

Vacinação em pacientes com doença hepática crônica

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA



RAYMUNDO PARANÁ
Presidente

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Vacinação em pacientes com doença hepática crônica.

Editores Científicos



ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.



PAULO LISBOA BITTENCOURT

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia e Coordenador Clínico do Transplante Hepático do Hospital Português, Bahia.



REALIZAÇÃO:
**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Vacinação em pacientes com doença hepática crônica



João Silva de Mendonça

Médico Infectologista - CREMESP 13.370 - Serviço de Moléstias Infecciosas
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

As hepatopatias crônicas têm múltiplas etiologias e representam um prevalente problema de saúde pública, com destaque para as etiologias virais B e, particularmente, C, além da hepatopatia alcoólica e da esteatohepatite não alcoólica. As formas progressivas destas doenças hepáticas crônicas trazem o potencial evolutivo para cirrose hepática e os agravos correspondentes, incluindo o transplante hepático. O manuseio de tais pacientes tem evoluído substancialmente, com destaque para a prevenção da progressão da doença, quando então a adequada vacinação dos pacientes é um pequeno – mas importante – aspecto particular⁽¹⁻⁴⁾. Tais pacientes são merecedores das vacinações rotineiras dos adultos⁽⁵⁾, inclusive as próprias da idade mais avançada (60-65 anos), mas algumas vacinas têm especial interesse tendo em conta sua condição mórbida subjacente^(1-3,5-9). Esquemáticamente, três grupos de vacinas podem ser considerados:

- Vacinas preventivas das hepatites A e B, de consideração prioritária para os pacientes suscetíveis;
- Vacinas preventivas da *influenza* e da doença pneumocócica, merecedoras de utilização com destaque; e
- Vacinas como parte da rotina geral, com por exemplo a vacina preventiva do tétano, e eventualmente outras.

Os dois primeiros grupos compõem o alvo da presente revisão.

Cabe considerar que no contexto da progressão da hepatopatia crônica até a cirrose e os sequenciais agravos, uma paulatina redução da competência imunológica poderá estar evoluindo, a qual já estará bem manifesta nos casos de cirrose avançada⁽¹⁰⁾; tal situação poderá levar o estímulo vacinal imunizante a propiciar cada vez menor resposta protetora, fato, entretanto, variável na dependência da vacina considerada^(1,2). Então, as imunizações prioritárias, quando factível, deveriam ser utilizadas o mais precocemente possível, visando melhor aproveitamento^(1,3).

O impacto das doenças causadas pelas infecções que possam ser prevenidas por vacinas (notadamente: hepatite A, hepatite B, *influenza* e doença pneumocócica) tem sido mais considerado em pacientes com hepatites virais crônicas B e C, hepatopatia alcoólica, cirrose compensada e descompensada e receptores de transplante hepático⁽¹⁾. Em particular, a superinfecção pelos vírus A ou B das hepatites, em doença crônica do fígado preexistente, é uma importante causa de comorbidade nestes pacientes, podendo inclusive cursar com expressiva mortalidade^(1-3,7,11).

Hepatite A aguda: em pessoas normais, a hepatite A é predominantemente uma doença aguda autolimitada benigna, mas os pacientes com doença hepática crônica são candidatos a um risco aumentado de complicações e morte^(1,2,3,7,11-15). Neste contexto, estudos epidemiológicos têm relatado evoluções desfavoráveis nos pacientes hepatopatas, tanto de etiologias virais (hepatites B ou C) como não virais^(1,2,7). Então, o paciente acometido por doença hepática crônica

e suscetível ao vírus A da hepatite, caso venha a adquiri-lo, poderá ter um considerável agravo agudo de sua condição^(1,2,3,7,12-15). Em uma avaliação longitudinal em 432 pacientes com hepatite C crônica, observou-se que dos 17 que adquiriram hepatite A aguda ocorreram sete casos de falência hepática grave, com seis óbitos⁽¹⁴⁾. Outro estudo revela que a superimposição da hepatite A aguda em 11 de 20 portadores do vírus B da hepatite, e em quatro de 12 pacientes com hepatite crônica B ou C, propiciou o desenvolvimento de formas fulminante ou submaciça de necrose hepática⁽¹³⁾; paralelamente, outros 100 casos de hepatite A aguda e sem hepatopatia crônica subjacente tiveram recuperação plena.

