

Patricia Rodrigues Bonazzi

**Imunogenicidade de doses dobradas da vacina
contra o vírus da hepatite B em pacientes
cirróticos em lista de espera para transplante
de fígado : estudo clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientador: Dr. Edson Abdala

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bonazzi, Patricia Rodrigues

Imunogenicidade de doses dobradas da vacina contra o vírus da hepatite B em
pacientes cirróticos em lista de espera para transplante de fígado : estudo clínico
randomizado / Patricia Rodrigues Bonazzi. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Edson Abdala.

Descritores: 1.Vacinas contra hepatite B/administração & dosagem 2.Cirrose
hepática 3.Transplante de fígado 4.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/SBD-025/10

Dedicatória

“Aos meus pais,
Duílio e Hortencia”

Agradecimentos

Agradeço a Deus por iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, sempre incentivando e contribuindo para meu crescimento pessoal e profissional. Companheiros, amigos, a quem agradeço às oportunidades oferecidas ao longo da minha vida, a dedicação e o amor, que nunca me faltaram.

Ao Dr. Edson Abdala, que há alguns anos se tornou meu Mestre, Orientador e Amigo. Uma pessoa honesta, íntegra, dedicada, a quem admiro. Agradeço por ter tido a sorte de trabalhar e crescer ao seu lado.

“ O bom mestre faz as pessoas acreditarem nele.

O verdadeiro mestre faz as pessoas acreditarem nelas.”

Às minhas irmãs, Renata e Fernanda, sempre presentes na minha vida, e ao meu cunhado Bruno.

Ao meu namorado Mauro, que esteve ao meu lado com paciência, entendendo minha freqüente ausência.

Às Colegas Profa. Dra. Marta e Dra. Ana Marli, que possibilitaram e muito contribuíram para a realização deste projeto pelo Centro de Imunizações do HCFMUSP, sempre apoiando e estimulando sua concretização.

Aos funcionários do CRIE também pela grande colaboração.

Aos amigos, Débora, Celso, Lígia, Karin e Maristela que me ajudaram muito em diversas etapas deste trabalho.

Aos colegas e funcionários do Serviço de Transplante de fígado pelo apoio no recrutamento dos pacientes, em especial Rosely e enfermeiras Karina, Adriana e Dr. Flávio.

A Roseli e Vânia da pós-graduação pela paciência e apoio durante todos estes anos.

Aos colegas e amigos que um dia faltei para cumprir esta tarefa.

Aos colegas que compuseram minhas bancas de qualificação de mestrado e doutorado, por ter contribuído com o desenvolvimento deste trabalho: Prof. Dr. Bacchella, Dra. Sigrid, Profa. Dra. Marta, Dra. Ana Marli, Dr. Esper.

Ao João Miraglia, que nos orientou quanto à análise estatística deste estudo.

Aos pacientes que aceitaram, mesmo com suas dificuldades, fazer parte de nosso estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptação de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia da Hepatite B.....	2
1.2	Vacina Contra o Vírus da Hepatite B	5
1.3	O Cirrótico em Lista de Espera para Transplante de Fígado.....	13
1.4	Vacina Contra o Vírus da Hepatite B em Cirróticos	17
2	OBJETIVOS	21
3	MÉTODO	23
3.1	Desenho do Estudo	24
3.2	Casuística.....	24
3.3	Randomização	25
3.4	Vacinação	26
3.5	Exames Laboratoriais	27
3.6	Amostra Calculada	28
3.7	Variáveis Analisadas	29
3.8	Análise.....	29
4	RESULTADO.....	32
4.1	Casuística.....	33
4.2	Análise da resposta após a terceira dose da vacina	37
4.3	Análise da resposta após a quarta dose da vacina	44
4.4	Análise comparativa da resposta vacinal após esquema com 3 e 4 doses da vacina	53
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÃO	68
7	ANEXOS	70
8	REFERÊNCIAS	84

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Avaliação de eficácia de vacina contra VHB: estudos clínicos incluindo cirróticos	20
Tabela 2 -	Causas de exclusão pré-randomização de 506 pacientes.....	33
Tabela 3 -	Causas de exclusão pós-randomização de 18 pacientes	34
Tabela 4 -	Descrição das variáveis categóricas dos 214 pacientes randomizados – comparação entre pacientes incluídos e não incluídos na análise após a terceira dose da vacina contra o VHB, conforme dose simples ou dobrada.....	38
Tabela 5 -	Descrição das variáveis ordenadas dos 214 pacientes randomizados – comparação entre pacientes incluídos e não incluídos na análise após a terceira dose da vacina contra o VHB, conforme dose simples ou dobrada.....	39
Tabela 6 -	Descrição das variáveis categóricas dos 130 pacientes incluídos na análise da resposta vacinal contra o VHB após a terceira dose – comparação entre os grupos com dose simples ou dobrada	40
Tabela 7 -	Descrição das variáveis ordenadas dos 130 incluídos na análise da resposta vacinal contra o VHB após a terceira dose – comparação entre os grupos com dose simples ou dobrada.....	41
Tabela 8 -	Dosagem de anti-HBs após a terceira dose de vacina contra o VHB com doses simples ou dobrada em 130 pacientes	42
Tabela 9 -	Fatores preditivos de resposta vacinal após a terceira dose da vacina: análise multivariada.....	43
Tabela 10 -	Probabilidades de soroconversão conforme a idade, após a terceira dose da vacina contra o VHB	43
Tabela 11 -	Descrição das variáveis categóricas dos 214 pacientes randomizados – comparação entre pacientes incluídos e não incluídos na análise após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme dose simples ou dobrada.....	45
Tabela 12 -	Descrição das variáveis ordenadas dos 214 pacientes randomizados – comparação entre pacientes incluídos e não incluídos na análise após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme dose simples ou dobrada.....	46

