

ELIANE DE OLIVEIRA MORAIS

**VACINAÇÃO DE HEPATITE B INTRADÉRMICA EM
PACIENTES COM FALÊNCIA RENAL CRÔNICA:
Imunogenicidade e Seguimento**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor
em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica*

Orientador: Prof.Dr. Luiz Jacintho da Silva

Co-Orientadora: Profª Drª Mariângela Ribeiro Resende

CAMPINAS

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M792v Moraes, Eliane de Oliveira
Vacinação de Hepatite B intradérmica em pacientes com falência renal crônica: imunogenicidade e seguimento / Eliane de Oliveira Moraes. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : Luiz Jacintho da Silva, Mariângela Ribeiro Resende
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência Renal Crônica. 2. Vacinas. 3. Hepatite B. I. Silva, Luiz Jacintho da. II. Resende, Mariângela Ribeiro. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Intradernal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure: immunogenicity and follow-up

Keywords: • Renal Insufficiency, Chronic
• Vaccine
• B Hepatitis

Titulação: Doutor em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora: Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva
Profa. Dra. Lily Yin Wecky
Profa. Dra. Helena Keiko Sato
Profa. Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi
Prof. Dr. Ricardo Mendes Pereira

Data da defesa: 21 - 06 - 2007

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador(a): *Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva*

Membros:

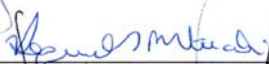
1. Prof(a). Dr(a) Lily Win Weekx



2. Prof(a). Dr(a). Helena Keiko Sato



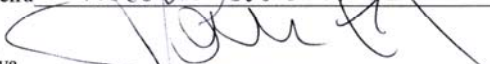
3. Prof(a). Dr(a). Raquel Silveira Bello Stucchi



4. Prof(a). Dr(a). Ricardo Mendes Pereira



5. Prof(a). Dr(a). Luiz Jacintho da Silva



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21/06/2007

ELIANE DE OLIVEIRA MORAIS

**VACINAÇÃO DE HEPATITE B INTRADÉRMICA EM
PACIENTES COM FALÊNCIA RENAL CRÔNICA:
imunogenicidade e seguimento**

CAMPINAS

2007

*Aos meus filhos,
José Eduardo e Ana Luiza,
com todo meu amor,
por tudo que vivemos juntos.*

*Aos meus pais,
por terem me ensinado o sentido da vida,
com o grande amor que sempre me dedicaram.*

Aos pacientes renais crônicos, que contribuíram para que este estudo pudesse ser feito.

Ao Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva, pela orientação e disponibilidade no meio a tantos afazeres da sua vida. Pelo incentivo e confiança na publicação do artigo em revista.

À Profa. Dra. Mariângela Ribeiro Resende pela co-orientação, correções, ajuda e sugestões competentes com as quais pude contar todo o tempo, e pelo carinho com que sempre me tratou.

Ao Dr. Alexandre Macedo, que mesmo distante, colaborou muito com sugestões, críticas e correções.

À Profa. Dra. Raquel Stucchi, pelas correções e pela amizade de muitos anos.

À enfermeira Verônica Sinkoc, pela grande ajuda ao longo de todo o trabalho e pelo incentivo diário.

Aos amigos do Núcleo de Vigilância Epidemiológica HC-Unicamp: Dr. Rodrigo Angerami, Dra Márcia Garcia, enfermeira Gisleine e Sônia, Olívia e Gema, incentivadores de todas as horas.

Ao Dr. Plínio Trabasso, pela ajuda com o Box Plot.

À Dr^a Maria Helena Pavan, pelas aulas que "teve" que ouvir, pela amizade e carinho de longa data.

Às técnicas do CRIE/HC-UNICAMP: Aliamar, Sueli e Edna, pelas aplicações das vacinas nos pacientes, pela ajuda diária, mas principalmente pelo carinho e paciência em tudo que fizeram.

À uma pessoa especial, nossa secretária Eliene, pela presteza, enorme ajuda como digitadora, amiga e incansável colaboradora em todos os momentos.

À Ellis, que tão cedo se foi.

À Profa. Dra. Priscila Papaiordanou, pela amizade de muitos anos e pelas lições de amor à vida, enquanto estive entre nós.

Aos amigos verdadeiros, pelo incentivo e carinho nas horas boas e más da minha vida.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xiv</i>
ABSTRACT.....	<i>xvi</i>
1- INTRODUÇÃO.....	18
1.1- Epidemiologia da hepatite B.....	19
1.2- Prevenção da hepatite B em renais crônicos.....	22
1.3- Vacinação para hepatite B por via intramuscular.....	23
1.4- Seguimento dos respondedores renais crônicos.....	25
2- OBJETIVOS.....	26
2.1- Objetivo geral.....	27
2.2- Objetivos específicos.....	27
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
3.1- Período de estudo.....	29
3.2- Desenho do estudo.....	29
3.3- Caracterização do local do estudo.....	29
3.4- População de estudo e seleção da casuística.....	29
3.4.1- Critérios de inclusão.....	29
3.4.2- Critérios de exclusão.....	30
3.5- Eventos adversos.....	31
3.6- Aspectos éticos da pesquisa.....	31
3.7- Análise estatística.....	31

4- RESULTADOS.....	32
4.1- Dados demográficos.....	33
4.2- Caracterização da doença de base.....	34
4.3- Soroconversão.....	35
4.4- Resposta ao esquema intradérmico.....	36
4.5- Dados do seguimento.....	37
4.6- Eventos adversos.....	43
5- DISCUSSÃO.....	44
6- CONCLUSÃO	50
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
8- ANEXOS.....	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

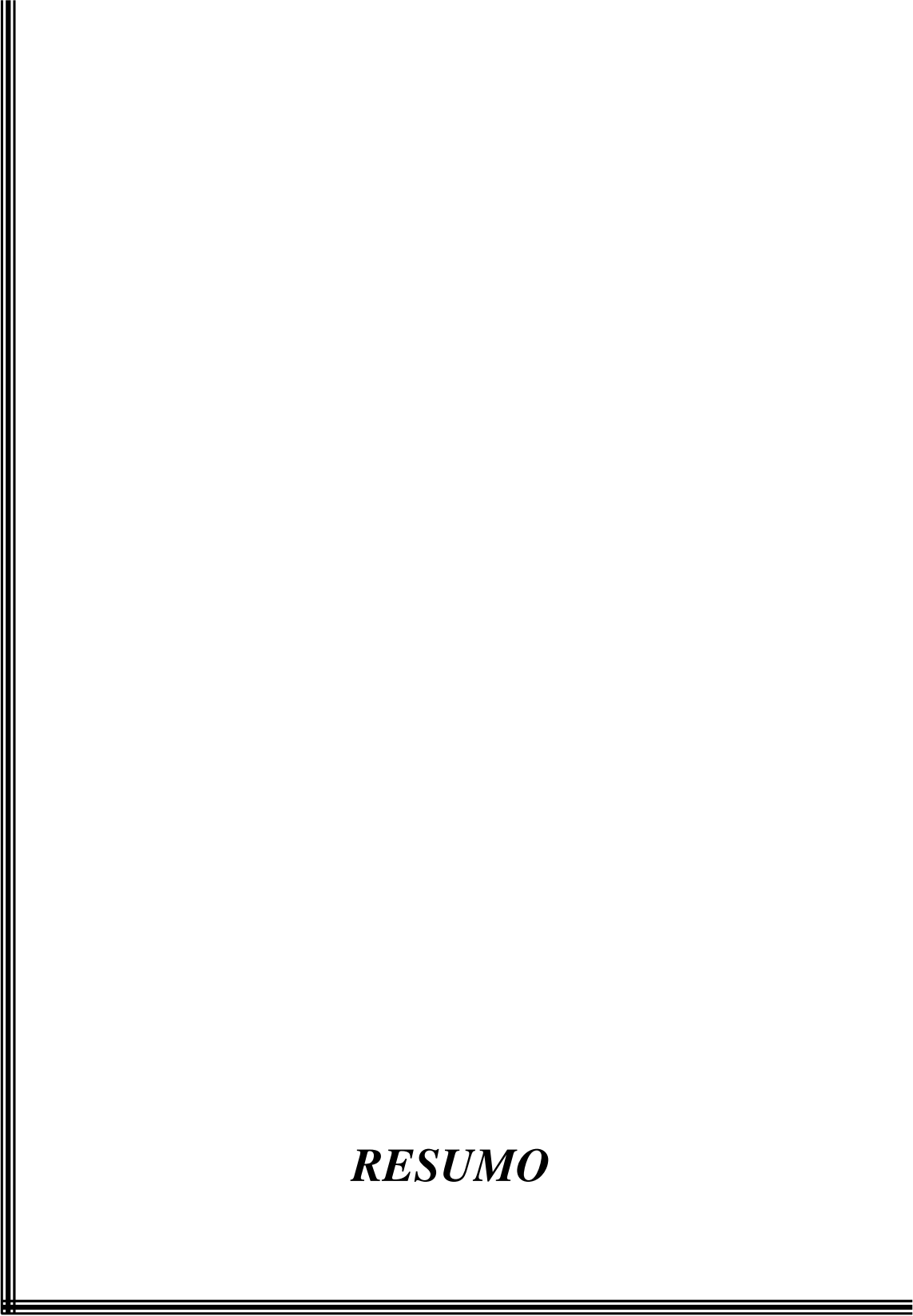
ABCDT	Associação Brasileira de Centros de Diálise e Transplante
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anti-HBc	Anticorpo para antígeno nuclear de hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo para antígeno de superfície de hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo para antígeno de hepatite C
AS04	Sal de Alumínio, 3-O-desacyl-4-monofosforilipídico A
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CRIE	Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais
CRF	Falência renal crônica
DIR XII	Direção Regional de Saúde XII
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EPO	Eritropoetina
EUA	Estados Unidos da América
HB	Hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
ID	Intradérmico

IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas
mUI/ml	Miliunidades internacionais por mililitro
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Distribuição dos pacientes segundo o grupo e características demográficas.....	33
Tabela 1a Distribuição dos pacientes segundo o grupo e características relacionadas à doença de base.....	34
Tabela 2 Causas de doença renal.....	35
Tabela 3 Distribuição dos pacientes segundo a resposta ao esquema ID e variáveis de interesse.....	37
Tabela 4 Distribuição dos pacientes respondedores ao esquema intradérmico, segundo os títulos protetores de anti-HBs ao longo do seguimento.....	38
Tabela 5 Resposta à vacinação intradérmica em pacientes com IRC (hemodialisados) segundo outros autores.....	46

	<i>Pág.</i>
Figura 1 População de renais crônicos - Soroconversão.....	36
Figura 2 Grupo I - Títulos de anti-HBs ao longo de um ano de seguimento Barras horizontais em destaque, correspondem às medianas.....	39
Figura 3 Grupo II - Títulos de anti-HBs ao longo de um ano de seguimento Barras horizontais em destaque, correspondem às medianas.....	40

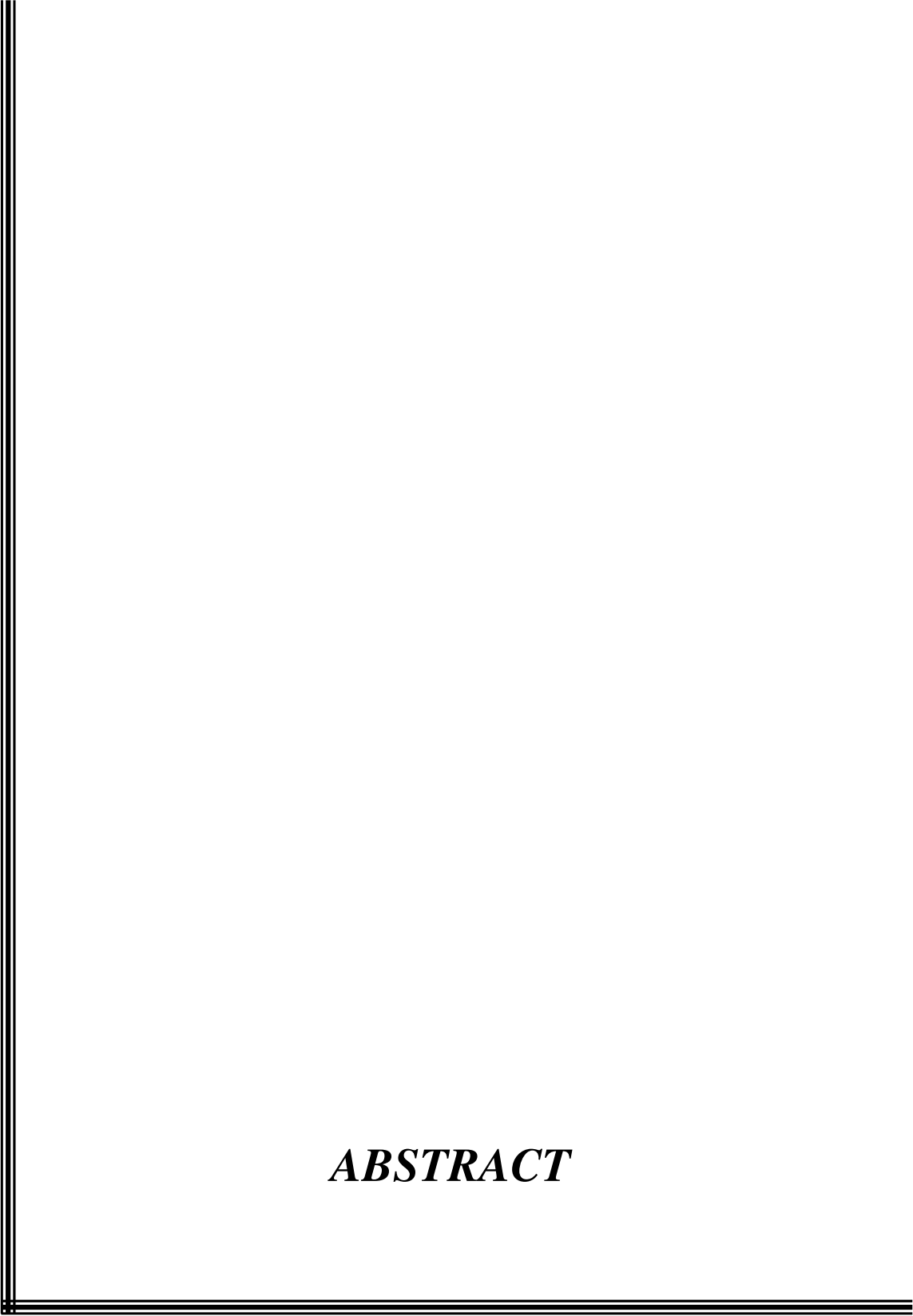
	<i>Pág.</i>
Gráfico 1 Distribuição dos pacientes do Grupo I segundo a resposta ao longo do seguimento.....	41
Gráfico 2 Distribuição dos pacientes do Grupo II segundo a resposta ao longo do seguimento.....	42



RESUMO

Pacientes renais crônicos (RC) em estágio terminal dialisados ou não apresentam menores taxas de soroconversão após vacina de hepatite B. O objetivo do estudo foi avaliar de forma prospectiva a imunogenicidade da vacina de hepatite B por via intradérmica (ID) em pacientes RC (fase dialítica e pré-dialítica) com idade maior ou igual a 18 anos, bem como o seguimento dos títulos de anticorpos por um período de 12 meses. Incluídos pacientes que nunca tinham sido vacinados para hepatite B (anti-Hbs < 10) e pacientes já vacinados anteriormente, porém não respondedores (anti-Hbs < 10). Também foram avaliadas variáveis demográficas e doença de base como fatores de interferência à resposta vacinal. Dos 70 pacientes do estudo: 27 não tinham vacinação prévia (Grupo I) e 43 tinham vacinação IM prévia (Grupo II). Os dois grupos receberam 0,25ml (5µg) ID de vacina de hepatite B (Greencross Vaccine Corporation-Life Sciences, Iksan-si, Korea-lote-2061074 e lote WVX1021), em ambas as faces dos antebraços, semanalmente, por um período de oito semanas, num total de 16 doses. Antes do esquema vacinal proposto, foram realizadas as seguintes sorologias: HbsAg, anti-Hbc e anti-Hbs, anti-HIV e hepatite C. Títulos de anticorpos anti-Hbs foram feitos um mês após o término do esquema vacinal, e repetidos a cada 3 meses por um período de um ano. Títulos de anticorpos maiores ou iguais a 10mUI/ml foram considerados protetores. Os 70 pacientes iniciais completaram o esquema. Um total de 57(81,5%) deles apresentou soroconversão um mês após o esquema vacinal. Títulos protetores ocorreram em 22(81,5%) pacientes do grupo I e em 35(81,4%) do grupo II. A idade, a duração do tratamento de insuficiência renal, diabetes, tabagismo e o índice de massa corporal não foram relacionados à soroconversão. Foram excluídos 11 pacientes dos 57 que apresentaram soroconversão, considerando-se para análise de seguimento somente 46 pacientes. Completaram o acompanhamento sorológico até 1 ano, 29 pacientes. Títulos protetores foram vistos em 27(58,7%) pacientes com mediana de 165mUI/ml, após 12 meses de seguimento. Eventos adversos não foram considerados de relevância.

