



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

---

**ISABELA CRISTINA RODRIGUES**

**Análise da eficácia da vacinação contra Hepatite  
B em pacientes submetidos a transplante de  
fígado**

**São José do Rio Preto  
2019**

**ISABELA CRISTINA RODRIGUES**

**Análise da eficácia da vacinação contra Hepatite  
B em pacientes submetidos a transplante de  
fígado**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto  
para obtenção do Título de Doutor no  
Curso de Pós-graduação em Ciências  
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e  
Ciências Correlatas.

**Orientador:** Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

**São José do Rio Preto  
2019**

## **Ficha Catalográfica**

Rodrigues, Isabela Cristina

Análise da eficácia da vacinação contra Hepatite B em pacientes submetidos a transplante de fígado/ Isabela Cristina Rodrigues.  
São José do Rio Preto, 2019.

56 p.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

1. Vacinas contra Hepatite B; 2. Transplante de fígado; 3. Esquemas de Imunização

**Isabela Cristina Rodrigues**

**Análise da eficácia da vacinação contra Hepatite  
B em pacientes submetidos a transplante de  
fígado**

**BANCA EXAMINADORA**  
**Tese para obtenção do Grau de Doutor**

**Presidente/Orientador:** Renato Ferreira da Silva

**2º Examinador:** Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

**3º Examinador:** William Jose Duca

**4º Examinador:** Raquel Silveira Bello Stuchi

**5º Examinador:** Irineu Luiz Maia

**Suplentes:** Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

Rita de Cássia Martins Alves da Silva

**São José do Rio Preto, 22 / 02 / 2019.**

## SUMÁRIO

<b>Dedicatória.....</b>	<b>i</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>ii</b>
<b>Epígrafe.....</b>	<b>iii</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>iv</b>
<b>Lista de Tabelas e Quadros.....</b>	<b>v</b>
<b>Lista de Símbolos e Abreviaturas.....</b>	<b>vi</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivos.....	3
1.2 Referencial Teórico.....	3
1.2.1 Vacinação antes e após o transplante.....	3
1.2.2 Diferentes estágios e etiologias da doença hepática.....	4
1.2.3 Soroconversão entre indivíduos saudáveis e hepatopatas.....	6
1.2.4 Intervalo entre as doses da vacina.....	8
1.2.5 Soroconversão após doses de reforço e/ou revacinação.....	10
1.2.6 Eventos Adversos Pós Imunização.....	11
<b>2. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>12</b>
2.1 Desenho do Estudo.....	13
2.2 Procedimentos de Coleta de Dados.....	13
2.2.1 Local do Estudo.....	13
2.2.2 População de Estudo.....	13
2.2.3 Levantamento dos Dados.....	14
2.2.4 Variáveis do Estudo.....	15
2.3 Análise de dados.....	16

2.4 Aspectos Éticos da Pesquisa.....	16
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
4.1 Limitações do Estudo.....	26
<b>5. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>29</b>
5.1 Proposta de Esquemas de Vacinação contra Hepatite B para Pacientes Portadores de Cirrose Hepática.....	<b>30</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>33</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>56</b>

*À Deus, fonte maior de minha fé, que me guiou em mais um projeto de vida, com amor e intercessões de Nossa Senhora.*

*Aos meus pais Sebastião e Angelina, pessoas que amo e me apoiam incondicionalmente, sem as quais nenhuma de minhas conquistas seria possível. Esta vitória não é só minha, é nossa!*

*Ao meu marido e companheiro Guilherme, que com seu amor se fez presente nas minhas ausências, me fortalecendo e compartilhando a vida. Meus dias são mais felizes e completos com você.*

---

*Agradecimentos*

---

Agradeço ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Renato Ferreira da Silva, pela oportunidade de tê-lo como orientador, e por ter confiado em mim, mesmo sem nos conhecer anteriormente. Espero sempre poder contar como privilégio de sua amizade.

Aos professores que participaram da banca de qualificação e defesa, pela disponibilidade e valiosas considerações e reflexões.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de Cássia Martins Alves da Silva, meus sinceros agradecimentos pelas contribuições que enriqueceram a tese.

Aos colegas de trabalho do Grupo de Vigilância Epidemiológica XXIX pelo apoio e torcida.

Meu reconhecimento aos professores, colegas, e colaboradores da FAMERP. Terei eterno orgulho de dizer que fiz parte da história de uma das melhores instituições do país desde minha graduação.

Agradeço todas as equipes de vacinadores que de alguma maneira participaram deste trabalho. Tudo só foi possível graças à participação de cada um de vocês.

Foram muitas as pessoas que estiveram ao meu lado durante essa caminhada, e por isso vou dar a chance de não citar nomes, pois jamais conseguiria expressar toda minha gratidão por meio de palavras e com certeza seria injusta esquecendo alguém.



*“Eu posso ir muito além de onde estou  
Vou nas asas do Senhor  
O Teu amor é o que me conduz  
Posso voar e subir sem me cansar  
Ir pra frente sem me fatigar  
Vou com asas, como águia  
Pois confio no Senhor!”*

*(Pe Fábio de Melo) |*

**Figura 1.** Algoritmo demonstrando a obtenção da casuística..... 14

---

*Lista de Tabelas e Quadros*

<b>Tabela 1.</b>	Artigos pesquisados que utilizaram o método caso-controle e seus respectivos resultados de soroconversão por classificação de pacientes .....	7
<b>Tabela 2.</b>	Caracterização dos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017. .....	20
<b>Tabela 3.</b>	Variáveis relacionadas à imunogenicidade da vacina contra Hepatite B nos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017.....	21
<b>Quadro 1.</b>	Variáveis selecionadas para o estudo com suas devidas categorizações, São José do Rio Preto/SP, 2017.....	15
<b>Quadro 2.</b>	Proposta de esquemas de vacinação contra Hepatite B para pacientes portadores de cirrose hepática, segundo Classificação de Child-Turcotte Pugh.....	22

---

*Lista de Símbolos e Abreviaturas*

<b><i>ABTO</i></b>	- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
<b><i>CHC</i></b>	- Hepatocarcinoma
<b><i>DRS</i></b>	- Diretoria Regional de Saúde
<b><i>DTP</i></b>	- vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche
<b><i>FAMERP</i></b>	- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
<b><i>Hib</i></b>	- vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i>
<b><i>ID</i></b>	- Via Intradérmica
<b><i>IM</i></b>	- Via Intramuscular
<b><i>ISTs</i></b>	- Infecções Sexualmente Transmissíveis
<b><i>MVPEP</i></b>	- Prontuário Eletrônico do Hospital de Base
<b><i>OMS</i></b>	- Organização Mundial da Saúde
<b><i>SIPNI</i></b>	- Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
<b><i>SUS</i></b>	- Sistema Único de Saúde
<b><i>VHB</i></b>	- vírus Hepatite B
<b><i>VHC</i></b>	- vírus Hepatite C

**Introdução:** Tendo em vista a extensa variabilidade genética, e diferentes capacidades de resposta a antígenos, sabe-se que nenhuma vacina garante proteção plena, e, variações da capacidade de resposta imune são esperadas. Os pacientes hepatopatas se distinguem da população em geral por deficiência de resposta a estímulos antigênicos, desfavorecendo a proteção vacinal, por isso, esquemas de vacinação diferenciados podem ser necessários. **Objetivo:** 1. Analisar a efetividade do esquema vacinal de Hepatite B convencional e não convencional nos pacientes que foram submetidos a transplante de fígado. 2. Sugerir possíveis esquemas de vacinação contra Hepatite B para pacientes com cirrose hepática em relação à classificação de Child-Turcotte Pugh, segundo evidências encontradas na literatura. **Material e Método:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, quantitativo e retrospectivo, a partir de dados secundários dos prontuários, dos pacientes que fizeram transplante de fígado no Hospital de Base, em São José do Rio Preto/SP/Brasil, no período de 1998 a 2016, assim como dados secundários do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) e sistemas próprios de registro de doses aplicadas de vacina dos municípios de residência dos pacientes e da sala de administração de vacinas do Hospital de Base/São José do Rio Preto/SP/Brasil. A população do estudo foi composta de 177 pacientes e utilizou-se como critérios de inclusão: pacientes submetidos a transplante de fígado com esquema vacinal contra Hepatite B completo e exame de anti-HBs; critérios de exclusão: pacientes com exame positivo para VHB; no caso de retransplantes, os pacientes foram considerados apenas uma vez, pacientes sem informação quanto ao registro de vacinação e pacientes sem registro de exame de anti-HBs. **Resultados:** Do total, 72,89% do sexo masculino; 68,37% na faixa etária de 19 a 59 anos (mediana 52 anos); 39,55% com diagnóstico de cirrose com causas associadas; 23,16% Hepatocarcinoma (CHC); 53,11% classificado com Child C; 58,76% portadores do vírus da Hepatite C (VHC); 97,18% seguiram o esquema de vacinação não convencional; soroconversão de 40% dos pacientes que completaram o esquema convencional e 36,63% naqueles com esquema não convencional. O fato de o paciente ser portador de VHC foi estatisticamente significativo em relação a não proteção da vacina contra VHB, apresentando cinco vezes mais chances de não soroconverter ao final do esquema de vacinação. **Conclusão:** Conclui-se que os esquemas vacinais

convencional e não convencional têm valores de soroconversão baixos na população estudada, não havendo superioridade de um em relação ao outro. Baseado em revisão sistemática da literatura em relação ao assunto proposto, sugere-se os esquemas de vacinação não convencionais, conforme Classificação de Child-Turcotte Pugh.

***Palavras-chaves:*** 1. Vacinas contra Hepatite B 2. Transplante de Fígado; 3. Esquemas de Imunização.

**Introduction:** In view of the wide genetic variability and different antigen response capabilities, it is known that no vaccine guarantees full protection, and variations in immune response capacity are expected. Patients with hepatopathies are distinguished from the general population by their inability to respond to antigenic stimuli, disfavoring vaccine protection. Therefore, differentiated vaccination schedules may be required. **Purpose:** 1. The aim of this study is to analyze the conventional and non-conventional Hepatitis B vaccination schedules for patients who underwent liver transplantation. 2. Suggest possible vaccination schedules against Hepatitis B for liver disease patients in relation to the Child-Turcotte Pugh classification, according to evidence found in the literature. **Material and Method:** This is a descriptive epidemiological study. It is quantitative and retrospective. It was carried out through secondary data collected from the medical records of patients who underwent liver transplantation in *Hospital de Base*, in São José do Rio Preto/SP/Brazil from 1998 to 2016. Secondary data were collected from the *National Immunization Program Information System* (SIPNI) and from internal records of vaccine administration at *Hospital de Base/São José do Rio Preto/SP/Brazil* or in the municipalities the patients were from. The sample comprised of 177 patients. Patients without vaccine records and HBV-positive patients were excluded. Retransplanted patients were considered only once, and patients with no information regarding the vaccination record and patients without an anti-Hbs examination registry. **Results:** Data resulted in 72.89% male; 68,67% between 19 and 59 years old (median 52 years); 39.55% cirrhosis diagnosis with associated causes; 23.16% Hepatocarcinoma (CHC); 53.11% classified as Child C; 58.76% Hepatitis C virus (HCV) carriers; 97.18% non-conventional vaccination schedule; seroconversion in 40% of the patients who completed the conventional vaccination schedule and 36.63% with non-conventional vaccination schedule. The fact the patients were carriers of the HCV was statistically significant regarding the ineffectiveness of anti-HBV vaccine. There were five times more chances not to seroconvert at the end of the vaccination schedule. **Conclusion:** It is concluded that the conventional and non-conventional vaccination schedules have low seroconversion values in the studied population, with no superiority in relation to the other. Based on a

systematic review of the literature in relation to the proposed subject, the vaccination schemes non-conventional in relation to the Child-Turcotte Pugh classification.