A descrita epidemia de Shanghai, com 310.746 casos de hepatite A aguda, é um clássico exemplo: em 27.346 pacientes HBsAg positivos a taxa de mortalidade foi 5,6 vezes maior^(12,15).

A vacina contra a hepatite A: trata-se de vacina de vírus inativado utilizada em duas doses aplicadas por via IM e separadas por intervalo de seis meses, com elevada imunogenicidade, bem tolerada e com mínimos eventos adversos^(5,9). Nenhuma precaução especial é necessária quando da imunização de pacientes com doença crônica do fígado^(1-3,11,16-18).

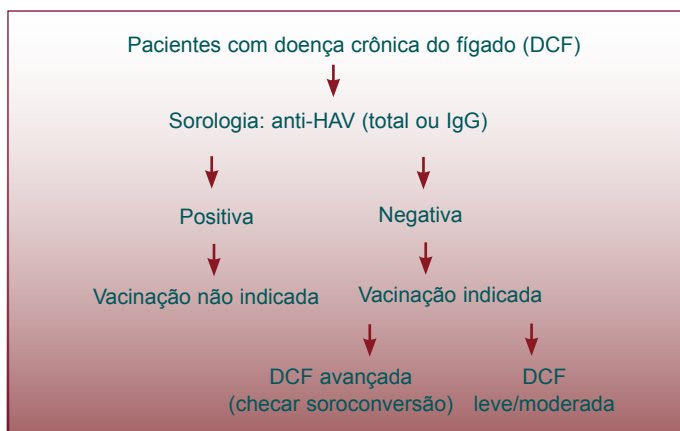
Em uma avaliação multicêntrica houve soroconversão em cerca de 95% de 475 pacientes suscetíveis e acometidos por doença hepática crônica compensada, comparada com 98% em 188 controles saudáveis⁽¹⁸⁾; entretanto, as taxas de anticorpos específicos foram comparativamente menores nos hepatopatas, com valores médios de 467-749mUI/ml comparadas com 1.315mUI/ml, respectivamente, mas com significado desconhecido quanto à duração da proteção (o nível protetor é tido como 10mUI/ml ou superior). Cabe mencionar que a imunogenicidade desta vacina está reduzida em pacientes com doença hepática mais avançada, particularmente na fase descompensada. Nestes últimos são relatadas taxas de soroconversão de 49-66%⁽¹⁹⁻²¹⁾. Resultados ainda inferiores são obtidos em pacientes transplantados de fígado⁽¹⁶⁾.

Vacinação universal vs. triagem sorológica pré-vacinação: trata-se de um dilema de custo-efetividade, sem consenso uniforme e com dados controvertidos^(1,2,22). Entretanto, em ambientes com baixa soroprevalência de anticorpos IgG específicos para o vírus A (denotando pouca exposição prévia), caberia a vacinação universal sem triagem. A taxa de corte para indicação de triagem custo-efetiva não está claramente estabelecida (entre 25-35% ?)⁽²³⁾. Dados de inquérito nacional (capitais brasileiras) revelam que a epidemiologia da hepatite A está mudando no Brasil, caminhando na direção de endemicidade intermediária, ou mesmo baixa, indicando que no futuro cada vez mais adultos suscetíveis serão encontrados.

Características / variáveis	Norte	Nordeste	Centro/Oeste	Sudeste	Sul	DF
Prevalência (%) 5 a 19 anos	58,3 (49,4-67,2)	53,1 (47,5-58,7)	54,1 (47,7-60,5)	32,5 (28,6-36,3)	30,8 (25,6-36,1)	41,6 (38,6-44,6)
Prevalência (%) 5 a 9 anos	28,7 (16,2-38,3)	43,1 (34,2-48,4)	32,3 (25,6-39,1)	20,6 (15,3-26,0)	18,9 (13,7-24,1)	33,8 (22,4-45,3)
Prevalência (%) 10 a 19 anos	67,5 (59,8-80,0)	57,4 (50,3-64,6)	56,0 (49,2-62,7)	37,7 (33,2-42,1)	34,5 (28,5-40,6)	65,1 (55,3-74,8)
Incidência	6,2 por 100 pessoas/ano	5,3 por 100 pessoas/ano	7,4 por 100 pessoas/ano	3,9 por 100 pessoas/ano	3,2 por 100 pessoas/ano	8,0 por 100 pessoas/ano
Endemicidade	Intermediária	Intermediária	Intermediária	baixa	baixa	Intermediária

Fonte: UNIVERSIDADE de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. Brasil 2010.

