

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Edwa Maria Bucuvic

**Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise
na seroconversão à vacina contra hepatite B.**

Tese apresentada a Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Campus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em
Fisiopatologia

Orientador: Prof. Dr. Pasqual Barretti

Botucatu

2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE NESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Edwa Maria Bucovic

**Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise
na seroconversão à vacina contra hepatite B.**

Botucatu

2015

Edwa Maria Bucuvic

Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica. Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. *Pasqual Barretti*

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bucuvic, Edwa Maria.

Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B / Edwa Maria Bucuvic. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pasqual Barretti

Capes: 40101134

1. Rins - Doenças. 2. Diálise. 3. Expressão gênica. 4. Vacina. 5. Hepatite por vírus. 6. Hepatite B.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Hepatite B; Seroconversão; Vacina .

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Toda pedra no caminho
Você pode retirar
Numa flor que tem espinhos
Você pode se arranhar
Se o bem e o mal existem
Você pode escolher
É preciso saber viver”.

Lulu Santos

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a Deus, que me fez entender que os planos são dele e não meus, que concordou em me manter viva me dando a chance de evoluir, ser muito mais feliz e forte e ainda me agraciou com uma filha linda, razão do meu viver.

AGRADECIMENTOS

Novamente não posso deixar de agradecer a DELIS, por me deixar terminar o que já havia começado e permitir o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha mãe MARIA JOSÉ por todo cuidado que teve comigo, pela sua fé e certeza de que tudo daria certo, pelo apoio e cuidado com a Camila e por todo amor dedicado a nós.

Ao meu pai CARLOS por todo incentivo a sempre continuar lutando, pela força nos momentos difíceis, pelo apoio nas minhas decisões e pelo amor dedicado a mim e a Camila.

A minha tia APARECIDA por todo apoio e dedicação a minha família e ao amor por mim e pela Camila

A minha irmã ELISÂNGELA por todo companheirismo, cuidado e preocupação por nós, pelo amor de irmã e agora de tia, pelo exemplo de fé, de mulher e profissional que você é.

A minha irmã ÉRIKA por todo companheirismo, cuidado e carinho por nós, pela sua fé, sua alegria contagiante e pelo exemplo do cuidar, com competência e amor, dos pacientes.

Ao meu cunhado PAULINHO pela dedicação à minha família por ser meu irmão em muitos momentos e principalmente pelo amor a Camila.

A minha filha CAMILA por ter me escolhido como mãe, por ser essa criança meiga, inteligente, surpreendente e feliz e principalmente por entender minhas ausências.

A minha FAMÍLIA que na adversidade mostra que é unida pelo único sentimento que suporta tudo, o amor!

Ao meu orientador Prof. Dr PASQUAL BARRETTI pelo exemplo de caráter, profissional e pessoa que é, por me ensinar a seguir em frente, por toda ajuda e carinho quando mais precisei.

A minha comadre MAÍRA e meu compadre HENRIQUE por todo apoio e força nos momentos mais difíceis, pelo companheirismo, amizade e amor dedicado a mim e a Camila.

As minhas irmãs que a vida me concedeu: CAROL, NARA, SAMIRA e SABRINA por todo carinho e alegria mesmo nos piores momentos, mesmo longe sempre estão perto, não teria conseguido sem vocês.

As minhas queridas JULIANA e CARLA pela amizade, cumplicidade e amizade infinita mesmo estando longe.

Aos meus amigos e parceiros de trabalho ANA MARIA, ADRIANO e EMERSON por todo carinho, amizade e parceria no profissional e pessoal.

Aos meus amigos, desde os 11 anos, BRUNO e THIAGO por toda amizade, força e amor.

A minha querida Dra. JACQUELINE pela amizade, força e ajuda nos momentos difíceis, por todo seu cuidado e carinho comigo e com a Camila.

Ao meu amigo/irmão Dr. JOÃO HENRIQUE pela sua amizade sincera, por todo carinho e cuidado dedicados a mim, por caminharmos juntos nessa jornada doutorado.

Aos parceiros de trabalho e queridos amigos Dra. DANIELA PONCE, Dr. ANDRÉ BALBI, Dra. VANESSA SILVA, Dr. ROGÉRIO, Dra. VANESSA BANIN, Dra. DAYANA, Dr. GUSTAVO, Dra. MARIANA, Dra. PAULA, Dra. HONG e Dr. HENRIQUE por todo apoio, carinho e cuidado dedicados a mim.

Ao Dr. LUIS CUADRADO por todo apoio, carinho e cuidado e por todas as contribuições e sugestões na qualificação

Ao Dr. GIOVANNI FARIA pelas contribuições na qualificação, elas foram muito importantes.

Aos enfermeiros da Seção Técnica de Hemodiálise DANI, VIVI, RAFA, VANESSA, MARCI, MARIELI, MARCELA, ESTELA, CAMILA, BETE, LAU, ÉRICA e BIANCA pelo apoio, carinho e companheirismo na realização desse trabalho e no dia a dia.

Aos “MEUS FUNCIONÁRIOS” DA SEÇÃO TÉCNICA DE HEMODIÁLISE por estarem sempre comigo, nas horas boas e ruins, pelo apoio e carinho dedicados a mim.

