



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

VANESSA GERMOLIATO PAIVA BARRETO

**RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
PROGRAMA DIALÍTICO**

ARACAJU

2018

VANESSA GERMOLIATO PAIVA BARRETO

**RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
PROGRAMA DIALÍTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientador: Profº Dr Kleyton de Andrade Bastos

Aracaju
2018

VANESSA GERMOLIATO PAIVA BARRETO

**RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
PROGRAMA DIALÍTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina como requisito
parcial para a obtenção do título de graduação
no curso de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Autora: Vanessa Germoliato Paiva Barreto

Orientador: Profº Dr Kleyton de Andrade Bastos

Aracaju
2018

É concedido à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias somente para fins acadêmicos e científicos. A autora reserva todos os direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito da autora.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE

Barreto, Vanessa Germoliato Paiva

RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
PROGRAMA DIALÍTICO

Aracaju, 2018.

Trabalho de Conclusão de Curso, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

I. Educação Médica. Universidade Federal de Sergipe. CCBS/DME.

II. RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS
EM PROGRAMA DIALÍTICO

VANESSA GERMOLIATO PAIVA BARRETO

**RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
PROGRAMA DIALÍTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina como requisito
parcial para a obtenção do título de graduação
no curso de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Aprovado em: ____/____/____

1º examinador

2º examinador

3º examinador

Dedicatória

A Deus, que nos criou e foi minha sabedoria nesta tarefa. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e sua ciência deu-me coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

À minha mãe e meus irmãos, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Ao meu esposo, por caminhar lado a lado comigo nessa jornada.

A esta Universidade, seu corpo docente, direção e administração, por meio da qual
hoje vislumbro novos horizontes.

Ao meu orientador Dr. Kleyton Bastos, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube,
pelas suas correções e incentivos.

Ao meu grupo de internato por estar sempre presente quando precisei.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, fico
eternamente grata.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA.....	11
1. Introdução.....	11
2. O paciente renal crônico.....	13
3. Imunização.....	16
4. VHB e Hepatite B.....	17
5. Hepatite B nas unidades de diálise.....	20
6. Fatores associados à ausência de resposta vacinal.....	22
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA.....	32
ARTIGO CIENTÍFICO.....	44
1. Resumo.....	45
2. Abstract.....	46
3. Introdução.....	47
4. Métodos.....	48
5. Resultados.....	49
6. Discussão.....	53
7. Conclusões.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXOS.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HBs	Anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B
Anti-HBc	Anticorpo para antígeno core da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo para antígeno “e” da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
CD4+	Cluster of differentiation 4+ (subtipo de linfócito)
CD8+	Cluster of differentiation 8+ (subtipo de linfócito)
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Diálise Peritoneal
DR – 3	Antígeno de histocompatibilidade subtipo 3
DR – 7	Antígeno de histocompatibilidade subtipo 7
DRC	Doença Renal Crônica
EPO	Eritropoetina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBcAg	Antígeno core da hepatite B
HBeAg	Antígeno “e” da hepatite B
HBs-Ag	Antígeno de superfície da hepatite B
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IL – 1	Interleucina 1
IL – 2	Interleucina 2
IL - 6	Interleucina 6
INF - γ	Interferon – gama
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
	Medida de adequação de hemodiálise
Kt/V	K - depuração do dialisador de ureia; t - tempo de diálise; V – volume de distribuição de ureia
OR	Osteodistrofia Renal
PBMCs	Citocinas de células mononucleares de sangue periférico
PTH	Hormônio da Paratireoide
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF - α	Fator de Necrose Tumoral - alfa
TRS	Terapia renal substitutiva
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA INTRODUÇÃO

Tabela 1 Estadiamento da doença renal crônica conforme KDIGO 2012

Tabela 2 Interpretação dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 Características gerais dos pacientes em programa dialítico

Tabela 2 Distribuição comparativa dos pacientes em programa dialítico de acordo com a resposta vacinal contra hepatite B

Tabela 3 Distribuição comparativa dos pacientes programa dialítico respondedores e não respondedores ao esquema vacinal contra hepatite B, classificados de acordo com a presença de diabetes *mellitus* e co-infecção por hepatite C

Tabela 4 Razão de chance para negatividade de anti-HBs

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA INTRODUÇÃO

Figura 1 Distribuição geográfica da infecção crônica pela hepatite B pelo CDC 2005

Figura 2 Prevalência de sorologia positiva de hepatite B, C e HIV em pacientes em diálise no Brasil, Censo SBN 2013-2016

FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1 Esquema metodológico do estudo.

Figura 2 Gráfico de resposta vacinal à vacina de hepatite B nos pacientes em diálise em 31 de julho 2018.

REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada problema de saúde pública em todo o mundo. Estudos populacionais em diferentes países têm demonstrado prevalência de doença renal crônica de 7,2% para pessoas acima de 30 anos e 28 a 46% em indivíduos acima de 64 anos (DE SOUZA,2017).

Ela consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. Mesmo em estágios iniciais, a chance de morrer por doença cardiovascular é 46% maior em portadores de doença renal, sendo de 136% no estágio moderado da doença. Já nos pacientes em diálise, a mortalidade eleva-se de forma assustadora (SBN/2013). A classificação atual que define os estágios evolutivos da doença renal crônica foi estabelecida em 2002 pelo Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), atualizada em 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) e está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. ,Estadiamento da Doença Renal Crônica conforme KDIGO 2012.

Estágio	Descrição da função renal	TFG*(ml/min/1.73m²)
1	Normal	≥ 90
2	Levemente reduzida	60 – 89
3 a	De leve a moderadamente reduzida	45 – 59
3 b	Moderadamente a severamente diminuída	30 – 44
4	Severamente diminuída	15 – 29
5	Falência renal	< 15

*TFG – Taxa de filtração glomerular. (Fonte: Kidney-international.org)

No Brasil, cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal. O número total estimado de pacientes no país em 1 de julho de 2016 foi de 122.825. Este número representa um aumento de 31,5 mil pacientes nos últimos 5 anos (91.314 em 2011) e um crescimento de 100% nos últimos 10 anos (SESSO, 2017; MARINHO,2017). A taxa anual de mortalidade bruta no censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de julho/2016 foi de 18,2%, sendo eventos cardiovasculares e infecções as principais causas de morte. No estado de Sergipe, até 01 de julho de 2016 havia 1013 pacientes em programa dialítico, com uma taxa de prevalência de 447 por milhão da população (SESSO,2017).

Entre as causas da doença renal crônica terminal no Brasil está a hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsável por cerca de 40 % dos pacientes. É um fator de risco modificável cujo tratamento adequado é capaz de diminuir significativamente não só a mortalidade cardiovascular, mas também a velocidade de progressão da DRC. Em países desenvolvidos, o diabetes mellitus (DM) constitui a primeira causa de doença renal crônica dialítica (45%), já no Brasil, o DM vem sendo a segunda causa, uma vez que, a prevalência de diabetes varia de 18% na Região Norte até 27% na Região Sul (Censo SBN, 2006), porém sua prevalência aumentou de 10% para, cerca de 25% em 10 anos, o que constitui a base da epidemia (GORDAN,2006).

Pacientes submetidos a procedimentos radiológicos e cirúrgicos sobre o sistema cardiovascular, ou que, já são diagnosticados portadores de doenças cardiovasculares, também tem risco aumentado para DRC. Além dessas, a associação entre DRC terminal e história familiar de nefropatia, foi descrita por Ferguson demonstrando que a prevalência de doença renal entre familiares (primeiro e segundo grau) de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) era de 26% comparados com 11% da comunidade (GORDAN,2006). Outros fatores de risco associados de mesma importância incluem: hiperlipidemia, consumo excessivo de proteínas, obesidade, proteinúria, fatores étnicos e pobreza.

Na medida que ocorre progressão da DRC, os portadores passam a apresentar um prejuízo nas defesas imunológicas, um estado de imunoincompetência celular e humoral que se expressam, por exemplo, em urêmicos que após imunizações não produzem anticorpos específicos apesar de apresentarem níveis séricos normais de imunoglobulinas, tornando-os mais suscetíveis a infecções bacterianas e virais, que é a segunda causa de morte na DRC representando de 20 a 30% dos

óbitos(BOCK,2007; PERES 2010). Dentre as infecções mais relevantes, está a hepatite B, que é uma doença de elevada transmissibilidade, principalmente nessa população.

O controle da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um desafio contínuo no manejo de pacientes com doença renal em fase terminal. Apesar das novas infecções não serem tão comuns, ainda ocorrem surtos em populações de diálise (GUIMARÃES, 2017). A prevenção é baseada na vacinação, segregação de pacientes com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivos e seus equipamentos de pacientes suscetíveis ao VHB, além de práticas gerais de controle de infecção (EDEY,2010).

A vacinação é realizada em esquema diferenciado especialmente para esses pacientes. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda três doses de 20 µg de vacina contra o VHB para a população em geral, enquanto os pacientes em hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP) geralmente requerem quatro doses de 40 µg de vacina contra o VHB. Idade avançada, sexo masculino, duração da terapia dialítica e estado nutricional são fatores comumente associados à taxa de soroconversão. Há relatos controversos sobre o papel da presença de diabetes mellitus, positividade para o VHC, resistência à eritropoietina (EPO), hiperparatireoidismo e inadequação da vitamina D. O papel da alteração genética nas funções ou produção de citocinas ainda precisa ser elucidado (SIT, D. et al 2015). Alguns estudos brasileiros correlacionando variáveis sócio-demográficas e clínicas à ausência de resposta vacinal de hepatite B nos pacientes renais crônicos dialíticos estão disponíveis, eles foram realizados em diversos centros de terapia renal substitutiva em diferentes Estados, porém nenhum deles abordou os pacientes em diálise em Sergipe, havendo assim a necessidade do conhecimento do padrão de resposta de uma amostra populacional do respectivo Estado.

2. O PACIENTE RENAL CRÔNICO

Conforme a DRC progride, os distúrbios metabólicos secundários ao estado urêmico começam a manifestar-se comprometendo os sistemas cardiovascular,

gastrointestinal, hematopoiético, neurológico, endócrino e imunológico. Sinais de deficiência funcional imunológica coexistem com sinais de hiperestimulação desse sistema. Entre os distúrbios mais relevantes podemos citar: deficiência funcional de Linfócitos T, prejuízo na produção de interferon gama (INF- γ) e de Interleucina 2 (IL-2), associados à ativação crônica de Linfócitos T e um desarranjo entre populações linfocitárias que expressam receptores Th1 e Th 2, além de uma regulação anormal de Linfócitos B (BUCHARLES, 2008).

Associados a todas essas anormalidades, muitos estudos revelam um aumento nos níveis de citocinas derivadas de monócitos, como Interleucina 1 (IL-1), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6). Clinicamente, o duplo desarranjo imunológico está envolvido na susceptibilidade dos pacientes portadores de doenças renais crônicas a infecções localizadas e septicemias, em resposta inadequada a vacinações, na redução da vigilância imunológica (colaborando para aumento nas taxas de diversos tipos de tumores malignos) e também para um estado de inflamação constante bastante visto na insuficiência renal crônica muito relacionado à desnutrição e aterosclerose acelerada (BUCHARLES, 2008).

Além disso, esses pacientes são portadores de doenças cardiovasculares de tamanha gravidade que, o indivíduo renal crônico tem uma maior chance de ir a óbito devido a evento cardiovascular do que ir para terapia renal substitutiva. Mesmo já em diálise, as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte dessa população sendo que o maior fator de risco para mortalidade cardiovascular é presença da hipertensão arterial sistêmica (CESARINO, 2013).

Outra comorbidade quase universal nos pacientes em estágios avançados de doença renal crônica é a anemia. Ela está associada com maior número de internações hospitalares, maior mortalidade e pior qualidade de vida dos pacientes. (ABENSUR,2010). A principal causa da anemia nos portadores de DRC é a diminuição da produção renal eritropoietina e, conseqüentemente, redução na produção de eritrócitos (VILAÇA,2013). Além disso, a condição inflamatória presente na DRC interfere com a ação da EPO e com a absorção intestinal de ferro e mobilização dos seus estoques, devido ao aumento de hepcidina (ABENSUR, 2010). Esses pacientes apresentam também perdas sanguíneas com maior frequência devido à agregação plaquetária deficiente por alteração do fator VIII de Von Villebrand.

