



Revista
Portuguesa
de Ciências
Biomédicas

#06

Uma visão para o futuro

Jornadas APTAC 2011

Centro de Congressos de Aveiro | 7 de Maio



Mensagem
da Presidente

4

Liderança

6

Desenvolvimento
Profissional

10

VHB em
hemodialisados

14

Editorial

Paulo Parreira

3

Mensagem

A hora é de união

Hélia Carona

4

Artigos de Opinião

E se os Técnicos de Análises Clínicas e Saúde Pública fossem Gansos? – Uma visão de Liderança

Elisa Machado Caria

6

A dúvida que se põe

Fernando Zorro

10

Artigo Original

Factores que influenciam a resposta imunitária à vacina da Hepatite B em pacientes hemodialisados

Maria José Alves e col.

14

Resumos das Comunicações Livres

20

Agenda

30

Ficha Técnica

Revista Portuguesa
de Ciências Biomédicas
Ano 6 . nº 06 . Maio/2011
ISSN 1646-3803

Direcção/Edição
Paulo Parreira, MSc

Coordenação de Edição
Ana Almeida, MSc
Filipe Rodrigues, MSc
Paulo Parreira, MSc

Conselho Científico
Personalidades de reconhecido
mérito científico

Propriedade
APTAC

Imagem e Comunicação
Efervescente

Contacto
revista@aptac.pt

Revista Portuguesa
de Ciências Biomédicas
R. Rodrigues Sampaio,
30C - 5º Esq.
1150-280 Lisboa

Tiragem
Edição electrónica

Preço avulso
€10 (IVA incluído)
Distribuição gratuita
aos sócios da APTAC

Depósito legal
240735/11

Registo
Isenta de inscrição no I.C.S.
nos termos da alínea a)
do nº1 do artigo 12º do Dec.
Reg. nº8/99, de 9 de Junho.

Proibida a reprodução, mesmo
parcial, de artigos e ilustrações,
sem prévia autorização da RPCB.
Exceptua-se a citação
ou transcrição de pequenos
excertos desde que se faça
menção da fonte.

Factores que influenciam a resposta imunitária à vacina da Hepatite B em pacientes hemodialisados

Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients

Maria José Alves^{1,2}, Diana Couto¹, Josiana Vaz^{1,3,4,5},
Marlene Dias¹, Susana Ramos¹

¹ Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Bragança;

² CHTMAD- Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro – Unidade Chaves;

³ Cancer Biology Group, IPATIMUP – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto;

⁴ CEQUIMED-UP – Centro de Química Medicinal da Universidade do Porto;

⁵ Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto.

Maria José Alves

Escola Superior de Saúde,
Instituto Politécnico de Bragança,
Avenida D. Afonso V, 5300-121 Bragança.
e-mail: mjose@ipb.pt

RESUMO

Introdução: Os pacientes submetidos a hemodiálise são considerados como população de alto risco para a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB).

Objectivo: Este estudo foi realizado para verificar se a variação de dados biográficos, como o sexo e a idade, bem como determinados parâmetros analíticos influenciam o processo de imunização provocada pela vacina entre os pacientes hemodialisados.

Material e Métodos: Foram estudados 53 pacientes hemodialisados no Centro Hospitalar Trás-os-Montes e

Alto Douro – Unidade Chaves, durante o ano de 2009. A média de idade foi de $66,6 \pm 15,5$ anos. A amostra foi classificada em 3 grupos: não imunes (anti-HBs <10 mUI/ml), imunes (anti-HBs 10-1000 mUI/ml) e alta imunização (anti-HBs > 1000 mUI/ml).

Resultados: No fim do estudo verificou-se que a taxa de não imunes era 19,60%, a taxa de imunização era 70,60% e a taxa de alta imunização era 9,80%. Foi encontrada diferença significativa entre o título de anti-HBs e a actividade da gama glutamil transpeptidase (Gama GT) (p-value=0,042), porém não foi encontra-

da relação significativa entre o título de anti-HBs e os factores sexo, idade, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, reticulócitos, ureia, creatinina, potássio, proteínas totais, albumina, asparto aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), proteína C reactiva (PCR) e ferritina.