Conclusões: A vacina intradérmica de hepatite B tem resposta imune adequada em falência renal crônica (CRF) e serve como alternativa para vacinação primária desses pacientes. Também deve ser considerada para esquema de revacinação de não respondedores ao calendário que utiliza a via IM em renais crônicos, além de ser um esquema mais rápido na aquisição de títulos protetores.



ABSTRACT

Background: HBV infection remains a significant public health problem, even with a highly effective vaccine. Patients with end-stage renal failure undergoing dialysis treatment or not present a poor response to HBV vaccination.

Aim: To evaluate the immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure.

Methods: A 12-month prospective study in adult (>18 years old) patients with end-stage renal failure on (or preparing to) dialysis, with or without previous HBV vaccination and antibody titers for anti-Hbs <10 mUI/mL.

All patients received recombinant hepatitis B vaccines available in the Brazilian vaccination program during the study (Green Cross Vaccine Corporation-LG Life Sciences, Iksan-si-Korea-2061074 and WVX1021).

Vaccination was intradermal (ID), 16 injections over eight-week period, two (0,25mL, 5mg) at each visit, one in each forearm.

Patients had antibody titers assessed before vaccination, one month after and each three months for a year. Antibody titers of 10mUI/mL or more were considered protective.

Results: 70 patients completed the protocol, 27 in group I (no previous vaccination) and 43 in group II (with previous vaccination IM).

Protective titers were elicited in 22(81,5%) in group I and 35(81,4%) in group II. Age, time under dialysis, diabetes, smoking and body-mass index (BMI) were not associated with seroconversion.

Of the 70 patients, 24 were excluded. A total of 46 patients were followed for one year and had antibody titers assessed 30 days (46; 100%), 90(39; 84,8%), 180(36; 78,2%), 270(31; 67,4%), 360(27; 58,7%) days afterwards. Persistent protective titers > 12 months occurred in 27(58,7%), with a median antibody titer level of 165mUI/mL. Adverse events occurred in 18(25,7%): local pruritus 17(24,3%), local hiperpigmentation 11(15,7%), hyperemia 5(7,1%), mialgia 2(2,9%), headache 1(1,4%) and nausea 1(1,4%). They are not important.

Conclusion: ID HBV vaccination is one alternative in end-stage renal failure. The more rapid acquisition of protective titers compared with intramuscular schemes is one advantage.

The ID vaccine schedule seems to be an effective option for revaccinating non-responders to IM schedule.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Epidemiologia da hepatite B

Hepatite B (HB) é uma das mais sérias doenças virais que afetam pessoas ao redor do mundo. Existem duas formas de transmissão da doença: horizontal e perinatal. A transmissão horizontal ocorre por contato próximo e é geralmente disseminada via sanguínea ou através de outros fluidos corporais contaminados com sangue ou por atividade sexual. O vírus pode sobreviver intacto em fômites e superfícies, mesmo na ausência de sangue visível, por até 7 dias e assim resultar em transmissão.

Pacientes hemodialisados crônicos são de alto risco para infecção por causa do processo de hemodiálise requerer acesso vascular por longo período e isso envolver contato com sangue. Num centro onde muitos pacientes fazem hemodiálise ao mesmo tempo, existem repetidas oportunidades de transmissão de agentes infecciosos dentre os quais se inclui o vírus da hepatite B (HBV).

O número de pacientes com doença renal em estágio terminal tratados por hemodiálise tem aumentado rapidamente durante os últimos 30 anos.

Nos Estados Unidos em 1999 mais de 3.000 centros de hemodiálise recebiam por volta de 190.000 pacientes e 60.000 pessoas trabalhavam nesses centros.

No Brasil, até janeiro de 2005, tínhamos 619 centros de hemodiálise, sendo 436 conveniados com o Sistema Único de Saúde (SUS). Cerca de 15.660 profissionais trabalham nestes centros.

A prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos oito anos. De 24.000 pacientes em programa dialítico em 1994, passamos a ter 59.000 em 2004 (Romão Jr. et al., 2004), 65.000 em 2005 e 70.872 em janeiro de 2006 de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). A maior concentração de pacientes se encontra na região sudeste (53%). O Estado de São Paulo tem 132 unidades de diálise com 14.625 pacientes. O ingresso de novos pacientes é da ordem de 11.6% ao ano desde 1999 de acordo com a Associação Brasileira de Diálise e Transplante (ABCDT, 2006).

Em 1972, o Centro de Controle de Doenças (CDC-Atlanta) inicia a vigilância para hepatite B em pacientes hemodialisados. Em 1977 foram publicadas pelo mesmo órgão recomendações para controle de infecções em centros de diálise em renais crônicos, incluindo entre elas a vigilância sorológica para pacientes e membros da equipe, isolamento de pacientes com antígeno de superfície da hepatite B positivos (HBsAg +) em sala específica, designação de membros da equipe para cuidar em separado desses pacientes, assim como uso de equipamentos exclusivos, rotina de desinfecção e limpeza de materiais não descartáveis (tesouras, clampeadores, etc.), mudança de luvas para cuidado de cada paciente. Além dessas medidas o screening de doadores de sangue para HBsAg e anticorpo para antígeno core de hepatite B (anti-HBc), iniciado em 1987, bem como a diminuição de transfusões sanguíneas em hemodialisados por causa da eritropoetina (EPO) resultou em uma substancial queda na incidência de HBV entre hemodialisados e equipe de trabalho.

No Brasil as normas de vigilância em pacientes hemodialisados se baseiam em critérios semelhantes aos usados pelo CDC.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 154, de 15 de junho de 2004, versão republicada em 31/05/2006 no Diário Oficial da União, sendo o órgão emissor a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelece o regulamento técnico para funcionamento dos serviços de diálise. Nesse regulamento, se encontram medidas que estabelecem a obrigatoriedade da vacinação de pacientes não portadores de hepatite B, bem como de cuidadores de pacientes renais crônicos em clínicas de hemodiálise.

Os itens a seguir fazem parte do RDC nº 154:

- Pacientes não portadores de hepatite B e com resultado de imunidade negativo para este vírus devem ser, obrigatoriamente, encaminhados ao local indicado pela secretaria de saúde local, para imunização em conformidade com o Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, no prazo máximo de trinta dias, decorridos do início do tratamento.
- Também devem ser solicitados o anti-HBc-IGM, HBsAg e anti-HCV quando houver aumento de transaminases, descartadas outras causas, bem como anti-Hbs semestralmente, e para pacientes susceptíveis (com anti-HBc total ou IGG, AgHbs e anti-HCV inicialmente negativos) a realização de HBsAg e anti-HCV.

- Dialisadores de pacientes sem hepatite, com hepatite B ou C devem ser armazenados em áreas separadas e identificadas.
- Funcionários devem ser imunizados em conformidade com o Programa Nacional de Imunização (PNI) no prazo de 30 dias após admissão.
- Pacientes recém admitidos no programa dialítico e com sorologia desconhecida devem ser submetidos ao tratamento hemodialítico em máquinas específicas para este tipo de atendimento. O período de confirmação da sorologia não deve exceder a um mês.
- Fica vedada a manipulação de pacientes com sorologia positiva para hepatite e com sorologia não reativa para a referida patologia pelos mesmos funcionários, no mesmo turno de trabalho, assegurando-se a estrita observância das normas técnicas e precauções universais.
- Fica vedada, a qualquer funcionário, a atuação simultânea na sala de reprocessamento de dialisadores não contaminados, contaminados por hepatite B ou hepatite C num mesmo turno de trabalho.

A despeito de tudo isso surtos continuaram a ocorrer em centros de hemodiálise em todo o mundo. As investigações desses surtos mostraram falhas no uso das recomendações de controle das infecções, acrescido ao fato da baixa taxa de cobertura vacinal entre os pacientes.

Mais recentemente surtos já têm sido descritos com cepas mutantes do vírus da hepatite B (Igaki et al., 2003).

Hepatite B entre pacientes dialisados é usualmente assintomática, muitas vezes com elevação pouco importante da atividade da aminotransferase no momento da aquisição do HBsAg (Martin e Friedman, 1995). Contudo, pacientes dialisados mostram propensão a se tornarem carreadores crônicos de HBsAg por causa da resposta imunodeficiente associada com uremia crônica (Ribot et al., 1979). Infecção pelo HBV em pacientes hemodialisados se torna crônica em 30%-60% dos casos comparados a menos que 10% em pacientes não urêmicos.

Doença hepática crônica se desenvolve, portanto, em dois terços de doentes com HBV crônico, e aproximadamente 15% a 25% deles morrem prematuramente de cirrose ou câncer de fígado (Beasley et al.,1981; Hoofnagle et al.,1987; McMahon et al.,1990). Pacientes HBsAg positivos representam um grande reservatório para transmissão de HBV para outros pacientes, médicos, pessoal da equipe e parentes desses doentes.

Em 1974 a incidência de infecção aguda pelo HBV entre pacientes hemodialisados crônicos nos Estados Unidos da América (EUA) era de 6,2% e alguns centros de hemodiálise reportaram taxas de até 30% (Snydman et al.,1977).

Por volta de 1980 essa incidência tinha caído para 1% (Alter et al.,1983) e em 1999 para 0,06% (Tokars et al.,2000) com somente 3,5% de todos os centros reportando novas infecções adquiridas. A prevalência de infecção crônica pelo HBV entre pacientes hemodialisados declinou de 7,8% em 1976 para 3,8% em 1980 e para 0,9% por volta de 1999 (Snydman et al., 1977; Tokars et al., 2000; CDC – unpublished data, 2001).

Alguns trabalhos mostram nos anos 80 a prevalência de HBsAg carreador de 7% e 4,6% respectivamente entre pacientes sob tratamento de hemodiálise em Israel (Fraser et al.,1987) e Arábia Saudita (Arif et al.,1989), países endêmicos para HBV.

Altas taxas de HBsAg (+) em população hemodialisada foram também detectadas no leste europeu: 20% na Croácia (Jancovik et al.,1994) e 25,9% na Polônia (Geerlings et al., 1990).

No Brasil, uma área de prevalência intermediária de infecção pelo HBV, a prevalência de HBsAg entre hemodialisados era de 15,1% (Cendoroglo et al.,1995), e em janeiro de 2005 era de 1,8% de acordo com a SBN.

1.2- Prevenção da hepatite B entre renais crônicos

Vacina de hepatite B tem sido recomendada para hemodialisados e membros das equipes de nefrologia desde 1982, quando ela passou a ser disponível. Por volta de 1982, as primeiras vacinas eram derivadas de plasma de portadores de HBsAg, e foram chamadas de vacinas de primeira geração. Havia relutância em prescrevê-las,

provavelmente relacionada ao medo de que essas vacinas pudessem transmitir o vírus da imunodeficiência humana (HIV), pois eram feitas a partir de plasma de doadores com altos títulos de HBsAg, podendo ser HIV positivos também.

Estudos do CDC confirmaram mais tarde a ausência de transmissão do HIV pela vacina (MMWR, 1984). A partir de 1986, as vacinas de segunda geração vieram a substituir as primeiras. Essas segundas são feitas por tecnologia Ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante, incluem somente a proteína S como componente antigênico. São seguras e efetivas. Uma terceira geração de vacinas de hepatite B incluindo antígenos pré-S1 e pré-S2 (Weinstein et al., 2004; Wagner et al., 2006.) em acréscimo ao antígeno S, vem sendo estudadas, no sentido de aumentar a taxa de imunogenicidade, especialmente em grupos de não responsivos. São promissoras também as associações de novos adjuvantes (AS04) à vacina de hepatite B. (Thoelen et al, 2001; Boland et al., 2004; Tong et al., 2005), mas essas vacinas são de custo mais elevado que as habituais, e ainda não são disponíveis comercialmente em todo o mundo.

1.3- Vacinação de hepatite B por via intramuscular

O esquema primário de vacinação compreende três doses intramuscular (IM) de 20µg de vacina recombinante nos momentos 0, 1 e 6 meses. Um calendário alternativo de quatro doses pode ser feito aos 0, 1, 2 e 12 meses, para pessoas com status imune normal ou nos momentos 0, 1, 2 e 6 meses para paciente hemodialisados. O dobro da dose usualmente é feito para renais crônicos dialisados, isto é, 40µg por dose, em adultos maiores ou iguais a 20 anos de idade. Nos renais crônicos em fase pré-dialítica, com idade maior ou igual a 20 anos, a recomendação é de 20µg ou 10µg dependendo do fabricante, nos momentos 0, 1 e 6 meses. Essas recomendações estão de acordo com o Guideline for Vaccinating in Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Diseases (ACIP, 2006).

Numa recente revisão, o Coochrane Review Abstracts (Schroth et al., 2004) avaliou sete estudos clínicos randomizados e não encontrou nenhuma diferença estatística significativa entre vacinas recombinantes e vacinas derivadas de plasma. Também nenhum significado estatístico foi observado entre uma vacinação reforçada versus uma série de

vacinação de rotina com três doses de vacina recombinante, considerando o desenvolvimento de anticorpos de hepatite B.