**Keywords:** 1. Hepatitis b Vaccines 2.Liver Transplantation 3.Immunization Schedules



## **INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

É sabido que a resposta imunológica é dependente de inúmeros fatores, sejam relacionados à própria vacina, sua produção e armazenamento; via de administração, e resposta individualizada. A literatura destaca que os níveis imunológicos são menores particularmente em indivíduos com cirrose de variada etiologia, entre elas o vírus da Hepatite C (VHC) e associação com uso abusivo de álcool.<sup>(1-19)</sup>

Tendo em vista a extensa variabilidade genética, e diferentes capacidades de resposta a antígenos, sabe-se que nenhuma vacina garante proteção plena, ou seja, nem todo organismo responde satisfatoriamente a determinados estímulos antigênicos e, variações da capacidade de resposta imune são esperadas inclusive na população saudável<sup>(20)</sup>.

Sabendo disso, os pacientes imunodeprimidos, entre eles os pacientes submetidos a transplante de fígado, se distinguem da população em geral por deficiência de resposta imunológica adequada, tornando-os susceptíveis às infecções, bem como desfavorecendo a proteção vacinal. Por isso, esquemas de vacinação diferenciados, no que concerne a dose da vacina e intervalos de administração, podem ser necessários para grupos de risco.<sup>(20-21)</sup>

Com relação à vacina contra Hepatite B, o Ministério da Saúde, com base em evidências da literatura, afirma que o esquema de vacinação convencional (0, 1 e 6 meses entre as doses), confere proteção acima de 90% em adultos saudáveis. Já com relação aos indivíduos com hepatopatias em fase terminal, espera-se proteção entre 44 a 54%.<sup>(1,14,22)</sup> O exame para análise dos índices protetores é o anticorpo anti-HBs, sendo que valores acima de 10UI/ml são considerados respondedores.<sup>(22-23)</sup>

## **1.1 Objetivos**

**1.1.1** Analisar a efetividade do esquema vacinal de Hepatite B convencional e não convencional nos pacientes que foram submetidos a transplante de fígado.

**1.1.2** Sugerir possíveis esquemas de vacinação contra Hepatite B para pacientes com cirrose hepática em relação à classificação de Child-Turcotte Pugh, segundo evidências encontradas na literatura.

## **1.2 Referencial Teórico**

### **1.2.1 Vacinação antes e após o transplante de fígado**

Em busca por evidências na literatura, vê-se que quando o esquema vacinal contra Hepatite B é concluído antes do procedimento cirúrgico, ou seja, no contexto pré-transplante, a soroconversão, ainda que com valores menores em relação à população saudável, tende a ser maior do que quando o esquema é finalizado após o transplante, independente do esquema vacinal escolhido.

Os estudos que utilizaram esquemas de vacinação não convencionais, ou seja, acelerado (0, 1 e 2 meses entre as doses) ou superacelerado (0, 7 e 21 dias; 0, 7, 28 dias; 0, 10 e 21 dias; 0, 10 e 28 dias entre as doses) em pacientes pré-transplante, em estágio avançado da doença (Child B e C), obtiveram taxas de soroconversão entre 16-44%,<sup>(1-3,6,7,10,24)</sup> com exceção de Aziz<sup>(11)</sup> que utilizou dose em quantidades superiores (80mcg) e atingiu níveis próximos a 70%.

Ainda em relação aos pacientes em pré-transplante, mas em estudos com esquema de vacinação convencional (0, 1 e 6 e/ou 0, 1, 2 e 6 meses de intervalo entre as doses), as taxas de soroconversão foram maiores, em torno de 40 a 67%,<sup>(14-15,17,19)</sup>

contudo ainda abaixo das taxas encontradas nos pacientes saudáveis, acima de 90%.<sup>(4,8,19,24)</sup>

Menores ainda são os índices encontrados nos pacientes vacinados no período pós-transplante, entre 8 a 28%.<sup>(1,4,6)</sup> A hipótese para esta diferença na resposta imunológica é a possível associação com os imunossupressores, iniciados no período pós-transplante e mantidos por toda a vida, como medida profilática frente às possibilidades de rejeição, e que entretanto, diminuem a potência dos efeitos vacinais.<sup>(1)</sup>

### **1.2.2 Diferentes estágios e etiologias da doença hepática**

Estudos identificam que determinadas etiologias e estágios avançados da doença hepática são possíveis fatores de associação para os baixos índices de resposta sorológica da vacina contra Hepatite B.

Exemplos desta afirmação são os estudos que selecionaram pacientes portadores de VHC, porém em estágios menos avançados da doença, que obtiveram índices protetores mais elevados entre 50-89% após esquema vacinal completo.<sup>(5,9,12-13,18,25-27)</sup>

Artaza Varasa *et al.*,<sup>(16)</sup> demonstra em seu estudo uma diferença significativa de soroconversão quando compara o grupo de vacinados portadores de VHC (63,4%) e pacientes em cirrose, tanto pelo VHC como por outras etiologias (47%). Aziz *et al.*,<sup>(11)</sup> também obteve índices protetores de 52% em indivíduos com cirrose e 83% sem cirrose, enfatizando a premissa de que a resposta imunológica em pacientes com história de descompensação da hepatopatia é consideravelmente menor em relação aos indivíduos no início do diagnóstico.

Outro fator que merece destaque são as causas para a cirrose, que também podem interferir nos resultados de soroconversão, como a cirrose alcoólica, tendo em vista a interferência que o álcool causa na imunidade celular.<sup>(7)</sup>

Como demonstrado por De Maria *et al.*<sup>(7)</sup> que ao comparar a soroconversão em grupos cirróticos, encontrou 12% de proteção em indivíduos cirróticos por hepatopatia alcoólica e 54% em cirróticos portadores de VHC. No estudo de Roni *et al.*,<sup>(18)</sup> 44% dos soroconvertidos eram pacientes com cirrose alcóolica em relação a 56% de hepatopatias por outras etiologias.<sup>(7,18)</sup>

Estes estudos demonstram que a melhor resposta vacinal pode ser obtida em pacientes com a imunidade menos comprometida. Essa afirmação indica a necessidade de sensibilização dos profissionais da saúde para com os protocolos de vacinação em pacientes portadores de doença hepática crônica no início do diagnóstico, de preferência antes da evolução para cirrose, e principalmente com término antes do transplante, a fim de que sejam obtidos melhores resultados na soroconversão vacinal.<sup>(7,9,10,12-13,15-18,25,27)</sup>

Ainda que a vacinação na fase adulta apresente bons resultados em indivíduos saudáveis, a literatura mostra que o tempo ideal para a vacinação é o período neonatal.<sup>(23,28)</sup> No Brasil, a partir de 2016, a vacina não é mais restrita a grupos de risco, como em outros países,<sup>(28)</sup> e está disponível para a população em geral, sem restrição de faixa etária.<sup>(29)</sup> Para crianças, a primeira dose deve ser obrigatoriamente realizada na maternidade, de preferência nas primeiras 12 horas de vida<sup>(30)</sup> e com término do esquema vacinal, aos 6 meses, com a terceira dose da vacina combinada Pentavalente (DTP+Hib+Hepatite B).<sup>(31)</sup>

Ainda que os títulos do anticorpo anti-HBs possam diminuir em uma proporção dos pacientes que tiveram a vacinação inicialmente bem-sucedida, a proteção depende da memória imune, e assim, doses de reforço após um esquema completo, são desnecessárias na população em geral.<sup>(32)</sup>

Vale destacar que ações de vacinação coletiva em crianças, além de outros fatores, também têm como objetivo a redução de doenças graves em longo prazo, na vida adulta. Assim sendo, se esforços forem direcionados para atingir altos índices de coberturas vacinais em crianças, poderão de alguma maneira também influir com resultados benéficos em pacientes adultos ou crianças, no caso de se encontrarem em condição de transplante.<sup>(28,32)</sup>

### **1.2.3 Soroconversão entre indivíduos saudáveis e hepatopatas**

Estudos encontrados sugerem que independente do esquema vacinal escolhido (acelerado, superacelerado ou convencional), as taxas de soroconversão tendem a ser menores conforme o avançar da doença hepática, em relação à população saudável.<sup>(1,2,6-8,10-11,14-19,24)</sup>

Pesquisas que utilizaram o método caso-controle, analisando o risco entre pacientes pré ou pós-transplante (caso) e indivíduos saudáveis (controle) ilustram a baixa eficácia da vacina em pacientes imunodeprimidos por doenças hepáticas em relação a indivíduos saudáveis, conforme apresentado na tabela 1.<sup>(2,4-5,7-8,10,12,19,24-26)</sup>

**Tabela 1.** Artigos pesquisados que utilizaram o método caso-controle e seus respectivos resultados de soroconversão por classificação de pacientes.

Autor/Ano	Taxas de soroconversão após esquema vacinal completo de Hepatite B		
	Casos (doentes)	Controles (hígidos)	Classificação dos pacientes
Van TD et al (1992)	<b>44-54%</b>	93%	<b>Cirróticos</b>
Kallinowski B et al (1998)	<b>36%</b>	95%	<b>Cirróticos</b>
Lee SD et al (1999)	88,5%	91,4%	Doença hepática em estágio inicial
Villeneuve E et al (2000)	<b>28%</b>	97%	<b>Cirróticos</b>
De Maria M et al (2001)	62%	92%	Doença hepática em estágio inicial
Engler SH et al (2001)	<b>20-30%</b>	95%	<b>Cirróticos</b>
Wiedmann M et al (2001)	51%	74%	Doença hepática em estágio inicial
Mattos AA et al (2004)	<b>37%</b>	84,8%	<b>Cirróticos</b>
Elefsiniotis IS et al (2006)	82,85- 90,9%	92,56%	Doença hepática em estágio inicial
Khokar N et al (2014)	89%	96%	Doença hepática em estágio inicial
Al-zahaby A et al (2017)	58%	89%	Doença hepática em estágio inicial

Acredita-se que haja uma relação entre o avançar da doença hepática e a soroconversão, frente ao importante papel que o fígado desempenha na mediação da reação imune.<sup>(1,2)</sup> O ideal seria a conclusão da vacinação de todos os possíveis candidatos a transplante nos estágios iniciais da doença, pois os estudos mostram que o paciente com melhor estado clínico tende a ter respostas melhores, inclusive em longo prazo<sup>(3-4,8,11,14,15,17,19)</sup> enfatizando que os pacientes não respondedores, mesmo com altas doses de vacina, apresentam em geral doença hepática mais grave.<sup>(7,11,16)</sup>

Para ilustrar esta afirmação, Arslan *et al.*,<sup>(6)</sup> demonstra em seu estudo que o grupo de pacientes com altos títulos de soroconversão antes do aparecimento da doença hepática, tiveram persistência imunológica até 2 anos após o procedimento. A resposta imunológica pode não ser afetada negativamente se a imunização for iniciada antes do transplante, mesmo com a imunossupressão após o procedimento.<sup>(24)</sup>

#### 1.2.4 Intervalo entre as doses da vacina

Com relação ao esquema vacinal contra Hepatite B convencional e não convencional, não há consenso nos artigos pesquisados quanto à superioridade da eficácia de um em relação ao outro.