As nutricionistas e amigas FRANCIELI, ALINE, PATRÍCIA e MARINA e também aos APRIMORANDOS e PÓS GRADUANDOS DA NUTRIÇÃO por toda ajuda e paciência durante este trabalho

A assistente social TATIANE GRANATTO por toda amizade incentivo e apoio.

As psicólogas CRISTIANE e FERNANDA pelo apoio, incentivo e pelas sessões de terapia gratuitas.

A minha amiga querida e ex Diretora MARIA ZOÉ por estar do meu lado quando mais precisei, pelo apoio e por todo amor.

A Gerência de Enfermagem em especial a Enfa. ANDREA ZAMBERLAN, Enfa. KAREN, Enfa. REGINA LÚCIO, CRISTINA e MARA GOMES pelo apoio e carinho nessa jornada.

Aos PACIENTES por aceitarem a participar de pesquisas e por darem motivos para que elas nunca acabem.

A Bibliotecária MEIRE por me ajudar prontamente com minhas referências bibliográficas.

Aos MEMBROS DA BANCA DA DEFESA DA TESE, que dedicaram seu tempo e conhecimento para aprimorar este trabalho.

Aos MÉDICOS RESIDENTES DA NEFROLOGIA que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

A ENFERMEIRA IVANA E A TODOS OS FUNCIONÁRIOS DO CRIE do HC-FMB pela contribuição para a realização deste trabalho

A TODOS que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho o meu muito obrigado!

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Objetivos	13
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3. Pacientes e Métodos.....	15
3.1 Dados Demográficos, Clínicos e Dialíticos.....	16
3.2 Avaliação Nutricional.....	17
3.3 Esquema de vacinação e Acompanhamento da Seroconversão	18
3.4 Análise Estatística	18
4. Resultados	20
4.1 Características da População Estudada.....	21
4.2 Seroconversão.....	24
5. Discussão.....	36
6. Conclusões.....	41
7. Referências Bibliográficas.....	43
8. Anexos	50

RESUMO

Bucuvic, E.M. INFLUÊNCIA DO ESTÁDIO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DA MODALIDADE DE DIÁLISE NA SEROCONVERSÃO À VACINA CONTRA HEPATITE B. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introdução: A seroconversão à vacina contra o vírus da hepatite B (VHB) em indivíduos imunocompetentes varia de 90-95% enquanto nos pacientes em hemodiálise varia de 40-80%. Manter níveis adequados de anticorpos contra o VHB nas unidades de diálise é estratégia importante para diminuição do risco de transmissão do VHB e redução da incidência de complicações crônicas da hepatite B. **Objetivo:** Avaliar os fatores que influenciam a seroconversão do anticorpo anti-HbS, em pacientes vacinados contra o VHB, em diferentes estádios da doença renal crônica (DRC) e nos tratados por hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP). **Pacientes e Métodos:** Foram incluídos pacientes maiores que 18 anos, portadores de DRC prevalentes em dezembro de 2011 e incidentes entre janeiro de 2012 e abril de 2014, que receberam o primeiro esquema de vacinação completo contra o VHB. Os pacientes foram divididos em quatro grupos conforme o estágio da DRC e a modalidade de diálise: grupo DRC (pacientes no estágio IV da DRC), grupo Pré-diálise (pacientes no estágio V da DRC), grupo DP (pacientes tratados por DP) e grupo HD (pacientes tratados por HD). Associações entre fatores demográficos, laboratoriais, clínicos, dialíticos e nutricionais com a seroconversão à vacina contra o VHB (anticorpo anti-Hbs >10 UI/dl) foram analisadas por regressão logística univariada e multivariada. **Resultados:** Foram incluídos 191 pacientes, 72 no grupo HD, 40 no DP, 36 no DRC e 43 no Pré diálise). A média de idade foi de $59,6 \pm 15,1$ anos; 49,7% eram masculinos, 83,5% da raça branca e 47,6% diabéticos. A porcentagem geral de seroconversão foi de 72,8%, sendo 76,4% para o grupo HD, 67,5% para o grupo DP, 75% para o grupo DRC e 69,8% para o grupo Pré-Diálise ($p=0,72$). Os fatores independentemente associados à maior chance de seroconversão foram a contagem total de linfócitos ($p=0,02$) e o ângulo de fase ($p= 0,02$), considerando a amostra total de pacientes; a contagem total de linfócitos ($p=0,033$) e o uso da vitamina D ($p= 0,034$), no conjunto de pacientes em tratamento dialítico e a contagem total de linfócitos ($p=0,013$) e

ângulo de fase (0,002) nos pacientes em tratamento conservador. Maior idade se associou à menor chance de seroconversão nos pacientes tratados por diálise ($p=0,03$), não se associando a este desfecho nos demais grupos. **Conclusão:** O estado nutricional influencia a seroconversão à vacina contra o VHB em diferentes estádios da DRC e nas diferentes modalidades de diálise. Em pacientes dialisados o uso de vitamina D foi preditor de seroconversão, enquanto maior idade se associou à menor chance para este desfecho.

Palavras-chaves: Doença Renal Crônica; Seroconversão; Vacina; Hepatite B; Diálise.