Esta perda pode ser intestinal, pois os pacientes com DRC apresentam não raramente displasias vasculares na via digestiva. Aqueles em programa de hemodiálise recebem heparina para evitar coagulação do sistema extracorpóreo e perdem sangue nas linhas e filtros de hemodiálise. A perda sanguínea crônica nestes pacientes contribui para o advento de anemia ferropriva. O uso de inibidores do sistema renina angiotensina, provoca diminuição da concentração ou a inibição da ação da angiotensina II, contribuindo para anemia da DRC, pois a angiotensina II tem efeito estimulador da eritropoiese na medula óssea (ABENSUR, 2010).

Os pacientes em TRS, especialmente aqueles submetidos à hemodiálise, possuem uma complicação considerada grave chamada de Osteodistrofia Renal (OR) que é caracterizada como grupo de desordens esqueléticas secundárias às alterações do metabolismo do cálcio e do fósforo, bem como aos distúrbios da remodelação óssea (MENDES; OLIVEIRA; JORGETTI, 2013; MARCHI, 2017). Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores – hormônio da paratireoide (PTH) e calcitriol – são alterados por múltiplos fatores, principalmente pela diminuição da eliminação renal de fósforo (com consequente hiperfosfatemia); pela diminuição da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante dos dois processos. Ocorrem também resistência ao paratormônio (PTH) no rim e em tecidos periféricos, hiperparatireoidismo secundário e terciário, e alterações na degradação do PTH. A doença do metabolismo ósseo associada à DRC tem vários espectros, podendo apresentar-se somente com alterações laboratoriais, doença óssea estabelecida e calcificações extraesqueléticas, estas últimas, mais evidentes nos estágios terminais da doença, aumentando assim o risco cardiovascular desses pacientes pelo depósito de cálcio intravascular (PICON; GADELHA; BELTRAME, 2010).

As anormalidades nutricionais também surgem com frequência, principalmente nos pacientes em HD. A prevalência da desnutrição nesse meio é elevada, e varia entre 40% a 80%, aumenta de acordo com o número de anos de HD, sendo mais pronunciada e mais grave em indivíduos mais velhos (MARTINS, 2011). Diversos fatores podem ser responsáveis por essa desnutrição, entre eles a anorexia, com consequente redução do consumo alimentar que tem sido apontada como uma das principais causas. Além disso, outras condições como distúrbios gastrointestinais, acidose metabólica, fatores associados ao procedimento dialítico, distúrbios hormonais, doenças associadas ou intercorrentes podem também contribuir na

fisiopatogênese da desnutrição (VALENZUELA,2003). A desnutrição colabora com a piora da capacidade funcional e pior prognóstico de morbidade e mortalidade desses pacientes.

3. IMUNIZAÇÃO

Imunização é o processo de indução artificial da imunidade por meio de vacinas ou de administração de anticorpos, constituindo uma forma de prevenção de doenças infecciosas (BOCK, 2007). Essa ideia de imunização surgiu em 1796 com Edward Jenner através de experimentos usando doentes com varíola (REZENDE, 2009). Sua experiência abriu caminhos para a ampla variedade de vacinas eficazes que temos atualmente. As primeiras vacinas contra hepatite B foram licenciadas em 1982 e eram derivadas de plasma de pacientes com infecção crônica, com HBsAg inativados por métodos físico-químicos. A partir de 1986 passou-se a utilizar vacinas produzidas através de tecnologia modificadora de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante, produzida com a inserção do plasmídeo contendo o gene para o HBsAg dentro de uma levedura (*Sacharomicescerevisiae*). As células do levedo produzem o HBsAg que será posteriormente purificado e utilizado na produção de vacinas. (SÃO PAULO, 2006).

Diversos estudos mostram que as vacinas contra hepatite B têm boa imunogenicidade e são eficazes, com proteção em mais de 90% dos adultos jovens saudáveis e em mais de 95% em lactentes, crianças e adolescentes. A vacina age estimulando o organismo a produzir anticorpos contra o VHB. A eficácia diminui gradativamente após os 40 anos de idade. A obesidade, o estresse, o tabagismo e o etilismo também são fatores associados a uma menor eficácia vacinal. (SÃO PAULO, 2006).

Sabe-se que a segunda maior causa de óbito em pacientes renais crônicos é infecção (de qualquer natureza), especialmente as pulmonares, havendo nítida relação entre a vacinação dos pacientes e a redução das taxas de hospitalização e mortalidade. Diversos estudos tem investigado a resposta imune em urêmicos, os efeitos adversos das vacinas e os níveis de anticorpos adquiridos após a

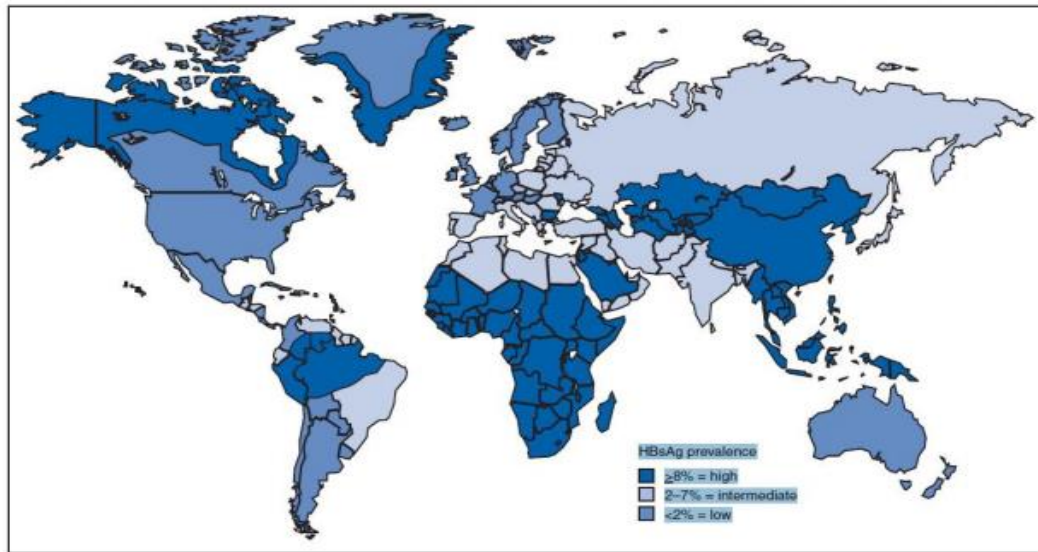
administração de vacinas, prevenindo a ocorrência de infecções e buscando estratégias para obter maior efetividade e duração da imunidade (BOCK, 2007).

Para os pacientes renais crônicos, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a vacinação de rotina contra o VHB com quatro doses de 40 µg cada, administradas aos 0, 30, 60 e 180 dias. A resposta à vacina deve ser avaliada de um a dois meses após a última dose. O título de anticorpos menor que 10 UI / mL é definido como ausência de resposta e maior que 10 UI / mL é aceito como soroconversão positiva. A necessidade de dose de reforço deve ser avaliada por testes anuais de anti-HBs, e essa deve ser feita quando o anti-HBs declinar para menos de 10mIU / mL. A cada 3 a 6 meses, os pacientes em diálise devem ser rastreados para hepatite B através de sorologia e enzimas hepáticas. Na literatura médica alguns autores consideram que o título de anti-HBs abaixo de 100 UI / mL é evidência de baixa resposta, e acima desse valor é considerada resposta adequada, porém, ainda é um padrão discutível. (SVS/MS, 2014; GUIMARÃES,2017; Sit D et al,2015). Outros esquemas são utilizados em centros de outros países, assim como outras vias de administração, como a vacina intradérmica (ID), ou esquema intramuscular aos 0,1 e 6 meses, porém esses tem se mostrado menos eficazes pela absorção errática da ID e pelo estímulo insatisfatório de apenas três doses (MEDEIROS, 2010; GRZEGORZEWSKA, 2012).

4. VHB E HEPATITE B

A hepatite B é uma doença de elevada transmissibilidade e impacto em saúde pública. Aproximadamente um terço da população mundial atual já se expôs ao vírus da hepatite B (VHB), e estima-se que 240 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente. A prevalência é demonstrada na Figura 1, ela é responsável por aproximadamente 780.000 óbitos ao ano no mundo (Ministério da Saúde do Brasil, 2017). O VHB é um vírus envelopado pertencente à família *Hepadnaviridae* e possui tropismo por células hepáticas. Apresenta-se como uma partícula esférica denominada partícula de Dane, sendo constituída por um invólucro externo (o qual contém a glicoproteína de superfície viral – o antígeno de superfície) e uma estrutura interna (núcleo ou core) que compreende o antígeno nuclear da hepatite B (AgHBe), o DNA viral e a proteína DNA polimerase (HUSSAIN; LOK, 2001).

Figura 1. Distribuição geográfica da infecção crônica pela hepatite B.



(Fonte: CDC, 2005)

O VHB possui tropismo pela célula hepática e, ao se ligar a receptores presentes na superfície celular, é internalizado e perde seu envoltório. Em seguida, o conteúdo viral migra para o núcleo e replica-se por meio de um sistema semelhante ao dos retrovírus (SVS/MS, 2017). A infecção aguda pelo VHB costuma ser benigna na maioria das vezes, apenas de 1 a 2% dos casos agudos podem apresentar formas graves como hepatite fulminante ou necrose sub-fulminante, um terço dos infectados tem manifestações clínicas e desses, apenas 10% tornam-se portadores crônicos do vírus (LOPES; SCHINONI, 2011).

Os antígenos e anticorpos associados à infecção por VHB incluem HBsAg e o anticorpo para HBsAg (anti-HBs), antígeno core da hepatite B (HBcAg) e o anticorpo para HBcAg (anti-HBc), além de antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) e anticorpo para HBeAg (anti-HBe). Pelo menos um marcador sorológico está presente durante cada uma das diferentes fases da infecção pelo VHB. Os marcadores sorológicos tipicamente usados para diferenciar entre infecção aguda, fase de resolução e infecção crônica são HBsAg, anti-HBc e anti-HBs respectivamente. A triagem de HBeAg e anti-HBe é tipicamente usada para o tratamento de pacientes com infecção crônica (CDC, 2005).

Anticorpos neutralizantes contra HBsAg indicam infecção prévia por VHB ou resposta imune desencadeada pela vacinação. A exposição ao VHB é definida como a presença do HBsAg com ou sem o anticorpo para o antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) e o antígeno do núcleo da hepatite B (HBcAg). Um grupo de pacientes pode estar no período da janela, que está associado à aparência única do anticorpo da classe IgM contra o HBcAg. A soroconversão desse vírus é definida como positividade de anticorpos contra o HBsAg (anti-HBs) na ausência de HBsAg, HBeAg, HBcAg e DNA indetectável de VHB (Sit D et al, 2015). A Tabela 2 resume a interpretação dos resultados sorológicos.

Tabela 2. Interpretação dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B

HBsAg ⁽¹⁾	Anti-HBc ⁽²⁾ total	Anti-HBc IgM ⁽³⁾	Anti-HBs ⁽⁴⁾	Interpretação
-	-	-	-	Não infectado e não imune
+	-	-	-	Infecção aguda (fase inicial)
+	+	+	-	Infecção aguda
-	+	+	-	Recuperando infecção aguda
-	+	-	+	Paciente imunizado, infecção passada
+	+	-	-	Infecção crônica
-	+	-	-	Infecção crônica com viremia de baixo nível ou falso positivo
-	-	-	+	Imunizado

¹ Antígeno de superfície da hepatite B; ² Anticorpo para antígeno core da hepatite B; ³ Imunoglobulina para anticorpo para antígeno core da hepatite B; ⁴ Anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B. (Adaptado de Sit D et al, 2015)

Hepatite B crônica é um processo dinâmico, com uma fase replicativa precoce com doença hepática ativa e uma fase tardia com baixa replicação viral e remissão histológica da doença. Embora não seja um vírus citopático, os mecanismos de defesa desencadeados produzem agressão ao fígado e, como consequência, lesões

hepáticas necroinflamatórias, gerando cirrose hepática e mais tardiamente hepatocarcinoma que é o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo e metade dos casos são causados pelo VHB (EDEY, 2010). Diversas síndromes extra-hepáticas são associadas com a infecção crônica pelo VHB e contribuem, significativamente, para a morbidade e mortalidade. As principais síndromes extra-hepáticas são a poliarterite nodosa e a glomerulonefrite (LOPES; SCHINONI, 2011).