Alguns estudos obtiveram resultados favoráveis com a utilização dos esquemas não convencionais (acelerado e superacelerado), mostrando elevação das taxas do anticorpo anti-HBs logo nos primeiros meses após o término do esquema de vacinação<sup>(2,3,7-9,11,24)</sup> com taxas de soroconversão de 30 a 70%. No entanto a duração da proteção permanente é inferior ao esquema convencional.<sup>(1,3,4,6,8,11,24)</sup>

Engler *et al.*,<sup>(8)</sup> mostra que 67% dos candidatos a transplante que tiveram a resposta primária pré-transplante com o esquema vacinal superacelerado, apresentaram queda dos títulos de anticorpos dentro de 4 a 7 meses após o transplante. Arslan *et al.*,<sup>(6)</sup> utilizando o esquema vacinal acelerado no grupo de pacientes pós-transplante, obteve respostas rápidas após a conclusão, porém os anticorpos protetores diminuíram em 4 semanas; após 2 anos apenas 8% ainda tinham anticorpos.<sup>(6,8)</sup>

Por outro lado, a necessidade de proteção imediata, com altas taxas protetoras em curto tempo, pode justificar a utilização dos esquemas acelerados como opção para os cirróticos que chegam à lista de espera sem a vacinação contra a Hepatite B, com a ressalva de que os níveis do anticorpo anti-HBs devam ser monitorados após o transplante, e a depender do resultado, que os pacientes sejam revacinados.<sup>(9,17,24)</sup>

Todo o contexto que o paciente é inserido para o transplante, torna o indivíduo susceptível a adquirir o VHB, seja pela exposição a procedimentos invasivos, possível presença do vírus latente no fígado do doador que pode ser reativado sob imunossupressão e necessidade de transfusões de sangue.<sup>(3-4,8,11,14-15,17,22)</sup> Assim os



esquemas acelerado ou superacelerado podem ser atraentes, aumentar a adesão para a conclusão do esquema de vacinação, e fornecer proteção para pessoas com alto risco de contaminação por Hepatite B no período peri-transplante que compreende procedimentos antes, durante e imediatamente após esta cirurgia.<sup>(9,22)</sup>

A adoção de programas de vacinação públicos considera vários elementos, como relevância epidemiológica das doenças, custo e efetividade das vacinas e até disponibilidade dos imunobiológicos no mercado.<sup>(20)</sup> Ainda que não haja indicação formal pelo Ministério da Saúde para a recomendação de esquemas vacinais alternativos no país, as normas técnicas publicadas trazem a importância de os diferentes profissionais envolvidos no contexto trabalharem de maneira integrada e analisarem as recomendações vacinais de maneira cautelosa, com o objetivo de otimizar os resultados, especialmente para os pacientes imunodeprimidos.<sup>(20)</sup>

Logo o esquema vacinal, com suas respectivas doses e intervalos a ser utilizados entre os cirróticos em lista de espera, podem não seguir as recomendações habituais, e o mais importante é concluir o esquema pelo menos 14 dias antes do início da terapia imunossupressora, para que se obtenha melhor resposta vacinal. Em alguns casos, a depender da situação clínica, entre elas o contexto do transplante de fígado, o paciente pode ser revacinado após 3 meses da descontinuação da terapia, se a competência imune tiver sido restaurada.<sup>(33)</sup>

### 1.2.5 Soroconversão após doses de reforço e/ou revacinação

Mesmo na utilização de esquema vacinal acelerado ou superacelerado é necessária a realização de uma quarta dose para potencializar o efeito após 6 ou 12 meses, e em alguns casos, realizar a repetição do esquema. Os estudos que fizeram revacinação em não respondedores ao esquema primário obtiveram índices protetores de 40 a 60%, com exceção de De Maria (2001) que atingiu 94% após a revacinação com doses elevadas (80mcg) em pacientes não cirróticos e 48% nos cirróticos.<sup>(3,7,15,17,19)</sup>

No Brasil, o Ministério da Saúde indica a repetição do esquema vacinal no grupo de pacientes considerados de risco, que incluem os transplantados, com mais três doses, seguindo esquema convencional. Aqueles que permaneceram com o anticorpo anti-HBs negativo após dois esquemas completos devem ser considerados não respondedores e susceptíveis, em caso de exposição.<sup>(31)</sup>

Chalasanani *et al.*,<sup>(1)</sup> afirma que garantir a quarta dose após 12 meses é mais difícil do que completar o esquema de três doses em 6 meses, como no esquema convencional. Entretanto, para pacientes em acompanhamento periódico pós-transplante é potencialmente factível acrescentar uma dose de vacina após 12 meses do procedimento, se incluído em protocolo, tendo em vista o custo benefício positivo levando em conta a fármaco-economia.

A utilização de doses dobradas da vacina (40mcg) por via intramuscular para pacientes imunodeprimidos já é consensual inclusive adotada pelo Ministério da Saúde, que recomenda quatro doses com o dobro da quantidade habitual, e os artigos pesquisados reforçam essa necessidade.<sup>(3,5,10,14,19,27,34)</sup> Inclusive, alguns resultados sugerem que a eficácia do esquema alternativo se potencializa com a dose elevada da vacina, induzindo a resposta de anticorpos precoce nestes pacientes.<sup>(3,11,15,17)</sup>

### **1.2.6 Eventos Adversos Pós Imunização**

Apesar de elevadas doses e diferentes intervalos entre elas (convencional e não convencional), os artigos trazem relatos de eventos adversos limitados a sintomas no local da aplicação (dor, eritema e edema), de pequena intensidade e de resolução espontânea; e eventos sistêmicos como febre e fadiga, em torno de 2%, reafirmando a segurança das vacinas em uso, inclusive em pacientes imunodeprimidos.<sup>(2,5,7-11,13,16,18,25-27)</sup>

## **2 MATERIAL E MÉTODO**

---

## **2 MATERIAL E MÉTODO**

### **2.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, quantitativo e retrospectivo.

### **2.2 Procedimentos de coleta de dados**

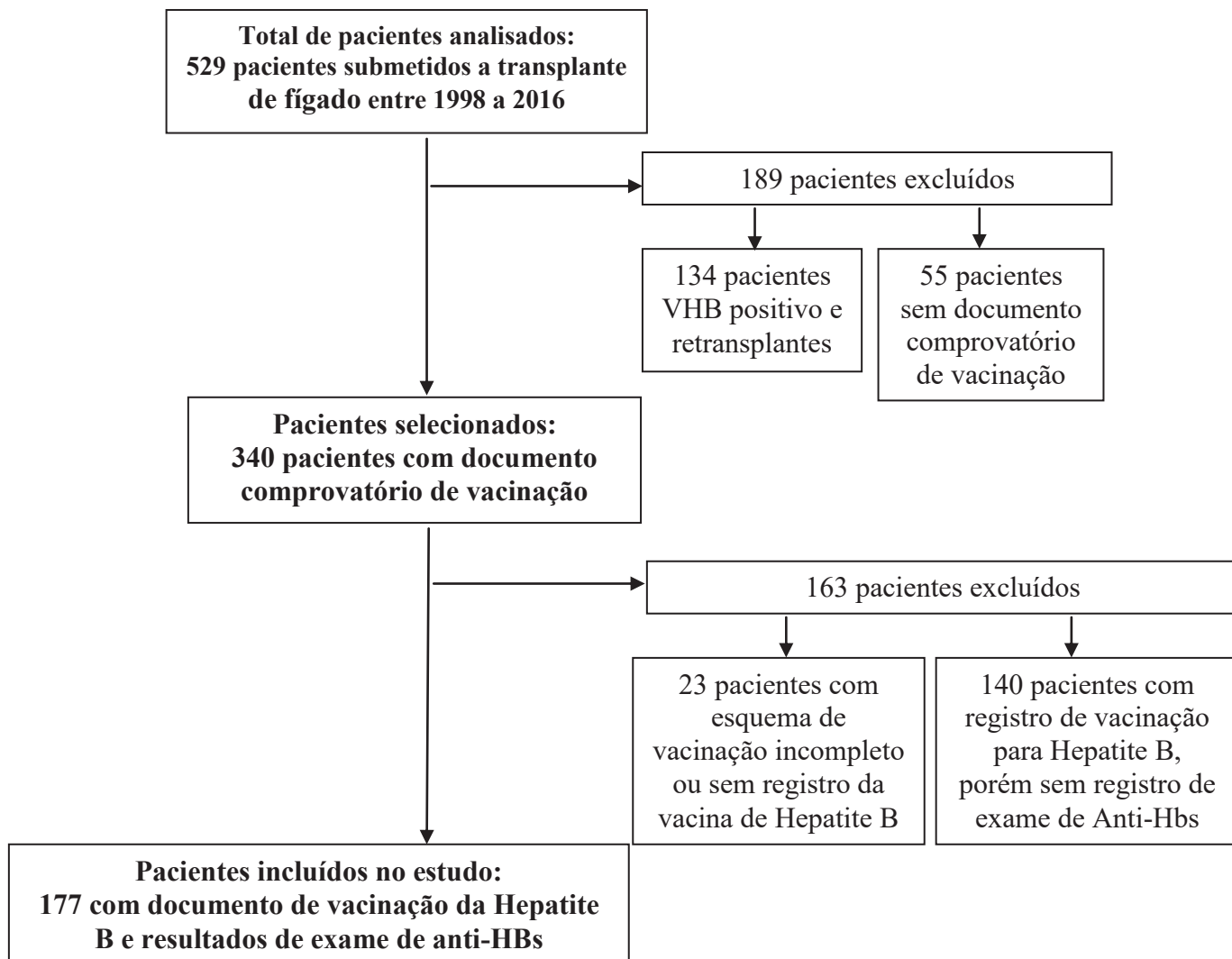
#### **2.2.1 Local do Estudo**

O Hospital de Base é um hospital escola, ligado à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP (FAMERP), sendo considerado um dos maiores e mais importantes complexos hospitalares do Estado de São Paulo, com média de 46.000 atendimentos por mês, sendo em torno de 85% pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>(35)</sup>

#### **2.2.2 População do Estudo**

Foram considerados neste estudo 177 pacientes que realizaram transplante de fígado no Hospital de Base/São José do Rio Preto/SP, na série histórica entre 1998 a 2016, conforme algoritmo descrito na Figura 1.

Os critérios de exclusão utilizados foram: pacientes com exame positivo para VHB; no caso de retransplantes, os pacientes foram considerados apenas uma vez e pacientes sem informação quanto ao registro de vacinação e/ou sem registro de exame de anti-HBs.