A série primária de três doses de vacina de hepatite B induz uma resposta protetora (definida com ≥ 10 mUI/ml) em 90%-95% de adultos com status imune normal.

Pacientes renais crônicos em estágio terminal, dialisados ou não, apresentam menores taxas de soroconversão após esquema vacinal.

Naqueles que receberam três doses, a mediana é de 64% (variando de 34%-88%). Para os que receberam quatro doses, a mediana é de 86% (variando de 40%-98%) descrito na última recomendação do CDC (MMWR, 2001).

Pacientes que não responderam à série primária deverão ser revacinados com três adicionais doses e retestados após um mês da última dose. Não há recomendação de doses adicionais para os que não responderam à segunda série de vacinas. Dentre os renais crônicos a razão para a baixa resposta imune é multifatorial e pode ser atribuída à uremia causando alteração da barreira mucocutânea e disfunção dos granulócitos. Também aparecem defeitos qualitativos e quantitativos nos linfócitos, macrófagos e células dendríticas (células de apresentação primária ao antígeno), em razão da interferência do soro urêmico causando mudanças em membranas e anomalias bioquímicas da mesma forma como ocorrem nos neutrófilos.

É possível que o defeito primário seja em função dos linfócitos CD4, os quais resultam em desregulação de reconhecimento imune e processo de resposta.

A má nutrição, o uso de drogas injetáveis, as transfusões sanguíneas (embora a EPO tenha causado diminuição muito grande dessa necessidade), as comorbidades, a predisposição genética individual associada a configurações respectivas de HLA (Peces et al., 1997), assim como a idade, obesidade e o fumo, que também são fatores de interferência na resposta à vacina de hepatite B.

Desde a década de 80 estudos de custo efetividade com a vacina de hepatite B intradérmica em baixas doses vêm sendo feitos, em indivíduos normais, a maioria deles em trabalhadores da área da saúde. (Redfield et al., 1985). Muitos outros estudos se seguiram em todo o mundo comparando a imunogenicidade da vacina de hepatite B administrada

via ID e IM (King et al., 1990 e Struve et al., 1992). No Brasil, Ferraz et al., (1995) e Elisbão et al., (2003) também fizeram estudos de avaliação de imunogenicidade da vacina de hepatite B. Na Universidade Estadual de Campinas, Boccato, (1996) avaliou em profissionais de saúde a resposta à vacina por via IM e ID e fez seguimento por 5 anos desses indivíduos. O propósito desses estudos era diminuir os custos da vacina, usando uma dose menor ID e assim tornar viável a utilização da mesma para populações de países em desenvolvimento.

Essas pesquisas se tornaram menos importantes com o barateamento da vacina nos anos que se seguiram.

Em renais crônicos, na tentativa de melhorar a taxa de soroconversão, diferentes abordagens já foram utilizadas: aumento do número de doses IM (Docci et al., 1992), aumento da quantidade de antígeno em cada dose (Fabrizi et al., 1996 e Denticio et al., 1993), co-administração de substâncias ou drogas imunoestimulantes como zinco (Rawer et al., 1987 e Brodersen et al., 1995), levamizole, interferon-gama (Quiroga et al., 1990), interleucina 2 (Junguers et al., 1994), fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos (Anandh et al., 2000a; Vercade et al., 2004) ou eritropoetina (Anandh et al., 2000b). A via intradérmica tem sido usada para melhorar a taxa de soroconversão da vacina de hepatite B em pacientes renais crônicos, e vem sendo estudada por muitos autores à partir de 1991 (Ono e Kashiwagi) até bem mais recentemente por Roozbeh et al., (2005).

1.4- Seguimento dos respondedores renais crônicos

O reteste de anti-HBs deve ser anual quando se faz vacinação IM. Quando o anti-HBs cair abaixo de 10 mUI/ml, uma dose booster de vacina de hepatite B deverá ser feita, e continua-se a retestar anualmente, de acordo com o guia de orientações do CDC (MMWR, 2001). Orientações essas também normatizadas pelo Ministério da Saúde no Brasil.

As recomendações de autoridades de saúde européias consideram cut-off de 100 mUI/ml como valor de soroproteção em pessoas com risco aumentado de adquirir infecção pelo HBV, por reduzirem o risco de variações interensaios.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Avaliar a imunogenicidade da vacina de hepatite B por via intradérmica em renais crônicos em esquema de primo vacinação ou revacinação.

2.2- Objetivos específicos

Avaliar a associação de variáveis demográficas e doença de base em relação à resposta vacinal.

Verificar a persistência de títulos protetores de anti-Hbs durante o seguimento de 12 meses após a vacinação de hepatite B por via intradérmica em renais crônicos em esquema de primo vacinação ou revacinação.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Período de estudo

De julho de 2003 a agosto de 2005.

3.2- Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo.

3.3- Caracterização do local de estudo

O estudo foi realizado no Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil. Os CRIEs foram criados pelo Ministério da Saúde com o intuito de prestar serviços de imunização assim como orientar e avaliar indicações de imunobiológicos especiais que não estão disponíveis nos serviços de vacinação das unidades básicas de saúde.

Os pacientes tomaram conhecimento do estudo após terem sido enviadas orientações a respeito do proposto, a cada Clínica de Nefrologia (Anexo 1) pertencente a DIR XII – Campinas (Anexo 2).

Os pacientes eram atendidos conforme demanda de encaminhamento dos serviços de nefrologia do hospital e da região.

As unidades locais e regionais que encaminharam pacientes estão descritas adiante (Anexo 1).

3.4- População de estudo e seleção da casuística

3.4.1- Critérios de inclusão

Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos, com IRC, em fase pré-dialítica ou dialítica, independente da doença de base e da terapia renal substitutiva.

Pacientes renais crônicos com ou sem esquema vacinal prévio, com títulos de anti-Hbs inferiores a 10mUI/ml.

3.4.2- Critérios de exclusão

Pacientes com anti-Hbs basal igual ou superior a 10 mUI/ml.

Pacientes infectados pelo HIV.

Pacientes que interromperam o esquema vacinal de oito semanas.

Os pacientes foram avaliados por meio de questionário padronizado (Anexo 3) que incluiu variáveis demográficas e relacionadas à doença de base, vacinação para hepatite B prévia e esquema atual, bem como notificação quanto aos eventos adversos.

No Laboratório de Patologia Clínica do HC/UNICAMP, antes do início do esquema vacinal proposto, foram realizadas as seguintes sorologias: HBsAg, anti-Hbc e anti-Hbs (método MEIA-Enzima imunoensaio de micropartículas), AxSYM system, Abbott, Wiesbaden, Alemanha), anti-HIV(MEIA- Enzima imunoensaio de micropartículas), AxSYM system, Abbott e hepatite C (MEIA, AxSYM HCV 3.0, Abbott, Wiesbaden, Alemanha). As amostras de sangue foram colhidas no CRIE/HC/UNICAMP. Os pacientes foram agrupados em: grupo I - sem vacinação prévia para hepatite B e grupo II - com esquema vacinal prévio por via intra-muscular, com pelo menos três doses aplicadas por esta via. Os pacientes receberam vacina de hepatite B recombinante (Greencross Vaccine Corporation-Life Sciences, Iksan-si, Korea-lote-2061074 e lote WVX1021) fornecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil como parte do Programa Nacional de Imunização.

Foi realizado esquema vacinal de 16 doses no total. As doses eram aplicadas por via intradérmica (ID), sendo duas doses concomitantes de 0,25ml (5µg) uma em cada face volar dos antebraços, semanalmente, por oito semanas. Para os pacientes com fístula arterio-venosa nos antebraços, a vacina foi aplicada ID na região do vasto lateral da coxa ou no músculo deltóide. Após um mês do término do esquema vacinal, foram titulados anticorpos anti-Hbs em todos os pacientes, e a partir de então a cada três meses durante todo o primeiro ano após o término do esquema vacinal, nos dias 30, 90, 180, 270 e 360. Títulos de anti-Hbs ≥ 10 mUI/ml foram considerados protetores. Os pacientes com títulos de anti-Hbs inferiores a 10 mUI/ml foram considerados não responsivos. Nos indivíduos

respondedores cujos títulos declinaram abaixo de 100mUI/ml, durante o follow-up, foram feitas até no máximo duas doses booster de vacina ID, sendo esses excluídos posteriormente da análise de persistência de títulos protetores.

3.5- Eventos adversos

Os eventos adversos associados à vacina foram avaliados por meio de questionários próprios nos retornos para as doses subseqüentes (Anexo 3). Foram coletadas informações referentes a reações locais (dor no local de aplicação, eritema, pápula) e reações sistêmicas (febre, astenia, mialgia, cefaléia).

Essas informações eram fornecidas ao médico ou à enfermagem nos dias de retorno do pacientes.

3.6- Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Os pacientes foram informados sobre o estudo e estes assinaram termo de consentimento livre e informado (Anexo 4).

3.7- Análise estatística

Variáveis categóricas foram analisadas segundo o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher bicaudal, quando apropriado. Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Considerou-se o valor de 0,05 como de significância estatística. Os dados foram analisados por meio do programa EpiInfo versão 6.04b (outubro/97) (DEAN et al, 1994).

4- RESULTADOS

4.1- Dados demográficos

Hemodiálise foi a modalidade de tratamento para insuficiência renal crônica mais frequentemente encontrada entre os pacientes do grupo II e tratamento clínico predominou entre os pacientes do grupo I (Tabela 1 e Tabela 1a). Quatro (5,7%) pacientes faziam uso de drogas imunossupressoras no momento da vacinação (um do grupo I e três do grupo II), dois deles não soroconverteram, e outros quatro pacientes apresentavam sorologia reagente para hepatite C (três pacientes do grupo II e um paciente do grupo I), esses quatro responderam ao esquema ID.

Tabela 1- Distribuição dos pacientes segundo o grupo e características demográficas

	Grupo I (n= 27)	Grupo II (n= 43)	Total (n= 70)
Gênero masculino	16 (59.3%)	24 (55.8%)	40 (57.1%)
Mediana de idade (em anos)	59 (19-82)	51 (24-78)	54.5 (19-82)
Diabetes	12 (44.4%)	13 (30.2%)	25 (35.7%)
Tabagismo	8 (29.6%)	17 (39.5%)	25 (35.7%)
IMC*			
<18.5	3 (11.1%)	2 (4.9%)	5 (7.5%)
18.5 - 25.0	14 (51.9%)	26 (63.4%)	40 (58.8%)
25.0 - 30.0	8 (29.6%)	9 (22.0%)	17 (25.4%)
>30	2 (7.4%)	4 (9.8%)	6 (9.0%)
Mediana IMC	23.0	22.0	

*IMC (índice de massa corporal): N= 68

Tabela 1a- Distribuição dos pacientes segundo o grupo e características relacionadas à doença de base

	Grupo I (n = 27)	Grupo II (n = 43)	Total (n = 70)
Transplante prévio	1 (3.7%)	2 (4.6%)	3 (4.2%)
Tempo de diagnóstico de IRC			
Mediana de idade (em meses)	32 (0 - 441)	57 (9 - 316)	47.5 (58.8%)
Modalidade tratamento no momento da vacinação ID			
Clínico	17 (62.9%)	4 (9.3%)	21 (30.0%)
Hemodiálise	9 (33.3%)	37 (86.0%)	46 (65.7%)
CAPD†	1 (3.7%)	0	1 (1.4%)
Transplante renal	0	2 (4.7%)	2 (2.9%)
Intervalo entre início tratamento e vacinação ID			
Mediana em meses			
Clínico	46 (22 - 441)	37.6 (5 - 150)	46 (18 - 441)
Hemodiálise	5 (2 - 42)	29 (5 - 130)	26 (2 - 130)
CAPD	1		1
Transplante renal	0	94 (91-96)	94 (91 - 96)

†CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua).

4.2- Caracterização das doenças de base

As doenças de base que levaram à insuficiência renal entre os pacientes estão dispostas na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2- Causas da doença renal

Doença de base	N	%
Hipertensão arterial sistêmica	27	38,6
Diabetes mellitus	25	35,7
Infecção	07	10
Doença renal primária	07	10
Lupus	03	4,3
Outra causa	01	1,4
Total	70	100

4.3- Soroconversão

Foram incluídos um total de 70 pacientes neste estudo: 27 no grupo-I e 43 no grupo-II. Um total de 57 (81.5%) pacientes apresentou soroconversão um mês após o esquema vacinal. Soroconversão com título protetor ocorreu em 22 (81,5%) pacientes do grupo I e em 35 (81,4%) do grupo-II (Figura 1). Dos pacientes do grupo II, 22 (51,2%) haviam recebido 3 doses de vacina contra a hepatite B, 11 (25,5%) 4 doses, 4 (9,3%) 5 doses e 6 (13,9%) pacientes receberam 6 ou mais doses anteriormente.

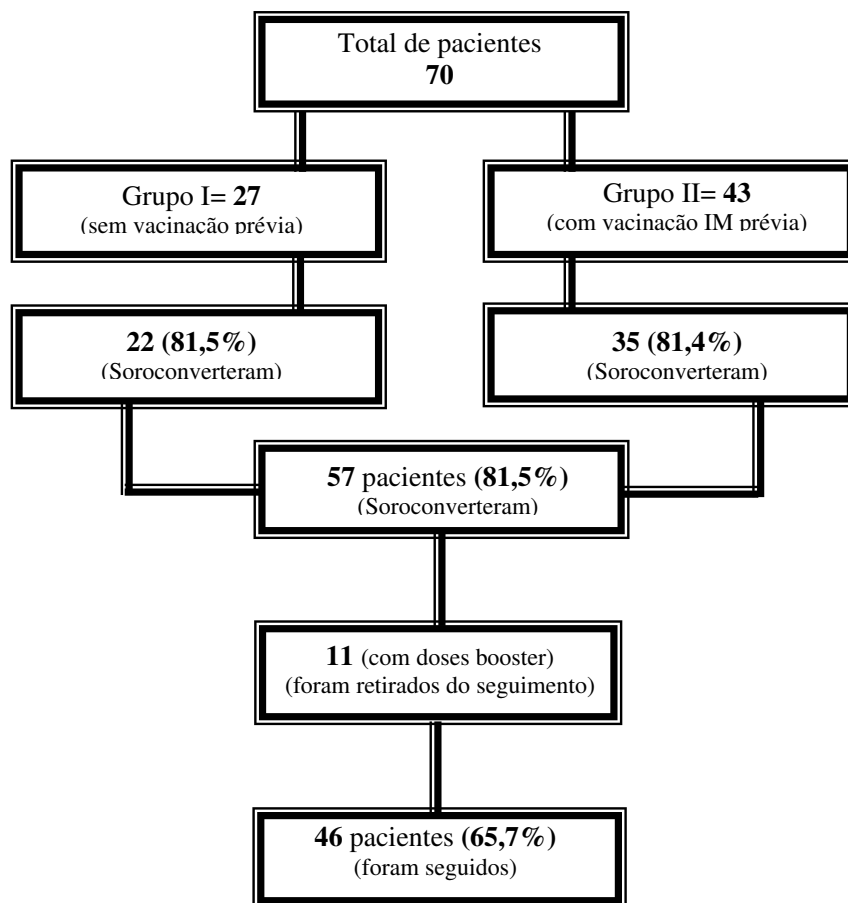


Figura 1- População de renais crônicos - Soroconversão

4.4- Resposta ao esquema intradérmico

A idade, a duração do tratamento da insuficiência renal, diabetes, tabagismo e o índice de massa corporal (IMC) não foram relacionados à soroconversão. O IMC não foi avaliado em dois dos pacientes, pois ambos apresentavam deformidades ósseas de coluna com comprometimento da altura (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição dos pacientes segundo a resposta ao esquema ID e variáveis de interesse

	Responsivos	Não responsivos	P	OR (IC 95%)
	(n = 57)	(n = 13)		
Gênero masculino	33 (57.9%)	8 (61.5%)	0.943	0.86 (0.21-3.45)
Mediana de idade (range) em anos	55 (19 - 78)	52 (24 - 82)	0.879	
Diabetes	17 (29.8%)	5 (38.4%)	0.783	0.68 (0.17-2.84)
Tabagismo	19 (33.3%)	6 (46.6%)	0.522	0.58 (0.15-2.35)
IMC*				
<18.5 – 25.0	37	8	0.750	1.28 (0.31-5.23)
>25	18	5		
Modalidade tratamento no momento da vacinação ID				
Clínico / Tx. Renal	18 /1	3 /1	1.0	1.13 (0.27-5.04)
Hemodiálise / CAPD	37 /1	9 /0		
Tempo Diagnóstico de IRC				
Mediana (range) em meses	50 (0-441)	39 (6-237)	0.745	
Intervalo entre início tratamento e Vacinação ID - mediana (range) em meses				
Clínico	32 (0-441)	47 (18-93)		
Hemodiálise	29 (0-129)	15 (3-32)		
CAPD	1			
Transplante renal	91	96		

*2 não avaliados

4.5- Dados do seguimento

Após um mês do término do esquema vacinal, dos 57(81,5%) pacientes que soroconverteram, 11 apresentaram anti-HBs menor que 100 mUI/ml e receberam doses adicionais de vacina, sendo excluídos da análise de seguimento (Tabela 4). Foram acompanhados quarenta e seis pacientes respondedores, e ao longo do seguimento

seis foram à óbito, 13 deixaram de colher sorologia em momentos diferentes e dois pacientes negativaram no D360 (Anexo 5).