Discussão: Valores elevados de Gama GT favorecem a alta imunização, que pode ser uma confirmação da influência da Gama GT na eficiência do fígado sobre a resposta imune.

Conclusão: A actividade aumentada da Gama GT pode favorecer a alta imunização.

PALAVRAS-CHAVE

Hemodiálise, Hepatite B, Anti-HBs, Vacinação, Imunização, Gama GT

ABSTRACT

Introduction: Patients on maintenance hemodialysis are a high risk population for hepatitis B virus (HBV) infection.

Objective: This study was carried out in order to determine if the variation of biographical data, such as sex and age as well as certain analytical parameters influence the process of immunization induced by vaccine among dialysis patients.

Material and methods: We studied 53 hemodialysis patients in the Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro – Unidade de Chaves, in the

year 2009. The mean age was 66.6 ± 15.5 years. The sample was classified into three groups: non-immune (anti-HBs <10 mIU / ml), immune (anti-HBs between 10–1000 mIU / ml) and high immunization (anti-HBs > 1000 mIU / ml).

Results: At the end of the study we found that the non-immune rate was 19.60%, the immunization rate was 70.60% and high immunization rate was 9.80%. We found a significant relationship between the activity of gamma glutamyl transpeptidase (Gamma GT) and the title of anti-HBs (p -value = 0.042). However, we did not

find significant relationship between the factors sex, age, hemoglobin, leucocytes, platelets, reticulocytes, urea, creatinine, potassium, total protein, albumin, aspart aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), C-reactive protein (CRP), ferritin and the title of anti-HBs.

Discussion: High values of Gamma GT favor high immunization, which may be a confirmation of the influence of Gamma GT in the efficiency of the liver on the immune response.

Conclusion: The increased activity of Gamma GT may favor high immunization.

KEYWORDS

Hemodialysis, Hepatitis B, Anti-HBs, Vaccination, Immunization, Gamma GT

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (VHB) provoca uma infecção crónica extremamente complexa, com impactos significativos na população mundial. ¹ A Organização Mundial de Saúde estima que o VHB infecta dois mil milhões de indivíduos em todo o mundo e mais de trezentos e cinquenta milhões são portadores de infecção crónica. ^{2,3} O VHB, com tropismo pelas células hepáticas, classifica-se como protótipo de um vírus pertencente à família *hepadnaviridae*. O seu genoma é constituído pelo ácido desoxirribonucleico (DNA) circular, que se encontra dentro de um nucleocápside (core), e este por sua vez encontra-se envolvido pelo envelope. O VHB transmite-se por via sexual, parenteral e percutânea. ^{4,5}

A hemodiálise envolve a diálise do sangue para remover substâncias tóxicas ou de resíduos metabólicos do sangue. ^{6,7} Esta é prescrita na insuficiência renal crónica para evitar a deterioração metabólica do organismo e manter a vida do paciente até à normalização da função renal ou até se submeter a um transplante renal. ⁶

Os pacientes submetidos a hemodiálise são considerados como população de alto risco para a infecção aguda por VHB, sendo responsáveis pela morbilidade dos mesmos, estando associada a um risco elevado de complicações he-

páticas e diminuindo a possibilidade para o transplante de rim. ^{8,9,10}

Devido à frequente exposição a produtos derivados do sangue e ao seu sistema imunitário deprimido (estado de imunodeficiência manifestado por fagocitose anormal, linfócitos B e T anormais) a resposta das células T dependentes ao antigénio de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) fica comprometida, ¹¹ os pacientes hemodialisados não respondem eficazmente ao esquema de vacinação implementado pela Direcção-Geral de Saúde. ^{10,12} Assim, estes dispõem de um esquema de vacinação especial, recebem uma dose dupla num esquema de 4 doses (0, 1, 3 e 6 meses), sendo que são realizadas três doses de reforço (0,1 e 6 meses) para os pacientes que apresentam título <10 mUI/ml de anticorpo de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs). O controlo serológico quantitativo deve ser realizado com a frequência preconizada, pelo serviço de hemodiálise. ¹³ O anti-HBs é um importante marcador serológico para avaliar a resposta à vacinação contra o VHB. ¹⁴