ABSTRACT

Bucuvic, E.M. INFLUENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE AND DIALYSIS MODALITY IN SEROCONVERSION TO HEPATITIS B VACCINE. Tese (PhD) - Botucatu Scholl of Medicine, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introduction: Seroconversion to the vaccine against hepatitis B virus (HBV) in immunocompetent individuals ranges from 90-95% while in hemodialysis patients varies from 40-80%. The maintenance of adequate levels of antibodies against HBV in the dialysis units is an important strategy for reducing the risk of HBV transmission and of incidence of chronic complications of hepatitis B. **Objectives:** To evaluate the factors influencing seroconversion of antibody anti-HbS in patients vaccinated against HBV in different stages of chronic kidney disease (CKD) and treated by hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD). **Patients and Methods:** We included patients greater than 18 years, patients with CKD prevalent in December 2011 and 2012 incidents between January and April 2014, who received the first full vaccination scheme against HBV. The patients were divided into four groups according to the stage of CKD and dialysis modality: DRC Group (patients in stage IV of the CKD), Pre-dialysis group (patients in stage V of the CKD), HD group (patients treated by HD), and PD Group (patients treated by PD). Associations between demographic, clinical, laboratory, dialytic, and nutritional factors with seroconversion to the vaccine against HBV (antibody anti-HBS > 10 IU/dl) were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. **Results:** A total of 191 patients were included; 72 in the HD, 40 at DP, 36 in the DRC, and 43 in the Pre dialysis group). The average age was 59.6 ± 15.1 years; 49.7% were male, 83.5% of the white race and 47.6% diabetics. The overall percentage of seroconversion was 72.8%; 76.4% for the HD, 67.5% for DP, 75% for the DRC and 69.8% for Pre dialysis group ($p = 0.72$). The factors independently associated with the greater chance of seroconversion were the total lymphocyte count ($p = 0.02$) and the phase angle ($p = 0.02$), considering the total sample of patients; the total lymphocyte count ($p = 0.033$) and the use of vitamin D ($p = 0.034$), in patients in dialysis treatment and total lymphocyte count ($p = 0.013$) and phase angle (0.002) in patients in conservative treatment. Older age was associated with lower chance of seroconversion in dialysis patients ($p = 0.03$), not binding to

this outcome in the other groups. **Conclusion:** The nutritional status affects seroconversion to the vaccine against HBV in different stages of CKD and the different modalities of dialysis. In dialysis patients vitamin D use was a predictor of seroconversion, while older age was associated to lower the chance for this outcome.

Key-words: Chronic Kidney Disease; Seroconversion; Vaccine; Hepatitis B; Dialysis.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que dois bilhões de pessoas no mundo já estiveram em contato com o vírus da hepatite B (VHB) e que a prevalência dessa infecção varia de 0,1% a 30%, sendo as taxas mais elevadas observadas em países com baixo grau de desenvolvimento. Prevalências consideradas altas, acima de 8% de portadores crônicos, encontram-se na bacia amazônica, sudeste Asiático, África, Oriente Médio Árabe, Filipinas, Indonésia e Extremo Oriente da Ásia, incluindo a China, Mongólia e Coréia. ^{1,2}

No Brasil de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) 15% da população já esteve em contato com o vírus e 1% apresenta a doença crônica relacionada a esse vírus³. Estima-se que no país existam cerca de dois milhões de portadores crônicos do VHB. A prevalência no Brasil varia de acordo com as regiões, com tendência crescente no sentido das regiões Sul/Norte. Na região Sul a prevalência da infecção pelo VHB varia de 0,5% a 1,1%, nas regiões centro e noroeste varia de 1,5% a 3%, na região norte alcança 11%, atingindo 15% na região amazônica, considerada área de alta endemicidade. ^{4,5}

Existe hoje mais de 350 milhões de portadores crônicos de hepatite B, o que corresponde a 5% da população mundial e um milhão deles morrem anualmente, pela hepatite B, considerada um importante problema de saúde pública ^{3, 6, 7, 8}. Dentre as principais causas de morte dos portadores crônicos do VHB estão o hepatocarcinoma (20%) e a cirrose hepática (15%), sendo apontado pela OMS como o segundo agente carcinogênico, atrás apenas do tabaco, em termos quantitativos ^{6, 9}. Por ano, morrem de 500 mil a 1,2 milhões de pessoas por cirrose ou hepatocarcinoma causados pelo vírus, sendo a infecção considerada a décima causa de morte em todo mundo. ¹⁰

O VHB é considerado de alta infectividade, uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano, sua replicação acontece nos hepatócitos com uma produção de vírions em torno de 10^{11} (100.000.000.000 cópias/ml) por dia, 100 vezes maior que o vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência (HIV), próximo de 10^9 (1.000.000.000 cópias/ml) por dia. Por sua estabilidade e resistência o VHB pode sobreviver até uma semana fora do corpo humano e no plasma pode viver de 1 a 3 dias. O período de incubação do VHB até o aparecimento dos primeiros sintomas pode variar de 30 a 180 dias. ¹¹

O período de transmissibilidade na fase aguda da infecção é de duas a três semanas antes do aparecimento dos primeiros sintomas, mantendo-se durante a evolução clínica da doença. O portador crônico pode transmitir o VHB durante anos¹². A transmissão se dá através de fluídos orgânicos contaminados pelo VHB como sangue, saliva e sêmen^{6, 13, 14}, sendo populações de alto risco para essa infecção os usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, pacientes em hemodiálise, profissionais de saúde^{3, 6}, homens que fazem sexo com homens (HSH)¹⁵, entre outros. A prevenção da hepatite B se torna ainda mais importante nessas populações devido à grande exposição aos riscos.