Durante o acompanhamento foram feitas sorologias nos dias 30, 90, 180, 270 e 360. Foram verificados títulos protetores após 12 meses de seguimento em 27 pacientes com mediana de 165 mUI/ml. As medianas dos títulos de anti-HBs durante o seguimento estão demonstradas nas Figuras 2 e 3 (Box Plot) a seguir. O Grupo II (vacinado previamente IM) mantém medianas mais elevas ao longo do seguimento do que o Grupo I.

Tabela 4- Distribuição dos pacientes respondedores ao esquema intradérmico, segundo os títulos protetores de anti-HBs ao longo do seguimento

	Grupo I (n=16)				Grupo II (n=30)				Total* (n=46)			
	n	%	MD	(Min-Max)	n	%	MD	(Min-Max)	n	%	MD	(Min-Max)
D30	16	100	507	26-1000	30	100	1000	176-1000	46	100	1000	26-1000
D90	14	87.5	267	36-1000	25	83	1000	61-1000	39	84.8	1000	36-1000
D180	14	87.5	294	20-1000	22	73	465	15-1000	36	78.2	386	15-1000
D270	13	81.2	138	13-1000	18	60	361	80-1000	31	67.4	189	13-1000
D360	9	56.2	127	12-1000	18	60	298	37-1000	27	58.7	165	12-1000

MD: mediana de título anti-HBs; *11 pacientes foram excluídos por terem recebido doses booster.

Ao longo do seguimento: 6 óbitos, 13 coletas de sorologias irregulares, 2 negativaram no D360

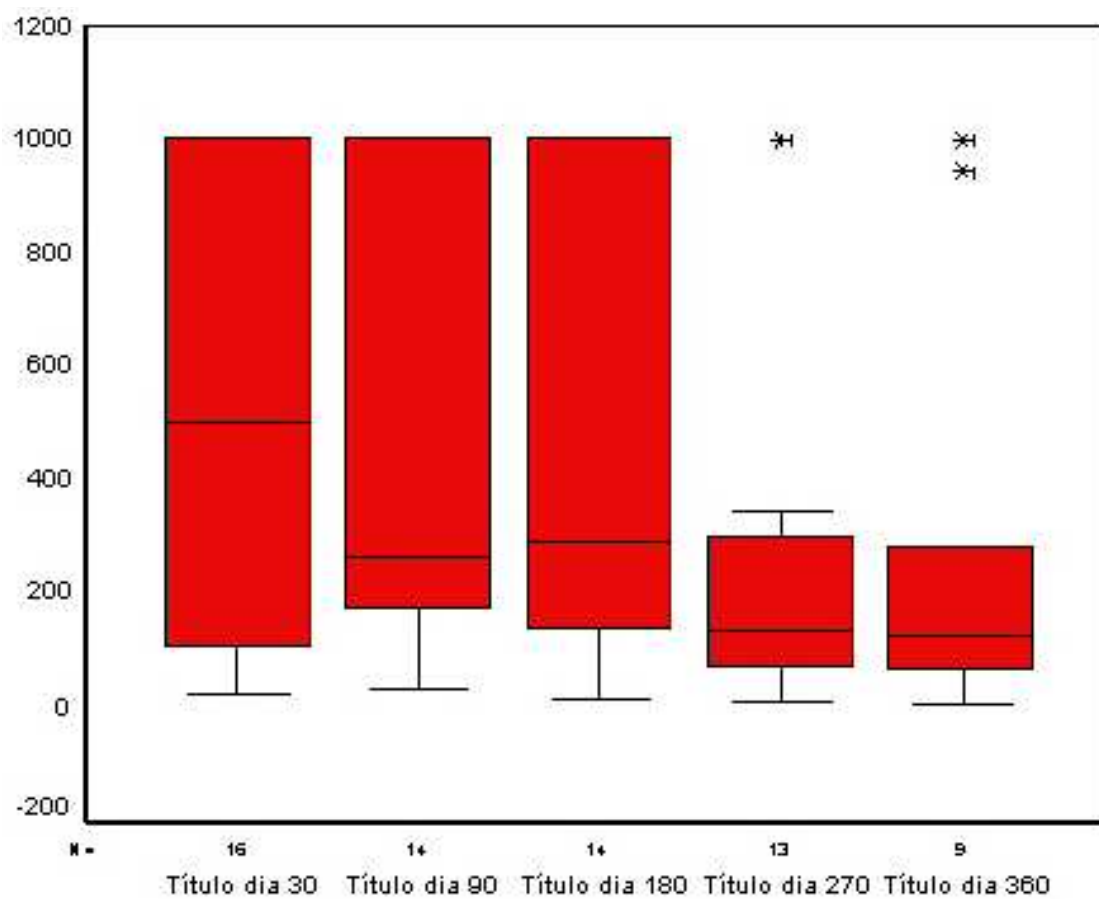


Figura 2- Grupo I - Títulos de anti-HBs ao longo de um ano de seguimento.

Barras horizontais em destaque, correspondem às medianas

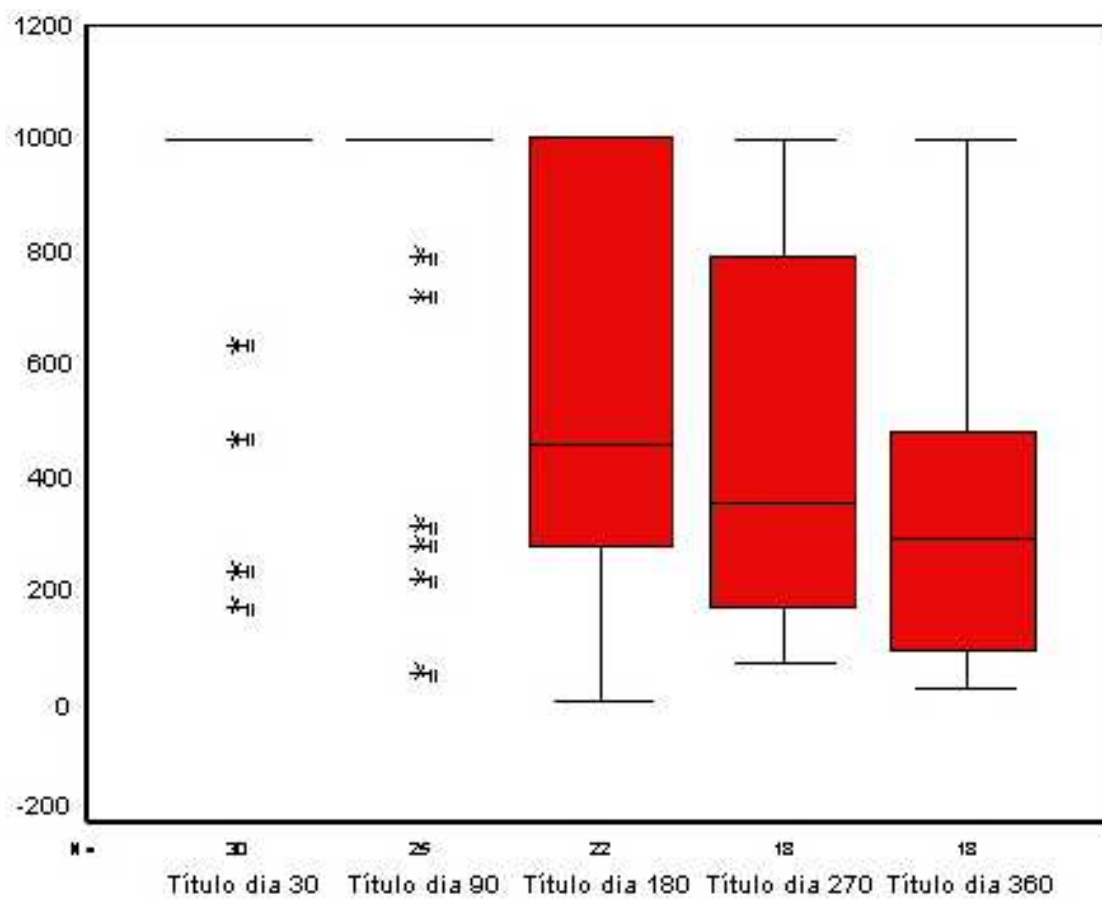


Figura 3- Grupo II - Títulos de anti-HBs ao longo de um ano de seguimento

Barras horizontais em destaque, correspondem às medianas

Os gráficos a seguir demonstram a distribuição dos pacientes do Grupo I e Grupo II segundo a resposta durante o seguimento dos pacientes por um período de 12 meses.

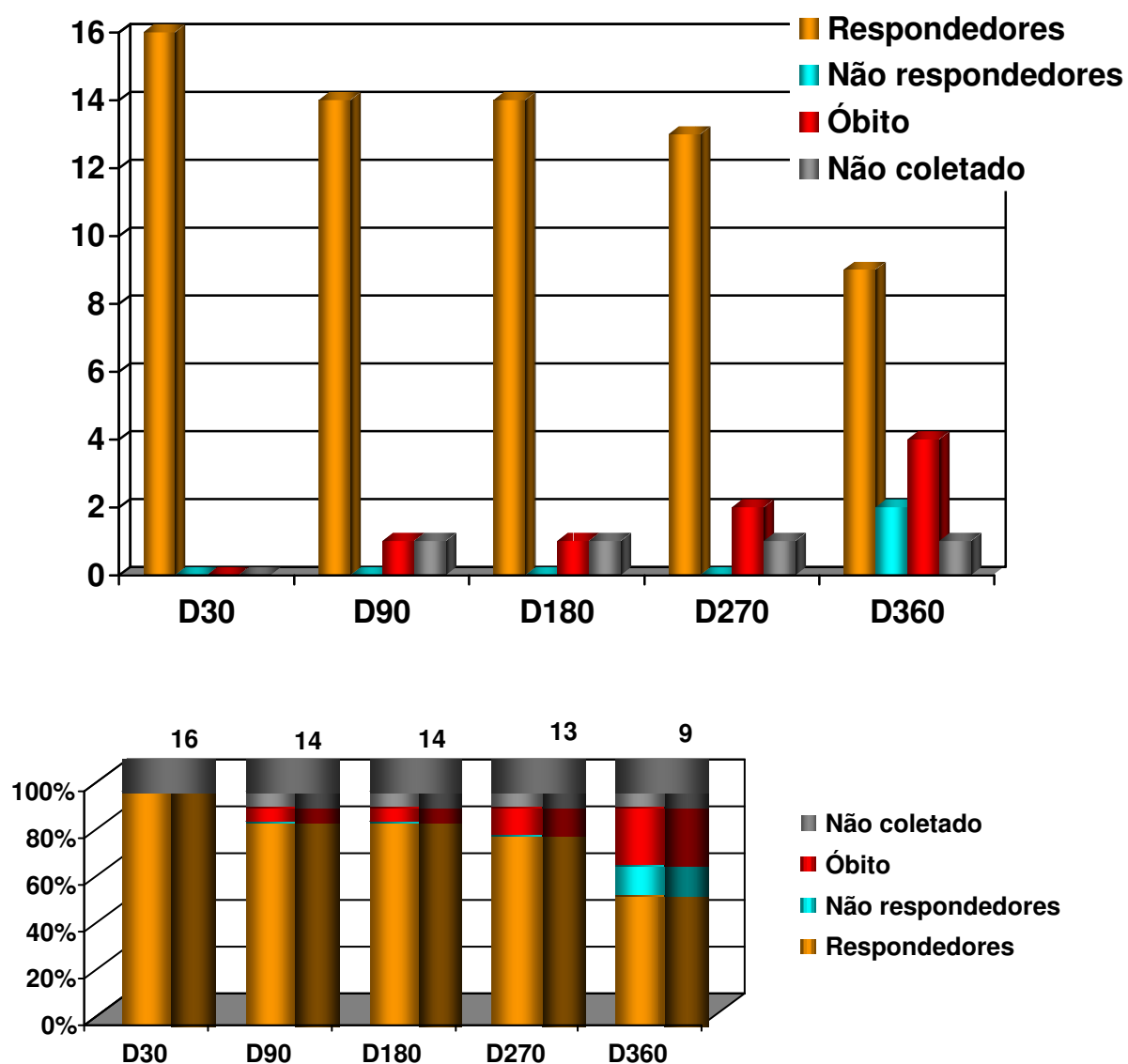


Gráfico 1- Distribuição dos pacientes do Grupo I segundo a resposta ao longo do seguimento