Alguns estudos recentes realizados por Radziszewski *et al.* (2007) ¹⁵ e Tseng *et al.* (2008) ¹⁶ demonstraram que factores tais como hemoglobina, plaquetas, doseamento de albumina, proteínas totais, gama glutamyl transpeptidase (Gama GT), >

creatinina, asparto aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e ureia estão relacionados com a resposta à vacina contra VHB.^{15,16}

Assim, o objectivo deste estudo é verificar se a variação de dados biográficos, como o sexo e a idade, bem como determinados parâmetros analíticos influenciam o processo de imunização provocado pela vacina entre os pacientes hemodialisados.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra

Estudámos retrospectivamente 53 pacientes com insuficiência renal crónica que faziam hemodiálise há pelo menos um ano no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro - Unidade Chaves, entre Janeiro e Dezembro de 2009, sendo apenas apresentados os valores referentes a Janeiro, Abril, Julho e Outubro, uma vez que o título de anti-HBs apenas foi doseado nestes meses. A amostra é constituída por 35 elementos do sexo masculino (66%) e 18 do sexo feminino (34%), com média de idade 66,6 ± 15,5 anos, variando entre os 20 e 89 anos. Os 53 pacientes foram sujeitos ao programa de vacinação contra VHB, implementado pela Direcção-Geral de Saúde. Foram recolhidos dados relativos ao calendário de vacinação de cada paciente e o título de anti-Hbs para avaliar a resposta à vacina. Quando o título de anti-HBs é <10 mUI/mL o paciente é considerado não imune, com títulos entre 10-1000 mUI/mL o paciente está imunizado, no entanto se o título de anti-HBs é >1000 mUI/mL o paciente está altamente imunizado. Foram ainda recolhidos dados como idade, sexo, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, reticulócitos, ureia, creatinina, potássio, proteínas totais, albumina, AST, ALT, gama GT, proteína C reactiva (PCR), ferritina que correspondem a possíveis factores que podem interferir na resposta à vacina contra o VHB (anti-HBs).

O doseamento de anti-Hbs foi realizado no analisador AXSYM (Abbott) pelo Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas (MEIA), os parâmetros hematológicos foram analisados no Cell Dyn 3500 (Abbott) por impedância e espectrofotometria e os parâmetros bioquímicos foram analisados no AEROSET (Abbott) por espectrofotometria através de métodos colorimétricos.

Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com o programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.0 para Windows. O nível de significância foi definido por $p < 0,05$. Utilizaram-se os tes-

tes paramétricos: ANOVA one-way (mais de 2 variáveis independentes) e T-student independente (2 variáveis independentes), sempre que a variável dependente possuía uma distribuição normal, testada por Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, e houvesse homogeneidade de variâncias, testada pelo teste de Levene. Quando pelo menos uma destas condições não se verificou, utilizaram-se os testes não-paramétrico: Kruskal-Wallis (mais de 2 variáveis independentes) e Mann-Whitney (2 variáveis independentes). Para comparar variáveis qualitativas utilizou-se o teste do Qui-Quadrado, quando não foi possível utilizar este teste utilizou-se o teste alternativo não-paramétrico de Fisher.¹⁷

Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Respeitou-se a Declaração de Helsínquia, sendo que foi aplicado e assinado um consentimento informado por cada paciente inserido no estudo.