Tabela 13 - Descrição das variáveis categóricas dos 127 incluídos na análise da resposta vacinal contra o VHB após a quarta dose – comparação entre os grupos com dose simples ou dobrada	47
Tabela 14 - Descrição das variáveis ordenadas dos 127 incluídos na análise da resposta vacinal contra o VHB após a quarta dose – comparação entre os grupos com dose simples ou dobrada.....	48
Tabela 15 - Dosagem de anti-HBs após a quarta dose de vacina contra o VHB com doses simples ou dobrada em 127 pacientes.....	49
Tabela 16 - Grupo sanguíneo como fator preditivo de resposta vacinal após a quarta dose da vacina contra VHB, em análise ajustada para idade e IMC – 127 pacientes	50
Tabela 17 - IMC como fator preditivo de resposta após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme o tipo sanguíneo, ajustado para idade (média=50anos).....	52
Tabela 18 - Descrição das variáveis categóricas dos 98 pacientes incluídos na análise de comparação entre 3 e 4 doses da vacina contra VHB – comparação com os não incluídos	54
Tabela 19 - Descrição das variáveis ordenadas dos 98 pacientes incluídos na análise de comparação entre 3 e 4 doses da vacina contra VHB – comparação com os não incluídos	55

Lista de Figuras

Figura 1 - Número de casos de Hepatite B de acordo com a faixa etária	4
Figura 2 - Resposta Imune após vacinação contra o VHB	10
Figura 3 - Esquema utilizado de randomização em blocos.....	26
Figura 4 - Fluxograma do seguimento de pacientes avaliados para análise após a terceira dose da vacina contra o VHB.....	35
Figura 5 - Fluxograma do seguimento de pacientes avaliados para análise após a quarta dose da vacina contra o VHB.....	36
Figura 6 - Gráfico de probabilidade de soroconversão após a terceira dose da vacina contra o VHB, conforme a idade	44
Figura 7 - Probabilidade de soroconversão após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme tipo sanguíneo e idade, em pacientes com IMC=27,5	51
Figura 8 - Probabilidade de soroconversão após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme tipo sanguíneo e idade, em pacientes com IMC=35	51
Figura 9 - Probabilidade de soroconversão após a quarta dose da vacina contra o VHB, conforme tipo sanguíneo e idade, em pacientes com IMC=40	52

Resumo

Bonazzi PR. *Imunogenicidade de doses dobradas da vacina contra o vírus da hepatite B em pacientes cirróticos em lista de espera para transplante de fígado: estudo clínico randomizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 94p.

INTRODUÇÃO: A vacina contra o vírus da hepatite B é recomendada a todos os pacientes cirróticos, por outra etiologia, em lista de espera para transplante de fígado. Entretanto, a resposta vacinal descrita nesta população é inferior à da população de adultos imunocompetentes. Estratégias para aumentar sua imunogenicidade são discutidas na literatura, como a aplicação de doses dobradas, recomendada a populações de imunodeprimidos. Neste estudo, foi comparada a resposta à vacina contra o vírus da hepatite B de um esquema com doses simples a um com doses dobradas, e avaliada a influência de outros fatores associados à resposta vacinal no cirrótico em lista de espera para transplante de fígado. **MÉTODO:** Desenvolveu-se um estudo clínico, prospectivo, randomizado, entre outubro de 2006 e setembro de 2008. Adotando-se intervalo de confiança de 95% e poder de 80%, o cálculo da amostra resultou em 103 pacientes em cada grupo. Estimou-se uma perda de 10%, resultando em 113 pacientes a receber o esquema 0, 1, 2 e 6 meses com dose simples, e 113 a receber esquema semelhante com dose dobrada. As vacinas utilizadas foram Euvax e Butang. A imunogenicidade da vacina foi avaliada através da dosagem do anti-HBs após a terceira e a quarta dose da vacina. **RESULTADO:** Foram selecionados 738 pacientes inscritos em lista de espera para transplante de fígado, e incluídos 232. Na análise de resposta vacinal após a terceira dose, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam dose simples ou dobrada (35,2% x 37,2%, $p = 0,8$). A soroconversão global após a quarta dose foi 66,9% (85/127). Também não houve diferença entre o grupo com dose simples e dobrada após a quarta dose (64,5% x 69,2%, $p = 0,57$), mas ao desenvolver a análise com ajuste para alguns fatores de confusão como idade, IMC, MELD e grupo sanguíneo, encontrou-se uma razão de probabilidade de soroconversão entre os pacientes que receberam a dose dobrada de 2,57 vezes a razão entre os pacientes que receberam a dose simples. Esta diferença foi estatisticamente significativa, mas o intervalo de confiança incluiu 1 (OR=2,57, IC 95%=1 até 6,63, $p=0,043$). Fatores como idade, IMC e grupo sanguíneo O foram preditivos de resposta vacinal após a quarta dose da vacina. **CONCLUSÃO:** Não houve diferença na resposta vacinal entre dose simples e dobrada no cirrótico após esquema proposto. A má resposta após o esquema acelerado (0,1 e 2 meses) não contribuiu para que este esquema seja adotado na prática clínica. Provavelmente, o número de doses e o intervalo entre elas têm maior relevância, em relação a dose simples ou dobrada, como estratégia para aumentar a resposta vacinal.

Descritores: 1.Vacinas contra hepatite B/administração & dosagem 2.Cirrose hepática 3.Transplante de fígado 4.Ensaio clínico controlado aleatório

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