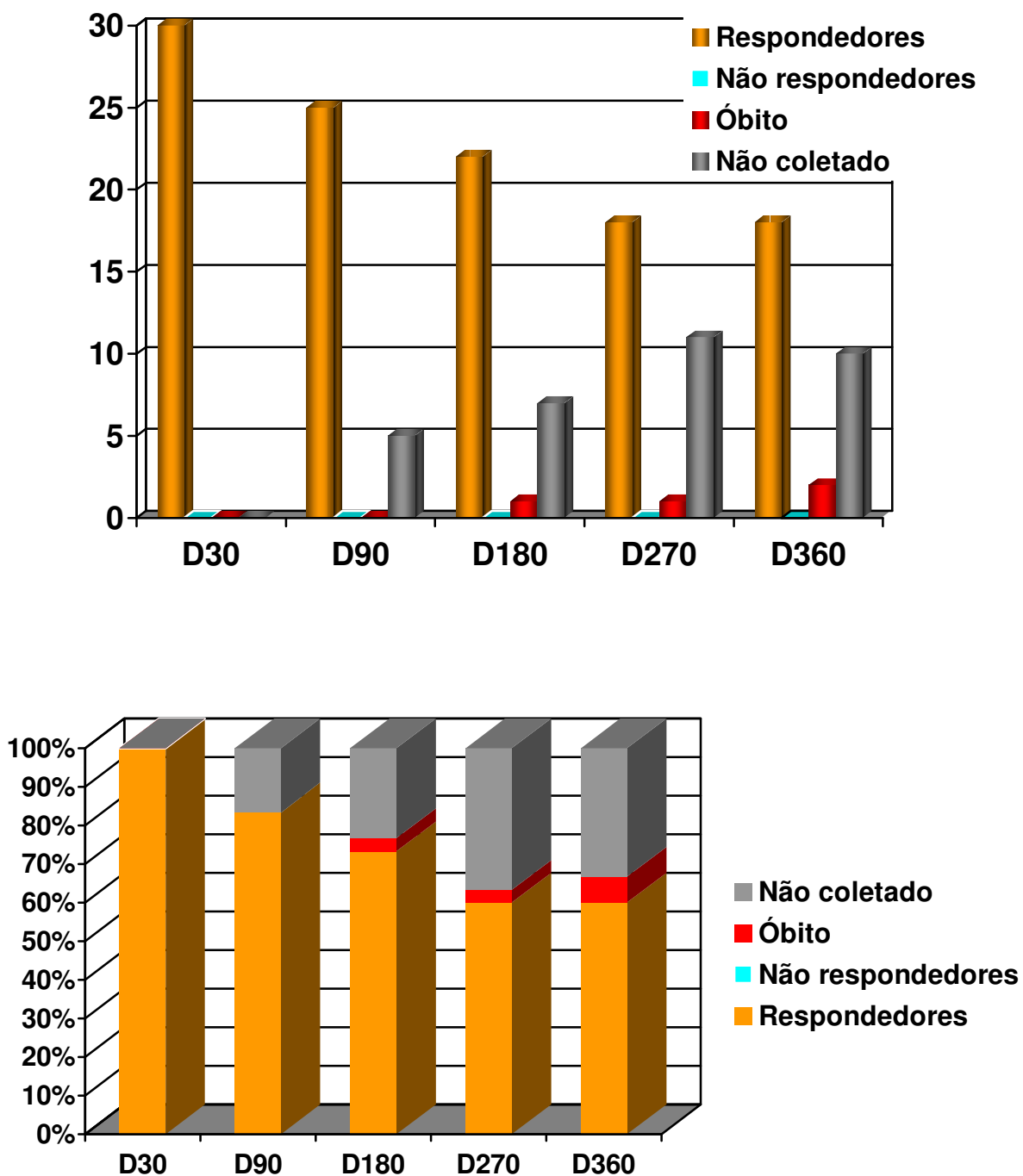


Gráfico 2- Distribuição dos pacientes do Grupo II segundo a resposta ao longo do seguimento

4.6- Dados dos eventos adversos

Eventos adversos ocorreram em 18 (25,7%) pacientes: prurido no local de aplicação – 17 (24,3%), hiperpigmentação local – 11 (15,7%), hiperemia – 5 (7,1%), mialgia – 2 (2,9%), cefaléia – 1 (1,4%) e náuseas – 1 (1,4%). A hiperpigmentação local foi diminuindo gradativamente ao longo do seguimento. Nenhum paciente interrompeu o esquema de vacinação pelos eventos adversos apresentados.

5- DISCUSSÃO

A prevalência do vírus da hepatite B entre pacientes com falência renal crônica vem diminuindo através dos anos, sem dúvida como resultado da implementação de medidas de controle de infecção e medidas preventivas, como a vacinação, nos centros de tratamento para renais crônicos. Em países em desenvolvimento, as taxas de incidência e prevalência de HBV continuam sendo altas dentro de unidades de diálise (Teles et al., 2002).

Em centros de hemodíálises de Santa Catarina, Brasil, Carrilho (2004) encontrou uma frequência de 10% de infecção por HBV entre pacientes hemodialisados e calculou um risco aumentado de 1,47% dos pacientes se tornarem HBV positivos a cada mês de hemodíalise. Em Goiás no Brasil central, Ferreira (2006) apresentou dados com 29,8% de prevalência de hepatite B em pacientes hemodialisados. Essa análise mostrava associação de HBV positivos, tempo de hemodíalise e transfusões sangüneas antes de 1993. Esses dados estão em desacordo com as taxas de prevalência atualmente mostradas nos serviços de hemodíalise no Brasil como um todo pela SBN (2006) que aponta taxa de 1,8%.

Mesmo em países industrializados ainda ocorrem surtos de infecção pelo vírus B entre pacientes hemodialisados (Igaki et al., 2003),

Nos pacientes vacinados adequadamente, uma grande proporção de renais crônicos não são responsivos aos esquemas padrões de vacinação.

Por causa desta baixa taxa de resposta imune neste grupo de pacientes, a administração ID da vacina de hepatite B tem sido considerada como uma alternativa e avaliada em estudos desde 1991 (Tabela 5).

O presente estudo investigou administração de vacina de hepatite B ID como uma estratégia para vacinação primária e revacinação em pacientes renais crônicos não respondedores.

Entre os não vacinados previamente, a taxa de resposta observada foi de 81,5% após o esquema ID, taxa essa similar à reportada por outros autores quando feita administração de três a quatro doses de vacina IM, em renais crônicos, com variações de 40% a 98% (Waite et al., 1995 e Chang et al., 1996, Bruguera et al., 1990).

Estudos anteriores ao nosso, mostraram taxas de respostas ID entre pacientes vacinados previamente, variando entre 61% e 96% (Mettang et al., 1996 e Fabrizi et al., 1997). Essas variações poderiam ser explicadas pelas diferenças nas populações dos estudos (idade, co-morbidades, severidade da doença renal e regimes dialíticos), tipo de vacina usada, calendários vacinais utilizados, desenho do estudo, e intervalo de medida de nível de anti-HBs pós-vacinação (Tabela 5).

Tabela 5- Resposta à vacinação intradérmica em pacientes com IRC (hemodialisados) segundo outros autores

Autor/Ano da publicação	N	Imunogenicidade Soroproteção %	Esquemas vacinais Dose/intervalo/duração
Ono e Kashiwagi, 1991	14	100	5µg/cd 2 semanas por 2 a 26 semanas.
Waite et al., 1995	16	94	5µg/cd 2 semanas até atingir >10UI/l (média 5,2 ± 4,7 meses)
Mettang et al., 1996	18	61	10µg= (2x0, 25ml) 0, 1, 3 e 6 meses
Fabrizi et al., 1997	25	96	5µg/semana por 16 semanas
Propst et al., 1998	27	94	20µg/cada 2 semanas por 12 semanas
Charest et al., 2000	49	97,6	5µg/cd 2 semanas até obter 1000 UI (média 8,1 + 1,0 doses para converter)
Chau et al., 2004	30	81,5	05µg/semana/por 10 semanas
Roosbeh et al., 2005	35	54,3	20µg/aos 0, 1 e 4 meses

Os estudos não têm uniformidade nessas questões citadas, nem um número expressivo de doentes foi avaliado em cada um deles.

Porém, o uso da vacina mais prolongadamente por semanas ou uso duas vezes por semana ou calendários com múltiplas doses têm demonstrado melhor imunogenicidade.

Charest et al., (2000) encontraram uma taxa de resposta de 97,6% com um calendário vacinal longo: uso por até dois anos seguidos da vacina ou até o nível de anti-HBs estar $\geq$ 1000 UI/ml.

Estudos de revacinação em pacientes com falência renal crônica, com administração de vacina IM prévia, mostram taxas de resposta variando entre 40% e 50% após duas ou três doses adicionais de 40µg IM (Rawer et al., 1987; Mettang et al., 1993; Waite et al., 1995; Chang et al., 1996 e Fabrizi et al., 1997).

Para os pacientes deste estudo, com vacinação IM prévia para hepatite B (grupo II), houve uma taxa de resposta de soroconversão de 81,4% após a revacinação com a via ID.

Desde 2001 o CDC recomenda a administração de uma série de três doses IM em indivíduos não responsivos à série primária de vacinas. Para aqueles que permanecerem não responsivos após duas séries (seis doses no total) não há dados que suportem o uso de doses adicionais para induzir resposta imune, de acordo com orientações do mesmo órgão.

Quando existe baixa resposta imune ao segundo esquema de vacinação IM em pacientes renais crônicos, a administração de vacina ID tem sido sugerida em muitos estudos.

Waite et al., (1995) reportaram 94% de taxa de resposta em pacientes revacinados com administração ID de 5µg de vacina cada 15 dias por um tempo médio de 5,2 meses.

Chang et al., (1996) demonstraram resposta imune seguindo um calendário vacinal semanal de 10µg ID por 12 semanas em 90% dos CRF previamente não respondedores ao calendário IM.

Fabrizi et al., (1997) avaliou 25 pacientes aos quais foi administrado o mesmo número de doses usadas no presente estudo, porém as 5µg foram administradas por 16 semanas e obtiveram uma taxa de resposta imune de 96%.

A taxa de resposta de 81,5%, deste estudo, inferior a de Fabrizi, pode estar relacionada ao menor curso de tempo usado (8 semanas).

A maioria dos estudos reportou administração de 5µg em diferentes intervalos, variando de uma a duas vezes por semana com número total de doses diferentes.

No presente estudo, a vacina de hepatite B foi administrada em dois sítios, 0,25 ml (5µg) em cada local. Esse procedimento é similar ao esquema da Cruz Vermelha da Tailândia com a vacina anti-rábica (Chutivongse et al., 1990). Esta estratégia demonstrou

induzir melhor resposta proliferativa linfocitária, e, desta forma, ser mais imunogênica do que quando se administram altas doses num único local, em cada visita, para vacinação rábica (Phanuphak et al., 1987).

Provavelmente a melhor análise feita comparando o uso das duas vias de inoculação ID e IM da vacina de hepatite B em pacientes renais crônicos, seja o estudo de meta-análise publicado recentemente por Fabrizi et al., (2006). Foram avaliados 12 estudos com um total de 640 pacientes que foram acompanhados por um período mínimo de sete meses após a primeira dose da vacina. A conclusão da análise mostrou que altas taxas de soroproteção ocorrem pós uso de via ID quando comparadas à via IM, a despeito do uso de dose menor de vacina administrada pela via ID. Porém, mais estudos seriam necessários para avaliar se essas altas taxas de soroproteção obtidas com a via ID traduzem uma reduzida incidência *de novo* HBV entre esse grupo de pacientes.

A alta eficácia da via ID em ativar imunização entre CRF não está totalmente clara. O mecanismo de via ID para induzir imunogenicidade é provavelmente relacionado à seqüestração de antígenos no tecido cutâneo por longo período de tempo após injeção ID, o que daria um tempo extra para apresentação do antígeno quando comparado à administração intramuscular. Em acréscimo, as células de Langerhans que são muito efetivas como células apresentadoras de antígenos, podem ser encontradas na epiderme e estimulam o sistema imune a produzir anticorpo.

Todos os 70 pacientes participantes do estudo completaram o calendário vacinal proposto, taxa de aderência, portanto de 100%. Um mês após o término do esquema vacinal, todos eles foram testados para anti-HBs e 57 (81,5%) deles fizeram soroconversão.

Os eventos adversos avaliados foram considerados leves e a maioria limitados a reações locais que se resolveram em dias ou semanas. As lesões pruriginosas foram vistas 24 a 48 horas após inoculação. Tornaram-se hiperpigmentadas e não eram dolorosas. Os pacientes foram orientados a fazer compressa gelada quando havia prurido intenso no local.

A via ID tem a vantagem de poder ser administrada durante ou imediatamente após a hemodiálise mesmo em pacientes com alteração na coagulação, pelo menor risco de sangramento.

No presente estudo, nenhuma associação foi encontrada entre resposta vacinal e variáveis demográficas ou aquelas relativas à doença de base. Os resultados poderiam ser relacionados ao número pequeno de indivíduos estudados.

Num estudo de meta-análise Fabrizi et al. (2004) relacionou idade avançada com baixa resposta imune quando usado vacinação IM para hepatite B.

Outro estudo de meta análise de 24 publicações relacionando idade avançada e resposta vacinal diminuída à hepatite B demonstrou modificação dessa resposta quando se associou via diferente de aplicação. A taxa de respondedores (entre indivíduos mais velhos) aparentemente melhora com o uso da via intradérmica (Fisman, 2002).

Outros fatores associados à pobre resposta de acordo com a literatura foram: tipos de membranas usadas nas hemodiálises e tipos de diálises (Martin-Malo et al., 2000), frequência e duração das mesmas, entre outros.

Na população geral, vacinação ID é associada com menor duração de títulos de anticorpos quando comparados à administração IM. Em trabalho de tese de doutorado, Boccato (1996), concluiu que após cinco anos da administração do esquema primário, a manutenção de anticorpos protetores contra o vírus da hepatite B foi maior no grupo IM do que no grupo ID. Nos pacientes em CRF há decréscimo dos níveis de anticorpos para ambas as vias de administração CDC (MMWR, 2001).

Neste estudo, níveis de anticorpos protetores foram vistos em 58,7% dos casos após 12 meses de seguimento, o que pode ser considerado uma resposta de médio prazo em renais crônicos e é similar à verificada por Fabrizi et al., (1997) que foi de 57%.

Nossos dados nos autorizam dizer que o esquema vacinal ID é vantajoso em relação ao esquema vacinal IM quando se necessita uma resposta protetora em curto período de tempo, como a necessária para se iniciar programa de hemodiálise, tendo em vista que o calendário utilizado pode ser completado em apenas dois meses.

A resposta de soroproteção (81,4%) obtida com esquema ID em pacientes que não haviam respondido à via IM previamente, apontam uma alternativa a ser usada em renais crônicos não respondedores à via IM habitual.

6- CONCLUSÃO

- As taxas de soroconversão frente à vacina de hepatite B por via ID em renais crônicos foram: 81,5% nos pacientes primovacinados, 81,4% nos revacinados.
- A resposta à vacina de hepatite B por via ID em renais crônicos não foi associada às características demográficas ou às doenças de base no nosso estudo.
- Títulos protetores de anti-HBs foram observados (um mês após o esquema ID proposto) em 57 (81,5%) dos 70 pacientes iniciais do estudo.
- Dos 46 pacientes que fizeram acompanhamento, 27 (58,7%) apresentaram títulos protetores com mediana acima de 100 UI/ml após um ano de seguimento.
- A resposta imune após 8 semanas (hepatite B ID) é comparável à obtida com três doses de vacina de hepatite B IM, nos momentos 0, 1 e 6 meses.
- É uma alternativa para vacinação primária de pacientes com IRC que tem indicação de hemodiálise a curto prazo e não dispõem de tempo para fazer o esquema habitual IM.
- A vacinação ID também se mostrou efetiva para revacinação de não respondedores ao calendário que utiliza vacina de hepatite B IM.