RESULTADOS

Foram recolhidos os dados referentes a 60 pacientes, porém foram rejeitados 7 uma vez que não realizavam hemodiálise à pelo menos 1 ano.

Ao longo do ano, o mês de Janeiro é o que apresenta menor taxa de imunização (66%) ao vírus da hepatite B seguido de Julho. Por outro lado, Outubro apresenta uma taxa de imunização mais elevada tendo em conta os 4 meses em que houve monitorização do título de anti-HBs apresentando uma taxa de não imunes de 19,6%. A maior taxa de alta imunidade é verificada no mês de Julho (gráfico 1).

GRÁFICO 1 - Percentagem da taxa de imunização à vacina contra VHB.

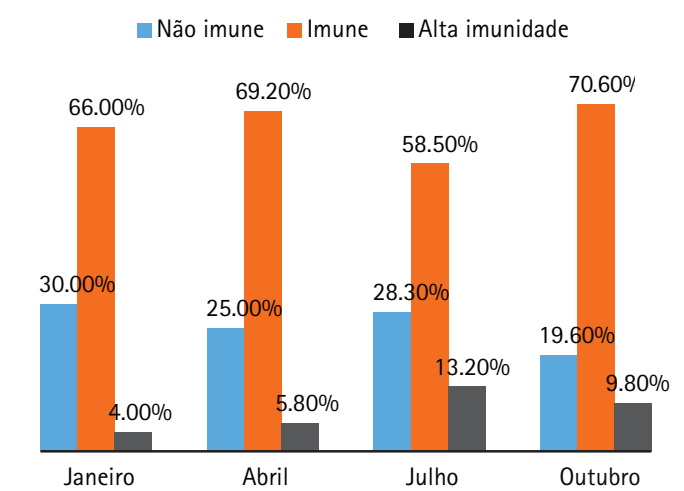
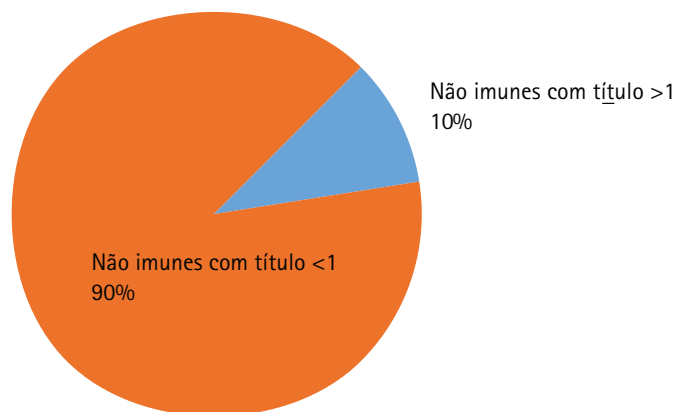


GRÁFICO 2 - Percentagem de pacientes não imunes com título <1 mUI/mL, no mês de Outubro.



No mês de Outubro, do total dos pacientes não imunes, 90% possuíam um título de anti-HBs de zero ou muito próximo de zero. (Gráfico 2)

Durante o ano de 2009, dos 19 pacientes não imunes, 8 receberam reforço da vacina contra VHB, no entanto apesar do reforço 1 deles não imunizou.

Nos dados biográficos, sexo e idade, não se obteve significância estatística (p -value < 0,05) em relação ao título de anti-HBs. O mesmo se verificou com os restantes do-seamentos, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, reticulócitos, ureia, creatinina, potássio, proteínas totais, albumina, AST, ALT, gama GT, PCR e ferritina, à excepção da Gama GT no mês Julho (p -value= 0,042). Através, desta significância concluiu-se que a actividade da Gama GT é estatisticamente mais elevada para pacientes com alta imunidade.