No Brasil estima-se que mais de vinte milhões de pessoas são portadoras da doença renal crônica (DRC) em seus diferentes estádios, sendo o diabetes melittus (DM), a hipertensão arterial (HA) e as glomerulonefrites, suas causas mais frequentes¹⁶. O estágio terminal da DRC implica em terapia renal substitutiva que pode ser a hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal. A população em diálise no Brasil cresce cerca de 9% ao ano e já é considerada a terceira maior do mundo¹⁷. De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) no último censo em 2013, aproximadamente 100 mil pacientes são tratados por hemodiálise e diálise peritoneal no Brasil. Cerca de 90% dessa população está em hemodiálise e corresponde a um importante grupo de risco para a infecção pelo VHB¹⁸. Em números absolutos a incidência em diálise é de 30 mil pacientes por ano.

Em 2001 o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC: Atlanta, GA) mostrou que a prevalência de pacientes portadores do VHB em diálise nos Estados Unidos era de 0,9%¹⁹. No ano de 2002 a prevalência de pacientes portadores crônicos do VHB no Brasil era de 3,2%,²⁰ já no ano de 2006 foi de 1,2%²¹. De acordo com o estudo DOPPS II, europeu, a prevalência do VHB na população em diálise é de 6,3%²², no México essa prevalência é de 7,1%, 35 vezes maior quando comparada a prevalência da população geral²³.

A incidência da infecção pelo VHB nos pacientes em hemodiálise diminuiu muito nas últimas décadas, sendo observada nos EUA queda de 6,2 % em 1974 para 0,06% em 1996, o que pode ser atribuído á menor necessidade de transfusões sanguíneas, após a introdução da eritropoetina recombinante na

rotina clínica, a introdução da vacinação, ao uso de máquinas hemodialisadoras e reúsos exclusivos, e particularmente dos protocolos de precaução relacionados ao controle dessa infecção. Apesar da diminuição da incidência, essa não deve ser negligenciada pelas graves comorbidades que traz a população ^{23, 24}.

A seroconversão à vacinação contra o VHB em indivíduos imunocompetentes varia de 90-95% enquanto nos pacientes em hemodiálise varia de 40-80%; além disso, os indivíduos imunes em hemodiálise perdem a titulação mais rapidamente que imunocompetentes, sendo que 42% dos pacientes não apresentam títulos do anticorpo anti-Hbs em um ano e 40% em três anos após a vacinação ^{3, 6, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 29}.

Em pacientes com DRC vários fatores têm sido descritos em associação com a resposta à vacinação contra o VHB, como idade do paciente, estado nutricional, modalidade de diálise, adequação dialítica, filtração glomerular (FG), entre outros ^{19, 28}.

A imensa maioria dos estudos que avaliaram os fatores associados à seroconversão à vacina contra o VHB em pacientes com DRC mostraram que a idade influencia a resposta vacinal, sendo que em geral, indivíduos com maior idade têm menor chance de seroconversão.

Em trabalho realizado em nosso serviço, foram comparados dois grupos de pacientes em hemodiálise, submetidos ao primeiro esquema de vacinação contra o VHB, divididos em respondedores e não respondedores, sendo que a única variável associada a não seroconversão foi menor ângulo de fase à bioimpedância, traduzindo prejuízo do estado nutricional dos pacientes ³⁰. Não há concordância, na literatura acerca da influência do estado nutricional sobre a resposta à vacinação contra o VHB em pacientes com DRC. Em estudo de revisão sistemática publicado em 2012 por Fabrizi et al., envolvendo seis trabalhos com pacientes tratados por hemodiálise e um em pacientes em tratamento conservador da DRC, utilizando-se como variável albumina sérica em cinco, o índice de massa corporal (IMC) em um e a ingestão proteica estimada pela taxa de catabolismo proteico (PCR), concluiu-se que o pior estado nutricional aumenta o risco para a não seroconversão ³¹. No estudo mais recentemente publicado acerca desse aspecto envolvendo 144 pacientes em hemodiálise, Saran et al. observaram

que a PCR foi o único preditor independente da seroconversão, associando-se positivamente à chance para esse desfecho clínico ³².

Alguns autores, na década de 70, propuseram que pacientes em diálise peritoneal seriam mais imunocompetentes que os em hemodiálise, o que poderia também ser justificado pelo melhor controle da uremia. Assim, poderia haver melhor resposta a vacinação contra o VHB nesses pacientes, porém os resultados da comparação das taxas de seroconversão nesses grupos são controversos ^{33, 34}. De acordo com resultados em metanálise de Fabrizi et al. não há diferenças significantes da seroconversão induzida pela vacina contra o VHB entre essas duas modalidades de diálise ²⁸.