Sugestões

- Proposta de avaliação de resposta da vacina de hepatite B ID em um maior número de pacientes que poderiam ser triados das unidades de hemodiálises para os CRIEs estaduais.
- Acompanhamento de mais longo prazo desses pacientes.
- Avaliação da insuficiência de *novo* HBV entre os renais crônicos.
- Revacinar via ID pacientes RC não respondedores à vacinação IM.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alter MJ, Favero MS, Petersen NJ, Doto IL, Leger RT, Maynard JE. National surveillance of dialysis-associated hepatitis and other diseases: 1976 and 1980, Dialysis & Transplantation 1983; 12:860-5.

Anandh U, Bastani B, Ballal S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant to hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients, Am J Nephrol 2000a; 20:53-6.

Anandh U, Thomas PP, Shastry JC, Jacob CK. A randomised controlled trial of intradermal hepatitis B vaccination and augmentation of response with erythropoietin, J Assoc Physicians India 2000b; 48:1061-3.

Arif M, Al-Momen AK, Huraib S, Ramis S. Baseline seroepidemiology of hepatitis B vírus infection in two Saudi high-risk groups: Patients on hemodialysis and patients with oocongenital bleeding disorders, Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1989; 83:256-57.

Associação Brasileira de Centros de Diálise e Transplante [acesso em 18/05/2007], Disponível em: <http://www.abcdt.org.br>.

Beasley RP, Hwang L-Y, Lin C-C, Chin C-S. Hepatocelullar carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan, Lancet 1981; 2:1129-33.

Bocato, RBS. Avaliação da resposta imunológica à vacina contra a hepatite B aplicada pelas vias intradérmica ou intramuscular em profissionais de saúde de hospital universitário: seguimento de 5 anos [Tese - Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1996.

Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Denticio P, Nothdurft H, et al.. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis-B vaccine adjuvanted with AS04, Vaccine 2004; 23:316-20.

Brodersen HP, Holtkamp W, Larbig D, Beckers B, Thiery J, Lautenschlager J, Probst HJ, Roperts S, Yavari A. Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic haemodialysis patients: a multicentre study, Nephrol Dial Transplant 1995; 10:1780 [letter].

Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients, *Vaccine* 1990; 8(Suppl.):S47--S49.

CDC. Hepatitis: control measures for hepatitis B in dialysis centers Atlanta, GA: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Services, CDC, 1977, HEW publication no,(CDC)78-8358(viral Hepatitis Investigations and Control Series).

CDC. Current trends hepatitis B vaccine: evidence confirming lack of AIDS transmission. *MMWR* 1984; 33(49) 685-7.

CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients; *MMWR* 2001; 50:1-43.

CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States; *MMWR* 2006; 55 (RR16), 1-25.

CDC. Guidelines for Vaccinating, Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease, Summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), June 2006.

Cendoroglo Neto M, Rodriguez-Manzano SJ, Canziani ME, Silva A, Ferraz Cirenza ML, De Cintra Sesso R, et al.. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C within the hemodialysis unit, *Artif Organs* 1995; 19:251-5.

Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 2000;36:976-82.

Chang PC, Schrandt-van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E. Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients, *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;11:191-3.

Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, et al.. Efficacy and side effects on intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscular vaccination, *Am J Kidney Dis* 2004; 43:910-7.

Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination, *Lancet* 1990; 14(335): 896-8.

Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi Info, Version 6,04b: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers, USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1994.

Dentico P, Buongiorno R, Volpe A et al.. Long term immunogenicity and protective efficacy of recombinant DNA-yeast derived vaccine in hemodialysis patients, *J Nephrol* 1993; 6:95-97.

Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a two-year follow-up, *Nephron* 1992; 61:352-54.

Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D, et al.. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients: long term evaluation and cost-effectiveness analysis, *Nephron* 1996; 72:536-43.

Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M and Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation, *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1204-11.

Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1053-62.

Fabrizi F, Dixit V, Magnini M et al.. Meta-analysis: intradermal vs, intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 24:497-506.

Fisman ND, Agrawal D, Leder K. The effect of age on Immunologic response to recombinant hepatitis B Vaccine: a meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1368-75.

Fraser GM, Fraser D, Chazan R, Chattah F, Quastel MR. Hepatitis B infection in chronic hemodialysis unit in a country where hepatitis B is endemic: A prospective study, *Am J Epidemiol* 1987; 126:500-05.

Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, Ehrich JH, Fassbinder W, Landais P et al.. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990, *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(suppl, 4):5-29.

Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the “healthy” HBsAg carrier state, *Hepatology* 1987; 7:758-63.

Igaki N, Nakaji M, Moriguchi R, Akiyama H, Tamada F, Oimomi M et al.. *J, Gastroenterol* 2003; 38(10):968-76(ISSN: 0944-1174).

Jancovik N, Cala S, Nadinic B, Varlaj-Knobloch V, Pavlovic D. Hepatitis C and B virus infection in hemodialysis patients and staff: A two-year follow-up, *Int J Artif Organs* 1994; 17:137-140.

Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier JE, Couroucè AM. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine, *Lancet* 1994; 244:856-57.

King WJ, Taylor ME, Crow DS, White CM, Todd RJ, Poe BM, et al.. Comparison of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly, *Reviews of infectious diseases*, 1990; vol. 12, nº 6, nov-decemb.

Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, Rodriguez-Benot a, Soriano S, Rodriguez M. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis, *J AM Soc Nephrol* 2000; 11: 936-42.

Martin P, Friedman LS. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure, *Kidney Int* 1995; 47:1231-41.

McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L. Lanier AP. Hepatitis B related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive, Alaska Native Carriers, *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-4.

Mettang T, Weber J, Schenk U, Machleidt C, Kuhlmann U. Intradermal hepatitis B vaccination in nonresponsive hemodialysis patients[Letter], *Ren Fail* 1993; 15:655-6.

Mettang T, Schenk U, Thomas S, Machleidt C, Kiefer T, Fischer FP et al.. Low dose intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end stage renal failure, *Nephron* 1996;72:192-6.

Ono K, Kashiwagi S. Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients, *Nephron* 1991; 58:47-51.

Phanuphak P, Khawplod P, Sirivichayakul S, Siriprasomsub W, Ubol S, Thaweepathomwat M. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine, *Asian Pac J Allergy Immunol* 1987;5:33-7.

Peces R, La Torre M, Alcázar R and Urrea JM. Prospective Analysis of the Factors Influencing the Antibody response to hepatitis B vaccine in Hemodialysis Patients, *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 29, 2:239-45.

Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination, *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041-.

Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, Casado S, Saez F, Gracia Martinez M et al.. Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients, *Hepatology* 1990; 12(4 Pt 1):661-3.

Rawer P, Willems W, Breidenbach T, Guttman W, Pabst W, Shutterle G. Seroconversion rate, hepatitis b vaccination, hemodialysis, and zinc supplementation, *Kidney Int* 1987; 32[suppl, 22]: 149-52.

Redfield R, Innis LB, Scott MR, Cannon GH, Bancroft HW. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine, a cost reduction strategy, *JAMA* 1985; 254: 3203-206.

RDC 154 de 15 de junho de 2004. [https://:www.anvisa.gov.br](https://www.anvisa.gov.br).

Ribot S, Rothstein M, Goldblat M, Giasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia in hemodialysis patients, Arch intern Med 1979; 139:178-80.

Romão Jr. JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação, J Bras Nefrol Agosto de 2004; vol, XXVI – nº 3 – Supl, 1.

Roosbeh J, Moini M, Lankarani BK, Sagheb MM, Shahpoori S and Bastani B. Low dose intradermal versus high dose intramuscular hepatitis B vaccination in patients on chronic hemodialysis, ASAIO Journal 2005; 242-5.

Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanoova J, Noreddin A, Taback SP, Moffatt MEK et al.. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure, Cochrane Rev Abstract 2004.

Snydman DR, Bregamn D, Bryan J. Hemodialysis – associated hepatitis in the United States 1974 J Infect Dis 1977; 135:687-91.

Sociedade Brasileira de Nefrologia [acesso em 03/08/2006]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>.

Sociedade Brasileira de Nefrologia [acesso em 17/01/2005], Disponível em: <http://www.sbn.org.br>.

Teles SA, Martins RMB, Gomes SA, et al.. Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up, J. Med, Virol 2002; 68:41-9.

Thoelen S, De Clercq N, Tornieporth N. A prophylactic hepatitis B vaccine with a novel adjuvant system, Vaccine 2001; 19:2400-3.

Tokars JJ, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1997, Semin Dial 2000; 13:75-85.

Tong NK, Beran J, Kee AS, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM et al.. Immunogenicity and safety of an adjuvant hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients, Kidney Int 2005; 68:2298-303.

Vercade MA, Van de Wetering J, Klepper M, Vaessen LM, Betges MG. Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients, *Kidney Int* 2004; 66:614-21.

Wagner PR, Shouval D, Genton B, Lurie Y, Rümke H, Boland G et al.. Comparative immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine in non-and low responders to conventional vaccine, *Vaccine* 2006; 24:2781-9.

Waite NM, Thomson LG and Goldstein MB. Successful Vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine, *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1930-4.

Weinstein T, Chagnac A, Boaz M, Ori Y, Herman M, Zevin D et al.. Improved immunogenicity of a novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal disease, *Nephron Clin Pract* 2004; 97:c67-72.

8- ANEXOS

RELAÇÃO DE CLÍNICAS DO PROTOCOLO DE HEPATITE B – ID

Clínica De Nefrologia E Diálise S/C Ltda	Enfª Edinelma	Campinas, SP	FAX: 32876684
Clínica De Nefrologia S/C Ltda	Enfª Isabela Ribeiro	Campinas, SP	FAX: 3235.3690
HUMANITAS Assitência Médica Integral Em Saúde S/C Ltda	Enfª e/ou Médico Responsável	Campinas, SP	FAX: 3212.0145
Instituto De Nefrologia De Campinas S/C Ltda	Enfª Luciane Alves	Campinas, SP	FAX: 3232.5443
NEFROCAMP - Clínica De Nefrologia E Diálise S/C Ltda	Enfª e/ou Médico Responsável	Campinas, SP	FAX:
Real Soc. Portuguesa De Benefic. – Hemodiálise	Enfª Elisa Sasaki	Campinas, SP	FAX: 3233.1088
Soc. Camp. Educ. E Inst./Hosp. E Mat. Celso Pierro	Enfª e/ou Médico Responsável	Campinas, SP	FAX: 3729.8499
UNICAMP - Disciplina De Nefrologia	Profª Drª Marilda Mazzali	Campinas, SP	FAX: 3788.7959
Unidade De Pesquisa Clínica	Enfª Cleusa	CIPOI / UNICAMP	FAX: 3289.5760
Hospital Novo Atibaia S/A	Dr. João Henrique Bignardi	Atibaia, SP	FAX: (11) 4414.6027
NEONEFRO Nefrologia E Clínica Médica S/C Ltda	Dr. Nilso Moreira	Atibaia, SP	FAX: (11) 4413.5500
Casa De Nossa Srª Da Paz – Ação Social Franciscana/HUSF	Dr. Alexandre Arrebola	Bragança Paulista, SP	FAX: (011) 4034.8275
Clínica De Nefrologia E Diálise S/C Ltda	Enfª e/ou Médico Responsável	Bragança Paulista, SP	FAX: (11) 4033.6296
NEONEFRO - Nefrologia E Clínica Médica S/C Ltda	DRª Lilian	Indaiatuba, SP	FAX: (19) 3894.5612
Hospital E Maternidade Jundiá S/A	Enfª e/ou Médico Responsável	Jundiá, SP	FAX: (11) 4586.6463
Unicom - União Cooperativa Médica Ltda	Enfª e/ou Médico Responsável	Jundiá, SP	FAX: (11) 4587.5873
Clínica Top De Nefrologia E Diálise S/C Ltda	Enfª Lucilene	Santa Bárbara D'Oeste	FAX: (19) 3455.1938
Diálisa Serviços Médicos Ltda	Enfª Kelly	Sumaré, SP	FAX: (19) 3828.1335
UNICAMP - Disciplina De Nefrologia	Prof. Dr. Gentil Alves Filho	Campinas, SP	FAX: 3788.7959

LISTA DE MINICÍPIOS DA DIR-XII

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| - ÁGUAS DE LINDÓIA | - LOUVEIRA |
| - AMERICANA | - MONTE ALEGRE DO SUL |
| - AMPARO | - MONTE MOR |
| - ARTUR NOGUEIRA | - MORUMGABA |
| - ATIBAIA | - NAZARÉ PAULISTA |
| - BOM JESUS DOS PERDÕES | - NOVA ODESSAS |
| - BRAGANÇA PAULISTA | - PAULÍNIA |
| - CABREÚVA | - PEDRA BELA |
| - CAMPO LIMPO PAULISTA | - PEDREIRA |
| - CAMPINAS | - PINHALZINHO |
| - COSMÓPOLIS | - PIRACAIA |
| - HOLAMBRA | - SANTO ANTONIO DE POSSE |
| - HORTOLÂNDIA | - SANTA BARBARA DO OESTE |
| - INDAIATUBA | - SERRA NEGRA |
| - ITUPEVA | - SOCORRO |
| - ITATIBA | - SUMARÉ |
| - JAGUARIÚNA | - TUTUTI |
| - JARINU | - VALINHOS |
| - JOANÓPOLIS | - VARGEM |
| - JUNDIAI | - VÁRZEA PAULISTA |
| - LINDÓIA | - VINHEDO |



FICHA DE HEPATITE B – INTRADÉRMICA em IRC

Data de inscrição ____/____/____

HC/Pré-Matric.: _____ Código SI-CRIE: _____

NOME: _____

Endereço Rua/nº _____

Bairro _____ Município _____ Fone(____) _____

Unidade de tratamento: ☐1- HC ☐2- Dialisa-Sumare ☐3- Outro _____ ☐9- Ignorado

Sexo: ☐1- Masc ☐2- Fem Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Peso seco _____ Altura _____ Ind M Corporal _____

ANTECEDENTES

Etilismo: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Ignorado Tabagismo: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Ignorado

Investigação para:

HIV ____/____/____: ☐1- Pos ☐2- Neg ☐9- Ignorado

Hepatite C ____/____/____: ☐1- Pos ☐2- Neg ☐9- Ign

HbsAg: ____/____/____ ☐1- Pos ☐2- Neg ☐9- Ignorado

Anti-Hbc: ____/____/____ ☐1- Pos ☐2- Neg ☐9- Ign

Outro _____

Causa Doença Renal: Data diagnóstico de nefropatia ____/____/____

☐1- Diabete ☐2- Hipertensão ☐3- Infecção ☐4- Doença Renal Primária ☐5- Intoxicação
☐6- Lupus ☐7- Outra causa de Doença Renal _____ ☐9- Ignorado

