sexo masculino e os portadores de nefropatias como os grupos com maior prevalência na DRC.<sup>14,15,20</sup> Em outros estudos realizados com a mesma população, observou-se a mesma casuística.<sup>21-23</sup>

A faixa etária na qual a DRC incide é variável, entretanto, em um estudo realizado com a população infantil, há o predomínio de crianças na faixa etária escolar ou adolescente.<sup>24</sup> Dados semelhantes foram encontrados neste estudo, no qual a maioria possuía de 10 a 19 anos. Na população adulta, a idade é um dos fatores não modificáveis que interferem na soroconversão; desse modo, idades mais avançadas são frequentemente associadas com a pobre resposta vacinal.<sup>14,15,25</sup>

Em relação ao estágio da DRC, observou-se que os pacientes deste estudo se concentravam nos estágios 3B e 4, sendo o esperado por se tratar de pacientes na fase pré-dialítica.<sup>1</sup> A presença de pacientes em estágio 1 e 2 da DRC se justifica pelo fato de serem provenientes de outros ambulatórios de nefrologia pediátrica da própria instituição, e não conseguiram se inserir na rede de atenção básica de saúde.

Ainda se encontram no ambulatório pacientes que foram admitidos em fase aguda da DRC e que permaneceram após estabilização. Com relação aos níveis de hemoglobina, 51,7% da população eram anêmicos, sendo este um distúrbio relacionado com a DRC. O controle da anemia é importante para esta população e estudos demonstram que pacientes com níveis baixos de hemoglobina apresentam menor resposta imune à vacinas.<sup>26,27</sup>

O Ministério da Saúde considera pacientes anêmicos com níveis de Hb < 11 g/dL e recomenda

**TABELA 3** CLASSIFICAÇÃO DO ANTI-HBS DE ACORDO COM O SEXO EM T1, T2 E T3

| Sexo               | T1                 |                   | T2                 |                   | T3                 |                   |
|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                    | Masculino<br>n (%) | Feminino<br>n (%) | Masculino<br>n (%) | Feminino<br>n (%) | Masculino<br>n (%) | Feminino<br>n (%) |
| Resposta Adequada  | 21 (30%)           | 13 (28,3%)        | 23 (43,4%)         | 10 (29,4%)        | 17 (54,8%)         | 6 (30%)           |
| Resposta Excelente | 49 (70%)           | 33 (71,3%)        | 30 (56,6%)         | 24 (70,5%)        | 14 (45,1%)         | 14 (70%)          |
| Total              | 70 (100%)          | 46 (100%)         | 53 (100%)          | 34 (100%)         | 31 (100%)          | 20 (100%)         |

T1 = titulação no primeiro momento; T2 = titulação no segundo momento; T3 = titulação no terceiro momento.

**TABELA 4** CORRELAÇÃO DE KENDALL DOS NÍVEIS DE ANTI-HBS EM T1, T2 E T3

|          | T1     |        |        |         | T2     |        |       |         | T3     |        |       |         |
|----------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|--------|-------|---------|
|          | tau-b  | Inf    | Sup    | p-valor | tau-b  | Inf    | Sup   | p-valor | tau-b  | Inf    | Sup   | p-valor |
| Ureia    | 0,067  | -0,068 | 0,192  | 0,291   | 0,219  | 0,063  | 0,358 | 0,010   | 0,147  | -0,078 | 0,346 | 0,196   |
| TFG      | 0,001  | -0,132 | 0,132  | 0,985   | -0,124 | -0,300 | 0,055 | 0,145   | -0,102 | -0,301 | 0,124 | 0,368   |
| Hb       | 0,032  | -0,089 | 0,156  | 0,620   | -0,056 | -0,214 | 0,114 | 0,515   | 0,007  | -0,210 | 0,251 | 0,949   |
| Temp vac | -0,158 | -0,278 | -0,014 | 0,025   | 0,022  | -0,148 | 0,196 | 0,807   | 0,085  | -0,128 | 0,305 | 0,473   |

T1 = titulação no primeiro momento; T2 = titulação no segundo momento; T3 = titulação no terceiro momento; IC = intervalo de confiança; Inf = valores inferiores do IC; Sup = valores superiores do IC; Tau = coeficiente de correlação de Kendall; TFG = taxa de filtração glomerular; Hb = hemoglobina; Temp = vac: tempo de vacinação.

como tratamento a reposição oral de ferro e/ou com eritropoietina em casos específicos como a presença do doente renal crônico nos estágios 3 a 5 da doença, Hb < 10 g/dL e ter reservas adequadas de ferro.<sup>28</sup>

Neste estudo, os pacientes eram na sua maioria vacinados pelo PNI e, caso não atingissem os níveis esperados para proteção ou não tivessem sido vacinados, eram encaminhados para a vacinação pelo CRIE. A maior parte dos pacientes apresentou uma resposta excelente dos níveis de anti-HBs, ou seja, anti-HBs > 100 UI/ml. Em todas as três avaliações das titulagens do anti-HBs, há uma predominância de pacientes com tais níveis, porém, ao longo do tempo, há um moderado declínio desses títulos, aumentando o número de pacientes com resposta considerada adequada.