Raros estudos avaliaram a importância da adequação dialítica na seroconversão à vacina contra o VHB, destacando-se as publicações de Dacko et al. que mostraram que a dose inicial de diálise medida pelo clearance fracional de ureia (Kt/V) semanal se associou a maior taxa de seroconversão ³⁵ e o estudo de Ibrahim et al., em pacientes hemodialisados que mostrou que a taxa de redução da ureia e o índice Kt/V foram os únicos preditores independentes da seroconversão ³⁶. A influência da adequação dialítica sobre a resposta vacinal não foi observada no estudo de Saran et al. ³².

Quanto à influência da FG na seroconversão, estudos iniciais de Seaworth et al. (1988) ³⁷ e de Agarwal et al. (1999) ³⁸ mostraram que pacientes em tratamento conservador tinham maior probabilidade de seroconversão que os pacientes em diálise ^{37, 38} e que a menor FG em pacientes em tratamento conservador associavam-se à menor probabilidade de resposta vacinal positiva ³⁸, dados posteriormente confirmados por DaRoza et al. ²⁶, Estes resultados sugeriam a vantagem de vacinação precoce de pacientes com DRC, particularmente no período pré-dialítico. Entretanto esses resultados não foram confirmados por todas as publicações posteriores, podendo-se afirmar com base no conjunto de estudos atualmente disponíveis não haver consenso a respeito.

Destacam-se ainda os resultados obtidos por Zitti et al. que mostraram que a deficiência de vitamina D, avaliada pela dosagem sérica da 25 (OH) vitamina D e a presença de diabetes mellitus foram associados independentemente à menor chance de seroconversão ³⁹, bem como os resultados

de Afsar et al., que mostraram que a resistência à eritropoietina foi negativamente associada com os níveis circulantes do anticorpo Anti-HbS e com a seroconversão ⁴⁰.

Justificativa

Em geral, os estudos sobre os fatores associados à seroconversão vacinal contra o VHB apresentaram pequeno número de pacientes, enquanto aqueles que avaliaram pacientes tratados por diferentes modalidades de diálise e os que compararam pacientes em diferentes estágios da DRC são escassos, e não incluíram pacientes em fases mais precoces da DRC, o que permitiria avaliar o impacto da DRC sobre a resposta vacinal.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a seroconversão do anticorpo anti- HbS, em pacientes vacinados contra o VHB, em diferentes estádios da doença renal crônica (DRC).

2.2 Objetivos Específicos:

- Comparar a seroconversão entre os pacientes com DRC tratados por hemodiálise e por diálise peritoneal.
- Estudar os fatores que influenciam a seroconversão dos títulos do anticorpo anti-HbS.
- Determinar o melhor momento para a realização do esquema de vacinação, em pacientes com DRC.

3. PACIENTES E MÉTODOS

O projeto de pesquisa do presente estudo de coorte prospectiva foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP e aprovado em abril de 2011. Foram incluídos pacientes maiores que 18 anos, com DRC, acompanhados pelos Serviços de Nefrologia e de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, prevalentes em dezembro de 2011 e incidentes entre janeiro de 2012 e abril de 2014, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE) e receberam primeiro esquema de vacinação completo contra o VHB, nestes serviços. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e neoplasia maligna, hepatite B ou C, AIDS e uso de drogas imunossupressoras, pacientes que não completaram o esquema vacinal e aqueles com dados incompletos.

De acordo com o cálculo do tamanho amostral, eram necessários 196 pacientes para se detectar diferença de 20% na seroconversão entre os grupos, considerando como 80% a resposta vacinal estimada para o grupo de melhor seroconversão, com erro α igual a 0,05 e erro β igual 0,2.

Os pacientes selecionados foram divididos em quatro grupos conforme o estágio da DRC e a modalidade de diálise:

- Grupo HD: Pacientes em hemodiálise;
- Grupo DP: Pacientes em diálise peritoneal;
- Grupo DRC: Pacientes em tratamento conservador com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 15 - 29 ml/min (estádio IV da DRC);
- Grupo Pré-diálise: Pacientes em tratamento conservador com TFG < 15 ml/min. (estádio V não dialítico da DRC);

3.1 Dados Demográficos, clínicos e dialíticos

Dos prontuários médicos dos pacientes e dos registros clínicos da Unidade de Diálise foram extraídos os seguintes dados: idade, raça, sexo, doença renal de base, presença de diabetes mellitus, tempo de seguimento ambulatorial, tempo em diálise, TFG, medicações em uso e dose.

A TFG foi estimada a partir da creatinina sérica, utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault: Clearance creatinina (ml/min) = $[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina plasmática (mg/dl)} \times 72$. Para homens o resultado deve ser multiplicado por 1 e para as mulheres por 0,85 ⁴².