TRATAMENTO ATUAL DA IRC

Hemodiálise: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Não se Aplica Início Hemo ____/____/____

CAPD: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Não se Aplica Início CAPD ____/____/____

Tratamento clínico ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Não se Aplica Início Trat Clínico ____/____/____

Outro Tipo de Tratamento: _____ Início: ____/____/____

Tx Renal: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Não se Aplica Data TX Renal ____/____/____

Outra doença 1: _____ Data diagnóstico 1 ____/____/____

Outra doença 2: _____ Data diagnóstico 2 ____/____/____

MEDICAMENTOS EM USO

Corticóide: ☐1- Sim ☐2- Não ☐9- Não se Aplica - Dose _____ mg/dia - início de Uso ____/____/____

Outro Imunossupressor: _____ início de Uso ____/____/____

ESQUEMA VACINAL IM

Nº de Doses: _____ data última dose ____/____/____

Data da última sorologia Pré-ID: ____/____/____ Anti-HBs _____ título _____

ESQUEMA Intra-Dérmico

Vacina laboratório:

Lote:

1ª Dose ____/____/____	2ª Dose ____/____/____	3ª Dose ____/____/____	4ª Dose ____/____/____
5ª Dose ____/____/____	6ª Dose ____/____/____	7ª Dose ____/____/____	8ª Dose ____/____/____

CONTROLES DE TÍTULO: Sorologia Pós-ID: ____/____/____

Coleta 30dias ____/____/____

Título 30 dias: _____

Coleta 90dias ____/____/____

Título 90 dias: _____

Coleta 180dias ____/____/____

Título 180 dias: _____

Coleta 270dias ____/____/____

Título 270 dias: _____

Coleta 360dias ____/____/____

Título 360 dias: _____

EVENTOS ADVERSOS: Prurido ☐ Hiperpigmentação ☐ Hiperemia ☐ Mialgia ☐

Cefaléia ☐ Náusea ☐

ENCERRAMENTO:

☐1- Completou seguimento

☐2- Seguimento incompleto

☐3- Transferência

☐4- Óbito: ____/____/____



Consentimento Informado e Esclarecido

Avaliação da Imunogenicidade da Vacina de Hepatite B em Pacientes Renais Crônicos

Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais

Núcleo de Vigilância Epidemiológica - Hospital de Clínicas - Universidade Estadual de Campinas

Eu, _____
_____, idade _____, HC nº _____,
residente à (endereço completo) _____

Telefone: _____, fui informado(a) que a instituição Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital de Clínicas (HC) - UNICAMP está fazendo um estudo sobre Vacinação Intradérmica em Pacientes Renais Crônicos. Serão incluídos pacientes adultos (> de 18 anos) não Respondedores à Vacina de Hepatite B - intramuscular convencional, bem como, os Renais Crônicos que nunca fizeram a Vacina de Hepatite B ou seja, aqueles que estão iniciando o esquema pela primeira vez. Serão excluídos do projeto os pacientes que apresentarem qualquer reação adversa inesperada que ponha em risco sua saúde e pacientes que não completarem as 08 doses de vacina de Hepatite B intradérmica. O objetivo desta vacinação é conseguir proteção o mais rápido possível contra a doença Hepatite B; pois neste grupo de pacientes é sabido que o risco de adoecimento é muito maior, principalmente nos submetidos à hemodiálise. É indiscutível que a vacina contribui para o decréscimo dos casos de Hepatite B.

Tenho ciência de que farei um esquema de vacinação por via intradérmica, com dose menor, isto é, 0,25ml em ambas às faces internas do antebraço, semanalmente durante oito semanas. Após um mês da última dose serei testado fazendo coleta de sangue para avaliação da conversão sorológica (proteção). Farei reforço (revacinação) caso haja diminuição do nível de proteção, de acordo com orientação do meu clínico.

Também estou ciente de que este estudo é respaldado por trabalhos de literatura médica, que mostram a efetividade em reverter pacientes não responsivos (que não responderam à vacina) bem como, obter resposta de proteção naqueles primo-vacinados (vacinados pela primeira vez).

A vacina é geralmente bem tolerada, não havendo registro de eventos adversos graves, independentemente da via de aplicação. Efeitos colaterais que eventualmente podem ocorrer com a vacina: **incidência $\geq 1\%$ - reações locais:** irritação local, dor, aumento de sensibilidade, prurido (coceira), leve inchaço no local; **reações sistêmicas:** raramente, febre, dor de cabeça, náuseas e diarreia. **Incidência $< 1\%$ - reações locais:** reações de pele tipo urticária (alergia na pele), discreto aumento de coloração (hiperpigmentação) nos locais das aplicações da vacina, que deverão desaparecer em poucos dias; **reações sistêmicas:** dor muscular, dor nas articulações, tontura, queda de pressão ocasional. Reações essas, consideradas pouco importantes tendo em vista o benefício da proteção contra a doença Hepatite B. Caso haja complicação vacinal, o tratamento desse evento ficará por conta do médico que me atendeu e sem qualquer custo financeiro.

O projeto de vacinação intradérmico não apresentará nenhum custo para o paciente ou para a instituição tendo em vista que esta vacina é fornecida rotineiramente pelo PNI (Programa Nacional de Imunização). Fui informado também sobre o sigilo de minha participação neste projeto e que caso queira desistir deste esquema de vacinação, poderei fazê-lo em qualquer momento, sem que isso me cause nenhum dano ou penalidade.

Qualquer dúvida que eu tenha posso entrar em contato com o CRIE/HC-UNICAMP, com Enf^a Verônica ou Dras. Eliane, Márcia e Mariângela (telefone 0-XX-19-3788.7763 ou 3788.7451). Caso tenha algum motivo para reclamar ou alguma preocupação, poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciência Médicas – UNICAMP - telefone: (0-XX-19-3788.8936).

Assim informado(a), estou de acordo em participar, deste estudo.

Assinatura do(a) voluntário(a)
Data da assinatura : ____/____/____

Assinatura do Responsável pelo Estudo
Data da assinatura : ____/____/____

Listagem de Pacientes - Seguimento com Titulação ao longo de 01 ano

Grupo I

Nome	td30	td90	td180	td270	td360
C.D.P.	507	258	325	180	165
D.B.S	31	170	263	45	0
D.R.S.N	94	277	163	121	79
E.A.B.	468	—	1000	—	—
F.A.S	1000	óbito			
I.B.P.	26	184	139	83	40
J.P.F.	1000	1000	1000	1000	1000
J.A.S.	128	208	100	71	68
L.B.T	1000	1000	1000	138	127
L.P.M.F.	1000	952	348	349	Óbito
M.B.P.C	1000	1000	—	157	12
M.G.P.	1000	1000	643	299	280
S.C.O	—	36	24	15	0
Z.M.L.S.	1000	1000	1000	1000	945
A.G.B.	53	96	199	óbito	
A.M.N.	120	93	20	13	óbito

Grupo 2

Nome	td30	td90	td180	td270	td360
A.A.	1000	1000	1000	—	—
A.de S.S.	1000	1000	397	—	—
A.J.S	1000	1000	282	80	—
A.G.C.	637	—	—	—	—
A.L.C.	1000	1000	1000	791	37
A.C.B.	1000	1000	1000	—	—
B.A.S.	1000	1000	1000	937	488
I.B.	1000	1000	420	122	144
I.L.S	1000	287	319	178	99
I.N.M.	1000	1000	1000	1000	664
J.J.S.	1000	1000	1000	692	560
J.O.S.	1000	1000	265	292	116
J.B.L.P.	1000	1000	693	450	388
J.A.S.	1000	1000	1000	431	389
J.L.A.	1000	227	óbito		
J.H.L.	474	319	237	—	85
M.J.	1000	1000	510	262	118
M.A.O.	1000	1000	376	—	—
N.L.R. N.	1000	transferência			
O.X. da S.	1000	1000	203	136	82
R.J.V.	176	—	—	—	—
R.A.A.	1000	—	—	—	—
I.L.P.	1000	1000	1000	1000	1000
R.B.T.	243	61	15	—	—
S.L.C	1000	1000		470	364
T.M.K..	1000	793	288	189	óbito
T.B.C.	1000	724	254	144	72
A.B.S.	1000	1000	—	—	338
D.G.S.	1000	1000	1000	1000	1000
J.A.C.	1000	—	—	172	258

Intradermal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure: immunogenicity and follow-up

E. O. MORAIS^{*†}, M. R. RESENDE^{*†}, A. M. OLIVEIRA[‡], V. M. SINKOC[†], M. T. GARCIA[†],
R. N. ANGERAMI^{*†} & L. J. DA SILVA^{*†}

^{*}Disciplina de Infectologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP, Brazil; [†]Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais, Hospital das Clínicas, Unicamp, Campinas, SP, Brazil; [‡]Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Correspondence to:

Dr L. J. da Silva, Nanuque 432 ap. 164, 05302-030 SP, Brazil.

E-mail: ljsilva@unicamp.br

Publication data

Submitted 3 November 2006

First decision 20 November 2006

Resubmitted 3 January 2007

Resubmitted 19 January 2007

Accepted 19 January 2007

SUMMARY

Background

Patients undergoing dialysis usually have a poor response to conventional hepatitis B vaccination.

Aim

To observe the effects of intradermal hepatitis B (HB) vaccination in a 13-month prospective study of adult patients with end-stage renal failure. The patients were with or without previous hepatitis B vaccination, but all had antibody titres <10 mUI/mL.

Methods

Patients were allotted to two groups: previous hepatitis B virus vaccination and no previous hepatitis B virus vaccination or anti-HBs titres <10 mUI/mL. Patients in both groups received 16 i.d. injections of 0.1 mL of hepatitis B virus vaccine over an eight-week period. Patients had antibody titres assessed before vaccination, 1 month after and every 3 months for a year. Antibody titres ≥10 mUI/mL were considered protective.

Results

Seventy patients completed the protocol. Protective titres were elicited in 82% of each group. Age, time under dialysis, diabetes, smoking and body-mass index were not associated with seroconversion. Persistent protective titres >12 months occurred in 27 (58.7%). Adverse events were trivial.

Conclusion

Intradermal hepatitis B virus vaccination is an alternative in end-stage renal failure.

Aliment Pharmacol Ther 25, 849–855

INTRODUCTION

Chronic renal failure (CRF) and its treatment increase the risk for hepatitis B virus (HBV) infection.¹ Moreover, it can result in asymptomatic or mildly symptomatic carrier state in CRF patients and spread to other patients and staff of dialysis units. Hepatitis B vaccine became available in 1982 and is highly efficacious.² Hepatitis B virus vaccine has been recommended for CRF patients and healthcare workers since then.

Hepatitis B vaccination has contributed to reduce the prevalence of this infection in CRF patients,³ although cohorting and the use of separate equipment for HBV-positive and -negative patients have been the main strategy for reducing HBV transmission in haemodialysis units. End-stage CRF patients, either on dialysis or not, show lower immune response rates (50–80%) to the vaccine when compared with immunocompetent individuals (95%).³ This low response rate is probably due to factors such as older age, poor nutritional status, i.v. drug use, blood transfusions, co-morbidities, hepatitis C virus (HCV) infection and certain histocompatibility antigens.⁴ In renal patients, there is a disruption of mucocutaneous barriers, monocyte dysfunction and impaired cell-mediated immunity, which ultimately lead to decreased antibody production.⁵

Different strategies have been employed to improve immune response in CRF patients: increased number of intramuscular (i.m.) doses,⁶ increased quantity of antigen in each dose,⁷ co-administration of immunogenic or immunostimulant agents such as zinc,⁸ levamisole, gamma-interferon,⁹ interleukin-2,¹⁰ granulocyte colony stimulating factor and erythropoietin.^{11–15} In addition, new vaccines that contain pre-S1 and -S2 regions of the HBV¹⁶ or are associated to new proprietary adjuvants, like AS04,¹⁷ are promising strategies for increasing immunogenicity. Unfortunately, these are costly approaches.

One strategy to improve response rates in CRF patients is a vaccination schedule with intradermal (i.d.) administration.^{18–21} The present study prospectively assessed immune response rates of a hepatitis B i.d. vaccine schedule in CRF patients, both non-vaccinated and non-responders.

STUDY POPULATION AND METHODS

Subjects

We recruited patients aged 18 years or older with CRF, predialysis or already undergoing dialysis treatment,

regardless of their underlying disease or replacement renal therapy. Patients either had no prior hepatitis B vaccination or, for those previously vaccinated using i.m. route, had anti-HBs antibody levels <10 mIU/mL not later than 3 months after the last dose. Study participants were referred to the 'Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais' at the teaching hospital of the 'Universidade Estadual de Campinas', in the state of São Paulo, Brazil. Patients came from renal treatment services of the same hospital or surrounding areas. HIV-infected patients were excluded from the study. All patients fulfilled the National Kidney Foundation criteria for terminal renal failure,²² with glomerular filtration rate <15 mL/min/1.73 sq. m.

Study design

In a prospective study with enrolment from July 2003 to August 2004, the patients were followed with assessment of anti-HBs antibody titres for 1 year.

Methods

A standard questionnaire was used to collect patients' demographic information as well as data concerning their underlying disease, previous hepatitis B vaccination, and current vaccine schedule. Before enrolment, patients were tested for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs antibodies (microparticle enzyme immunoassay [MEIA], AxSYM system, Abbott, Wiesbaden, Germany), anti-HIV antibodies ([MEIA], Abbott, Wiesbaden, Germany), and anti-HCV antibodies ([MEIA], AxSYM HCV 3.0, Abbott, Wiesbaden, Germany).

We divided patients into two groups: Group I, comprising those patients with no previous hepatitis B vaccination (no previous vaccination); and Group II, comprising those who were previously vaccinated with at least three doses of hepatitis B vaccine using i.m. route and had anti-HBs antibody level <10 mIU/mL (previous vaccination). The two groups did not differ statistically except for mode of treatment and time from beginning treatment and vaccination (Table 1).

We administered recombinant hepatitis B vaccine (Greencross Vaccine Corporation – Life Sciences, Iksan-si, Korea, batches No. 2 061 074 and No. wvx1021) provided by the National Immunization Program of Brazilian Ministry of Health. Each patient received only one type of vaccine during the study. A 16-dose vaccine schedule was used. Two concomitant doses of 0.25 mL (5 µg) each was applied i.d. in the

Table 1. Patients according to relevant clinical features

	Group I (n = 27) (No previous vaccination)	Group II (n = 43) (Previous vaccination)	Total (n = 70)
Gender			
Male	16 (59%)	24 (56%)	40 (57)
Female	11 (41%)	19 (44%)	30 (43%)
Median age (range) in years	59 (19–82)	51 (24–78)	54.5 (19–82)
Diabetes	12 (44%)	13 (30%)	25 (36%)
Smokers	8 (30%)	17 (40%)	25 (36%)
BMI*			
<19–25	17 (63%)	28 (65%)	45 (64)
25 to >30	10 (37%)	13 (30%)	23 (33%)
Median BMI	23	22	
Time since diagnosis of terminal renal failure – median (range) in months	32 (0–441)	57 (9–316)	48 (59%)
Mode of treatment when vaccinated			
Medical	17 (63%)	4 (9%)	21 (30%)
Haemodialysis	9 (33%)	37 (86%)	46 (66%)
CAPD	1 (4%)	0	1 (1%)
Renal transplantation	0	2 (5%)	2 (3%)
Time from beginning treatment to vaccination – median (range) in months			
Medical	46 (22–441)	38 (5–150)	46 (18–441)
Haemodialysis	5 (2–42)	29 (5–130)	26 (2–130)
CAPD†	0	0	0
Renal transplantation	0	94 (92–96)	94 (92–96)
Previous renal transplantation	1 (4)	2 (5)	3 (4)

* BMI, body mass index.

† CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

forearm weekly for 8 weeks. For patients with arteriovenous fistula in the forearm, doses were administered i.d. over the shoulder (deltoid muscle area) or the lateral aspect of the thigh (vastus lateralis muscle area). We excluded patients who did not comply with the 8-week schedule. Anti-HBs antibodies were measured 1 month after the completion of the vaccine schedule and every 3 months during the first year of follow-up. Anti-HBs antibodies levels >10 mIU/mL were considered protective, those patients with antibody levels <10 mIU/mL were considered non-responders. During the first year of inclusion (July 2003 to August 2004), responders with anti-HBs antibody levels <100 mIU/mL throughout the first year of follow-up were administered up to two vaccine booster doses, also ID. Use of booster doses was discontinued beginning August 2004 until August 2005.

Non-responders and patients who needed vaccine booster doses were excluded from the analysis of long-term protective antibody levels.

We assessed vaccine-related adverse events by using questionnaires administered on vaccination days. We collected data on both local (pain at vaccination site, erythema and papulae) and systemic reactions (fever, fatigue, myalgia and headaches).

The study was approved by the research ethics committee of the Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. All participants signed a consent form after being informed about the study, its benefits and risks.

Statistical analysis

Categorical variables were analysed by using chi-squared test or two-sided Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were examined by using the Kruskal-Wallis test. A 5% statistical significance threshold was set. Data were analysed by using EPIINFO software, version 6.04b (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA, 1997).

RESULTS

We included a total of 70 patients: 27 in Group I and 43 in Group II. Among the 43 patients in Group II, 22 (51%) had received three doses of hepatitis B vaccine, 11 (26%) four doses, four (9%) five doses and six (14%) six or more doses prior to study enrolment. Table 1 shows demographic variables and clinical data.

Haemodialysis was the most common treatment for CRF among Group I patients, while conservative treatment for CRF was the most frequent option among patients in Group II (Table 1). Four (6%) patients were on immunosuppressive drugs at the time of vaccination (one in Group I and three in Group II) and four were positive for anti-HCV antibodies (one in Group I and three in Group II). All 70 patients included in the study completed the proposed i.d. vaccine schedule.

Adverse events, although mild, were observed in 18 (26%) patients: itchiness at vaccine site in 17 (24%), local hyperpigmentation in 11 (16%), redness in five

(7%), myalgia in two (3%), headache in one (1%) and nausea in one (1%). None of them had to stop the vaccine schedule because of adverse events.

Of the 70 patients in the study, 57 (82%) seroconverted after the vaccine schedule (anti-HBs levels > 10 mIU/mL measured 1 month after the last vaccine dose): 22 (82%) of the 27 patients in Group I and 35 (81%) of the 43 in Group II. Overall age, type of CRF treatment, diabetes, smoking and body mass index did not show any association with immune response (Table 2). We excluded 24 (34%) of the 70 patients of the analysis of long-term anti-HBs antibody levels: seven were lost for follow-up during the first year after completion of the schedule, six died, and 11 received booster doses. Among the 46 patients who were followed for 1 year, 27 (58.7%) had adequate levels of anti-HBs antibodies (Table 3).

The median of anti-HBs antibody levels among the 27 patients who maintained anti-HBs throughout the 1-year follow-up without requiring extra vaccine doses was 165 mIU/mL.

Table 2. Responders and non-responders to vaccination according to relevant medical aspects

	Responders* (n = 57)	Non-responders (n = 13)	P	OR (CI 95%)
Gender				
Male	33 (58%)	8 (62%)	NSNS	0.86 (0.21–3.45)
Female				
Median age (range) in years	55 (19–78)	52 (24–82)	NS	
Diabetes	17 (30%)	5 (38%)	NS	0.68 (0.17–2.84)
Smokers	19 (33%)	6 (47%)	NS	0.58 (0.15–2.35)
BMI†				1.28 (0.31–5.23)
<19–25	37	8	NS	
>25	18	5		
Mode of treatment when vaccinated				1.13 (0.27–5.04)
Medical/Renal Transplantation	18/1	3/1	NS	
Haemodialysis/CAPD‡	37/1	9/0	NS	
Time since diagnosis of terminal renal failure – median (range) in months	50 (0–441)	39 (6–237)		
Time from beginning treatment to vaccination				
Medical median (range) in months	32 (0–441)	47 (18–93)		
Haemodialysis median (range) in months	29 (0–129)	15 (3–32)		
CAPD median (range) in months	1			
Transplant median (range) in months	91	96		

* At the end of the study period.

† Two patients were not measured.

‡ CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

NS, not significant.

Table 3. Anti-HBs titres of responding patients (per-protocol) during follow-up

Group I (n = 16)					Group II (n = 30)				Total† (n = 46)			
n	%	MD*	Range		n	%	MD*	Range	n	%	MD*	Range
Days postvaccination												
30	16	100	507	26-1000	30	100	1000	176-1000	46	100	1000	26-1000
90	14	87.5	268	36-1000	25	83	1000	227-1000	39	84.8	1000	36-1000
180	14	87.5	294	20-1000	22	73	465	203-1000	36	78.2	386	20-1000
270	13	81.2	138	13-1000	18	60	362	80-1000	31	67.4	189	13-1000
360	9	56.2	127	12-1000	18	60	298	37-1000	27	58.7	165	12-1000

* MD, anti-HBs titre median.

† Twenty-four patients excluded: 11 received a booster dose, seven were lost to follow-up and six died before the end of the follow-up period.

DISCUSSION

Hepatitis B virus prevalence among CRF patients has decreased over the last decades as a result of the implementation of preventive measures in renal treatment centres. One of these measures was the introduction, and subsequent widespread use, of hepatitis B vaccine. Despite vaccination, a large proportion of CRF patients are non-responders to the standard three doses i.m. vaccine schedule.³ Because of this low immune response rate in this group of patients, i.d. vaccine administration has been considered as an alternative route since 1991.²³

Our study investigated i.d. hepatitis B vaccine administration as a strategy for primary vaccination and revaccination in CRF patients. Among the previously not vaccinated, a response rate of 82% was observed after the i.d. schedule, a similar rate to that reported by other authors for i.m. administration, which ranged from 40% to 98%.^{24–26} Previous reports have shown i.d. response rates in previously not vaccinated CRF patients between 61%²⁷ and 100%.²⁸ This variation might be explained by differences in the study population (age group, presence of co-morbidities, CRF severity and dialysis regimens), vaccine type, vaccine schedules, study design and timing of final anti-HBs antibody level measurement. Prolonged weekly or bi-weekly multiple-dose schedules have demonstrated better immunogenicity. Charest *et al.*²⁹ found a response rate of 98% with a long vaccine schedule: up to 2 years or until anti-HBs antibody levels >1000 IU/mL were achieved.

In patients with previous i.m. hepatitis B vaccination, there was an immune response rate of 81%. Revaccina-

tion studies in CRF patients with i.m. vaccine administration show response rates ranging between 40% and 50%.²⁴ The U.S. Centers for Disease Control and Prevention recommend the administration of an additional series of three i.m. doses in individuals non-responsive to the primary i.m. vaccine series.³ For those who remain non-responsive after the two series (six doses of vaccine in total), there is no data to support the use of additional doses to induce immune response.

Given the low immune response to a second i.m. vaccine schedule in CRF patients, i.d. vaccine administration has been suggested. Waite *et al.*²⁴ reported a 94% response rate in patients revaccinated with i.d. administration of 5- μ g doses every 15 days for an average of 5 months. Chang *et al.*²⁵ demonstrated immune response following a weekly vaccine schedule of 10 μ g i.d. for 12 weeks in 90% of CRF patients previously non-responsive to i.m. vaccine schedules. Fabrizi *et al.*²⁸ studied 25 patients who were administered the same number of doses we used in our study, but single 5- μ g doses were administered weekly over 16 weeks and observed an immune response rate of 96%. The lower response rate found in our study (82%) may be related to the shorter course of i.d. vaccine schedule (8 weeks).

A recent meta-analysis by Fabrizi *et al.*³⁰ concluded that, although the i.d. route is associated with higher anti-HBs antibody levels, this is not sustained over time. Fabrizi *et al.*³⁰ recommend further studies to produce more reliable estimates of effectiveness. Our results are similar, suggesting that frequent boosters may be needed if this route is elected.

Most studies have reported the administration of 5 μ g at different intervals, varying from once to twice

weekly, with different total number of doses. In the present study, hepatitis B vaccine was administered in two sites, 0.25 mL (5 µg) in each, a procedure similar to the Thai Red Cross Society i.d. antirabies vaccine schedule.³¹ This strategy has been shown to induce an earlier and more immunogenic lymphocyte proliferative response than higher dosages administered at a single site on each vaccination visit.³² Intradermal route mechanism of inducing immunogenicity is probably related to the sequestration of the antigens in the dermis for long periods of time after an i.d. injection. This allows extra time for antigen presentation when compared with i.m. administration. In addition, Langerhans (dendritic) cells, which are very effective antigen-presenting cells, can be found in the dermis and stimulate the immune system to produce adequate anti-HBs antibody response.³³

All 70 enrolled participants completed the vaccine schedule, an adherence rate of 100%. Adverse events were mild and mostly limited to the vaccine site. In addition, i.d. injections can be administered during or immediately after haemodialysis, even in patients with impaired coagulation, which is an advantage in CRF patients.

In our study, no association was found between vaccine response and demographic variables or those related to the underlying disease. In a meta-analysis study among CRF patients, advanced age was associated with poor immune response to i.m. hepatitis B vaccination.³⁴ Other factors associated to poor response in the literature were types of haemodialysis membrane, type of dialysis and frequency and duration of haemodialysis, among others. Our conflicting results might be related to the low number of individuals in our study.

In the general population, i.d. vaccination is associated with a shorter duration of protective anti-HBs antibody levels when compared with i.m. administration. In addition, CRF patients show earlier decreasing antibody levels for both administration routes.³ In our study, protective antibody levels were seen in 58.7% of cases after a 12-month follow-up. This can be considered a long-term response and is similar to that verified by Fabrizi *et al.* (57%).²⁸ Given that anti-HBs antibody levels should be monitored in CRF patient group regularly, decreasing anti-HBs antibody levels should trigger the administration of booster doses. Future studies are needed to show the response after booster doses.

Although cost analysis was not the objective of this study, similar schedules have been shown to be cost-effective, even when higher doses were employed.³⁵

In conclusion, the immune response observed after an 8-week i.d. vaccine schedule proved to be comparable with three doses standard 6-month i.m. vaccine schedule in CRF patients. This indicates that i.d. vaccine can be considered as an alternative for primary vaccination of CRF patients having or who will require haemodialysis in a short time. In addition, i.d. vaccine schedule also seems to be an effective option for revaccinating non-responders to i.m. schedules, although further studies are needed to establish the most effective schedule.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to acknowledge the nursing staff Aliamar G. M. Costa, Sugli A. Barreto and Edna M. Bertucho.

Declaration of personal and funding interests: none

REFERENCES

- 1 Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2005; 9: 169–79.
- 2 CDC. Recommendations of the immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated hepatitis B virus vaccine. *MMWR* 1982; 31: 317–22.
- 3 CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic haemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50: 1–43.
- 4 Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra M. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(2): 239–45.
- 5 Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Inf Dis Clin N America* 2001; 15: 813–32.
- 6 Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients: a two-year follow-up. *Nephron* 1992; 61: 352–4.
- 7 Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417–20.
- 8 Brodersen HP, Holtkamp W, Larbig D, *et al.* Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1780(Letter).

- 9 Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, *et al*. Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Hepatology* 1990; 12: 661–3.
- 10 Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cersier JE, Courouce AM. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994; 244: 856–7.
- 11 Anandh U, Bastani B, Ballal S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant to hepatitis B vaccination in maintenance haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 53–6.
- 12 Jha R, Lakhtakia S, Jaleel MA, Narayan G, Hemlatha K. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) induced sero-protection in end stage renal failure patients to hepatitis B in vaccine non-responders. *Ren Fail* 2001; 23: 629–36.
- 13 Singh NP, Mandal SK, Thakur A, *et al*. Efficacy of GM-CSF as an adjuvant to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure – results of a prospective, randomised trial. *Ren Fail* 2003; 5: 255–66.
- 14 Verkade MA, van de Wetering J, Klepper M, Vaessen LM, Weimar W, Betjes MG. Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 614–21.
- 15 Anandh U, Thomas PP, Shastry JC, Jacob CK. A randomised controlled trial of intradermal hepatitis B vaccination and augmentation of response with erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 1061–3.
- 16 Weinstein T, Chagnac A, Boaz M, *et al*. Improved immunogenicity of a novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: 67–72.
- 17 Tong NK, Beran J, Kee SA, *et al*. Immunogenicity and safety of an adjuvant hepatitis B vaccine in pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2298–303.
- 18 Zuckerman AJ. Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. *Lancet* 1987; 1: 435–6.
- 19 Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in haemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1041–5.
- 20 Vlassopoulos D, Arvanitis D, Lilis D, Hatjiyannakos D, Louizou K, Hadjiconstantinou V. Complete success of intradermal vaccination against hepatitis b in advanced chronic renal failure and haemodialysis patients. *Ren Fail* 1997; 19: 55–60.
- 21 Milkowski A, Wyrwicz G, Kubit P, Smolenski O. Comparison of anti-HBV vaccine efficacy given intradermally and intramuscularly in haemodialysis patients. *Przegl Lek* 2000; 57: 628–34.
- 22 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 2(Suppl. 1): S1–266.
- 23 Ono K, Kashiwagi S. Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 47–51.
- 24 Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful Vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1930–4.
- 25 Chang PC, Schrander-van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E. Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 191–3.
- 26 Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine* 1990; 8(Suppl.): S47–9.
- 27 Mettang T, Schenk U, Thomas S, *et al*. Low dose intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end stage renal failure. *Nephron* 1996; 72: 192–6.
- 28 Fabrizi F, Andrucci S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1204–11.
- 29 Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976–82.
- 30 Fabrizi F, Ganesan SV, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 497–506.
- 31 Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet* 1990; 335: 896–8.
- 32 Phanuphak P, Khawplod P, Sirivichayakul S, Siriprasomsuw W, Ubol S, Thaweepathomwat M. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1987; 5: 33–7.
- 33 Glenn GM, Kenney RT. Mass vaccination: solutions in the skin. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 304: 247–68.
- 34 Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1053–62.
- 35 Mat O, Mestrez F, Beauwens R, Muniz-Martinez MC, Dhaene M. Primary high-dose intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis: cost-effectiveness evaluation at 2 years. *Hemodial Int* 2006; 10: 49–55.