Embora os níveis de anti-HBs  $\geq$  10 UI/ml sejam considerados protetores, vários autores propõem como ideal um nível de anti-HBs  $\geq$  100 UI/ml nos pacientes com DRC pelo fato da soroproteção ser mais duradoura nesses pacientes do que nos pacientes considerados respondedores adequados<sup>15</sup> ou fracos respondedores (10 a 99 UI/ml).<sup>16,20</sup> Estes últimos, embora protegidos, são mais susceptíveis ao declínio dos níveis de anticorpos ao longo do tempo.<sup>20</sup>

Alguns estudos relacionam o sexo masculino com a queda da imunogenicidade da vacina contra a HB, demonstrando que o sexo feminino responde melhor à vacinação enquanto o masculino é menos propenso à soroconversão e desenvolve resposta fraca à vacina.<sup>15,20</sup> Neste estudo, esse padrão também foi observado, ao analisar uma diminuição dos pacientes do sexo masculino com resposta excelente ao longo das três titulagens, enquanto o sexo feminino permaneceu com a porcentagem contínua e elevada dessa resposta.

Ao avaliar a correlação dos níveis de anti-HBs com outras variáveis, observaram-se resultados estatisticamente significativos em relação às variáveis tempo de vacinação e níveis de ureia. O tempo de vacinação apresentou uma correlação negativa significativa com o nível da primeira titulação, significando que os títulos de anti-HBs caem no decorrer dos anos após finalização do esquema vacinal.

Sheth *et al.*,<sup>29</sup> em um estudo de coorte retrospectivo com 202 crianças no estágio 5 da DRC, avaliaram a duração da imunidade da vacina contra a HB, observando o declínio dos níveis de anti-HBs ao

longo do tempo. Os autores concluem que as crianças protegidas após o início da diálise tiveram um declínio rápido e uma curta duração da imunidade, comparadas àquelas que foram vacinadas antes ou durante o tratamento pré-dialítico.

DaRoza *et al.*<sup>14</sup> reforçam esse resultado ao afirmar que, quanto mais precocemente o paciente com DRC for submetido à vacinação, mais suscetível estará a obter altas taxas de soroconversão. De acordo com a literatura,<sup>12,13,15,16,20</sup> existe a necessidade da obtenção de títulos protetores de anti-HBs dos pacientes antes de se tornarem diálise-dependentes, a fim de obter respostas mais efetivas para a proteção contra o VHB.

Tais dados reforçam a importância do controle anual dos níveis de anti-HBs dos pacientes, principalmente na fase pré-dialítica, mas também na fase dialítica. Com essa estratégia, é possível acompanhar a evolução da soroproteção dos pacientes com DRC, garantindo uma taxa de proteção excelente ou eficaz, a fim de mantê-los protegidos contra o VHB.

Com relação aos níveis de ureia, observou-se uma correlação positiva estatisticamente significativa, ou seja, com o aumento dos níveis laboratoriais de ureia, os títulos de anticorpos protetores também aumentavam, o que é surpreendente, uma vez que o aumento da ureia pode ser devido à piora da função renal, fator esse que tem sido relacionado a uma pior resposta vacinal.<sup>30</sup>

Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre TFG e níveis de anti-HBs, embora tenha sido observada uma diminuição do número de excelentes respondedores com o tempo. O estudo de DaRoza *et al.*<sup>14</sup> demonstra que, quanto maior a TFG melhor a soroconversão, e conclui que pacientes com DRC, antes da terapia dialítica, se aproximam da população geral e possuem fatores que predizem a resposta vacinal nessa população. Ainda não é claro se o estágio da função renal é um preditor independente da soroconversão ou se serve como marcador para outros fatores, tais como a desnutrição e a anemia, que podem ser os responsáveis pela diminuição da resposta imune.<sup>15</sup>