Na eventualidade de ser realizada a triagem sorológica, e em casos individuais, ela poderá ser indicada, pode-se propor o seguinte algoritmo [adaptado de Kumar e Herrera⁽²⁾]:



Hepatite B aguda: há relatos pontuais de insuficiência hepática aguda quando da superinfecção da hepatite B aguda em pacientes já então acometidos por hepatite C crônica, assim apontando para o potencial agravamento desta circunstância^(24,25). Em um estudo de 21 pacientes com hepatite C crônica que desenvolveram hepatite B aguda⁽²⁵⁾, 28,6% tiveram um grave adoecimento agudo [encefalopatia, ascite ou hipoprotrombemia]; paralelamente, em nenhum de outros 20 pacientes com ausência de hepatite C e que adoeceram de hepatite B aguda houve adoecimento grave.

Cabe adicionar que na coexistência da infecção crônica por ambos os vírus B e C pode ocorrer uma pior progressão da doença crônica no sentido de risco de cirrose e carcinoma hepatocelular^(26,27). Em um estudo retrospectivo caso controle os pacientes co-infectados B e C tiveram uma incidência maior de descompensação hepática [95% vs. 48,5%, $p < 0,01$] e de carcinoma hepatocelular [63% vs. 15%, $p < 0,01$], comparativamente aos pacientes mono-infectados com vírus C⁽²⁷⁾.

A vacina contra a hepatite B: a atual vacina é constituída do componente "s" do vírus B da hepatite, obtido por tecnologia de recombinação genética. O esquema padrão de três doses por via IM, nos momentos 0-1-6 meses, revela alta imunogenicidade em indivíduos saudáveis [taxas de soroconversão a anti-HBs da ordem de 90-95% ou mais; adicionalmente, tem muito boa segurança, com ocorrência de pequenos eventos adversos⁽⁵⁾, os quais não diferem nos doentes com hepatopatias crônicas^(1-3,11,17,28).

Vários estudos têm demonstrado segurança e boa tolerabilidade da vacinação contra hepatite B em pacientes com hepa-

topatias crônicas, sem registro de reações adversas graves, mesmo naqueles com doença alcoólica ou autoimune^(17,28-30). De maneira quase constante as taxas de soroconversão obtidas com o esquema usual de vacinação contra a hepatite B têm sido inferiores nos pacientes com doenças crônicas do fígado, em particular quando de etiologia alcoólica^(29,31,32) ou pelo vírus C da hepatite⁽³³⁾; tal situação é mais nítida em casos de cirrose hepática, sobretudo quando descompensada, e pré ou pós-transplante hepático⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Então, a efetividade da vacinação padrão contra a hepatite B nesta população com doença crônica do fígado poderá levar a menores taxas de soroconversão. Em investigação prospectiva realizada em nosso meio⁽³³⁾, incluindo 85 pacientes com hepatite C crônica e 46 adultos saudáveis, o esquema de três doses propiciou taxas de anti-HBs $< 10\text{mUI/ml}$ [identificando resposta vacinal inadequada] foi de 44,7%, contra 2,2%, respectivamente. Têm sido buscadas estratégias para melhorar a performance da vacinação contra a hepatite B em pacientes suscetíveis e acometidos por hepatopatias crônicas: aumento da dose (dupla) e do número de aplicações (quatro, e não três), realizando esquema vacinal 0-1-2-6/12 meses, como já é usual em pacientes imunocomprometidos. Vacinas contendo pré-s além do "s" ou com adjuvantes mais potentes estão sendo colocadas como perspectivas a caminho.