**Figura 1.** Algoritmo demonstrando a obtenção da casuística.

### 2.2.3 Levantamento dos Dados

A coleta de dados ocorreu no período de agosto a dezembro do ano de 2017.

Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários (físico e eletrônico), dos pacientes. Os dados vacinais foram coletados a partir do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNIWEB), assim como através das fichas de registro vacinal arquivadas na sala de administração de vacinas do Ambulatório do Hospital de Base, coletadas pelo próprio pesquisador e quando necessário, das salas de

vacina do município de residência desses pacientes, que foram disponibilizadas pelas equipes de saúde ao pesquisador por email.

#### 2.2.4 Variáveis do Estudo

As variáveis analisadas no estudo constam no Quadro 1.

**Quadro 1.** Variáveis selecionadas para o estudo com suas devidas categorizações, São José do Rio Preto/SP, 2017.

Variáveis	Categorizações/Observações
Gênero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feminino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
Faixa etária	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 - 18 anos</li> <li>• 19 - 59 anos</li> <li>• Acima de 60 anos</li> </ul>
Doador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cadáver</li> <li>• Vivo</li> </ul>
Óbito após transplante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
Classificação e estadiamento da doença hepática (Classificação de Child-Turcotte Pugh)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A: quadro clínico estável</li> <li>• B: quadro clínico descompensado</li> <li>• C: quadro clínico grave</li> </ul>
Diagnóstico clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrose alcoólica</li> <li>• Cirrose por causas associadas: VHC+Alcoólica; VHC+outra hepatopatia; Alcoólica+outra hepatopatia, etc.</li> <li>• Cirrose por Vírus de Hepatite C (VHC)</li> <li>• Outros: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colangiocarcinoma</li> <li>- Colangite isquêmica</li> <li>- Doença de Wilson</li> <li>- Ductopenia adulto</li> <li>- Fibrose hepática congênita</li> <li>- Porfíria</li> <li>- Doença de Caroli</li> <li>- Atresia Biliar</li> <li>- Hemocromatose</li> <li>- Colangite Esclerosante Primária</li> <li>- Doença Policística</li> <li>- Síndrome de Budd Chiari</li> <li>- Cirrose biliar (1ª ou 2ª)</li> <li>- Hepatite Auto Imune</li> <li>- Cirrose por Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica</li> <li>- Cirrose Criptogênica</li> <li>- Hepatite Fulminante</li> </ul> </li> </ul>
Vírus da Hepatite C (VHC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> </ul>
Esquema Vacinal contra Hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Convencional:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervalo entre as doses de 0,1 e 6 meses.</li> <li>- Intervalo entre as doses de 0, 1, 2, 6 meses.</li> </ul> </li> <li>• <u>Não convencional:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acelerado: Intervalo entre as doses de 0, 1, 2 meses.</li> <li>- Superacelerado: Intervalo entre as doses de 0, 7, 21 dias; 0, 7, 28 dias, ou esquemas com intervalos menores de 30 dias.</li> </ul> </li> </ul>
Dose Vacinal Dobrada (40 mcg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sim</li> <li>• Não</li> </ul>
Soroconversão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagente</li> <li>• Não reagente</li> </ul>

### 2.3 Análise de dados

Para a execução das análises estatísticas foi utilizado o software IBM SPSS 20. Foram utilizadas frequências simples, assim como o teste qui-quadrado, considerando um nível de confiança de 95%. Posteriormente foi realizada análise múltipla mediante modelo de regressão logística.

### 2.4 Aspectos Éticos da Pesquisa

Conforme Resolução 196/96, o projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP (Parecer nº 2.116.447) (Anexo 1).



## **3 RESULTADOS**

---

### 3 RESULTADOS

A caracterização da população estudada é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2.** Caracterização dos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017.

<b>Variáveis</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Feminino	48	27,11
Masculino	129	<b>72,89</b>
<b>Faixa etária</b>		
0 a 18 anos	05	2,82
19 a 59 anos	121	<b>68,37</b>
60 anos ou mais	51	28,81
<b>Óbito</b>		
Sim	71	40,11
Não	106	<b>59,89</b>
<b>Diagnóstico</b>		
Cirrose alcoólica	42	23,73
Cirrose por VHC	17	9,60
Cirrose por causas associadas	70	<b>39,55</b>
Outros	48	27,12
<b>Hepatocarcinoma</b>		
Sim	41	23,16
Não	136	<b>76,84</b>
<b>Child-Turcotte Pugh</b>		
A	33	18,64
B	50	28,25
C	94	<b>53,11</b>
<b>Doador</b>		
Cadáver	176	<b>99,44</b>
Vivo	01	0,56
<b>VHC</b>		
Sim	73	41,24
Não	104	<b>58,76</b>
<b>Esquema Vacinal Realizado</b>		
Convencional	05	2,82
Não convencional	172	<b>97,18</b>

A Tabela 3 analisa as variáveis relacionadas à imunogenicidade da vacina contra Hepatite B nos pacientes submetidos a transplante de fígado.

**Tabela 3.** Variáveis relacionadas à imunogenicidade da vacina contra Hepatite B nos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017.

Variáveis	Anti-Hbs				Valor de p
	Reagente		Não reagente		
	Nº	%	Nº	%	
<b>Esquema Vacinal</b>					
Convencional	2	40,00	3	60,00	0,875
Super Acelerado	63	36,63	109	63,37	
<b>Dose de Vacina Dobrada</b>					
Sim	16	38,10	26	61,90	0,556
Não	49	36,30	86	63,70	
<b>VHC</b>					
Sim	23	31,51	50	68,49	0,547
Não	42	40,38	62	59,62	
<b>CHC</b>					
Sim	11	26,82	30	73,18	0,133
Não	54	39,70	82	60,30	
<b>Conclusão da vacina</b>					
Pré-transplante	45	33,83	88	66,17	0,964
Pós-transplante	20	45,45	24	54,55	
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>36,72</b>	<b>112</b>	<b>63,28</b>	

Foi realizada análise de regressão logística múltipla, com as seguintes variáveis:

- Variável dependente: Soroconversão (Y): 0 (Não Reagente), 1 (Reagente).
- Variáveis independentes:
  - Conclusão da Vacinação (X1): 0 (Pré-Transplante), 1 (Pós-Transplante).
  - VHC (X2): 0 (Não), 1 (Sim)

Após os cálculos para ajuste do modelo logístico, considerando nível de confiança de 95%, a variável preditora VHC apresentou significância estatística, com  $p = 0,014$  (erro padrão: 0,648;  $\hat{\beta}$ : 1,599 -  $Y_i = 1.599X_3$ ), logo a razão de chances foi de 4,946 [1,388;17,629].

## **4 DISCUSSÃO**

---

## 4 DISCUSSÃO

Caracterizando os pacientes estudados, na série histórica entre 1998 a 2016, observa-se que o gênero masculino é prevalente, especialmente na faixa etária entre 19-59 anos, corroborando com a literatura.<sup>(37-41)</sup>

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), a indicação mais frequente para o transplante de fígado é a cirrose, especialmente pelo uso crônico do álcool e hepatites virais,<sup>(42)</sup> tal como neste estudo, com destaque para os quadros de cirrose por causas associadas, entre elas o VHC e etilismo. A infecção pelo VHC, como uma das principais responsáveis pelos transplantes de fígado, é demonstrada no estudo de Oliveira<sup>(38)</sup>, com 46,8% dos transplantes, e Romanelli *et al.*,<sup>(42)</sup> (2015) com 41% de transplantes por hepatite virais sendo 85,9% por VHC.<sup>(37,38,42)</sup>

Mota *et al.*,<sup>(39)</sup> em estudo realizado em Portugal, mostra que a doença que mais conduziu ao transplante foi a cirrose alcoólica. O etilismo é um dos abusos de substâncias mais comuns no contexto atual, e exerce efeito sinérgico em indivíduos com hepatites virais, se tornando um importante fator de risco para o aparecimento de quadros de cirroses e neoplasias.<sup>(43)</sup> Assim sendo, há a necessidade de desenvolvimento de uma gestão estruturada do problema do etilismo antes e depois do transplante para minimizar o risco de reincidência deste quadro clínico.<sup>(44-45)</sup>

Os tumores malignos primários do fígado correspondem a 6<sup>a</sup> causa de câncer e 3<sup>a</sup> causa de mortes por câncer no mundo. Entre eles está o Hepatocarcinoma (CHC), correspondendo a 85 a 90% das neoplasias malignas, representando a complicação mais frequente e a principal causa de óbito em pacientes com cirrose.<sup>(43)</sup> A proporção de transplante por CHC em São Paulo está em torno de 33%, valor próximo do encontrado neste estudo.<sup>(40)</sup>

Quanto mais grave o receptor, maiores chances de morbidade e mortalidade.<sup>(36)</sup> Neste estudo, a maior incidência foi de pacientes classificados com Child C, dando a entender uma gravidade maior com relação ao quadro clínico e avançar da doença, o que pode justificar a baixa sobrevida após o transplante. Reforça-se que, a classificação de Child foi considerada àquela já descrita no prontuário do paciente, previamente realizada pelo corpo clínico médico de assistência do paciente.

Child e Turcotte,<sup>(46)</sup> implementaram o método de avaliação prognóstico em paciente cirróticos, revisado por Pugh,<sup>(47)</sup> através da categorização de cinco parâmetros: albumina sérica, bilirrubina sérica, ascite, encefalopatia e tempo de protrombina, classificando em três níveis: A, B e C.<sup>(48)</sup> Desde então, é a classificação Child-Turcotte Pugh é a mais utilizada na rotina clínica como forma de avaliação o prognóstico, assim como a necessidade de transplante de fígado.<sup>(48)</sup>

Encontrou-se neste estudo quase a totalidade dos pacientes com doação de órgãos de cadáver. Frente às inúmeras dificuldades, que não fazem parte dos objetivos deste trabalho, há uma escassez de doadores para o transplante de fígado, daí a necessidade de melhoria para o desenvolvimento de programas de transplante intervivos, que não é uma prática comum, mas as dificuldades técnicas têm sido superadas nas últimas décadas, a incerteza do tempo de espera pode ser reduzida, e atinge resultados semelhantes àqueles do transplante com doador cadáver.<sup>(49)</sup>

A infecção crônica por VHB, que é considerado um vírus carcinogênico, é uma das principais causas de CHC no mundo, já que os portadores têm risco de 5 a 15% maiores de desenvolver do que a população em geral. Oliveira (2015) encontrou 40,3% do total de procedimentos por CHC. Contudo, o CHC relacionado ao VHB pode ser prevenido pela vacinação.<sup>(38,42,43)</sup>

Por muitos anos, a vacina foi realizada em alguns países apenas em coortes de alto risco para contrair a doença, porém essa estratégia não apresentou nenhum impacto significativo na prevalência geral da infecção.<sup>(50)</sup> Os impactos se deram após a vacinação em massa, como na Rússia, que houve uma redução de mais de 33 vezes o número de casos da doença hepatite B, de 43,8 por 100 mil em 1999 para 1,3 por 100.000 em 2014.<sup>(48)</sup> A vacinação também está associada à redução do aparecimento de Hepatocarcinoma, como em Taiwan, que houve diminuição de aproximadamente 80% em jovens adultos, após o início da vacinação.<sup>(51)</sup>