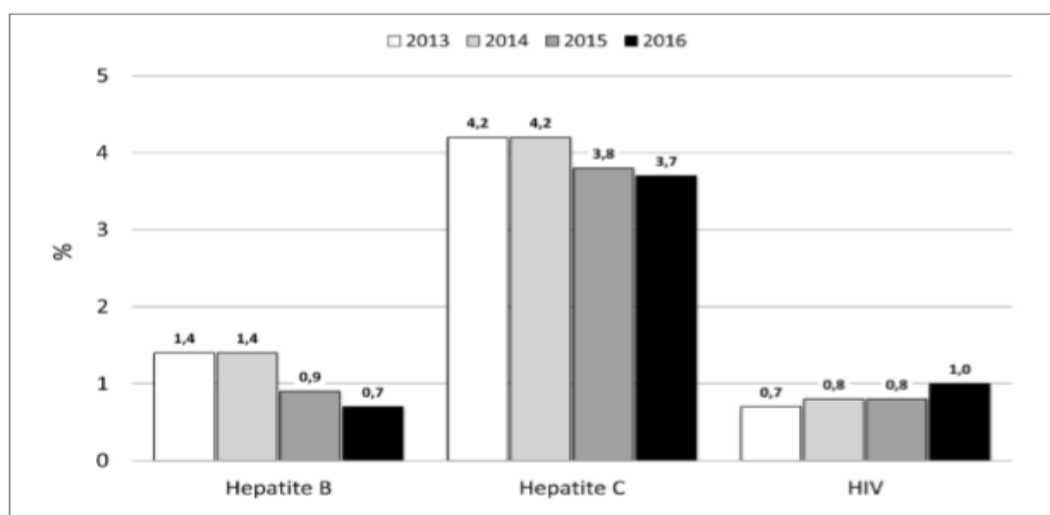
A hepatite B é uma doença de transmissão parenteral. A transmissão do agente infeccioso pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, entre outros) e relações sexuais desprotegidas, sendo esta a via predominante. A transmissão vertical (materno-infantil) também é importante e ocasiona uma evolução desfavorável, com maior chance de cronificação (SVS/MS, 2017).

5. HEPATITE B NAS UNIDADES DE DIÁLISE

Nos centros de tratamento dialítico existem duas formas de contaminação: horizontal: paciente contaminado → funcionário → paciente não contaminado, e vertical por meio de transfusão de sangue e hemoderivados (BOCK, 2007). A prevalência de infecção pelo VHB é maior entre os pacientes em hemodiálise do que na população geral, pois esses apresentam maior vulnerabilidade a transfusões de hemoderivados, equipamentos de diálise contaminados e infecção de outras fontes ambientais. Sabe-se que o dialisato de pacientes HBsAg positivos contém partículas infecciosas suficientes para causar surtos de hepatite em unidades de diálise (FARAG, 2015). A prevalência de sorologia positiva para os vírus da hepatite B em pacientes mantidos em diálise crônica varia de 1 a 10% no mundo e no Brasil, vem reduzindo, sendo, 1,4% em 2013 e 0,7% em 2016, mostrada na Figura 2, juntamente com VHC e HIV. Vale ressaltar que quando infectados pelo VHB, esses pacientes tem uma cronicidade de 60 a 80% tornando-se uma potencial fonte de contaminação, além

de evoluir com a cirrose hepática e hepatocarcinoma, aumentando assim sua morbimortalidade (SIT D et al, 2015). A taxa de soroconversão à vacina nos centros de diálise varia de 30 a 80%, atingindo valores menores quando isolados apenas os idosos > 60 anos. Essa é muito baixa resposta quando comparada à população não dialítica, na qual a soroconversão ocorre em 90 a 95% dos indivíduos (J BrasNefrol, 2017; BOCK, 2007; CORDOVA et al, 2017). Além disso, mesmo após a soroconversão, os níveis de anti-HBs de pacientes em TRS tendem a diminuir mais rapidamente com o tempo (OSTROSKI et al, 2015).

Figura 2. Prevalência de sorologia positiva de hepatite B, C e HIV em pacientes em diálise no Brasil



(Fonte: Censo SBN 2013-2016.)

Medidas de controle, formalizadas pelo CDC em 2001, vem sendo adotadas, o que leva à acentuada redução da infecção pelo VHB. Essas medidas incluem: teste mensal de todos os pacientes para o HBsAg; isolamento dos pacientes HBsAg positivos em relação à sala, máquina, instrumentos, medicação e profissionais; estabelecimento de rotina de limpeza e desinfecção, incluindo áreas separadas para materiais limpos e contaminados; o monitoramento da água (qualidade, tratamento, armazenagem e distribuição da água tratada); monitorização das máquinas de diálise (verificação da eficácia dos processos de desinfecção automática e a desinfecção externa); avaliação da solução de diálise e observação do uso corretos de técnicas de prevenção de infecção (lavagem das mãos; uso de EPI e EPC). A redução do uso de

hemoderivados facilitada pelo uso disseminado da eritropoetina (EPO) também contribuiu significativamente para reduzir a prevalência de hepatite B em pacientes em HD (CDC, 2001; BORGES,1997; AL SARAN, 2014).

6. FATORES ASSOCIADOS À AUSÊNCIA DE RESPOSTA VACINAL

Apesar da significativa melhora na carga da infecção por hepatite B em pacientes dialíticos, ela ainda persiste como um grande problema de saúde. Mesmo com adesão a todas as precauções, bem como à vacinação, ainda há um número considerável de pacientes suscetíveis à infecção pelo VHB. Mostrando que a eficácia da vacinação está associada a falhas, e como isso acontece em apenas uma proporção de pacientes, encontrar fatores que influenciam significativamente a imunogenicidade da vacinação contra HBV nessa população pode ser considerado de suma importância (GHAMAR-CHEHREH, 2017)

A vacinação contra o VHB estimula a produção de anticorpos específicos pela ativação de células B, que é mediada por células T citotóxicas CD8 + e células T auxiliares CD4 +. Como previamente conhecido, a uremia está associada a uma resposta imunitária deficiente através de várias maneiras, incluindo mecanismos celulares e humorais. Os pacientes em diálise têm linfocitopenia, duração de vida reduzida dos linfócitos e / ou linfócitos disfuncionais, além de vários outros aspectos do sistema imunológico que são afetados. (SIT, D. et al, 2015; CORDOVA et al, 2017). A contagem adequada de linfócitos CD4 + é essencial para fornecer a produção de anticorpos após a vacinação.

Existe um risco aumentado de resposta sorológica prejudicada à vacina contra o VHB em pacientes com doença renal crônica com um estado nutricional deficiente (FABRIZI et al, 2012). A desnutrição contribui para inflamação sistêmica e tecidual sustentada que é uma característica proeminente da DRC terminal, com aparente influência negativa sobre resposta à vacina contra o vírus da hepatite B em pacientes em hemodiálise, considerando também que, pacientes desnutridos tem um maior número de infecções recorrentes. (FERNANDEZ, 1996; ZHA, Y.; QIAN, Q, 2017)

Em alguns estudos o nível de albumina como marcador nutricional mostrou afetar diretamente a resposta de anticorpos à vacinação contra o VHB, porém, devido à menor taxa de excreção em pacientes com DRC, não se sabe se é um marcador adequado para a avaliação do estado nutricional nesse grupo, apesar de ser amplamente usado. Mesmo assim, o nível de albumina mostrou afetar diretamente a resposta de anticorpos à vacinação contra o VHB, vários autores identificaram que o impacto causado pelos seus baixos níveis séricos ($< 3,5\text{g/dl}$) na imunogenicidade da vacina contra HB, é de extrema importância (GHAMAR-CHEHREH, 2017).

Outros relatam que o valor de albumina independe da resposta (ALMUEILO, 2018), e ainda muitos concluíram que, o nível sérico de albumina é significativo apenas nos pacientes em hemodiálise e não naqueles em diálise peritoneal ou renais crônicos sem terapia dialítica. Uma explicação para esta observação poderia ser a purificação direta do sangue durante uma sessão de hemodiálise onde os antígenos da vacina HB que deveriam provocar uma resposta imune, também seriam lavados na ausência de moléculas de albumina que poderiam se ligar a elas, no papel de carreadora. (CORDOVA et al, 2017). A maioria dos estudos analisa nível de albumina em pacientes em hemodiálise mas não em diálise peritoneal.

A idade é outro fator que pode afetar a resposta de anticorpos à vacinação. Esta resposta menos efetiva deve-se provavelmente às mudanças de imunidade nos idosos, chamadas de "senescência imunológica". O envelhecimento causa involução tímica, depressão da medula óssea com consequente linfocitopenia, monocitopenia e neutropenia, bem como deterioração funcional dessas células que tem sua capacidade de ativação diminuída. (SIT, D. et al, 2015; CORDOVA et al, 2017). Em várias meta-análises parece bastante claro que pacientes idosos em terapia dialítica têm significativamente risco de menor resposta à vacina contra o VHB. Além disso, a relação entre a idade e a não resposta à vacina na população em diálise é independente do ponto de corte utilizado. Mesmo um limite de idade tão baixo quanto 40 anos previu um aumento do risco de não resposta entre os mais velhos (FABRIZI, 2004).

No que se refere à própria terapia renal substitutiva, algumas revisões sistemáticas com meta-análise mostraram que a modalidade de diálise, não influencia a soroconversão após a vacina contra o VHB (FABRIZI, 2006; BUDUVIC, 2015). Outros estudos concluíram que a hemodiálise tem maior influência negativa sobre a

resposta vacinal que a diálise peritoneal (FARAG, 2017). Há ainda relatos sobre a adequação ou eficiência da diálise (medida pelo produto entre a depuração do dialisador de uréia e o tempo de diálise pelo quociente do volume de distribuição de ureia – Kt/V) como provável determinante das taxas de soroconversão, já que essas taxas correlacionam-se significativamente com a função renal, concluindo que níveis de ureia mais elevados reduzem a resposta à vacina (Sit D et al, 2015). Porém, alguns autores mostraram que a medida da eficiência da diálise não revelou diferença sobre a soroconversão. O efeito do tempo em terapia dialítica ainda é controverso sobre a resposta vacinal (MEDEIROS, 2011). O gênero também parece afetar a soroconversão à hepatite B, de modo que pacientes do sexo masculino em diálise apresentam uma pior resposta, apesar de questionado na literatura, os últimos estudos tem feito essa correlação (KHEDMAT, H. et al, 2016; GRZEGORZEWSKA, 2012).

Um grande número de relatos determinou que a positividade do VHC é outro fator que está relacionado com uma resposta pobre à vacinação contra o VHB e que os indivíduos anti-VHC negativos tiveram uma chance cinco vezes maior de ter níveis anti-HBs protetores do que os pacientes positivos. Acredita-se que haja uma atividade inibitória do VHC sobre a produção de anticorpo anti-HBs após a vacinação contra o VHB, via ativação de células B por respostas de células T classe II (CD4 + T-helper) e restrita à classe I (células CD8 + CTL citotóxicas T). No entanto, essa associação ainda é duvidosa, pois alguns relatos recentes não conseguiram demonstrar um impacto negativo da positividade do VHC na resposta à vacinação contra o VHB (FERREIRA, T. M. B. et al, 2017; Sit D et al, 2015, FABRIZI F, 2011, SORKI, 2008).

Existem polêmicas sobre o papel do diabetes *mellitus* na resposta da vacina contra o VHB, pois a influência dessa doença metabólica na soroproteção após a vacinação contra VHB não é bem investigada em pacientes com diálise crônica (FABRIZI, 2011). Alguns autores concluíram que a presença de diabetes *mellitus* não tem efeito significativo nas taxas de soroconversão. No entanto, Chin et al afirmaram que os pacientes em diálise com diabetes *mellitus* tem um sistema imunológico comprometido e uma resposta ruim à vacina contra o VHB, com a influência de serem pacientes mais velhos, desnutridos, com menor adequação de diálise e por terem uma menor proporção de massa magra em relação à massa corporal total. (SIT D et al, 2015; CHIN A I, 2003).

A meta-análise de Fabrizi et al realizada em 2011 abrangendo 12 estudos e 1002 pacientes mostrou que portadores de diabetes *mellitus* tem menor taxa de soroproteção para VHB após vacinação do que pacientes não diabéticos em população dialítica. Esse fenômeno é biologicamente plausível, pois inúmeras alterações nas respostas imunológicas celulares e humorais têm sido descritas em pacientes não urêmicos com diabetes *mellitus*. Como exemplo, a presença de alelos de antígenos leucocitários humanos DR3 e DR7 (HLA), aumento da tolerância à estimulação e redução das secreções de citocinas de células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) que tem sido implicada nessa resposta imunológica prejudicada, por isso, mesmo em pacientes não dialíticos, é vista uma redução de resposta à vacina em pacientes diabéticos (FABRIZI, 2011; ALAVIAN 2010).