Há relatos de melhor resposta à vacinação contra hepatite B com a utilização de doses maiores de vacina [dose dupla de 40ug]: em casos de doença alcoólica do fígado, obtenção de soroconversão de 75% contra 46% com a dose standard de 20ug, com taxas médias de anti-HBs de 76,4mUI/ml contra 39,4mUI/ml [$p < 0,01$]⁽²⁹⁾. Em casos rebeldes de falha já se analisou inclusive repetição com dose de 80ug com segurança e melhor eficácia⁽³⁸⁾.

A resposta à vacina contra a hepatite B está inclusive bem inferior nos pacientes com doença hepática terminal, em situação pré-transplante e, também, pós-transplante, mesmo com a utilização de dose dupla⁽³⁶⁾; nestes pacientes em lista de espera para transplante, tem-se considerado a vacinação acelerada com redução do tempo para completar o esquema [0-1/2-2/4 meses]⁽³⁶⁾. Daí a importância de realizar a vacinação nas fases mais iniciais da doença, com o intuito de alcançar as melhores respostas.

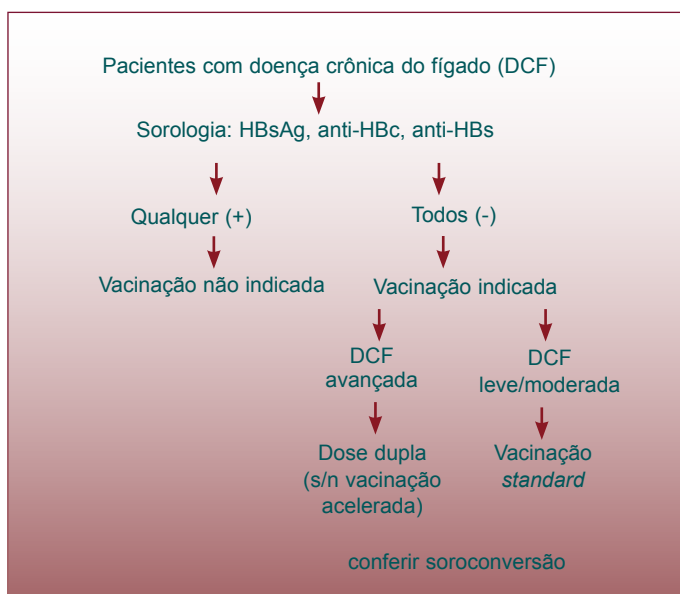
Triagem sorológica pré-vacinal: trata-se de assunto menos controverso comparativamente à vacina contra a hepatite A, já que na investigação etiológica das doenças crônicas do fígado os marcadores sorológicos específicos fazem parte da rotina^(1,2,22). A interpretação dos resultados permitirá identificar os suscetíveis merecedores de vacinação, os já imunizados com sucesso e os infectados pelo vírus B.

Hepatite B: interpretação típica dos resultados sorológicos.

Marcadores sorológicos				
HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	Interpretação
-	-	-	-	Sem evidência de infecção ou imunização
+	+	+	-	Infecção aguda
+	+	-	-	Infecção crônica*
-	+	-	-	Exposição, falso-positivo ou infecção crônica**
-	+	-	+	Infecção resolvida
-	-	-	+	Imune (imunização)

* IgM anti-HBc eventualmente + na ocorrência de "flares"
 ** presença de HBV-DNA identifica a denominada "infecção crônica"

Quando da disponibilidade dos resultados sorológicos, o seguinte algoritmo [adaptado de Keeffe⁽¹¹⁾] tem sido proposto:



Influenza: a gripe pode constituir um agravo agudo importante e de maior seriedade quando incidente em pacientes hepatopatas crônicos^(5,8,9), particularmente os com doença avançada ou já transplantados de fígado.