A dose fornecida de diálise foi avaliada mensalmente e correspondeu ao *clearance* fracional de ureia (Kt/V), calculado pela fórmula de Daugirdas ⁴³, para os pacientes em hemodiálise e pela fórmula descrita por Keshaviah et al. ⁴⁴ nos pacientes em diálise peritoneal. Os dados hematológicos (hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de linfócitos totais), concentrações séricas de ureia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo, colesterol e frações, triglicérides, glicose, dosagens séricas de albumina, proteica C reativa (PCR), ferro, transferrina, ferritina, índice de saturação de transferrina e a concentração do paratormônio (PTH) intacto foram coletados nas datas mais próximas à vacinação contra o VHB, com intervalo máximo de seis meses para o PTH e de um mês, para os demais exames.

3.2 Avaliação nutricional

Dos registros nutricionais, utilizados na rotina clínica da Unidade de Diálise e dos ambulatórios de Nefrologia, foram extraídos dados relativos à ingestão protéica, medidas antropométricas e resultados da biompedância elétrica (BIA) obtidos a cada quatro meses. Para efeito de análise foi considerada a avaliação mais próxima anterior à vacinação do paciente.

Para estimativa da ingestão proteica utilizou-se a medida do equivalente proteico do aparecimento do nitrogênio (PNA, g/kg/dia) ⁴⁵. As medidas antropométricas foram: peso corporal (Kg) e altura (cm). De acordo com fórmulas antropométricas ⁴⁶ será calculado o índice de massa corporal (IMC) (kg/m²). Para determinação do volume de água corporal (litros) foi utilizada a fórmula de Watson ⁴⁷.

A Bioimpedância elétrica de monofrequência foi realizada com o aparelho da marca Biodynamics, modelo 450 e considerados os valores de resistência, reactância, ângulo de fase (Â), água corporal total (ACT), água intra

(AIC) e extracelular (AEC), massa gorda (MG) e massa muscular (MM). Os valores considerados foram os determinados pelo aparelho sendo que as fórmulas empregadas para o cálculo da ACT e AIC são baseadas nas propostas de Kushner e Schoeller ⁴⁸ e Cohn et al. ⁴⁹. A AIC foi determinada subtraindo-se a ACT e AEC, o Δ foi calculado por meio do arco tangente da relação entre a reactância e resistência. Os procedimentos de preparo e execução do exame seguiram as orientações do fabricante e a rotina do serviço.

3.3 Esquema de Vacinação e Acompanhamento da Seroconversão

O esquema de vacinação empregado neste estudo foi o preconizado pelo Ministério da Saúde para pacientes renais crônicos que corresponde à dose intramuscular de 40 ug da vacina recombinante contra hepatite B (Engerix B®) nos tempos 0-1-2-6 meses.

O paciente foi considerado respondedor ao esquema de vacinação quando atingir a titulação do anticorpo anti-Hbs > 10 UI/ml após 30 dias da última dose recebida e não respondedor o paciente com titulação \leq 10 UI/ml. A dosagem do anti-Hbs foi repetida após 6 e 12 meses.

3.4 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão, mediana (variação interquartílica) ou percentagem, quando apropriados. Diferenças entre os grupos foram analisadas pela análise de variância (variáveis contínuas e de distribuição normal), prova não paramétrica de Kruskal Wallis (variáveis contínuas de distribuição não paramétrica) ou pelo teste do Qui quadrado (frequências). O desfecho primário foi a seroconversão à vacinação contra o VHB (anti- Hbs >10 UI/ml). Pacientes que perderam o seguimento, os que receberam transplante renal, que recuperaram a função renal e que foram a óbito antes do término do protocolo de vacinação foram excluídos.

O modelo múltiplo de regressão logística binária, com procedimento *stepwise* foi utilizado para identificar, entre as variáveis estudadas determinantes independentes da seroconversão. Inicialmente foi realizada análise univariada por regressão logística binária, sendo selecionadas para análise multivariada, as variáveis que tenham apresentado probabilidade estatística inferior a 20 % de associação aleatória com o desfecho. Colinearidade entre as variáveis foi testada e havendo resultado estatisticamente significativo uma delas foi excluída. Para avaliação do ajuste do modelo de regressão foi utilizado o teste de Hosmer and Lemeshow. O critério de significância estatística correspondeu a um valor de $p < 0,05$. Os testes estatísticos foram realizados utilizando-se o programa SPSS® 16.0.

4. RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

Foram recrutados 240 pacientes, 83 tratados por hemodiálise, 49 por diálise peritoneal, 52 no estágio IV da DRC e 56 no estágio V da DRC. Foram excluídos 59 pacientes, 5 que não assinaram o TCLE, 25 que não completaram o esquema vacinal e 19 por dados incompletos.

Foram incluídos 191 pacientes, sendo que 72 tratados por hemodiálise, 40 por diálise peritoneal, 36 no estágio IV da DRC e 43 no estágio V da DRC. A mediana da filtração Gomerular, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, para o grupo DRC foi de 16,25 ml/min/1,73 m² (10,35-24,9) e para o grupo pré diálise foi de 11,90 ml/min/1,73 m² (9,72-15,97) (p= 0,005).

A média de idade da população foi de 59,6 ± 15,1 anos; 49,7% eram do sexo masculino, 83,5% da raça branca e 47,6% diabéticos. As causas da DRC foram: nefropatia diabética em 35,8% dos pacientes, nefrosclerose hipertensiva em 24,7%, glomerulopatias em 11,6%, indeterminada em 7,4%, doença renal policística em 5,8% e outras causas em 14,7 %.