Este estudo, embora tenha contribuído para o conhecimento de como se comportam os níveis de anti-HBs em uma população de crianças e adolescentes com DRC, possui limitações, tais como o tamanho da amostra, a utilização de dados retrospectivos, o que levou a uma falta de dados devido a registros

incompletos, como a ausência da data de vacinação, além da realização dos exames laboratoriais em diferentes laboratórios e a não padronização do intervalo de tempo entre as titulações dos pacientes, assim como a inexistência de grupo controle.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a maior parte das crianças e adolescentes com DRC deste estudo apresenta níveis de anti-HBs excelentes, mesmo com uma queda progressiva desta titulação ao longo do tempo. Confirma-se a importância do acompanhamento da situação vacinal dos pacientes desde a fase pré-dialítica e a realização anual da titulação dos níveis de anticorpos protetores. Nos pacientes considerados adequados respondedores e com baixa TFG, recomenda-se um acompanhamento contínuo com a realização da titulação com maior frequência.

Ressalta-se a importância do acompanhamento do paciente a partir da fase pré-dialítica, mantendo-o em boas condições clínicas, o que irá contribuir para uma resposta imune mais adequada e, conseqüentemente, uma melhor proteção contra a HB. E, por fim, recomenda-se a realização de estudos relacionados ao tema, que busquem fatores associados à diminuição da soroconversão nos pacientes com DRC.

## REFERÊNCIAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.
- Sari F, Taskapan H. Good response to HBsAg vaccine in dialysis patients is associated with high CD4+/CD8+ ratio. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1501-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-011-0043-6>
- Girndt M, Köhler H. Hepatitis B virus infections in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 2002;22:340-50.
- Bock M. Vacinação contra a hepatite B em pacientes em hemodiálise e análise de fatores associados à não soroconversão [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1193-9. PMID: 14655191 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.020>
- Lopes LP. Monitoramento do anticorpo anti-HBs em indivíduos renais crônicos vacinados contra a hepatite B de um município do interior paulista [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2011.
- Teles SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos Carneiro MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in hemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol* 2001;17:145-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1017918218784>
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 176 p.
- Center for Disease Control (CDC). Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Internet]. 2012 [acesso 2015 Set 23]; 1-12. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 160 p.
- Mostanghi AA, Soltanian, A, Mokhtari E, Japoni S, Mehrabani D. Seroprevalence of hepatitis B virus among hemodialysis patients in Bushehr province, southern Iran. *Hepat Mon* 2011;11:200-2.
- Neu MA. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1257-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2042-3>
- Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, et al.; Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescent with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002;40:365-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.34521>
- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1184-92. PMID: 14655190 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.019>
- Taheri S, Shahidi S, Moghtaderi J, Seirafian S, Emami A, Eftekhari SM. Response Rate to Hepatitis B Vaccination in Patients with Chronic Renal Failure and End-Stage-Renal-Disease: Influence of *Diabetes Mellitus*. *J Res Med Sci* 2005;10:384-90.
- Janssen RS, Mangoo-Karim R, Pergola PE, Girndt M, Namini H, Rahman S, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg- 1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* 2013;31:5306-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.067>
- Luz KR, Souza DC, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:106-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000200005>
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63. PMID: 951142
- K/DOQI; National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S86-108.
- Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, Malo-Schlegel S, Macarthur S, Robbins KC, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* 2011;29:9618-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.057>
- Canhestro MR, Gazzinelli A, Assunção DC, Marciano RC, Soares CMB, Oliveira EA. Conhecimento de pacientes e familiares sobre a doença renal crônica e seu tratamento conservador. *REME Rev Min Enferm* 2010;14:335-44.
- Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2039-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0868-0>
- Moreira JM, Bouissou Moraes Soares CM, Teixeira AL, Simões e Silva AC, Kummer AM. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30:2153-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3159-6>



24. Riyuzo MC, Macedo CS, Assao AE, Fekete SMW, Trindade AAT, Bastos HD. Insuficiência renal crônica na criança: aspectos clínicos, achados laboratoriais e evolução. *J Bras Nefrol* 2003;25:199-207.
25. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. *Hemodial Int* 2003;7:296-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1492-7535.2003.00053.x>
26. Medeiros RH, Figueiredo AEPL, Poli-de-Figueiredo CE, dAvila DO, de los Santos CA. Baixa resposta da vacinação intradérmica contra hepatite B em pacientes incidentes em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2011;33:45-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100006>
27. Vlassopoulos D. Recombinant hepatitis B vaccination in renal failure patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:141-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389201033489900>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº. 226, de 10 de maio de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Anemia na Insuficiência Renal Crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
29. Sheth RD, Peskin MF, Du XL. The duration of hepatitis B vaccine immunity in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2029-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2822-7>
30. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Mesa P. Meta-analysis: the impact of *diabetes mellitus* on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:815-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04589.x>