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, p. 95–98, jun. 2010
2. ALAVIAN, S.-M.; TABATABAEI, S. V. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: A meta-analysis of current literature. *Vaccine*, v. 28, n. 22, p. 3773–3777, 14 maio 2010.
3. ALMUEILO. Evaluation of response to hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. Disponível em: <<http://www.sjmms.net/article.asp?issn=1658-631X;year=2017;volume=5;issue=3;spage=218;epage=223;aulast=Almuelelo>>. Acesso em: 28 ago. 2018.
4. AL SARAN, K. et al. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, v. 25, n. 1, p. 185–191, jan. 2014.
5. BOCK, Marilene. **Vacinação contra hepatite B em pacientes em hemodiálise e análise de fatores associados à não soroconversão**. 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
6. BORGES, Ana Maria T. et al. Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia - Goiás. *Revista de Patologia Tropical, Goiânia*, v. 26, n. 1, p.09-16, set. 1997. Semestral.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 160 p. : il
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes**

- Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.
9. BUCHARLES, S. G. E. Vitamina D e o Sistema Imunológico na Doença Renal Crônica. p. 3, 2008.
 10. BUCUVIC, Edwa Maria. Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B. 2015. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, Botucatu, 2015.
 11. CDC, A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. Disponível: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm>>. Acesso em: 4 set. 2018.
 12. CESARINO, C. B. et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham. Acta Paulista de Enfermagem, v. 26, n. 1, p. 101–107, 2013.
 13. CHIN, A. I. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis, v. 7, n. 4, p. 296–303, 1 out. 2003.
 14. CORDOVA, E. et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. annali di igienemedicinapreventiva e di comunità, n. 1, p. 27–37, 28 fev. 2017.
 15. DE SOUZA, C. O. Universidade Federal de Juiz de Fora. Programa de pós graduação em saúde – área de concentração saúde brasileira. p. 69, 2017.
 16. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO – São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Di/dh/cve/ccd/ses-sp. Vacina contra hepatite B. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 6, n. 40, p. 1137-1140, 2006.

17. EDEY, M.; BARRACLOUGH, K.; JOHNSON, D. W. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, v. 15, n. 2, p. 137–145, mar. 2010.
18. FABRIZI, F. et al. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 20, n. 10, p. 1053–1062, 15 nov. 2004.
19. FABRIZI, F. et al. Meta-analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, n. 8, p. 1105–1112, 1 abr. 2006.
20. FABRIZI, F. et al. Hepatitis C virus and the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 18, n. 12, p. 871–876, dez. 2011.
21. FABRIZI, F. et al. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 33, n. 7, p. 815–821, abr. 2011.
22. FABRIZI, F. et al. Meta-analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 57, n. 5, p. 1366–1372, maio 2012.
23. FARAG, Salama Elsayed et al. Evaluation of hepatitis B vaccine responsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *International Journal Of Research In Medical Sciences*. Zagazig - Egypt, p. 2259-2263. ago. 2017.
24. FERNANDEZ, E. et al. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. p. 5, 1996.
25. FERREIRA, T. M. B. et al. Does infection by the hepatitis C virus decrease the response of immunization against the hepatitis B virus in individuals undergoing dialysis? *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 39, n. 2, p. 141–145, jun. 2017.
26. GHAMAR-CHEHREH, M. E. et al. Serum albumin level as an indicator of response to Hepatitis B vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, n. 4, jul. 2017.
27. GORDAN, P. A. Grupos de risco para doença renal crônica. *Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)*, v. 28, n. Suppl 2, p. 8–11, 2006.

28. GRZEGORZEWSKA, A. E. Hepatitis B Vaccination in Chronic Kidney Disease: Review of Evidence in Non-Dialyzed Patients. *Hepatitis Monthly*, v. 12, n. 11, 14 nov. 2012.
29. GUIMARÃES, Maia Nogueira Crown; FACINCANI, Tila; SANTOS, Sigrid de Sousa dos. Hepatitis B status in hemodialysis patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, [s.l.], v. 54, n. 4, p.356-358, 13 jul. 2017.
30. HUSSAIN, B. K; LOK, A. S. F. Hepatitis B virology: acute and chronic Infection - wild-type HBV and HBV Variants. In: GORDON, S. C (Edit.). *Management of Chronic Viral Hepatitis.*, New York: Marcel Dekker, Inc, 2001. p. 1-32.
31. KHEDMAT, H. et al. Sex bias in response to hepatitis B vaccination in end-stage renal disease patients: Meta-analysis. *World Journal of Nephrology*, v. 5, n. 1, p. 115–124, 6 jan. 2016.
32. LOPES, T. G. S. L.; SCHINONI, M. I. Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 10, n. 3, p. 337, set-dez. 2011.
33. MARCHI, I. Osteodistrofia Renal: Uma breve revisão. *Revista UNIPLAC*, v. 5, n. 1, 2017.
34. MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 379-388, July 2017 .
35. MARTINS C et. al. Terapia Nutricional para Pacientes em Hemodiálise Crônica. Projeto diretrizes. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral Associação Brasileira de Nutrologia. São Paulo, Brasília:AMB/CFM;. 2011.
36. MEDEIROS, R. H.; PL, A. E. Low response to intradermal hepatitis B vaccination in incident hemodialysis patients. p. 5, 2010.
37. MENDES, Monique; OLIVEIRA, Rodrigo Azevedo de; JORGETTI, Vanda. Avaliação do metabolismo mineral de pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal: correlação entre parâmetros clínicos, bioquímicos e de histologia óssea. *Revista de Medicina*, São Paulo, v. 1, n. 92, p.52-56, jan. 2013
38. MEDEIROS, Regina H. et al. Baixa resposta da vacinação intradérmica contra hepatite B em pacientes incidentes em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Porto Alegre, p. 45-49. jul. 2011.
39. OLIVEIRA, R. B. DE et al. The chronic kidney disease outcomes and practice patterns study Brazil (CKDopps-Brazil): Design, data and methodology. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 36, n. 1, p. 96–101, 2014.

40. OSTROSKI, T. K. D. et al. Taxa de resposta à vacinação para vírus B em Unidade de Terapia Renal Substitutiva na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa. Análise da idade e do diabetes mellitus como fator de risco. Medicina (Ribeirao Preto. Online), v. 48, n. 2, p. 175, 26 abr. 2015.
41. PERES, L. A. B et al. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. Revista Brasileira de Clínica Médica, São, v. 6, n. 8, p.495-499, nov. 2010.
42. PICON, Paulo Dornelles; GADELHA, Maria Inez Pordeus; BELTRAME, Alberto. Osteodistrofia Renal: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2010. Disponível em: http://www.saude.campinas.sp.gov.br/assist_farmaceutica/pcdt/osteodistrofia_renal/pcdt_osteodistrofia_renal_livro_2010.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2018.4
43. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>>. Acesso em: 4 set. 2018.
44. REZENDE, J. M. DE. À sombra do Plátano: crônicas de história da medicina. s.l.: SciELO Books - Editora Fap-Unifesp, 2009.
45. SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Dia mundial do rim, OF/PRES/0308/2013.
46. SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 39, n. 3, 2017.
47. SIT, D. et al. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. World Journal of Hepatology, v. 7, n. 5, p. 761–768, 18 abr. 2015.
48. SIVIERO, P. C. L.; MACHADO, C. J.; CHERCHIGLIA, M. L. Insuficiência renal crônica no Brasil segundo enfoque de causas múltiplas de morte. Cadernos Saúde Coletiva, v. 22, n. 1, p. 75–85, mar. 2014.
49. SORKHI, H. et al. Response to hepatitis B virus vaccination in haemodialysis patients with and without hepatitis C infection. Eastern Mediterranean Health Journal, v. 14, n. 4, p. 7, 2008.
50. Treat Complications & Comorbidities | NIDDK. Disponível em: <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/communication->

programs/nkdep/identify-manage-patients/manage-ckd/treat-complications-comorbidities>. Acesso em: 24 ago. 2018.

51. VALENZUELA, R. G. V. et al. Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Amazonas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 49, n. 1, p. 72–78, jan. 2003.
52. VILAÇA, S. S. Co-orientador: Profa. Dra. Luci Maria Sant’Ana Dusse. p. 107, 2013.
53. ZHA, Y.; QIAN, Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*, v. 9, n. 3, 27 fev. 2017.



**ISSN 0101-2800 versão
impressa**
**ISSN 2175-8239 versão on-
line**

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)
- [Envio de manuscritos](#)

Escopo e política

O **Jornal Brasileiro de Nefrologia** tem a finalidade de publicar trabalhos originais de todas as áreas relevantes da NEFROLOGIA em nosso meio. Além dos números regulares, o JBN publica suplementos anuais, que incluem JBN Educacionais, voltados principalmente à atualização clínica. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados serão revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para o Jornal Brasileiro de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação no JBN não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Artigos de revisão, atualização ou cartas devem ser redigidos em português ou inglês. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

Não há taxa para submissão e avaliação de artigos.

Forma e preparação de manuscritos

SÃO ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências.

Artigos Originais

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões. Os artigos podem conter até 5.000 palavras. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O uso de subtítulos é recomendado particularmente na discussão do artigo. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico "Método", informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo contendo Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultado(s) e Conclusão(ões).

Comunicações Breves

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse para a Nefrologia, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências bibliográficas. As comunicações breves devem ser encaminhadas apenas em português.

Artigos de Revisão

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os

conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras. O texto do artigo deve apresentar Introdução, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessárias (Ex: "Quadro clínico", "Tratamento"). Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

Artigos de Atualização

Destinados a abordar informações atuais relevantes à prática clínica, menos completos que os artigos de revisão; Preferencialmente por convite dos editores e eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

Relatos de Casos

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras. A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente, queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares e exame clínico) e Discussão.

Ensaaios Clínicos

Toda matéria relacionada com pesquisa humana e pesquisa animal deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição na qual o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (1964 e suas versões de 1975, 1983 e 1989), das Normas Internacionais de

Proteção aos Animais e da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa com seres humanos. É necessário disponibilizar no trabalho, o número deste protocolo.

Cartas

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: os textos devem ser breves com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

Consulta Nefrológica em 10 Minutos

Obrigatoriamente a convite dos editores, essa seção tem como principal objetivo oferecer aos leitores uma consulta rápida sobre temas do dia a dia da nefrologia. O texto deverá conter, em média, 630 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

Suplementos/JBN Educacionais: a convite dos Editores

Com temas específicos relevantes à atualização clínica, são compostos por um editorial ou apresentação e artigos de atualização. Devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

Pró-memória

Documentação histórica de assuntos relacionados à nefrologia ou áreas relevantes, do ponto de vista histórico.

Fórum em Nefrologia

Conjunto de artigos que objetivam apresentar informações sobre um determinado tema de relevância clínica em nefrologia. Cada

artigo deve conter até o máximo de 4.500 palavras e, preferencialmente, 60 referências bibliográficas.

Preparo do manuscrito

Página de identificação: devem constar da primeira página: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Deve-se apresentar a versão do título para o inglês; b) nome dos autores; c) instituição e/ou setor da instituição a que cada autor está filiado, acompanhada dos respectivos endereços (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do departamento e/ou da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de

fomento que concedeu o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Resumo e descritores: os artigos originais, comunicações breves, artigos de revisão e artigos de atualização, escritos em português, devem conter, na segunda página, o resumo em português e em inglês. Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para resumos, que deverão ser estruturados). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Os descritores (palavras-chave), expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* e disponível

no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Texto: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto sem parênteses, em expoente, conforme o exemplo: Referências¹.

Tabelas: cada tabela deve ser enviada em um arquivo separado.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em arquivo separado. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Análise estatística: os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (p. ex, $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/ equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "*Vancouver Style*", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* e disponibilizados no

endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr* 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. *Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.*

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. *Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.*

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.*

Teses

Kaplan SJ. *Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.*

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet*

P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. *Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Outros tipos de referência deverão seguir o documento *International Committee of Medical Journal Editors* (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site www.icmje.org, October 2004.*

Envio de manuscritos

As submissões devem ser feitas *on-line* pelo site www.jbn.org.br. É imprescindível que a permissão para a reprodução do material, as cartas com a aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho - quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) e seres humanos - e aquela assinada por todos os autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à SBN (fax número: 11 5573-6000) ou escaneadas e enviadas para o e-mail jbn@sbn.org.br.