A vacina está disponível no mercado desde 1982, porém a Organização Mundial da Saúde (OMS) introduziu a vacina de hepatite B nos programas de imunização em 1995 para os países com maior incidência da doença e em 1997 para todos os países. Em 2009, passou a recomendar uma dose da vacina de hepatite B monovalente nas primeiras 24 horas de vida da criança.<sup>(29,52)</sup>

No Brasil, desde 2016, o Ministério da Saúde ampliou a vacinação contra o VHB para toda a população, com meta de vacinar 95%, utilizando um esquema convencional, com intervalo de 0, 1 e 6 meses entre as doses, por via intramuscular e dose de 1 ml (20mcg) para adultos. Entretanto, a vacinação para grupos de risco, como hepatopatas advém de tempos anteriores, utilizando esquema especial de 4 doses (0, 1, 2 e 6 meses entre as doses), com dose dobrada (2ml - 40mcg).<sup>(31)</sup>

A vacinação contra o VHB é altamente eficaz em indivíduos saudáveis, em torno de 90%, porém pouco eficaz em pacientes imunodeprimidos, inclusive não transplantados, mas com doenças hepáticas avançadas, entre elas a hepatite C crônica, com taxa de respostas em torno de 20 a 30%. Observa-se nos resultados deste estudo

que os pacientes portadores de VHC têm cinco vezes mais chances de não soroconverter após esquema completo da vacina contra Hepatite B.<sup>(6,41,53)</sup>

Métodos têm sido apontado na literatura a fim de contornar a não resposta para vacinação contra a hepatite B em pacientes não respondedores, como dobrar a quantidade de vacina por dose, aumentar o número de doses repetindo esquemas, utilizar diferentes adjuvantes na composição da vacina, utilizar outras vias de administração como a substituição da via intramuscular (IM) pela via intradérmica (ID) e utilização de esquemas alternativos com intervalos menores entre as doses.<sup>(54)</sup>

Sabe-se que a epiderme é rica com apresentação de antígenos, tornando-se um alvo interessante para a administração de vacinas, tornando, a via intradérmica mais imunogênica em comparação com a via intramuscular em pacientes imunocomprometidos. Além disso, a vacinação intradérmica induz fortemente a resposta celular, ambas as células T e B.<sup>(53)</sup> A literatura traz a experiência de pacientes não respondedores à vacinação intramuscular convencional com resposta sorológica após 2 ou 3 doses de vacina intradérmica, com taxas de respostas que chegaram em até 70%.<sup>(53)</sup>

Dentre os fatores que interferem na resposta imune da vacina está o esquema de vacina escolhido. A literatura traz a possibilidade de realização de esquemas de vacinação não convencionais, por exemplo, acelerados, ou seja, com intervalo menor entre a administração das doses, que poderia fornecer anticorpos suficientes, altos níveis de proteção e adesão da população.

Estudos mostram que os esquemas de vacinação acelerados oferecem uma proporção de vacinação com níveis de anti-HBs elevados nos primeiros meses, porém este efeito é de curto prazo, em relação ao esquema de vacinação convencional, que



promove níveis de anticorpos mais altos e permanentes. A soroconversão ocorre após duas semanas da administração das vacinas, o que poderia tornar o esquema acelerado sugerido para grupos de alto risco, como pacientes em fila de espera de transplante.<sup>(1,3,4,8,11,24,55)</sup>

Arslan *et al.*,<sup>(6)</sup> mostrou que os candidatos a transplante que seguiram o esquema de vacinação acelerado, com dose dobrada de vacina, tiveram uma resposta imunológica em torno de 36% após 8 semanas, porém as taxas diminuíram rapidamente após 4 semanas do transplante, com aproximadamente 10% com taxas baixas de anti-HBs em menos de 2 anos após o transplante. Ele conclui que os usos de esquemas acelerados não teriam grandes impactos relacionados à soroconversão em pacientes deste grupo de risco, havendo a necessidade de investigação de novas vacinas e/ou estratégias.<sup>(6)</sup>

Dominguez *et al.*,<sup>(3)</sup> também encontrou em seu estudo, baixas taxas de soroconversão em pacientes cirróticos, tanto com o esquema convencional, quanto com o esquema acelerado. Em contrapartida, ainda que essa população tenha uma imunidade prejudicada em relação à população em geral, em seu estudo, ele recomenda a utilização de esquemas de vacinação não convencionais, inclusive com doses aumentadas, frente à prevenção da doença no pós-transplante por um novo VHB.<sup>(3)</sup>

Sendo assim, este esquema deve ser estritamente reservado para pessoas que tem como objetivo uma proteção desejável em curto prazo e ainda assim, é necessária a realização de uma quarta dose para potencializar o efeito após 12 meses.<sup>(55)</sup>

Os candidatos a receptores de transplantes correm maior risco de complicações infecciosas de doenças evitáveis por vacina. Assim sendo, todos os esforços devem ser feitos, seja pela equipe de saúde, seja pelos membros da família, enfim, com o intuito de

garantir que os candidatos completem os esquemas vacinais antes do transplante, precocemente, no início do curso da doença.<sup>(22,41,55,56)</sup>

Recomenda-se que o estado atual de vacinação seja verificado na primeira visita clínica e, revisitado no momento em que o paciente é listado para o transplante, com recomendação das vacinas faltantes. As vacinas inativadas, como de Hepatite B, são seguras mesmo depois de transplante de órgão sólido, e episódios de rejeição clínica não podem ser vinculados à vacinação.<sup>(56)</sup>

Dentre os fatores que o estudo de Arslan *et al.*,<sup>(6)</sup> mostra como associados a uma maior probabilidade de soroconversão está à completude do esquema vacinal antes do transplante (36%) em relação aos que concluíram pós transplante (11%)<sup>(6)</sup>, semelhantemente aos dados neste estudo, ou seja, os pacientes que concluíram o esquema de vacinação antes do transplante tiveram soroconversão reagente em números maiores em relação aos que concluíram após o transplante.

Por ser um esquema vacinal composto por três doses, pode ser de difícil entendimento e seguimento pelo paciente, levando-o a abandonar ou esquecer. Sendo assim, é necessário que os profissionais de saúde reforcem aos pacientes, sempre que possível, como nas consultas de acompanhamento, a necessidade e importância de terminar o esquema proposto, sendo informações incorporadas a protocolos institucionais.<sup>(57)</sup>

#### **4.1 Limitações do Estudo**

Pode-se destacar como dificuldades neste estudo:

- Diante do fato de se levantar dados antes de 2010, ano de implantação do Sistema de Prontuário Eletrônico do Hospital de Base (MVPEP), pode haver erros e/ou falta de registro dos exames realizados, devido à transição dos sistemas de informação.
- Sabendo que o estudo irá trabalhar com dados secundários, espera-se que haja erros de digitação em algumas variáveis, podendo limitar as hipóteses obtidas.
- Devido à escolha em trabalhar com uma série histórica ampla com pacientes que fizeram o procedimento transplante no hospital, mas que são residentes em diversas partes do país, não foi possível coletar dados de todos os municípios, sendo necessário o uso de critérios de exclusão.
- Como o sistema de informação para o registro de vacinação unificado está em vias de implantação no país, e cada paciente tem o direito de procurar o serviço de saúde que lhe for mais conveniente, esta instituição irá registrar as informações deste cuidado prestado em seus arquivos internos. Para este estudo, optou-se em buscar estes registros nos locais prováveis para a vacinação, como as salas de vacina do município de residência do paciente, e na sala de vacina do hospital que foi realizado o tratamento e acompanhamento do paciente. Mas sabe-se que os pacientes podem ter procurado outros serviços, não considerados pelos pesquisadores.
- Por questões culturais, a população de maneira geral, não tem por hábito, o arquivamento da caderneta de vacinação pessoal, por vezes, sendo perdido. Para o Ministério da Saúde, quando o usuário não tem registro de vacinação anotado (seja caderneta pessoal ou registro interno da sala de vacina), ele é considerado “não vacinado”. Isso pode gerar vacinações duplicadas ou ausência de registros, e no caso deste estudo, pode gerar vieses.

- A população estudada, em sua maioria, seguiu esquemas de vacinação não convencionais, tendo em vista a opção da equipe médica que os avalia, e a gravidade dos casos. Assim, os cálculos estatísticos ficaram limitados, para realizar comparação entre grupos de pacientes que seguiram o esquema convencional.

## **5. PERSPECTIVAS**

---

## 5 PERSPECTIVAS

### 5.1 Proposta de Esquemas de Vacinação contra Hepatite B para Pacientes Portadores de Cirrose Hepática, segundo Classificação de Child-Turcotte Pugh

Com base nas evidências disponíveis na literatura sobre o tema, e os dados encontrados, este estudo traz como proposta possíveis esquemas de vacinação contra Hepatite B, para pacientes sem documentação comprobatória de vacinação anterior, como demonstrado no Quadro 2.

**Quadro 2.** Proposta de esquemas de vacinação contra Hepatite B para pacientes portadores de cirrose hepática, segundo Classificação de Child-Turcotte Pugh.

Classificação Child-Turcotte Pugh		Esquema Vacinal	Doses	Via de administração	Dosagem de anti-HBs
A	Clínica Estável	Convencional (0, 1, 2, 6 meses)	40 mcg	Intramuscular	Após 15 dias da última dose. Repetir o esquema quando anti-HBs < 10 UI/ml.
	Situações especiais*	SuperAcelerado (0, 7, 21 dias e 3 meses)	40 mcg	Intramuscular	Após 15 dias da última dose. Repetir o esquema quando anti-HBs < 10 UI/ml.
B		SuperAcelerado (0, 7, 21 dias e 3 meses)	40 mcg	Intramuscular	Após 15 dias da última dose. Repetir o esquema quando anti-HBs < 10 UI/ml.
C		SuperAcelerado (0, 7, 21 dias e 3 meses)	40 mcg	Intramuscular	Após 15 dias da última dose. Repetir o esquema quando anti-HBs < 10 UI/ml.

**Notas:**

\* *Situações Especiais descritas na Portaria n°. 2.600, de 21 de outubro de 2009.*

- *A estratégia de vacinação para pacientes cirróticos tem melhores resultados sorológicos se iniciada e concluída no período pré-transplante, quando o paciente está com a imunidade menos comprometida. Por isso, os protocolos de vacinação devem ser iniciados logo após o diagnóstico da cirrose.*

- *Caso a revacinação seja necessária, e por conta do período, deva acontecer no pós-transplante, ela deve ser realizada após três meses do término da descontinuação da clínica, se a competência imune estiver sido restaurada, após criteriosa avaliação médica.*
- *Os indivíduos que não responderem com níveis adequados de anticorpos, devem ser revacinados com mais um esquema.*
- *Após dois esquemas completos, com anti-HBs negativos, estes devem ser considerados não respondedores e susceptíveis.*
- *Os esquemas de vacinação devem ser individualizados, baseados na evolução clínica do paciente.*

Uma vez que os estudos encontrados não corroboram entre si quanto à eficácia dos diferentes esquemas de vacinação, não havendo superioridade dos valores sorológicos de um sobre o outro, a proposta de possíveis esquemas de vacinação deste estudo destaca a realização de esquemas de vacinação não convencionais para o grupo de pacientes hepatopatas.