As tabelas 1, 2 e 3 mostram as características demográficas, clínicas, laboratoriais e nutricionais dos pacientes de acordo com a modalidade de diálise e estágio da DRC.

Pode se observar quanto às medicações em uso que a mediana da dose semanal de eritropoietina foi maior no grupo HD que nos demais grupos e a porcentagem de pacientes em uso dessa medicação foi inferior nos grupos em tratamento conservador em relação aos grupos dialisados. Já a porcentagem de pacientes em uso de calcitriol foi inferior no grupo DP e a de pacientes em uso de ferro injetável foi superior no grupo HD em relação aos outros grupos.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com DRC divididos em grupos de acordo com a modalidade de diálise e estágio da DRC.

Variáveis	Grupo HD (N=72)	Grupo DP (N=40)	Grupo DRC (N=36)	Grupo Pré Diálise (N=43)	P
Idade (anos) *	59,88 ± 14,36	56,67 ± 16,52	57,27 ± 16,35	63,74 ± 13,44	0,133
Sexo Masculino (%)	54,1	50	47,22	52,78	0,756
Raça Branca (%)	80,56	87,5	83,78	81,39	0,811
Diabéticos (%)	47,22	45	55,55	44,18	0,747
Dose semanal de EPO (UI) **	9000 (8000- 12000)	6000 (4000-9000) ¹	4000 (3000- 6000) ¹	4000 (3000- 8000) ¹	<0,001
Uso de EPO (%)	97,22	81,08	54,28	58,14	<0,001
Uso de calcitriol (%)	34,74	13,51	34,28	41,86	0,045
Uso de Ferro injetável (%)	94,44	54,05	62,85	51,16	<0,001

* média e desvio padrão/ ** mediana e intervalo interquartilico/ EPO= Eritropoetina/ 1 = p<0,05 vs grupo HD.

Em relação às variáveis laboratoriais, pode-se observar que a mediana da albumina sérica foi estatisticamente inferior no grupo DP em relação aos grupos DRC e Pré-Diálise; a média da creatinina sérica inferior nos grupos em tratamento conservador em relação aos grupos dialisados; a média do cálcio sérico superior nos grupos em tratamento conservador em relação ao grupo HD e superior no grupo Pré-Diálise em relação ao grupo DP.

Quanto à PCR, o grupo pré-diálise apresentou mediana estatisticamente inferior à do grupo HD; em relação à ferritina sérica, os grupos em tratamento conservador tiveram menores medianas que o grupo HD; quanto ao PTH intacto o grupo DRC apresentou menores medianas que o grupo HD e quanto às concentrações séricas da vitamina D, o grupo Pré-Diálise mostrou menores valores comparativamente aos grupos HD e DRC.

Quanto aos marcadores nutricionais, obtidos por BIA, observou-se menores valores para massa gorda e % de massa gorda para os grupos HD e Pré-Diálise em relação ao grupo DP; menores médias da massa magra no grupo HD em relação aos grupos DP e DRC, com maior % massa magra no grupo DP em relação aos grupos HD e Pré-Diálise e com maior média do ângulo de fase no grupo DRC, comparado ao grupo DP. Por sua vez, a medida do PNA mostrou maior mediana no grupo HD que nos demais grupos.

Em relação às medidas de volume, houve menor média da AEC no grupo HD que nos demais grupos e menor média da % AEC no grupo HD em

relação ao grupo DP. Por sua vez, a mediana da AIC foi maior no grupo DRC que no grupo HD e a média da % AIC, superior no grupo HD em relação ao grupo DP.

Outras comparações entre os grupos não mostraram diferenças estatísticas.

Tabela 2: Características laboratoriais séricas dos pacientes com DRC divididos em grupos de acordo com a modalidade de diálise e estágio da DRC.