O autor submissor deve providenciar o ORCID ID (Open Researcher and Contributor ID, <http://orcid.org/>) no momento da submissão colocando-o no perfil do usuário no sistema de submissão. Nós encorajamos fortemente que os coautores façam o mesmo.

Lista de verificação para envio de artigos

Antes de encaminhar seus artigos para publicação no Jornal Brasileiro de Nefrologia, os autores devem verificar se o material encaminhado obedece às seguintes condições:

Autores

- () São apresentados nome e sobrenome dos autores.
- () São apresentadas as instituições às quais cada autor é vinculado.
- () carta de apresentação atende os requisitos éticos (assinada por todos os autores, menciona conflitos de interesse existentes, citadas as fontes de apoio ou financiamento etc.).

Título

- () É apresentado em português, em inglês e título resumido.

Modalidade

- () É apresentada a modalidade do artigo (original, revisão, relato de caso, atualização e outros)

Resumo

- () É estruturado e contém até 250 palavras (artigo original e comentário breve).
- () Contém até 150 palavras (artigo de atualização e de revisão).
- () É apresentado em português e em inglês (exceto carta e relato de caso).

Descritores (palavras-chave)

- () Integram o vocabulário do Decs (Bireme-Lilacs).
- () Estão apresentados em português e em inglês.

Referências

() Seguem as normas do Grupo de Vancouver (Ex: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. *Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

() São numeradas na ordem em que aparecem no texto.

() São identificadas por algarismos arábicos, sobrescritos. Ex: "conforme

atesta Johnson¹".

() Obedecem, preferencialmente, ao limite de 40 para artigos originais,

15 para comunicações breves, 15 para relatos de caso, 80 para artigos de revisão e 40 para artigos de atualização.

Apresentação

() Em sua versão eletrônica, o trabalho está redigido em um único arquivo de texto em formato .doc ou .rtf (Microsoft Word).

() As tabelas e figuras não ultrapassam, em conjunto, o limite máximo de seis unidades.

() Em sua versão eletrônica, as tabelas são apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel).

() Em sua versão eletrônica, as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato .jpg (em alta resolução - 300 dpi).

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, que foi

atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Requisitos técnicos

Devem ser enviados:

a) arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, consecutivamente: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas - excluem-se imagens, que devem ser enviadas em formato jpg ou tiff; b) permissão para reprodução do material;

c) aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;

d) carta assinada por todos os autores no termo em que se afirme o ineditismo do trabalho. A ausência de assinatura será interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão editorial do nome dessa pessoa da relação de autores;

e) endereço completo do autor correspondente.

Rua Machado Bitencourt, 205 - Conj.53 - Vila Clementino
04044-000 São Paulo SP Brasil
Tel.: +55 11 5579-1242
Fax: +55 11 5573-6000



jbn@sbn.org.br

Artigo Científico

RESPOSTA VACINAL DE HEPATITE B EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM PROGRAMA DIALÍTICO

HEPATITIS B VACCINE RESPONSE IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS

Vanessa Germoliato Paiva Barreto¹ Kleyton de Andrade Bastos¹

¹ Departamento de Medicina, disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de Sergipe – UFS

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – Departamento de Medicina
Endereço para correspondência:
Rua Cláudio Batista S/N Bairro Sanatório, Cep: 49060-100 Aracaju, SE
Tel: (79)3218-1744

Local do Estudo: Diaverum - CLINESE - Clínica de Nefrologia de Sergipe Ltda.
Av. Dom Bosco 174, Bairro Cirurgia. Cep: 49055-230 Aracaju, SE. Tel: (79)3216-4800.
Email:geral@clinease.com.br

Autor responsável pela correspondência:
Kleyton de Andrade Bastos

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a resposta vacinal, contra VHB em pacientes renais crônicos em programa dialítico numa unidade de referência em Aracaju, Sergipe, e tentar relacionar variáveis sócio-demográficas e clínicas que possam influenciar nessa resposta.

MÉTODOS: Realizou-se um estudo descritivo transversal, constando de coleta de dados epidemiológicos referentes a 433 pacientes portadores de DRC terminal dialítica em 31 de julho de 2018. Na análise dos dados, as variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual e as associações entre variáveis categóricas foram testadas por meio do teste Qui-Quadrado de Pearson com nível de significância adotado de 5% e as variáveis contínuas, por meio do Teste T de Student.

RESULTADOS: Foram respondedores à vacinação de hepatite B 342 (85,1%) pacientes. Desses, 30 não puderam ser classificados quanto à qualidade da resposta e 149 (47,7%) dos 312 classificáveis apresentaram resposta imunológica adequada. A análise da resposta mostrou que os pacientes mais velhos responderam significativamente menos ($p=0,01$), assim como os diabéticos ($P=0,03$) e os indivíduos soropositivos para o VHC ($p=0,001$). Não houve evidências suficientes para relacionar as variáveis sexo, estado nutricional e nível de albumina sérica com o tipo de resposta vacinal.

CONCLUSÃO: Observou-se alta taxa de resposta à vacinação contra hepatite B entre os nossos pacientes, sugerindo ser efetivo o esquema de vacinação proposto. A maioria dos pacientes apresentou titulações intermediárias do Anti-HBs, análises comparativas futuras são necessárias, na tentativa de identificar possíveis fatores preditores de alta resposta. Idosos, diabéticos e portadores de hepatite C parecem mais suscetíveis à não resposta vacinal, o que é biologicamente plausível e clinicamente relevante. Estes resultados fortalecem a importância da vacinação e o direcionamento de futuras pesquisas notadamente com renais crônicos diabéticos e coinfectados com o VHC.

Unitermos: Hepatite B, Vacinação, Insuficiência Renal Crônica, Diálise.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the vaccine response against HBV in chronic renal patients in a dialysis program at a reference unit in Aracaju, Sergipe, and to attempt to relate socio-demographic and clinical variables that may influence this response.

METHODS: A descriptive cross-sectional study was carried out, consisting of the collection of epidemiological data on 433 patients with terminal dialysis CKD on July 31, 2018. In the data analysis, categorical variables were described using absolute frequency and relative percentage and associations between categorical variables were tested using the Pearson Chi-Square test with a significance level of 5%, and the continuous variables, through Student's T-Test.

RESULTS: 342 (85.1%) patients were responders to hepatitis B vaccination. Of these, 30 could not be classified as to the quality of the response and 149 (47.7%) of the 312 classifiable had adequate immune response. Response analysis showed that older patients responded significantly less ($p = 0.01$), as did diabetics ($P = 0.03$) and HCV seropositive subjects ($p = 0.001$). There was insufficient evidence to correlate the variables gender, nutritional status and serum albumin level with the type of vaccine response.

CONCLUSION: We observed a high rate of response to hepatitis B vaccination among our patients, suggesting that the proposed vaccination scheme is effective. Most patients presented intermediate titers of Anti-HBs, future comparative analyzes are required, in an attempt to identify possible predictors of high response. Elderly, diabetic and hepatitis C patients appear more susceptible to non-response to vaccination, which is biologically plausible and clinically relevant. These results reinforce the importance of vaccination and the direction of future research, notably chronic diabetic renal disease and HCV coinfection.

Keywords: Hepatitis B, Vaccination, Chronic Renal Insufficiency, Dialysis.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. É um enorme problema de saúde pública, que tende a aumentar inexoravelmente. Em 2015 foi reportada como a 12^a causa mais comum de morte, responsável por 1,1 milhão de eventos em todo o mundo¹. O conhecimento atual dos mecanismos que levam ao aumento da mortalidade nesse contexto é incompleto, embora se saiba que a causa mais comum de morte nesses indivíduos é a doença cardiovascular (DCV)² responsável por 46% de óbitos³, sendo seguida pelas infecções, representando de 20 a 30% dos casos^{4,5}.

A via final desses pacientes é a terapia dialítica e, na medida em que ocorre progressão da DRC eles adquirem um estado de imunoincompetência celular e humoral, dificultando o desenvolvimento de anticorpos após vacinações⁶, tornando-os suscetíveis às infecções^{4,5}. A hepatite B tem grande importância clínica na população nefropata, a prevalência mundial dentre eles varia de 1 a 10%, sendo que no Brasil, em 2016 era de 0,7%⁷. Vale ressaltar que quando infectados pelo vírus da hepatite B (VHB), esses pacientes desenvolvem cronicidade em 60 a 80% dos casos, tornando-se uma potencial fonte de contaminação, além de evoluir com cirrose hepática e hepatocarcinoma, aumentando assim a morbidade⁸.

O controle da infecção pelo VHB é um desafio contínuo no manejo de pacientes com doença renal terminal, por sua maior suscetibilidade às contaminações e pela elevada transmissibilidade da doença. Nos centros de tratamento dialítico existem duas formas de contaminação, a horizontal: paciente contaminado → funcionário → paciente não contaminado; e vertical, por meio de transfusão de sangue e hemoderivados⁴. Apesar das novas infecções não serem tão comuns, ainda ocorrem surtos nas populações em diálise⁶. A prevenção é baseada na vacinação, segregação de pacientes com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivos e seus respectivos equipamentos, além de práticas gerais de controle de infecção⁹.

A vacinação é realizada em esquema diferenciado do convencional para esses pacientes. O Ministério da Saúde do Brasil¹⁰ recomenda três doses de 20 µg de vacina contra o VHB para a população em geral, enquanto os pacientes em hemodiálise (HD)

ou diálise peritoneal (DP), requerem quatro doses de 40 µg da vacina. Apesar da boa eficácia e imunogenicidade da vacina contra o VHB, em pacientes dialíticos a taxa de soroconversão é menor do que na população de adultos jovens saudáveis, além disso, mesmo após a soroconversão, os seus níveis de anticorpos contra antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) tendem a diminuir mais rapidamente com o tempo¹¹.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a resposta vacinal contra VHB nos pacientes renais crônicos em diálise de uma unidade de referência em Aracaju, Sergipe, e identificar possíveis preditores de uma resposta insatisfatória nesta população.

MÉTODOS

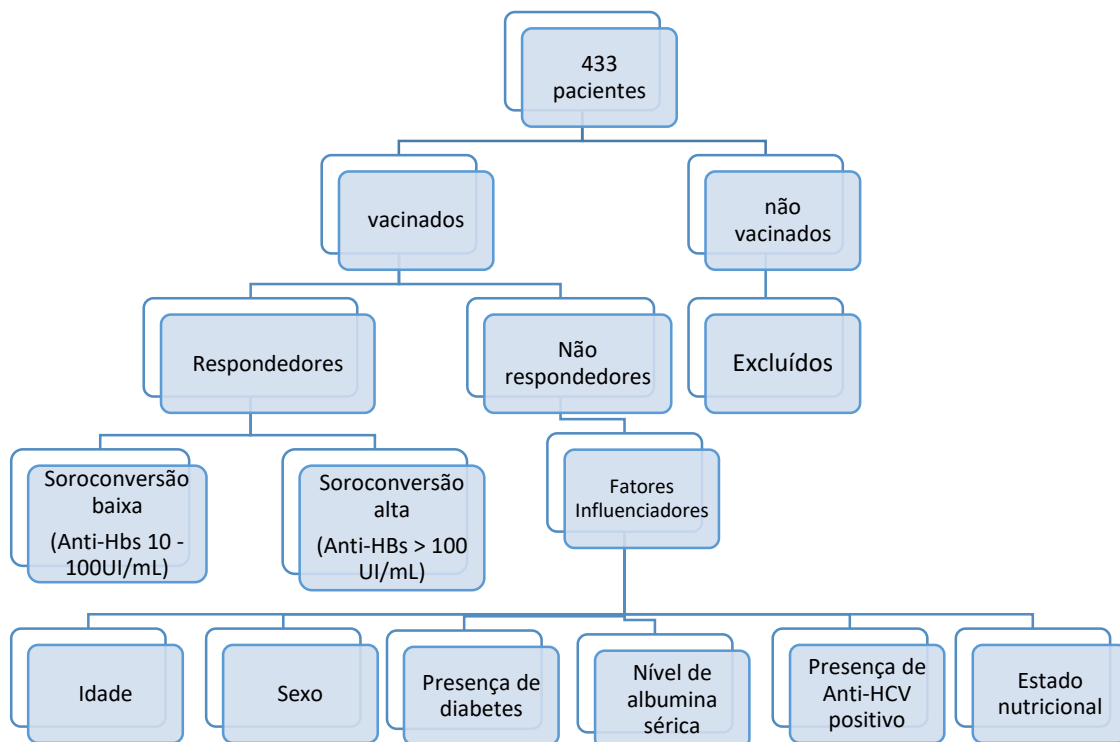
Revisaram-se os prontuários dos 433 pacientes que estavam em programa dialítico em 31 de julho 2018 na Diaverum - CLINESE – Clínica de Nefrologia de Sergipe Ltda., em Aracaju – Sergipe, no tocante às suas características clínico-demográficas, esquema vacinal contra VHB e resposta sorológica à vacinação.