A escolha se dá tendo em vista a necessidade urgente de proteção desses pacientes, com altas taxas protetoras em curto tempo, frente ao risco de contaminação por Hepatite B no período peri-transplante, principalmente para os pacientes que chegam à lista de espera de transplante sem vacinação prévia. Esta estratégia se apresenta menos insegura do que a falta total de vacinação neste período.

A literatura traz elevados índices sorológicos logo após a conclusão do esquema superacelerado, com duração da proteção permanente inferior em relação ao esquema convencional. Essa queda da titulação deve ser monitorada rotineiramente e se necessário, recomenda-se doses vacinais de reforços. Esses pacientes, frente ao quadro clínico, realizam visitas frequentes aos serviços de saúde, logo, esse acompanhamento é totalmente possível.

Por ter intervalos curtos entre as doses nos esquemas não convencionais, são maiores as chances de conclusão no período pré-transplante, logo após o diagnóstico de cirrose, quando a imunidade está menos comprometida e assim, serão obtidos melhores resultados na soroconversão, ainda que menores em relação à população saudável.

A vacina contra Hepatite B, no Brasil, está disponível na rede pública, para toda a população, independente de critérios. Logo, esforços devem ser feitos a fim de elevar as coberturas vacinais da população saudável, interrompendo a cadeia de transmissão da doença e diminuindo o risco de contágio em grupos considerados de risco, principalmente aqueles que não alcançaram a disponibilidade da vacina contra a Hepatite B no calendário vacinal em rotina.

Vale destacar que o ideal seria a vacinação com esquema convencional em 100% da população, de preferência ainda na primeira infância, já que a vacina está disponível gratuitamente nos serviços de saúde do país. Se todos estivessem vacinados, não seria necessária a proposta aqui sugerida, apenas seriam discutidas exceções.

No entanto, por inúmeras razões, ainda há uma grande parcela que não tem acesso a vacinação, e/ou não tem registro de administração da mesma, logo considerada não vacinada, e assim, estudos como este se fazem essenciais, como forma de provocar reflexão e discussões na comunidade científica.

Assim sendo, evidencia-se a necessidade de estudos multicêntricos randomizados e controlados para fundamentar a hipótese aqui provocada e fortalecer a discussão de novas estratégias de vacinação para grupos de risco, como os hepatopatas.



## **6 CONCLUSÕES**

---

## **6 CONCLUSÕES**

5.1 Conclui-se que os esquemas vacinais convencional e não convencional têm valores de soroconversão baixos na população estudada, não havendo superioridade de um em relação ao outro.

5.2 Baseado em revisão sistemática da literatura em relação ao assunto proposto sugere-se os esquemas de vacinação não convencionais, de acordo com a classificação de Child-Turcotte Pugh.

## **7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J, Fried MW, Boyer TD. Is vaccination against hepatitis b infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:128-32.
2. Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, Stremmel W. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 1998;30:797-9.
3. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis b virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2000;6(4):440-2.
4. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis b vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl B):59B-62B.
5. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decrease immunogenicity of recombinant hepatitis b vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000;31:230-4.
6. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis b vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:314-20.
7. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH.. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2001;8:372-6.
8. Engler SH, Sauer PW, Golling M, Klar EA, Benz C, Stremmel W, et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis b vaccination protocols in liver

- transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(4):363-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338063>. Acessado em 30 set 2017.
9. Arbizu EA, Marugán RB, Grijalba JY, Serrano PL, Grande LG, Del Campo Terrón S. Intramuscular versus intradermal administration of anti-hepatitis B vaccine in non-cirrhotic hepatitis C patients. *Vaccine*. 2003;21:2747-50.
  10. Mattos AA, Gomes EB, Tovo CV, Alexandre CO, Remião JO. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. 2004;41:180-4.
  11. Aziz A, Aziz S, Li DS, Murphy L, Leone N, Kennedy M, et al. Efficacy of repeated high dose hepatitis b vaccine (80 microg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*. 2006;13:217-21.
  12. Elefsiniotis IS, Vezali E, Kamposioras K, Pantazis KD, Tontorova R, Ketikoglou I, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in treatment-naïve and treatment-experienced chronic hepatitis C patients: the effect of pegylated interferon plus ribavirin treatment. *World Gastroenterol*. 2006;12:4420-24.
  13. Daryani NE, Nassiri-Toosi M, Rashidi A, Khodarahmi I. Immunogenicity of recombinant hepatitis B virus vaccine in patients with and without chronic hepatitis C virus infection: a case-control study. *World Gastroenterol*. 2007;13:294-98.
  14. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, Osaki KT, Lopes MH, Freire MP, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Bras J Infect Dis*. 2008;12:306-9.

15. Pascasio JM, Aoufi S, Gash A, Sousa JM, Perea R, Sayago M, et al. Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 micro against hepatitis b virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2943-5.
16. de Artaza Varasa T, Sánchez Ruano JJ, García Vela A, Gómez Rodríguez R, Romero Gutiérrez M, de la Cruz Pérez G, et al. Eficacia y seguridad de la vacunación para la hepatitis A y la hepatitis B en pacientes con hepatopatía crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:483-8.
17. Gutierrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A, Ramos Cuadra A, Ferrer Ríos MT, Sousa Martin JM, et al. Response to vaccination against hepatitis b virus with a schedule of four 40ug doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: fator associated with a response. *Transplant Proc.* 2012;44:1499-501.
18. Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS, Nihal L, Sridhar K, Tumkur Rajashekar S.. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver. *Adv Virol.* 2013;2013:196704.
19. Al-zahaby A, Zaky S, Hussien M, El-Tiby D, Alnoomani NM, Awadallah H, et al. Efficacy of hepatitis b virus vaccination and antibody response to reactivation dose among adult non-responders to primary hepatitis b vaccination in chronic hepatitis c Egyptian patients. *J Gastroenteol Hepatol Res.* 2017;6:2446-50.
20. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:1-26.
21. Saltoğlu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against hepatitis b: three-week hepatitis b

- vaccination schedules provide immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003; 2:10.
22. Be Hernández-Bernal F, Aguilar-Betancourt A, Aljovin V, Arias G, Valenzuela C, de Alejo KP, et al. Comparison of four recombinant hepatitis B vaccines applied on an accelerated schedule in healthy adults. *Hum Vaccin*. 2011;7:1026-36.
  23. Aggarwak R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ*. 2004;329:1080-86.
  24. Van Thiel DH, el-Ashmawy L, Love K, Gavalier JS, Starzl TE. Response to hepatitis b vaccination by liver transplant candidates. *Dig Dis Sci* 1992;37:1245-9.
  25. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1999;59:463-68.
  26. Khokhar N, Niazi TK, Qureshi MO. Effect of hepatitis b vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24:392-5.
  27. Min Minakari M, Tahmasebi A, Motlagh MH, Ataei B, Yaran M, Kalantari H, et al. Efficacy of double dose recombinant hepatitis b vaccination in chronic hepatitis C patients, compared to standard dose vaccination. *Int J Prev Med*. 2014;5:145-51.
  28. Ropero Álvarez AM, Pérez-Vilar S, Pacis-Tirso C, Contreras M, El Omeiri N, Ruiz-Matus C, et al. Progress in vaccination towards hepatitis B control and elimination in the Region of the Americas. *BMC Public Health* 2017;17:325.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informas as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
30. Governo do Estado de São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS-39, de 22/3/2005. Institui a vacinação contra Hepatite B, nas primeiras doze horas de vida, em todos os nascidos vivos, no Estado de São Paulo. Diário Oficial, Estado de São Paulo, 2005:15(61), de 1º de abril de 2005.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2014.
32. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis b virus infection. Int J Med Sci. 2005;2:50-57.
33. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(2):1-64.
34. Moss W, Iedeman H. Immunization of the immunocompromised host. Clinical focus on primary immune deficiencies. 1998; <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Immunization-Of-The-Immunocompromised-Host.pdf>.
35. Hospital de Base. Serviços. Transplante. 2011; <http://www.hospitaldebase.com.br/servicos/transplante>.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.



37. Boin IFSF, Leonard MI, Udo EK, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicao do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol.* 2008;45:275-83.
38. Oliveira CSMT. Evoluo de doentes infetados com hepatite C após transplante hepático [dissertao]. Coimbra (PO): Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2015.
39. Mota L, Bastos FS, Brito MAC. A pessoa submetida a transplante de fígado: caracterizao do estilo de gestão do regime terapêutico. *Rev Enferm Ref.* 2017;4:19-30.
40. S GPD, Vicentine FPP, Salzedas-Netto AA, Matos CAL, Romero LR, Tejada DFP, et al. O transplante hepático por hepatocarcinoma na era MELD em São Paulo: análise de 414 casos transplantados pelo critério de Milão/Brasil. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2016;29:240-5.
41. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:359-61
42. Romanelli RMC, Faria LC, Monteiro RJGC , Nunes RVP, Duclou CN , Lima AS, et al. Evoluo de pacientes submetidos a transplante hepático por hepatites virais. *Rev Med Minas Gerais.* 2015;25:338-43.
43. Kikuchi LOO. Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015.

44. Melo PS. Análise do consumo de álcool em pacientes submetidos a transplante de fígado [dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2015.
45. Singal A, Chaha KS, Rasheed K, Anand BS. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5953-63.
46. Child III CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child III CG, editor. *The Liver and Portal Hypertension.* Philadelphia: Saunders; 1964. p.50-64.
47. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietrini MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
48. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. *Hepatology.* 2001;33:473-75.
49. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11-e12.
50. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, Popova OE, Dubrovina PG, Isaeva OV, et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One.* 2016;11:1-12.
51. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S76-86.

52. Afzal MF, Sultan MA, Saleemi AI. Immune response and anamnestic immune response in children after a 3-dose primary hepatitis b vaccination. *J Ayb Med Coll Abbottabad*. 2016;28:715-7.
53. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:176-81.
54. Goel A, Aggarwal A, Aggarwal R. Hepatitis B vaccine: using skin when muscle does not work. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:524-6.
55. Herck KV, Leuridan E, Damme PV. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. *Sex Transm Infect*. 2007; 83:426-32.
56. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:311-17.
57. Arrelias CC, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCL, Silva AS, Lima NKC. Cobertura vacinal contra hepatite B em pacientes com diabetes mellitus. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50:255-62.