A vacina contra influenza: em nosso meio tem sido disponível a vacina inativada trivalente (*influenza A: H1N1 e H3N2; e influenza B*), mais comumente como produto subunitário (*split*)^(5,8,9). Costuma ser bem tolerada [pequena taxa de eventos adversos], sem registro de preocupações especiais quanto aos pacientes com hepatopatias crônicas^(1,39). Na população geral, costuma produzir elevadas taxas de anticorpos específicos, com proteção cepa específica da ordem de 80%. Entretanto, seja pela duração transitória da proteção, seja pela eventual emergência de nova cepa viral que levará a alteração na composição do trio vacinal, a vacina deve merecer repetição anual, preferentemente no período que antecede o inverno nas regiões de clima temperado. Cabe mencionar que há um evidente uso inadequado do diagnóstico de gripe, com razoável frequência correspondendo

a quadros mais benignos do tipo resfriado, o que confunde a interpretação clínica da utilidade protetora da vacina.

A resposta imune e a proteção clínica contra a *influenza* não têm sido extensamente investigadas em pacientes com doença crônica do fígado⁽¹⁾. Há sugestão de algum prejuízo na imunogenicidade em pacientes cirróticos e pós-transplante do fígado⁽³⁹⁻⁴²⁾. Um caminho visando melhor performance da vacinação contra a gripe poderá ser a administração de duas doses⁽⁴¹⁾, ou a utilização de adjuvantes de maior potência⁽³⁹⁾.

Doença pneumocócica: adolecimento como pneumonia, particularmente a forma bacteriêmica mais grave, ou mesmo septicemia e meningite, são condições de maior preocupação com o avanço da idade [acima de 60-65 anos]^(5,6,8). Mas esta situação já assim se coloca, independente da idade, em certas condições mórbidas subjacentes, então destacando a hepatopatia alcoólica, com maior risco e gravidade; o mesmo se aplica quando da presença de disfunção esplênica nos pacientes com hepatopatias crônicas mais avançadas⁽¹⁰⁾.

A vacina contra os pneumococos: para uso em faixa etária não pediátrica está disponível uma vacina polissacarídica para aplicação IM, contendo componentes de 23 dos mais de 90 sorotipos de pneumococos^(5,6,8,9). Pretende-se com esta vacina 23-valente a obtenção de proteção contra os mais prevalentes pneumococos da comunidade, estimada em cerca de 80% dos adoecimentos. Tem boa segurança, mas pode produzir reações locais incomodativas nos primeiros 2-3 dias, além de febre. Não há descrição de preocupações adicionais específicas para os pacientes com hepatopatias crônicas. Há a recomendação de uma dose adicional após 3-5 anos da primeira vacinação^(1,6,5,8,9). Na população geral de idosos, ou de variadas doenças crônicas subjacentes, o emprego desta vacina polissacarídica 23-valente tem levado a resultados por vezes conflitantes. Entretanto, em resumo, reconhece-se haver proteção contra as formas mais graves de pneumonia bacteriêmica pneumocócica.

Nos pacientes com doença crônica do fígado os dados de resposta imune e proteção clínica são relativamente escassos. Em um pequeno estudo em pacientes com cirrose alcoólica a resposta imune aparentemente foi equivalente aos controles saudáveis⁽⁴³⁾. Em pacientes com doença avançada e nos transplantados de fígado a resposta está diminuída⁽⁴⁴⁾.

Para uso, por enquanto, apenas em crianças existe uma vacina polissacarídica conjugada [presença de uma proteína de transporte que potencializa vantajosamente a imunogenicidade do polissacarídeo vacinal]. As versões mais evoluídas englobam 10 ou 13 dos pneumococos mais comuns em pediatria^(8,9). Recentemente, as mesmas começam a ser investigadas em pacientes já pressupostamente candidatos a resposta inferior com o produto 23-valente não conjugado, inclusive com uso sequencial das mesmas.

Guias de recomendações e oportunidades perdidas: para os pacientes com doença hepática crônica a indicação das vacinas contra as hepatites A e B para pacientes suscetíveis, da vacinação anual contra *influenza*, e da vacina pneumocócica 23 valente está presente em diversos guias nacionais, como, por exemplo, os dos EUA [ACIP/CDC]^(5,6), Reino Unido [HPA-UK]⁽⁸⁾ e Brasil [PNI/SVS-MS]⁽⁹⁾; destacando-se que a vacina antipneumocócica consta inclusive do guia brasileiro [versão 2011]. Cabe salientar que a vacinação dos pacientes hepatopatas crônicos,

não estando incluída no programa básico de vacinação do PNI, deverá ser realizada preferencialmente nos chamados CRIES, ou seja, Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais⁽⁹⁾, presentes em todas as unidades da Federação.