Foram incluídos todos os pacientes que haviam completado o esquema vacinal proposto pela instituição, seguindo o preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, ou seja: quatro doses de 40 µg da vacina (inicial e aos 30, 60 e 180 dias). Foram considerados como soroconvertidos (sorologia positiva) os pacientes com concentração de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL, como resposta adequada anti-HBs ≥ 100 mUI/mL, e como não-resposta (sorologia negativa) anti-HBs < 10 mUI/mL. Os pacientes que tiveram anti-HBs entre 10 e 100, foram considerados de resposta intermediária.

Avaliou-se a taxa de soroconversão e analisaram-se possíveis fatores influenciadores da resposta vacinal, como: idade, sexo, presença de diabetes *mellitus*, níveis séricos de albumina, estado nutricional e sorologia positiva para o vírus da hepatite C.

Na análise dos dados, as variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual, e as associações entre variáveis categóricas foram testadas por meio do teste Qui-Quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2018 e SPSS 2018. As variáveis contínuas foram analisadas com o Teste T de Student ou teste de Mann-Whitney.

Figura 1. Esquema metodológico do estudo.



RESULTADOS

Dos 433 pacientes em diálise na clínica, foram incluídos no estudo 402 pacientes, e 31 foram excluídos por não serem vacinados ou estarem em vacinação. A média de idade foi de 53 anos, variando de 11 a 93 anos. Havia mais pacientes do sexo masculino, com frequência de 58%, além de eutróficos (86,8% do total), não infectados pelo vírus da hepatite C (99% do total) e não diabéticos (68,7% do total).

Dentre esses pacientes estudados, a frequência de não respondedores foi de 14,9% (60 de 402), com intervalo de confiança de 11,2 a 18,4%, enquanto

85,1% (342 de 402) foram respondedores à vacina, Figura 1. Não foi possível identificar a titulação do anti-HBs em 30 pacientes que responderam ao esquema vacinal, impedindo assim, a classificação destes em respondedores intermediários ou bom respondedores. Dentre os 312 com titulação positiva conhecida, 149 (47,7%) apresentaram resposta adequada, e 163 (52,2%) soroconversão baixa. As características gerais dos pacientes e o padrão de resposta ao esquema vacinal estão expostos na Tabela 1.

Figura 2. Resposta à vacina de hepatite B nos pacientes em diálise em 31 de julho 2018.

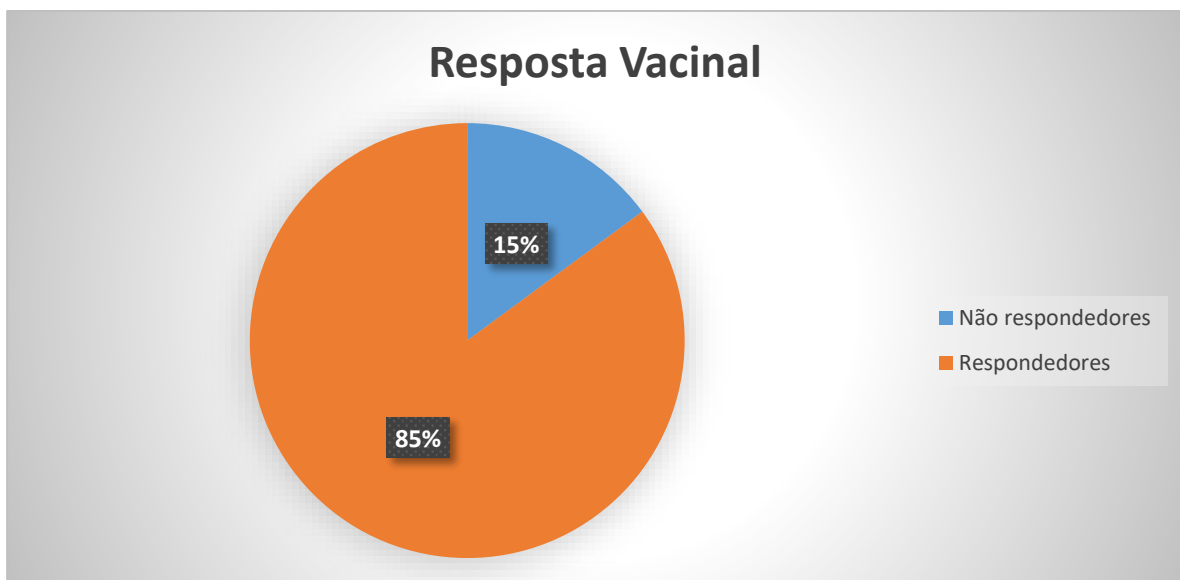


Tabela 1. Características gerais dos pacientes em programa dialítico (N=402).

Características	Frequência	%
Sexo, masculino	233	58,0
Idade média	402	52,74± 40,26
Estado Nutricional		
Eutrófico	349	86,8
Desnutrido	26	6,5
Obeso	27	6,7
Diabetes <i>mellitus</i>	126	31,3
Sorologia para Anti-HCV*, positiva	4	1,0
Padrão do Anti-HBs**		

Sorologia negativa	60	14,9
Sorologia positiva	342	85,1
≥ 10 e < 100 mUI/mL	163	52,2
≥ 100 mUI/mL	149	47,7
Valor desconhecido	30	7,45
Albumina sérica, $\geq 3,5$ g/dL	367	91,3

* Anticorpo contra o vírus da hepatite C. ** Anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B. ***Resposta vacinal: negativa - anti-HBs < 10 mUI/mL; positiva - anti-HBs ≥ 10 mUI/mL; adequada ≥ 100 mUI/mL.

A análise da resposta à vacinação contra VHB nesta população, mostrou que os não respondedores apresentaram uma média de idade $57,7 \pm 13,9$ anos, significativamente ($P=0,01$) maior que os respondedores $51,9 \pm 16,6$ anos. Sendo a diferença média entre eles de $5,8 \pm 2,3$ anos, com intervalo de confiança 95%, de 1,4 a 10,3. A média dos níveis de albumina dos não respondedores foi de $4,09 \pm 0,41$ g/dL, enquanto nos respondedores foi de $4,09 \pm 0,49$ g/dL, portanto, sem diferença ($P=0,99$) entre eles.

A presença de diabetes foi associada à negatividade do anti-HBs ($P=0,03$). Isto é, a prevalência de diabetes naqueles não respondedores foi 43,3%, em comparação com 29,2% nos respondedores. Não houve diferença na frequência do sexo, sendo sexo masculino 60,7% entre os não reagentes e 57,7% entre os reagentes. A presença de hepatite C foi fator influenciador de má resposta neste estudo ($p=0,001$). Não houve evidências suficientes para relacionar as variáveis sexo, estado nutricional, idade e nível de albumina sérica com o tipo de resposta vacinal, Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição comparativa dos pacientes em programa dialítico de acordo com a resposta vacinal contra hepatite B (N=402).

Características	Resposta vacinal*		Nível de Significância (p)
	Negativa N (%) 60	Positiva N (%) 342	
Idade**	$57,7 \pm 13,9$	$51,9 \pm 16,6$	0,011
Sexo			0,528
Feminino	23 (38,3)	146 (42,7)	
Masculino	37 (61,7)	196 (57,3)	
Estado nutricional			0,275
Eutrófico	48 (80)	301 (88)	
Desnutrido	5 (8,3)	21 (6,1)	

Obeso	7 (11,7)	20 (5,9)	
Diabetes <i>mellitus</i>			0,030
Sim	26 (43,3)	100 (29,2)	
Não	34 (56,7)	242 (70,8)	
Hepatite C*** 1			0,001
Sim	3 (5)	1 (0,3)	
Não	57 (95)	341 (99,7)	
Albumina (g/dL)			0,543
<3,5	4 (6,7)	31 (9,1)	
≥3,5	56 (93,3)	311 (90,9)	

Valores expressos em N(%). Nível de significância $P < 0,05$. Teste Qui-Quadrado de Person.

*Resposta vacinal: negativa - anti-HBs $< 10 \text{ mUI/mL}$; positiva - anti-HBs $\geq 10 \text{ mUI/mL}$. ** Idade em anos *** Sorologia positiva para o anticorpo contra o vírus da hepatite C. ¹Para este item foi usado o teste exato de Fisher

Com o objetivo de melhor investigar os efeitos da presença de diabetes *mellitus* e da coinfeção por hepatite C sobre a resposta vacinal, os dados foram cruzados, conforme discriminado na Tabela 3. Nela, mostra a frequência de hepatite C entre os não reagentes e reagentes diabéticos e não diabéticos. Em pacientes diabéticos, os não reagentes apresentaram uma maior frequência de sorologia positiva para vírus da hepatite C, em relação aos respondedores.

Tabela 3. Distribuição comparativa dos pacientes programa dialítico respondedores e não respondedores ao esquema vacinal contra hepatite B, classificados de acordo com a presença de diabetes *mellitus* e co-infecção por hepatite C (N=402).

Características		Anti-HBS		Nível de Significância (P)
Diabetes	Presença de Hepatite C	Sorologia Negativa N (%)	Sorologia positiva e/ou adequada N (%)	
Sim	Sim	2 (3,3)	0 (0,0)	0,002
	Não	24 (40,0)	100 (29,2)	
Não	Sim	1 (1,7)	1 (0,3)	
	Não	33 (55,0)	241 (70,5)	

*Resposta vacinal: negativa - anti-HBs $< 10 \text{ mUI/mL}$; positiva - anti-HBs $\geq 10 \text{ mUI/mL}$. ** Sorologia positiva para o anticorpo contra o vírus da hepatite C.

Tabela 4. Razão de chance para negatividade de anti-HBs (N=60)

Características	RC*	IC**	Nível de significância (P)
Idade ¹	1,023	1,005 a 1,041	0,011
Diabetes			
Sim	1,85	1,06 a 3,24	0,032
Não	1		
Hepatite C ²			
Sim	17,95	1,84 a 175,6	0,013
Não	1		

*Razão de chance. **Intervalo de confiança. ¹Teste T de Student ² Teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

No presente estudo houve um percentual global de soroconversão de 85,1%, considerada alta resposta^{11,12,13,14,15}. Apesar da vacinação contra o VHB ser muito segura e eficaz para proteger contra a infecção^{16,17}, a taxa de resposta na DRC avançada frequentemente varia entre 47 e 73%, podendo ser até de apenas 10%, quando considerados somente pacientes mais idosos^{8,10,13,18,19,20} e raramente é observada em mais de 90% dos vacinados¹⁵, que seria o padrão equivalente da população não dialítica²¹.

Indivíduos saudáveis desenvolvem anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) rapidamente. A uremia está associada a resposta imunológica precária, pois causa deficiência imunitária através de vários mecanismos celulares e humorais, dentre eles, linfocitopenia e linfócitos disfuncionais^{8,22}. Por isso, um esquema vacinal diferenciado é proposto para essa população, um pouco mais longo e com o dobro da dose usual²³. Dentre os fatores vinculados à pior resposta de pacientes dialíticos estão idade avançada²⁴, sexo masculino²⁵, presença de hepatite C^{15,20,26}, de *diabetes mellitus*^{10,27,28,29,30} e hipoalbuminemia^{22,31,32}.