## Apêndice 1. Manuscrito

### **Análise da eficácia da vacinação contra Hepatite B em pacientes submetidos a transplante de fígado**

#### **Resumo**

**Introdução:** Tendo em vista a extensa variabilidade genética, e diferentes capacidades de resposta a antígenos, sabe-se que nenhuma vacina garante proteção plena, e, variações da capacidade de resposta imune são esperadas. Os pacientes com doenças do fígado se distinguem da população em geral por deficiência de resposta a estímulos antigênicos, desfavorecendo a proteção vacinal, por isso, esquemas de vacinação diferenciados podem ser necessários. **Objetivo:** Analisar a eficácia do esquema vacinal superacelerado de Hepatite B nos pacientes que foram submetidos a transplante de fígado. **Material e Método:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, quantitativo e retrospectivo, a partir de dados secundários dos prontuários, dos pacientes que fizeram transplante de fígado no Hospital de Base, em São José do Rio Preto/SP/Brasil, no período de 1998 a 2016, assim como dados secundários do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) e sistemas próprios de registro de doses aplicadas de vacina dos municípios de residência dos pacientes e da sala de administração de vacinas do Hospital de Base/São José do Rio Preto/SP/Brasil. A população do estudo foi composta de 177 pacientes e utilizou-se como critérios de inclusão: pacientes submetidos a transplante de fígado, com esquema de vacinação contra Hepatite B completo e exame de anti-Hbs; critérios de exclusão: pacientes com exame positivo para VHB; no caso de retransplantes, os pacientes foram considerados apenas uma vez, pacientes sem informação quanto ao registro de vacinação e pacientes sem registro de exame de anti-HBs. **Resultados:** Do total, 72,89% do sexo masculino; 68,37% na faixa etária de 19 a 59 anos (mediana 52 anos); 39,55% com diagnóstico de cirrose com causas associadas; 23,16% hepatocarcinoma (CHC); 53,11% classificado com Child C; 58,76% portadores do vírus da Hepatite C (VHC); 97,18% seguiram o esquema de vacinação não convencional; soroconversão de 40% dos pacientes que completaram o esquema convencional e 36,63% naqueles com esquema não convencional. O fato de o paciente ser portador de VHC foi estatisticamente significativo em relação a não proteção da vacina contra VHB, apresentando cinco vezes mais chances de não soroconverter ao final do esquema de vacinação. **Conclusão:** Os dados encontrados mostraram que a efetividade do esquema vacinal superacelerado não é significativamente maior do que a encontrada no esquema convencional, tendo em vista a baixa soroconversão dos pacientes imunodeprimidos em relação à vacina contra o VHB. Entretanto, a necessidade de proteção imediata, com altas taxas protetoras em curto tempo, pode justificar a utilização dos esquemas vacinais não convencionais, para os pacientes que chegam à lista de espera de transplante sem vacinação prévia. Esta estratégia se apresenta menos insegura do que a falta total de vacinação neste período. **Palavras-chaves:** 1. Vacinas contra Hepatite B 2. Transplante de Fígado; 3. Esquemas de Imunização.

## 1. Introdução

Apesar da disponibilidade de vacinas eficazes (com 90-95% de taxas de soroconversão) e tratamentos antivirais, a infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) continua a ser causa significativa de morbimortalidade, com elevada distribuição mundial.<sup>(1-10)</sup>

A prevenção da infecção pelo VHB através da vacinação tem sido a medida mais efetiva para reduzir complicações, diminuindo o reservatório de pessoas com o vírus que torna o quadro crônico, e eliminando a transmissão.<sup>(1,2,5,10-12)</sup> É considerada a primeira vacina contra o câncer, assim como a primeira vacina contra uma infecção sexualmente transmissível (ISTs).<sup>(10)</sup>

A vacinação contra hepatite B é impactante na diminuição de hepatocarcinoma (CHC), mortalidade por hepatite fulminante, insuficiência hepática e mortalidade por doença crônica do fígado.<sup>(10)</sup> Entretanto, em grupos com imunossupressão, como pacientes transplantados, podem não haver soroconversão após esquema de vacinação completo, sendo indicados esquemas de vacinação diferenciados.<sup>(4,10)</sup>

O Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda o esquema de vacinação contra Hepatite B convencional, para pacientes transplantados de fígado com intervalo entre as doses de 0, 1, 2 e 6 meses<sup>(13)</sup>. Mas já existe a proposta de esquema de vacinação superacelerado, especificamente para este grupo, com intervalo de 0, 7 e 21/28 dias e reforço em 12 meses.

Para atingir elevadas coberturas vacinais é importante que haja integração entre os programas de imunização e os serviços hospitalares, a fim de facilitar o manejo das vacinas, administração e registro, inclusive nos pacientes que aguardam o transplante, que devem ser sistematicamente monitorados com relação à vacinação.<sup>(1,13)</sup>

Sendo assim, este estudo tem como objetivo analisar a eficácia do esquema vacinal superacelerado de Hepatite B nos pacientes que foram submetidos a transplante de fígado.

## Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, quantitativo e retrospectivo, a partir de dados secundários dos prontuários de 177 pacientes que fizeram transplante de fígado no Hospital de Base, em São José do Rio Preto/SP/Brasil, no período de 1998 a

2016, assim como dados secundários do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) e sistemas próprios de registro de doses aplicadas de vacina dos municípios de residência dos pacientes e da sala de administração de vacinas do Hospital de Base.

O Hospital de Base é um hospital escola, ligado à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP/Brasil (FAMERP), sendo considerado um dos mais importantes complexos hospitalares do Estado de São Paulo/Brasil, especialmente na alta complexidade <sup>(14)</sup>.

Dos 529 pacientes que realizaram transplante de fígado na série histórica estudada, 352 foram excluídos: 134 pacientes com exame positivo para VHB; no caso de retransplantes, os pacientes foram considerados apenas uma vez; 55 pacientes sem informação quanto ao registro de vacinação; 23 com esquema vacinal incompleto da vacina contra Hepatite B; 140 sem registro de exame de anti-HBs.

As variáveis analisadas foram: gênero (feminino, masculino), faixa etária (0-18, 19-59, >=60 anos), óbito após o transplante (sim, não), diagnóstico clínico (cirrose alcoólica, cirrose pelo vírus da Hepatite C (VHC), cirrose por causa associadas, outros), classificação de Child-Turcotte Pugh (A, B, C), portador do vírus do VHC (sim, não), esquema vacinal de hepatite B (convencional, superacelerado), soroconversão após vacinação (reagente, não reagente), dose dobrada de vacina (sim, não) e conclusão do esquema vacinal (pré-transplante, pós-transplante).

Para a execução das análises estatísticas foi utilizado o software IBM SPSS 20. Foram utilizadas frequências simples, assim como o teste qui-quadrado, considerando um nível de confiança de 95%. Posteriormente foi realizada análise múltipla mediante modelo de regressão logística.

Conforme Resolução 196/96, o projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP (Parecer nº 2.116.447).

## **2. Resultados**

A Tabela 1 traz a caracterização da população estudada.

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017.

Variáveis		Nº	%
<b>Gênero</b>			
	Feminino	48	27,11
	Masculino	129	<b>72,89</b>
<b>Faixa etária</b>			
	0 a 18 anos	05	2,82
	19 a 59 anos	151	<b>68,37</b>
	60 anos ou mais	21	28,81
<b>Óbito</b>			
	Sim	71	40,11
	Não	106	<b>59,89</b>
<b>Diagnóstico</b>			
	Cirrose alcoólica	42	23,73
	Cirrose por VHC	17	9,60
	Cirrose por causas associadas	70	<b>39,55</b>
	Outros	48	27,12
<b>Child-Turcotte Pugh</b>			
	A	33	18,64
	B	50	28,25
	C	94	<b>53,11</b>
<b>VHC</b>			
	Sim	73	41,24
	Não	104	<b>58,76</b>
<b>Esquema Vacinal Realizado</b>			
	Convencional	05	2,82
	Superacelerado	172	<b>97,18</b>

A Tabela 2 analisa as variáveis relacionadas à imunogenicidade da vacina contra Hepatite B nos pacientes submetidos a transplante de fígado.

**Tabela 2.** Variáveis relacionadas à imunogenicidade da vacina contra Hepatite B nos pacientes submetidos a transplante de fígado que compõe a amostra estudada, São José do Rio Preto, 2017.

Variáveis	Reagente		Não reagente		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
<b>Esquema Vacinal</b>					
Convencional	2	40,00	3	60,00	0,875
Superacelerado	63	36,63	109	63,37	
<b>Dose de Vacina Dobrada</b>					
Sim	16	38,10	26	61,90	0,556
Não / Sem registro	49	36,30	86	63,70	
<b>VHC</b>					
Sim	23	31,51	50	68,49	0,547
Não	42	40,38	62	59,62	



<b>CHC</b>					
Sim	11	26,82	30	73,18	0,133
Não	54	39,70	82	60,30	
<b>Conclusão da vacina</b>					
Pré-transplante	45	33,83	88	66,17	0,964
Pós-transplante	20	45,45	24	54,55	
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>36,72</b>	<b>112</b>	<b>63,28</b>	

Foi realizada análise de regressão logística múltipla, com as seguintes variáveis:

- Variável dependente: Soroconversão (Y): 0 (Não Reagente), 1 (Reagente).
- Variáveis independentes:
  - Conclusão da Vacinação (X1): 0 (Pré-Transplante), 1 (Pós-Transplante).
  - VHC (X2): 0 (Não), 1 (Sim)

Após os cálculos para ajuste do modelo logístico, considerando nível de confiança de 95%, a variável preditora VHC apresentou significância estatística, com  $p = 0,014$  (erro padrão: 0,648;  $\hat{\beta}$ : 1,599 -  $Y_i = 1.599X_3$ ), logo a razão de chances foi de 4,946 [1,388;17,629].

### 3. Discussão

Caracterizando os pacientes estudados, observa-se que gênero masculino é prevalente entre a população deste estudo, na faixa etária entre 19 a 59 anos, corroborando com a literatura.<sup>(15, 16)</sup>

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), a indicação mais frequente para o transplante de fígado é a cirrose, especialmente pelo uso crônico do álcool e hepatites virais.<sup>(17)</sup>

O etilismo, abuso de substância comum no contexto atual, exerce efeito sinérgico em indivíduos infectados cronicamente pelo VHB, se tornando fator de risco para quadros de cirrose alcoólica e neoplasias.<sup>(18)</sup> Assim sendo, há a necessidade de desenvolvimento de gestão estruturada do etilismo antes e depois do transplante para minimizar o risco de reincidência deste quadro clínico.<sup>(19,20)</sup> Entre as hepatites virais, o VHC é o principal indicador para transplantes.<sup>(21)</sup> Estudos ilustram essa afirmativa, como de Oliveira et al. (2015) com 46,8% de transplantes por VHC e Romanelli et al. (2015) com 41% por hepatite virais sendo 85,9% por VHC.<sup>(15,17,21)</sup>

Quanto mais grave o receptor, maiores chances de morbidade e mortalidade que deverão ser previstas.<sup>(15)</sup> Neste estudo, a maior incidência foi de pacientes classificados com Child C, dando a entender uma gravidade maior com relação ao quadro clínico, o que pode justificar a baixa sobrevida após o transplante. Child e Turcotte, em 1964, implementaram o método de avaliação prognóstico em paciente cirróticos, revisado por Pugh em 1972, através da categorização de cinco parâmetros: albumina sérica, bilirrubina sérica, ascite, encefalopatia e tempo de protrombina, classificando em três níveis: A, B e C. Desde então, é a classificação Child-Turcotte Pugh é a mais utilizada na rotina clínica como forma de avaliação do prognóstico, assim como a necessidade de transplante de fígado<sup>(22-24)</sup>.