DISCUSSÃO

No final do estudo observou-se que a taxa de não imunes era 19,60%, a taxa de imunização era 70,60% enquanto que a taxa de alta imunização era 9,80%. Num estudo recente realizado por Ibrahim *et al.*¹⁸ verificaram uma taxa de não imunes de 6,90%, uma taxa de imunização de 69,01% e uma taxa de alta imunização de 24,14%, é possível constatar que a taxa de imunização é semelhante à obtida no nosso estudo, enquanto que a taxa de não imunes apresenta-se bastante mais elevada no nosso estudo.

Verificou-se que o mês de Outubro apresenta a maior taxa de imunização (77,3%) ao contrário do mês de Janeiro que apresenta apenas uma taxa de imunização de 66,1%, este aumento da taxa de imunização pode dever-se ao

facto de terem sido administradas doses de reforço da vacina contra o VHB e haver pacientes que apenas completaram o esquema de vacinação durante o período de estudo. No entanto, apesar de um esquema de vacinação especial este não se mostrou eficaz contra o VHB administrado aos 53 pacientes hemodialisados, pois existem pacientes que no fim do estudo se encontravam ainda não imunes, o que se pode dever à frequente exposição a produtos derivados do sangue e ao seu sistema imunitário deprimido.

No mês de Janeiro, 30% dos pacientes não se encontravam imunizados, sendo que destes apenas 53,33% levaram reforço da vacina contra o VHB. Assim, no final do estudo em Outubro 19,6% dos pacientes ainda não estavam imunes e como tal susceptível a contrair infecção pelo vírus da hepatite B, destes não imunes 90% possuíam títulos de anti-HBs <1 mUI/mL, mesmo depois de submetidos ao esquema especial de vacinação estes pacientes não produzem anticorpos.

Foram analisados diversos factores que podem influenciar a resposta imune da vacina contra o VHB nos pacientes hemodialisados. Não foram encontradas diferenças significativas entre o título de anti-HBs e os factores sexo, idade, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, reticulócitos, ureia, creatinina, potássio, proteínas totais, albumina, AST, ALT, PCR e ferritina. Estudos recentes foram ao encontro dos nossos resultados, Khameneh *et al.*¹⁹ e Ramezani *et al.*²⁰ concluíram que os factores sexo e idade não influenciam o título de anti-HBs. Ibrahim *et al.*¹⁸ constaram que a taxa de imunização do VHB não é influenciada pela idade, albumina, PCR, hemoglobina nem ferritina, porém encontraram relação estatística com a redução percentual da ureia.

Pelo contrário, Radziszewski *et al.*¹⁵ encontraram relação entre o título de anti-HBs e as proteínas totais e a albumina, Tseng *et al.*¹⁶ demonstraram que existia relação estatística entre as plaquetas, albumina, AST e ALT, e o título de anti-HBs.

Encontrou-se relação entre o título de anti-HBs e a actividade da Gama GT (p -value=0,042). Valores elevados de Gama GT favorecem a alta imunização, que pode ser uma confirmação da influência da Gama GT na eficiência do fígado sobre a resposta imune. O mesmo também já tinha sido concluído por Radziszewski *et al.*¹⁵

CONCLUSÃO

Tendo em conta os resultados do estudo, valores elevados de Gama GT favorecem a alta imunização, poderia ser importante monitorizar os pacientes doseando o título >

de anti-HBs e a actividade da Gama GT sem administração de dose de reforço da vacina contra o VHB. Seria interessante aumentar a população e prolongar o tempo de estudo. Além disso poder-se-ia associar o título de anti-HBs com a redução percentual da ureia (ureia pré e pós-dialise), a

alimentação parentérica destes pacientes e os fármacos associados à terapêutica.