Nesta amostra, houve 149 pacientes bons respondedores e 163 respondedores fracos, segundo a classificação proposta por alguns autores^{8,10,12,13,14,33,34,35}. Dede Sit *et al.*⁸ e Dervisoglu *et al.*¹² relatam que o título de anticorpos recomendado para HBsAg deve ser > 100 mUI/mL, e que um título entre 10 – 100mUI/ml é aceito como soroconversão positiva apesar de ser evidência de baixa resposta ou paciente

moderadamente imune, enquanto um anti-HBs <10 mUI/mL é resposta ausente ou não imune. Níveis de anti-HBs > 10 mUI/mL são considerados protetores em indivíduos saudáveis, entretanto, valores mais altos (> 100 mUI/mL) são desejáveis em pacientes em HD crônica conferindo proteção muito efetiva. Pois, apesar da redução dos anti-HBs ao longo do tempo, os bons respondedores não ficam desprotegidos

A literatura médica traz diferentes achados sobre a influência do *diabetes mellitus*, da idade, e da infecção por hepatite C. Alguns estudos mostram que pacientes mais idosos, tendem a não responder à vacinação, fato evidenciado no presente estudo. Esta resposta menos efetiva deve-se provavelmente às mudanças na imunidade nos idosos, chamadas de "senescência imunológica". O envelhecimento causa involução tímica, depressão da medula óssea com consequente linfocitopenia, monocitopenia e neutropenia, bem como deterioração funcional dessas células que tem sua capacidade de ativação diminuída^{8,22}. Em várias meta-análises parece bastante claro que pacientes idosos em terapia dialítica têm significativamente risco de menor resposta à vacina contra o VHB, e essa relação entre a idade e a não resposta à vacina na população em diálise é independente do ponto de corte utilizado. Mesmo um limite de idade tão baixo quanto 40 anos previu um aumento do risco de não resposta entre os mais velhos em relatos anteriores²⁴.

Além disso, a literatura traz que a presença de *diabetes mellitus* reduz significativamente a resposta à vacinação^{10,27,28,29,30}. Uma provável justificativa apontada, pode ser por diabéticos terem um sistema imunológico ainda mais comprometido por inflamação, ou ainda pelo fato de serem geralmente pacientes mais velhos, mais desnutridos e com o sistema vascular e reticuloendotelial prejudicado^{10,24,29,30,33}. A soropositividade para o VHC também tem sido vinculada à resposta deficiente nos pacientes dialíticos^{15,20,26}. Sugeriu-se uma atividade inibitória do VHC sobre a produção de anticorpo anti-HBs após a vacina, via ativação de células B por respostas de células T classe II (CD4 + T-helper) e restrita à classe I (células CD8 + CTL citotóxicas T)³⁴. Nesta pesquisa os pacientes diabéticos tiveram de fato menor taxa de resposta, o mesmo ocorreu com aqueles coinfectados por hepatite C. Quando somados estes dois influenciadores negativos na imunidade dos pacientes, foi possível ver que aqueles com hepatite C associada à *diabetes mellitus* apresentaram taxas menores de soroconversão (0,0%), quando comparados aos

pacientes sem hepatite C e não diabéticos (70,5%), com significância estatística ($P=0,02$). Apesar da co-infecção por hepatite C ter significância, a amostra de pacientes com Anti-HCV positivo foi muito pequena (1%), o que limita bastante o achado estatístico e prejudica a análise, visto que a prevalência global de anti-HCV positivo nos pacientes em diálise variam de 3,7 a 14,7%^{7,36}, há a necessidade de revisão de registro nos prontuários, para corrigir, caso haja registro errôneo.

Neste estudo tem algumas limitações. Primeiro, porque foi realizado em um único centro de diálise. Em segundo lugar, se observou o status do anti-HBs atual, sendo que alguns pacientes já haviam vacinados há algum tempo e não havia disponível informações sobre reforços que porventura tenham recebido. Terceiro, não há absoluta certeza de que esses indivíduos fizeram exatamente o esquema preconizado pelo serviço, que é o sugerido pelo Ministério da Saúde, já que os pacientes são vacinados nas unidades de saúde. Não há como saber, se todos receberam 40µg por dose. Também não foi possível avaliar o valor numérico de anti-HBs de 30 pacientes reagentes, devido à indisponibilidade de resultado qualitativo de anti-HBs dos mesmos. Por fim, não foram feitas análises comparativas entre alta e baixa resposta da vacinação.

CONCLUSÕES

Observou-se alta taxa de resposta à vacinação contra hepatite B entre os nossos pacientes, sugerindo ser efetivo o esquema de vacinação proposto. A maioria dos pacientes apresentou titulações intermediárias do Anti-HBs, análises comparativas futuras são necessárias, na tentativa de identificar possíveis fatores preditores de alta resposta. Os mais idosos, diabéticos e portadores de hepatite C parecem mais susceptíveis à não resposta vacinal, o que é biologicamente plausível e clinicamente relevante. Estes resultados fortalecem a importância da vacinação e o direcionamento de futuras pesquisas notadamente com renais crônicos de maior idade, diabéticos e coinfectados com o VHC.

REFERÊNCIAS

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al GBD 2015 Mortalidade e Causas de Morte Colaboradores. Expectativa de vida global, regional e nacional, mortalidade por todas as causas e mortalidade por causas específicas para 249 causas de morte, 1980-2015: uma análise sistemática para o Estudo Global da Carga de Doenças 2015. Lancet 2016; 388: 1459 - 544 . doi: 10.1016 / S0140-6736 (16) 31012-1
2. do Sameiro-Faria M, Ribeiro S, Costa E, Mendonça D, Teixeira L, Rocha-Pereira P, et al. Risk Factors for Mortality in Hemodialysis Patients: Two-Year Follow-Up Study. Dis Markers. 2013;35(6):791–8.
3. Sbn, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Dia mundial do rim, OF/PRES/0308/2013.
4. Bock M. VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS À NÃO SOROCONVERSÃO. :59.
5. Peres LAB, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, Rohde NRS. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. 2010;5.
6. Gordan PA. Grupos de risco para doença renal crônica. Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia). 2006;28(Suppl 2):8–11.
7. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet]. 2017 [citado 7 de setembro de 2018];39(3). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170049>
8. Sit D, Esen B, Atay AE, Kayabaşı H. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. World J Hepatol. 18 de abril de 2015;7(5):761–8.
9. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article: Hepatitis B and dialysis. Nephrology (Carlton). março de 2010;15(2):137–45.
10. Ostroski TKD, Belonci CG da C, Baroni GB, Schuinski ADFM. Taxa de resposta à vacinação para vírus B em Unidade de Terapia Renal Substitutiva na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa. Análise da idade e do diabetes mellitus

- como fator de risco. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 26 de abril de 2015;48(2):175.
- 11.** Grzegorzewska AE. Vacinação contra Hepatite B na Doença Renal Crônica: Revisão de Evidências em Pacientes Não Dializados. *Hepatite Mensal* . 2012; 12 (11): e7359. doi: 10.5812 / hepatmon.7359.
 - 12.** Dervisoglu E, Simsek M, Yilmaz A. Antibody response following hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients: does normalized urea clearance matter? *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1559–62.
 - 13.** Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. janeiro de 2014;25(1):185–91.
 - 14.** Ramezani A, Eslamifar A, Banifazl M, Ahmadi F, Maziar S, Razeghi E, et al. Efficacy and long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *International Journal of Clinical Practice*. março de 2009;63(3):394–7.
 - 15.** Asan A, Demirhan H, Sorkun HÇ, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *International Urology and Nephrology*. outubro de 2017;49(10):1845–50.
 - 16.** Guimarães MNC, Facincani T, Santos SDS dos, Guimarães MNC, Facincani T, Santos SDS dos. Hepatitis B status in hemodialysis patients. *Arquivos de Gastroenterologia*. dezembro de 2017;54(4):356–8.
 - 17.** Kao JH, Hsu HM, Shau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr*. setembro de 2001;139(3):349–52
 - 18.** Almueilo SH. Avaliação da resposta à vacinação contra hepatite B em pacientes crônicos em hemodiálise. *Saudi J Med Med Sci* 2017; 5: 218-23
 - 19.** Borges AMT, Azevedo MSP de, Maria B.Martins R, Santos Carneiro MA, Nagheíini A, Ruhman Daher R, et al. HEPATITE B EM PACIENTES DE CENTROS DE DIÁLISE DE GOIÂNIA - GOIÁS. *Revista de Patologia Tropical*. 19 de abril de 2007.
 - 20.** Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML et al. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients; influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16:95–97

21. Divisão de Imunização - São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “prof. Alexandre Vranjac”. Revista de Saúde Pública, São Paulo, 2006; 6(40): 1137-1140.
22. Cordova E et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 28 de fevereiro de 2017;(1):27–37.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 160 p. : il.
24. 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*. 15 de novembro de 2004;20(10):1053–62
25. Khedmat H, Aghaei A, Ghamar-Chehreh ME, Agah S. Viés sexual em resposta à vacinação contra hepatite B em pacientes com doença renal terminal: Meta-análise. *World Journal of Nephrology* . 2016; 5 (1): 115-124. doi: 10.5527 / wjn.v5.i1.115.
26. Ferreira TMB, Guimarães TGS, Fontenele AMM, Salgado Filho N, Ferreira A de SP, Costa AP de M, et al. Does infection by the hepatitis C virus decrease the response of immunization against the hepatitis B virus in individuals undergoing dialysis? *Brazilian Journal of Nephrology*. junho de 2017;39(2):141–5.
27. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. abril de 2011;33(7):815–21.
28. Alavian S-M, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: A meta-analysis of current literature. *Vaccine*. 14 de maio de 2010;28(22):3773–7.
29. Queixo AI. Resposta da vacina do vírus da hepatite B em hemodiálise: características basais do paciente. *Int. Hemodial*. 2003; 7 : 296-303.

30. El-Charabaty E, Saifan C, Samarneh MM, El-Sayegh S. Variability in Response to Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients. *J Clin Med Res.* maio de 2015;7(5):315–8.
31. Ghamar-chehreh ME, Agah S, Khedmat H, Aghaei A, Alavian S. Nível de albumina sérica como um indicador de resposta à vacinação contra Hepatite B em pacientes em diálise: uma revisão sistemática e meta-análise. *Caspian J Intern Med.* 2017; 8 (4): 250-257
32. Afsar B. A relação entre a resistência à eritropoietina e a resposta de anticorpos à vacina contra hepatite B em pacientes em hemodiálise. *Nefrurol seg.* 2013; 5:806–812.
33. Farag, S., Ghonemy, T., Soliman, S. and Bihery, A. (2015). Evaluation of hepatitis B vaccine responsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *International Journal of Research in Medical Sciences*, pp.2259-2263.
34. Sorkhi H, Roushan MR, Al Hashemi G, Dooki M, Bai S. Response to hepatitis B virus vaccination in haemodialysis patients with and without hepatitis C infection. *East Mediterr Health J* 2008; 14: 798–803.
35. Ghadiani MH, M Besharati S, N Mousavinasab, Jalalzadeh M. As taxas de resposta à vacina contra HB na DRC estágios 3-4 e pacientes em hemodiálise. *Jornal de Pesquisa em Ciências Médicas: O Jornal Oficial da Isfahan University of Medical Sciences* . 2012; 17 (6): 527-533.
36. Isnard Bagnis C, Couchoud C, Bowens M, Sarraj A, Deray G, Tourret J, et al. Epidemiology update for hepatitis C virus and hepatitis B virus in end-stage renal disease in France. *Liver International* [Internet]. junho de 2017 [citado 21 de setembro de 2018];37(6):820–6. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13367>

ANEXOS

Tabela 1. ,Estadiamento da Doença Renal Crônica conforme KDIGO 2012.