A infecção crônica por VHB, considerado um vírus carcinogênico, é uma das principais causas de Hepatocarcinoma (CHC) no mundo, pois os portadores têm de 5-15% maior risco em relação à população em geral. Contudo, o CHC relacionado ao VHB pode ser prevenido pela vacinação.<sup>(17,18,21)</sup>

Introduzida nos programas de imunização em 1997, por muitos anos, a vacina foi realizada apenas em coortes de alto risco para contrair a doença, não apresentando impacto significativo na prevalência geral da infecção. Os impactos se deram após a vacinação em massa, como na Rússia, que houve uma redução de mais de 33 vezes o número de casos da doença, de 43,8 por 100 mil em 1999 para 1,3 por 100.000 em 2014.<sup>(1, 2,11,24)</sup>

No Brasil, desde 2016, o Ministério da Saúde ampliou a vacinação contra o VHB para toda a população, com meta de vacinar 95%, utilizando um esquema convencional, com intervalo de 0, 1 e 6 meses entre as doses, por via intramuscular e dose de 1 ml (20mcg) para adultos. Entretanto, a vacinação para grupos de risco, como submetidos a transplante de fígado advém de tempos anteriores, utilizando esquema especial de 4 doses (0, 1, 2 e 6 meses entre as doses), com dose dobrada (2ml - 40mcg).<sup>(13)</sup>

A vacinação contra o VHB é altamente eficaz em indivíduos saudáveis (90-95%), porém pouco eficaz em pacientes imunodeprimidos, inclusive não transplantados, mas com doenças hepáticas avançadas, entre elas a hepatite C crônica (20 a 30%); taxas próximas do que as encontradas neste estudo, com cinco vezes mais chances de não soroconverter.<sup>(9,13,25)</sup>

Métodos têm sido utilizados a fim de contornar a não soroconversão para vacinação contra a hepatite B, como: dobrar a quantidade de vacina por dose, aumentar o número de doses, repetir esquemas vacinais, substituir adjuvantes na composição da vacina, utilizar outras vias de administração como a intradérmica (ID) e diminuir os intervalos entre as doses com esquemas alternativos.<sup>(8)</sup>

No que se trata dos intervalos entre as doses, a literatura traz a possibilidade de realização de esquemas de vacinação superacelerados, que podem oferecer níveis de anti-Hbs elevados rapidamente após a conclusão (duas semanas), o que poderia torná-lo sugerido para grupos de alto risco, como pacientes em espera de transplante. Entretanto estes esquemas vacinais alternativos são de soroconversão de curto prazo, em relação ao esquema de vacinação convencional, que promove níveis de anticorpos altos e permanentes.<sup>(9,26,27)</sup>

Em contrapartida, há estudos que mostram nenhuma diferença significativa entre grupos vacinados com esquema acelerado e grupos com esquema convencional, e outros afirmam que por conta da baixa capacidade de resposta imunológica, alguns grupos não conseguem atingir níveis protetores de anticorpos suficientes com os esquemas acelerados.<sup>(26,27)</sup>

Arslan et al (2001), mostrou que os candidatos a transplante que seguiram o esquema de vacinação acelerado, com dose dobrada de vacina, tiveram uma resposta imunológica em torno de 36% após 8 semanas, porém as taxas diminuíram após 4 semanas do transplante. Ele conclui que o uso de esquemas acelerados não teriam grandes impactos relacionados à soroconversão em pacientes deste grupo de risco, havendo a necessidade de investigação de novas vacinas e/ou estratégias.<sup>(9)</sup>

Dominguez et al (2000) também encontrou, baixas taxas de soroconversão em pacientes cirróticos, tanto com o esquema convencional, quanto com o esquema acelerado. Em contrapartida, ainda que essa população tenha uma imunidade prejudicada em relação à população em geral, em seu estudo, ele defende a utilização de esquemas de vacinação alternativos, inclusive com doses aumentadas, frente à prevenção da doença no pós-transplante por um novo VHB. Sendo assim, este esquema deve ser estritamente reservado para pessoas que tem como objetivo uma proteção desejável em curto prazo e ainda assim, é necessária a realização de uma quarta dose para potencializar o efeito após 12 meses<sup>(27)</sup>.

Dentre os fatores que o estudo de Arslan et al (2001) mostra como associados a uma maior probabilidade de soroconversão está à completude do esquema vacinal antes do transplante.<sup>(9)</sup> Neste estudo, encontrou-se dados condizentes com a literatura, ou seja, os pacientes que concluíram o esquema de vacinação antes do transplante tiveram soroconversão reagente em números maiores em relação aos que concluíram após o transplante.

Os candidatos a transplantes correm maior risco de contrair infecções nos períodos imediatamente antes, durante e após os procedimentos e que são potencialmente evitáveis por vacinas. Ainda que, neste estudo não tenha ocorrido significância estatística entre os diferentes esquemas vacinais de Hepatite B, a necessidade de proteção imediata, com altas taxas protetoras em curto tempo, pode justificar a utilização dos esquemas vacinais não convencionais, para os pacientes que chegam à lista de espera de transplante sem vacinação prévia. Esta estratégia se apresenta menos insegura do que a falta total de vacinação neste período.

Assim sendo, todos os esforços devem ser feitos, seja pela equipe de saúde, seja pelos membros da família, com o intuito de garantir que os candidatos completem os esquemas vacinais antes do transplante, precocemente, no início do curso da doença, principalmente aqueles que não alcançaram a disponibilidade da vacina contra a Hepatite B no calendário vacinal em rotina<sup>(10,13,26,28)</sup> Recomenda-se que o estado atual de vacinação seja verificado, documentado na primeira visita e revisitado no momento em que o paciente é listado para o transplante, e que os esquemas de vacinação sejam incorporados aos protocolos institucionais<sup>(28)</sup>.

#### **4. Conclusão**

Os dados encontrados mostraram que a efetividade do esquema superacelerado não é significativamente maior do que a encontrada no esquema convencional, tendo em vista a baixa soroconversão dos pacientes imunodeprimidos em relação à vacina contra o VHB.

Entretanto, a necessidade de proteção imediata, com altas taxas protetoras em curto tempo, pode justificar a utilização dos esquemas vacinais não convencionais, para os pacientes que chegam à lista de espera de transplante sem vacinação prévia. Esta estratégia se apresenta menos insegura do que a falta total de vacinação neste período.

Assim sendo, evidencia-se a necessidade de estudos multicêntricos randomizados e controlados para fundamentar a hipótese aqui provocada e fortalecer a discussão de novas estratégias de vacinação para grupos de risco, como os pacientes submetidos a transplante de fígado.

### Referências Bibliográficas

1. Ropero Álvarez AM, Pérez-Vilar S, Pacis-Tirso C, Contreras M, El Omeiri N, Ruiz-Matus C, et al. Progress in vaccination towards hepatitis B control and elimination in the Region of the Americas. *BMC Public Health* 2017;17:325.
2. Afzal MF, Sultan MA, Saleemi AI. Immune response and anamnestic immune response in children after a 3-dose primary hepatitis b vaccination. *J Ayb Med Coll Abbottabad*. 2016;28:715-7.
3. Cui F. et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination Policy, China. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23(5):765-72.
4. Shah DP et al. Long-term effectiveness of accelerated hepatitis B vaccination schedule in drug users. *American Journal of Public Health* 2015;105(6):36-43.
5. Dumaidi K, Al-JAwabreh A. Persistence of anti-HBs among Palestinian medical students after 18-ss years of vaccination: a cross-sectional study. *Hepat Mon* 2015;15(11):293-325.
6. Duodu GK et al. Prevalence of hepatitis B virus co-infection among HIV-seropositive persons attending antiretroviral clinics in the Eastern Region Of Ghana. *The Pan African Medical Journal* 2016;25(supp 1):7.
7. Fabrizi F et al. Recombinant hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04 in dialysis patients: a prospective cohort study. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:584-92.
8. Goel A, Aggarwal A, Aggarwal R. Hepatitis B vaccine: using skin when muscle does not work. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:524-6.
9. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis b vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2001;7:314-20.
10. Be Hernández-Bernal F, Aguilar-Betancourt A, Aljovin V, Arias G, Valenzuela C, de Alejo KP, et al. Comparison of four recombinant hepatitis B vaccines applied on an accelerated schedule in healthy adults. *Hum Vaccin*. 2011;7:1026-36.
11. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, Popova OE, Dubrovina PG, Isaeva OV, et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-

associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. PLoS One. 2016;11:1-12.

12. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S76-86.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2014.

14. Hospital de Base. Serviços. Transplante. 2011; <http://www.hospitaldebase.com.br/servicos/transplante>.

15. Boin IFSF, Leonard MI, Udo EK, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. Arq Gastroenterol. 2008;45:275-83.

16. Sá GPD, Vicentine FPP, Salzedas-Netto AA, Matos CAL, Romero LR, Tejada DFP, et al. O transplante hepático por hepatocarcinoma na era MELD em São Paulo: análise de 414 casos transplantados pelo critério de Milão/Brasil. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016;29:240-5.

17. Romanelli RMC, Faria LC, Monteiro RJGC, Nunes RVP, Duclou CN, Lima AS, et al. Evolução de pacientes submetidos a transplante hepático por hepatites virais. Rev Med Minas Gerais. 2015;25:338-43.

18. Kikuchi LOO. Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015.

19. Melo PS. Análise do consumo de álcool em pacientes submetidos a transplante de fígado [dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2015.

20. Singal A, Chaha KS, Rasheed K, Anand BS. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies. World J Gastroenterol. 2013;19:5953-63.

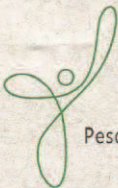
21. Oliveira CSMT. Evolução de doentes infetados com hepatite C após transplante hepático [dissertação]. Coimbra (PO): Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2015.

22. Child III CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child III CG, editor. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964. p.50-64.

23. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietrini MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646-9.

24. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. *Hepatology*. 2001;33:473-75.
25. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:176-81.
26. Herck KV, Leuridan E, Damme PV. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. *Sex Transm Infect*. 2007; 83:426-32.
27. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis b virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2000;6(4):440-2.
28. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:311-17.

## Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Comitê de Ética em  
Pesquisa em Seres Humanos  
**CEP/FAMERP**

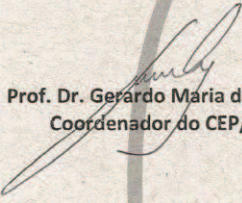
**Parecer nº 2.116.447**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O projeto de pesquisa **CAAE 68006317.0.0000.5415** sob a responsabilidade de **Isabela Cristina Rodrigues** com o título “Imunogenicidade dos Esquemas Vacinais contra Hepatite B em Pacientes Aguardando Transplante Hepático” está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse CEP.**

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 13 de junho de 2017.

  
**Prof. Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho**  
Coordenador do CEP/FAMERP

17 3201 5813  
cep@famerp.br  
Av. Brigadeiro Faria Lima 5416 | Vila São Pedro  
15090-000 | São José do Rio Preto SP  
www.famerp.br/cep