Em relação às doenças crônicas do fígado, seguem-se, como oficialmente registradas, as indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos centros de referência - CRIE⁽⁹⁾:

1. Vacina contra a hepatite A

Indicação: hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do vírus da hepatite C; portadores crônicos do VHB. Esquema básico: duas doses com intervalo de seis meses. Reforço: [-];

2. Vacina contra hepatite B

Indicação: hepatopatias crônicas e portadores da hepatite C. Esquema básico: para imunocompetentes: três doses (0-1-6 meses). Reforço: [-]

Referências

1. Koff RS. Immunizations for patients with chronic liver disease. UpToDate 19:2: Maio 2011, 23 ps.
2. Kumar M, Herrera JL. Importance of hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *South Med J* 2010;103:1223-1231.
3. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-727.
4. Younossi ZM, Stepanova M. Changes in hepatitis A and B vaccination rates in adult patients with chronic liver diseases and diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 2011;54:1167-1178.
5. ACIP/CDC. Recommended adult immunization schedule – United States, 2011. *MMWR* 2011;60:1-4.
6. ACIP/CDC. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010;59:1102-1106.
7. Cooksley WG. Consensus statement on the role of hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2000;7(suppl 1):29-30.
8. HPA/DH-U.K. Chapter 7: Immunisation of individuals with underlying medical conditions. In: *Immunisation against infectious disease – The Green Book* (updated 14 December 2010), Salisbury D, Ramsay M, Noakes K (eds.), ps. 49-53. www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/documents/digitalasset/dh_103974.pdf
9. PNI/SVS/MS. Indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos centros de referência Crie. www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/indicacoes_cries_21_09_2011.pdf
10. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KJ. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-738.
11. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118(suppl 10A):21S-27S.
12. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat* 2000;7(suppl 1):1-3.
13. Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P et al. Acute hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:745-751.
14. Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998;338:286-290.
15. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds.): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore, Williams & Williams, 1991. pp 76-78.
16. Anslam M, Wiesner RH, Poterucha JJ et al. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001;72:272-6.
17. Beran J, Dedek P, Stepánová V et al. Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis. *Cent Eur J Public Health* 2005;13:20-23.
18. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881-886.
19. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28-31.
20. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1601-4.
21. Smallwood GA, Coloura CT, Martinez E et al. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? *Transplant Proc* 2002;34:3289-3290.
22. Lau DT, Hewlett AT. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118(suppl 10A):28S-33S.
23. Saab S, Martin P, Yee HF Jr. A simple cost-decision analysis model comparing two strategies for hepatitis A vaccination. *Am J Med* 2000;109:241-244.

3. Vacina contra *influenza*

Indicação: hepatopatias crônicas. Esquema básico: uma dose. Reforço: todos os anos; e

4. Vacina pneumocócica...polissacarídica 23 valente

Indicação: hepatopatias crônicas. Esquema básico: uma dose. Reforço: uma dose após três a cinco anos.

Apesar da evidente importância das imunizações na prevenção de doenças que podem constituir sérios agravos para os pacientes com doença crônica do fígado, há o reconhecimento claro da subutilização das mesmas⁽¹⁻⁴⁾. Em princípio, tais pacientes estarão sendo submetidos a seguimento médico periódico, quando então são perdidas as oportunidades de orientação e prescrição das vacinas cabíveis. Mais ainda, as avaliações sorológicas para os vírus A e B, mesmo que solicitadas, acabam não levando à indicação das correspondentes vacinas para os pacientes suscetíveis. Há necessidade de uma educação correlata para os médicos que assistem tais pacientes.

24. Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2978-2980.
25. Sagnelli E, Coppola N, Messina V et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002;36:1285-1291.
26. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126:1024-1029.
27. Mohamed Ael S, al Karawi MA, Mesa GA. Dual infection with hepatitis C and B viruses: clinical and histological study in Saudi patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1404-1406.
28. Lee SD, Chan YC, Yu MI et al. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999;59:463-468.
29. Rosman AS, Basu P, Galvin K et al. Efficacy of high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103:217-222.
30. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:230-234.
31. Bronowicki J-P, Weber-Larivaille F, Gut J-P et al. Comparaison de l'immunogénicité de la vaccination et de la sérovaccination contre le virus de l'hépatite B chez les malades atteints de cirrhose alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:848-853.
32. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988;33:263-269.
33. Mattos AA de, Gomes EB, Tovo CV et al. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol* 2004;41:180-184.
34. Anslam M, Wiesner RH, Sievers C et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:314-320.
35. Dominguez M, Bárcena R, Garcia M et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6:440-2.
36. Horlander JC, Boyle N, Manam R et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci* 1999;318:304-307.
37. Villeneuve E, Vinceleite J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000;14(suppl B):59B-62B.
38. Aziz A, Azziz S, Li DS et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 microg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2006;13:217-221.
39. Gaeta GB, Stornaouiou G, Precone DF et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002;20(suppl 5):B33-5.
40. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
41. Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000;61:85-93.
42. Song JY, Cheong HJ, Ha SH et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007;39:159-163.
43. Pirovino M, Lydick E, Grob PJ et al. Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:946-949.
44. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757-760.

Manejo do prurido cutâneo nas colestatases



Dra. Débora Raquel Benedita Terrabuio

Mestre em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo.

Médica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Médica do Departamento de Gastroenterologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual.

O prurido cutâneo é um sintoma comum das doenças hepáticas e sua prevalência varia de 5% a 70%, sem relação com a gravidade da colestatase⁽¹⁾. Sua fisiopatogenia não está bem esclarecida, mas resulta, em parte, do acúmulo de substâncias normalmente excretadas na bile que se acumulam no plasma e outros tecidos afetando, direta ou indiretamente, a sinalização das fibras nervosas relacionadas ao prurido. Os sais biliares, opioides endógenos e ácido lisofosfatídico foram propostos como agentes desencadeadores⁽¹⁻⁵⁾.

As opções terapêuticas são limitadas. Nos casos de obstrução biliar, indica-se tratamento endoscópico, cirúrgico ou drenagem percutânea. Na colestatase intrahepática, os estudos clínicos são limitados por pequenos tamanhos amostrais, metodologia inadequada e uso de escalas subjetivas para quantificação do prurido^(2,3). Em primeiro lugar, deve-se tratar a doença hepatobiliar de base. O ácido ursodesoxicólico é a única medicação com impacto na sobrevida na cirrose biliar primária, doença colestatática mais comum; entretanto, não há evidências de sua eficácia no alívio do prurido, exceto na colestatase intrahepática da gravidez⁽¹⁻⁵⁾.

A droga de primeira escolha é a colestiramina – resina de troca aniônica que liga ânions e substâncias anfipáticas, incluindo sais biliares – na luz intestinal, impedindo sua absorção no íleo terminal, aumentando a excreção fecal dessas substâncias. Mais de 80% dos pacientes responde completamente ou parcialmente após duas semanas de tratamento⁽¹⁻⁵⁾. A dose varia de 4 a 16g/dia. Deve ser administrada meia a uma hora antes e após café da manhã (período de maior concentração de sais biliares na vesícula biliar), quatro horas longe de outras medicações (pela interferência na absorção das mesmas). Uma terceira dose pode ser administrada após o almoço. A baixa adesão é comum pelo sabor pouco palatável. Os efeitos colaterais são comuns, usualmente leves, incluindo constipação, diarreia, desconforto abdominal, anorexia, má absorção de gorduras, acidose hiperclorêmica e hemorragia por deficiência de vitamina K.

A droga de segunda linha é a rifampicina, indutor enzimático que acelera o metabolismo e excreção de substâncias pruriginosas diretas ou indiretas. Possui efeito antimicrobiano sobre a flora intestinal, alterando o metabolismo intestinal de agentes pruriginosos⁽³⁾. A dosagem varia de 150-600mg/dia. Cerca de 12% dos pacientes apresenta hepatotoxicidade após dois a três meses de uso, recomendando-se a monitorização das transaminases séricas. Há descrições de reação de hipersensibilidade idiossincrática grave, caracterizada por anemia

hemolítica, insuficiência renal e púrpura trombocitopênica⁽¹⁻³⁾. O uso irrestrito e em longo prazo acarreta risco de resistência no tratamento da tuberculose.