Como foi verificado, no fim do estudo ainda existiam 19,60% de pacientes não imunes, o que se torna preocupante visto estes pacientes estarem constantemente sujeitos à diálise,

logo susceptíveis de contrair Hepatite B. Assim, é necessário realizar mais estudos nesta área de modo a tentar identificar os factores que possam interferir com o processo de imunização para posteriormente se poder solucionar este problema. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clinical Microbiology Reviews* 2007 July; 20(3), 426-439.
2. Torre G., Nicolotti N., Waure C., Chiaradia G., Specchia M. L., Mannocci A. & Ricciardi W. An assessment of the effect of hepatitis B vaccine in decreasing the amount of hepatitis B disease in Italy. *Virology Journal* 2007 November; 5, 84.
3. Hennig B. J., Fielding K., Broxholme J., Diatta M., Mendy M., Moore C. et al. Host Genetic Factors and Vaccine-Induced Immunity to Hepatitis B Virus Infection. *PLoS ONE*, 2008 Mar; 3(3).
4. Block T., Guo H. & Guo J. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007 November; 11(4), 685-706.
5. Fonseca J. Natural history of chronic hepatitis B. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical* 2007; 40(6), 672-677.
6. Tonelli M.; Wiebe N.; Hemmelgarn B.; Klarenbach S.; Field C.; Manns B. et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2009 May; 7:25.
7. Anson, H.; Byrd, M. and Koch E. Cognitive Behavioral Treatment to Improve Adherence to Hemodialysis Fluid Restrictions: A Case Report. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine* 2009; Article ID 835262.
8. Júnior J. X., Neto J. T., Castro J. A., Andrade H. M. & Monte S. J. Association of humans leucocitary antigens with humoral nonresponsive to hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004 Jan; 37, 15-17.
9. Marquesini G., Gonçalves N. S. & Júnior F. L. Incidence and prevalence of hepatitis B virus (HBV) and C virus (HCV) serologic markers in hemodialysis patients. *Rev Panam Infectol* 2008 April; 10(2), 23-27.
10. Nascimento A. Evaluation of biological markers and study of genotype of hepatitis B in renal dialysis patients. *São Paulo S.N.* 2005; 68.
11. Argani H. & Akhtarishojaie E. Levamisole enhances immune responsiveness to intra-dermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *J Immune Based Ther Vaccines* 2006; 4, 3.
12. Al Hijazat M. & Ajlouni Y. Hepatitis B Infection among Patients Receiving Chronic Hemodialysis at the Royal Medical Services in Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008 December; 19(2): 260-267.
13. Decreto-Lei n. 241/2000, de 26 de Setembro (Diário da República, II Série, nº158) Manual de Boas Práticas de Hemodiálise.
14. Huzly D., Schenk T., Jilg W., & Neumann-Haefelin D. Comparison of Nine Commercially Available Assays for Quantification of Antibody Response to Hepatitis B Virus Surface Antigen. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46, 1298-1306.
15. Radziszewski A.; Gajda M.; Pituch-Noworolska A.; Drozd M.; Krasniak A.; Kaczmarczyk I. et al. The evaluation of the effectiveness of multiple dose intradermal hepatitis B re-vaccination in hemodialyzed patients not responding to standard method of immunization. *Przegl Lek* 2007; 64(8), 470-475.
16. Tseng G. Y., Lin H. J., Fang C. T., Cheng Y. T., Huang C. H., Tseng G. C. et al. Hemodialysis reduces the viral load in uremic patients with chronic hepatitis B infection. *Ren Fail* 2008; 30(10), 1000-1005.
17. Maroco, J. *Análise Estatística com utilização do SPSS*. 2ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2003.
18. Ibrahim S., Din S. & Bazzal I. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialyses patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J Natil Med Assoc* 2006; 98(12), 1953-1957.
19. Khamened Z. & Sepehrvand N. Survey of hepatitis B status in hemodialysis patients in training hospital in Urmia, Iran. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2008; 19(3), 466-469.
20. Ramezani A., Velayati A. A., Eslamifar A., Banifazl M., Ahmadi F., Maziar S. et al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12(2), 143-146.