Estágio	Descrição da função renal	TFG*(ml/min/1.73m²)
1	Normal	≥ 90
2	Levemente reduzida	60 – 89
3 a	De leve a moderadamente reduzida	45 – 59
3 b	Moderadamente a severamente diminuída	30 – 44
4	Severamente diminuída	15 – 29
5	Falência renal	< 15

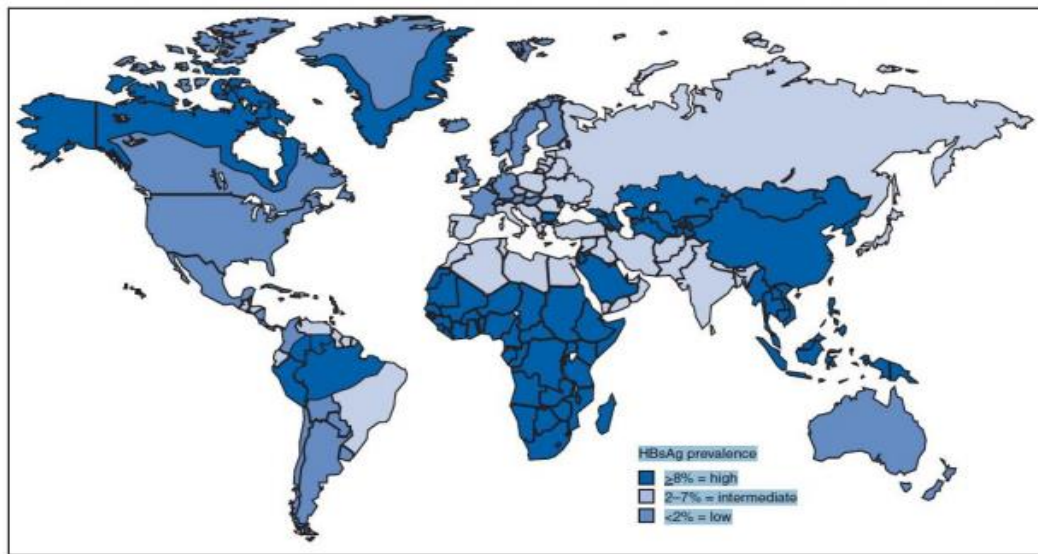
*TFG – Taxa de filtração glomerular. (Fonte: Kidney-international.org)

Tabela 2. Interpretação dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B

HBsAg⁽¹⁾	Anti-HBc⁽²⁾ total	Anti-HBc IgM⁽³⁾	Anti-HBs⁽⁴⁾	Interpretação
-	-	-	-	Não infectado e não imune
+	-	-	-	Infecção aguda (fase inicial)
+	+	+	-	Infecção aguda
-	+	+	-	Recuperando infecção aguda
-	+	-	+	Paciente imunizado, infecção passada
+	+	-	-	Infecção crônica
-	+	-	-	Infecção crônica com viremia de baixo nível ou falso positivo
-	-	-	+	Imunizado

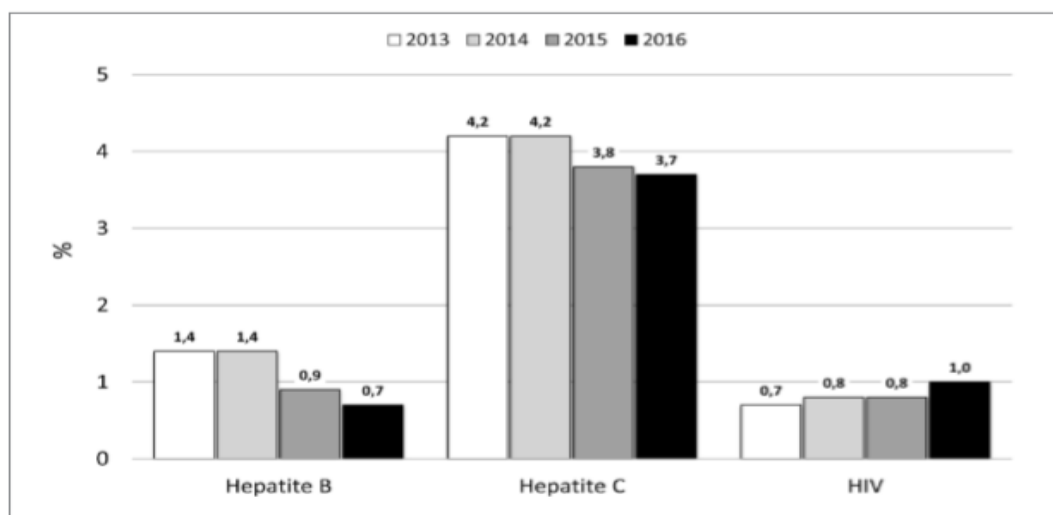
¹ Antígeno de superfície da hepatite B; ² Anticorpo para antígeno core da hepatite B; ³ Imunoglobulina para anticorpo para antígeno core da hepatite B; ⁴ Anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B. (Adaptado de Sit D et al, 2015)

Figura 1. Distribuição geográfica da infecção crônica pela hepatite B.



(Fonte: CDC,2005)

Figura 2. Prevalência de sorologia positiva de hepatite B, C e HIV em pacientes em diálise no Brasil



(Fonte: Censo SBN 2013-2016.)

Figura 3. Esquema metodológico do estudo.

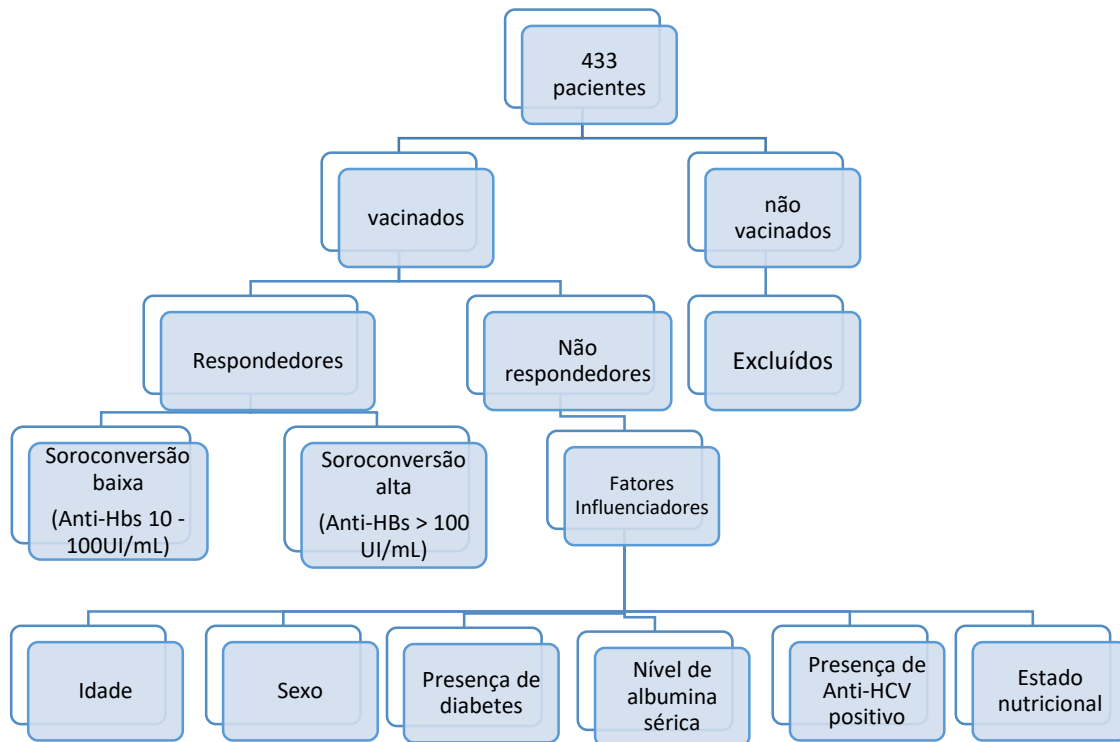


Figura 2. Resposta à vacina de hepatite B nos pacientes em diálise em 31 de julho 2018.

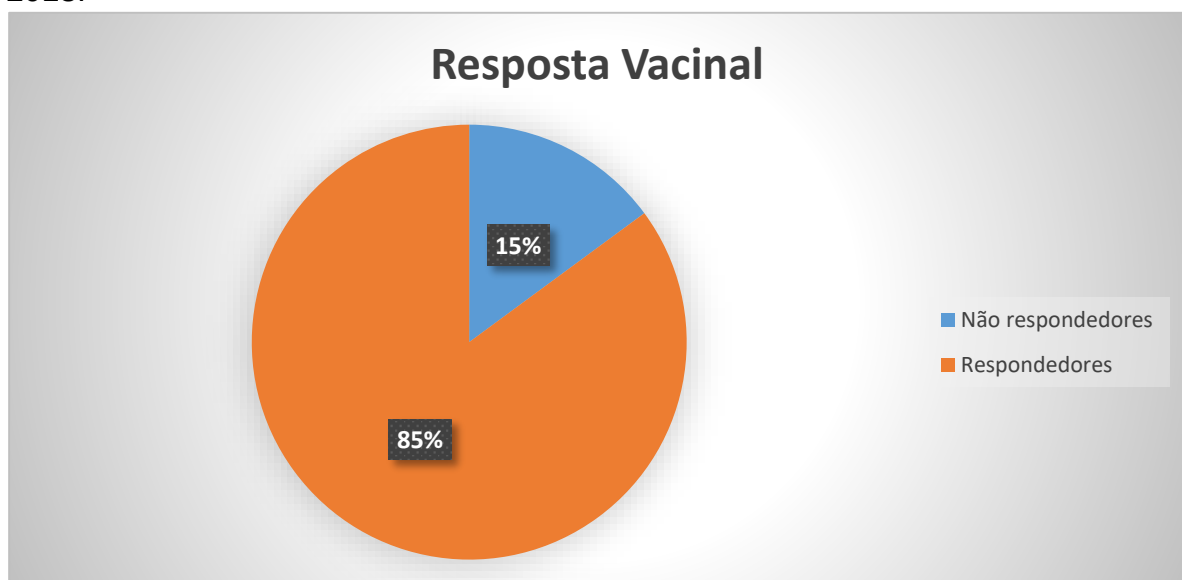


Tabela 1. Características gerais dos pacientes em programa dialítico (N=402).

Características	Frequência	%
Sexo, masculino	233	58,0
Estado Nutricional		
Eutrófico	349	86,8
Desnutrido	26	6,5
Obeso	27	6,7
Diabetes <i>mellitus</i>	126	31,3
Sorologia para Anti-HCV*, positiva	4	1,0
Padrão do Anti-HBs**		
Sorologia negativa	60	14,9
Sorologia positiva	342	85,1
≥10 e <100mUI/mL	163	52,2
≥100mUI/mL	149	47,7
Valor desconhecido	30	7,45
Albumina sérica, ≥3,5g/dL	367	91,3

* Anticorpo contra o vírus da hepatite C. ** Anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B.
 ****Resposta vacinal: negativa - anti-HBs <10mUI/mL; positiva - anti-HBs ≥10mUI/mL; adequada ≥100mUI/mL

Tabela 2. Distribuição comparativa dos pacientes em programa dialítico de acordo com a resposta vacinal contra hepatite B (N=402).

Características	Resposta vacinal*		Nível de Significância (p)
	Negativa N (%) 60	Positiva N (%) 342	
Idade**	57,7 ± 13,9	51,9 ± 16,6	0,011
Sexo			0,528
Feminino	23 (38,3)	146 (42,7)	
Masculino	37 (61,7)	196 (57,3)	
Estado nutricional			0,275
Eutrófico	48 (80)	301 (88)	
Desnutrido	5 (8,3)	21 (6,1)	
Obeso	7 (11,7)	20 (5,9)	
Diabetes <i>mellitus</i>			0,030
Sim	26 (43,3)	100 (29,2)	
Não	34 (56,7)	242 (70,8)	
Hepatite C*** 1			0,001
Sim	3 (5)	1 (0,3)	
Não	57 (95)	341 (99,7)	
Albumina (g/dL)			0,543

<3,5	4 (6,7)	31 (9,1)
≥3,5	56 (93,3)	311 (90,9)

Valores expressos em N(%). Nível de significância $P < 0,05$. Teste Qui-Quadrado de Person.
 *Resposta vacinal: negativa - anti-HBs <10mUI/mL; positiva - anti-HBs ≥10mUI/mL. ** Idade em anos *** Sorologia positiva para o anticorpo contra o vírus da hepatite C. ¹Para este item foi usado o teste exato de Fisher

Tabela 3. Distribuição comparativa dos pacientes programa dialítico respondedores e não respondedores ao esquema vacinal contra hepatite B, classificados de acordo com a presença de diabetes *mellitus* e co-infecção por hepatite C (N=402).

Características		Anti-HBS		Nível de Significância (P)
Diabetes	Presença de Hepatite C	Sorologia Negativa N (%)	Sorologia positiva e/ou adequada N (%)	
Sim	Sim	2 (3,3)	0 (0,0)	0,002
	Não	24 (40,0)	100 (29,2)	
Não	Sim	1 (1,7)	1 (0,3)	
	Não	33 (55,0)	241 (70,5)	

*Resposta vacinal: negativa - anti-HBs <10mUI/mL; positiva - anti-HBs ≥10mUI/mL. ** Sorologia positiva para o anticorpo contra o vírus da hepatite C.

Tabela 4. Razão de chance para negatividade de anti-HBs (N=60)

Características	RC*	IC**	Nível de significância (P)
Idade	1,023	1,005 a 1,041	0,011
Diabetes			
Sim	1,85	1,06 a 3,24	0,032
Não	1		
Hepatite C ¹			
Sim	17,95	1,84 a 175,6	0,013
Não	1		

*Razão de chance. **Intervalo de confiança. ¹ Para este item foi usado teste exato de Fisher.