Os antagonistas opioides são drogas de terceira linha; previnem a ligação de agonistas opioides endógenos, que estão aumentados na colestatase. A síndrome de abstinência é fator limitante para seu uso rotineiro, caracterizada por anorexia, náuseas, cólicas abdominais, palidez e diminuição da temperatura cutânea, taquicardia, pesadelos e aumento dos níveis pressóricos^(2,5). A maioria dos pacientes apresenta reações leves, que podem ser prevenidas ou minimizadas pela adoção de três medidas: a) co-administração de clonidina durante a primeira semana de tratamento; b) dose inicial baixa de opioide com aumento progressivo e gradual (naltrexone via oral, 12,5mg/dia; aumento da dose a cada 3-7 dias até 250mg/dia); ou c) tratamento inicial endovenoso com naloxone na dose subterapêutica de 0,002µg/kg/min, com aumento para a dose terapêutica de 0,2µg/kg/min e administração de naltrexone via oral, 24 a 48h após, em doses baixas de 12,5mg duas a três vezes ao dia^(2,3,5). Na doença hepática descompensada é necessária redução da dose do naltrexone⁽¹⁾. Com o uso crônico da medicação pode haver recidiva do prurido, por suprarregulação do receptor opioide µ induzida pela droga e consequente hipersensibilidade aos opioides endógenos; o que pode ser prevenido administrando a medicação em cinco dias da semana^(2,3).

O inibidor seletivo da recaptção de serotonina, sertralina, representa a quarta opção de tratamento. Sua eficácia independe do efeito antidepressivo; a dosagem é de 75-100mg/dia^(1,3-5). Alguns autores recomendam a associação de drogas para aumentar o efeito terapêutico⁽¹⁾, outros sugerem a substituição de uma droga por outra a cada 2-4 semanas na ausência de controle do prurido⁽²⁻⁵⁾.

Os anti-histamínicos, embora ineficazes para o prurido, podem amenizar os distúrbios do sono relacionados ao prurido crônico. O ondansetron tem eficácia limitada e o fenobarbital apresenta excesso de efeitos colaterais⁽⁴⁾. Outras drogas foram testadas, sem comprovação para recomendar seu uso. Nos casos de prurido resistente, pode-se sugerir o uso de plasmaférese, diálise extracorpórea com albumina (MARS) e drenagem do ducto biliar, procedimentos invasivos, de alto custo e validados apenas em séries de casos⁽¹⁻⁵⁾. O transplante hepático é tratamento efetivo, mas há que se pesar a escassez de órgãos, o risco inerente ao procedimento e a sobrevida do paciente sem transplante.

Referências

1. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. Clin Liver Dis 2008;219-34.
2. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:857-70.
3. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs 2008;68(15):2163-82.
4. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51(2):237-67.
5. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote J. AASLD Practice guidelines. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50(1):291-308.



URSACOL

ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase¹⁻⁶

Apresentações: caixas contendo 20 comprimidos de 50, 150 e 300 mg de ácido ursodesoxicólico



202981 URSACOL/PECSBH7/OUTUBRO/2011

Referências Bibliográficas: 1. Hirschfield GM *et al.* Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481-1496. 2. Trauner M & Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8):979-96. 3. Van Erpecum KJ *et al.* Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med*. 1993;43(5-6):233-8. 4. Palma J *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J. Hepatology*. 1997; 27: 1022-1028. 5. Podda M *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 1044-1050. 6. Attili AF *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatology*. 1994;20:315-320.

Ursacol®, ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcúlosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precauções e advertências: - *Gerais: os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litólico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento.* - *Gravidez e/ou lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. **Posologia e administração:** a dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - **Dissolução de cálculos biliares:** 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - **Sintomas dispépticos:** geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - **Cirrose biliar primária estágio I a III:** 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - **Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal:** 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - **Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada:** 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - **Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea:** 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

0800-0177011

Atendimento ao Consumidor

Zambon