Variáveis	Grupo HD (N=72)	Grupo DP (N= 40)	Grupo DRC (N= 36)	Grupo Pré diálise (N= 43)	P
Hematócrito (%) **	32 (26,7 – 36,2)	32,7 (28,9 – 37,6)	34 (29,6- 38,0)	34,2 (32,2- 36,8)	0,125
Hemoglobina (g/dl) **	10,4 (8,7- 11,6)	11,1 (9,6- 12,4)	11 (9,7- 12,1)	11,1 (10,4- 11,9)	0,073
Contagem de Linfócitos Totais (cels/mm ³) **	1500 (1171- 1970)	1577 (1315-2115)	1640 (1425- 2070)	1589 (1353- 2146)	0,463
Albumina (g/dl) **	3,8 (3,2- 4,1)	3,5 (2,9- 4,0) ^{3 4}	4,0 (3,5- 4,2)	4,05 (3,6- 4,4)	<0,001
Uréia (mg/dl) **	111 (86,5- 138)	116 (71,5- 162,5)	120 (96- 154,5)	134 (104,5-161,5)	0,095
Creatinina (mg/dl) **	7,3 (5,3- 9,0)	6,95 (4,6- 8,8)	4,2 (2,8-5,5) ^{1 2}	5,0 (3,9- 6,4) ¹	<0,001
Sódio (mg/dl) *	138,8 ± 4,4 ⁴	140,1 ± 4,4	140 ± 5,5	141,5 ± 3,9	0,028
Potássio (mg/dl) *	4,9 ± 0,6	4,7 ± 0,9	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,6	0,531
Cálcio (mg/dl) *	8,5 ± 0,8 ^{2 3 4}	8,9 ± 0,6 ⁴	9,2 ± 0,8	9,3 ± 0,8	<0,001
Fósforo (mg/dl) **	5,1 (4,2- 6,3)	5,6 (4,7- 6,0)	4,9 (4,3- 5,4)	5,2 (4,3- 5,8)	0,178
Colesterol Total (mg/dl) **	164,5 (140,5- 181,5)	167 (135,5- 204)	151 (130- 183)	162 (124,5- 182)	0,57
HDL colesterol (mg/dl) **	38 (32- 44,5)	43 (32,5- 58,5)	39 (32,5- 56)	42 (36,2- 54,2)	0,198
LDL colesterol (mg/dl) **	86,4 (59,3- 106,3)	85,8(69,75-119,7)	73,9 (63,8- 102,6)	80,2(58,05- 108,3)	0,622
Triglicérides (mg/dl) **	160 (105,5- 236,5)	145(106,2- 213,7)	135,5 (86,5- 201,5)	146 (97,75- 192,7)	0,415
Glicemia (mg/dl) **	100 (82,2- 136,7)	90 (79,5- 108,5)	94,5 (89- 126)	94 (84- 122,7)	0,082
PCR (mg/dl) **	1,2 (0,6- 2,9)	0,65 (0,5- 1,6)	0,6 (0,5- 1,2)	0,5 (0,5- 1,2) ¹	0,002
Ferro (ug/dl) **	63 (36- 78)	65 (45,5- 77,7)	68 (43,7- 89)	64,5 (46- 74)	0,576
Transferrina (g/l) *	1,62 ± 0,37 ^{2 3 4}	1,95 ± 0,47 ³	2,23 ± 0,65	1,98 ± 0,43 ³	<0,001
Ferritina (ng/ml) **	457,7 (208,9- 860,5)	341,5 (165,2- 583,0)	324,3 (129,8- 438,5) ¹	211,2 (123,6- 469,1) ¹	<0,001
Índice de Saturação de Transferrina **	30,8 (19,7- 38,6)	23,7 (18,4- 35,3)	22,7 (15,5- 33,7)	23,9 (19,3- 32,9)	0,382
PTH intacto (pg/ml) **	302 (157-466)	227 (103- 339)	148 (86- 232) ¹	237 (133- 333)	0,003
Vitamina D (ng/dl) **	26,2 (19,1-36,2)	20,4 (16,4- 26,9)	26,6 (20,7- 38,0)	19,9 (14,1- 25,3) ¹	0,016

* média e desvio padrão/ ** mediana e intervalo interquartilico. PCR= proteína C reativa/ PTH = Paratormônio/ 1 = p<0,05 vs grupo HD/ 2 = p< 0,05 vs grupo DP/ 3 = p<0,05 vs grupo DRC/ 4= p< 0,05 vs grupo Pré diálise.

Tabela 3: Características nutricionais dos pacientes com DRC divididos em grupos de acordo com a modalidade de diálise e estágio da DRC.

Variáveis	Grupo HD (N=72)	Grupo DP (N= 40)	Grupo DRC (N= 36)	Grupo Pré Diálise (N= 43)	P
Peso (Kg) **	60,7 (53,6- 74,3)	65,8 (54,7- 72,8)	72 (64- 77,7)	62,8 (57- 83,6)	0,089
IMC **	24,5 (21,3- 28,2)	24,4 (21,3- 27,8)	26,4 (24,1- 30,8)	25,5 (22- 30,4)	0,115
Massa Gorda (kg) **	20,1 (13,4- 27,3)	14,2 (9,6- 20,1) ⁴	19,9 (14,8- 25,9)	19,4 (14,2- 26,5)	0,009
% Massa Gorda *	31,1 ± 10,2	23,4 ± 9,9 ^{1 4}	27,5 ± 8,9	30,2 ± 9	<0,001
Massa Magra (Kg) *	44,2 ± 11,8 ^{2 3}	49,3 ± 11	53,3 ± 11,9	47,4 ± 13,2 ³	0,005
% Massa Magra *	68,7 ± 10,2 ²	76,4 ± 10,1	72,3 ± 8,9	69,7 ± 9 ²	0,001
Ângulo de fase (°) *	5,7 ± 1,5	4,9 ± 1,3 ^{1 3}	6 ± 1,3	5,4 ± 1,1	0,009
Água Extracelular (L) *	15,5 ± 3,8 ^{2 3 4}	18,5 ± 4,5	18,7 ± 3,9	17,2 ± 4,7	<0,001
% Água extracelular *	47,4 ± 6,1 ²	50,7 ± 5,8	47,7 ± 5,5 ²	49 ± 5	0,029
Água intracelular (L) **	16,9 (13,1- 20) ³	17,1 (14,1- 21,5)	21,6(16,9- 24,5)	16,6 (13,3- 21)	0,045
% Água intracelular *	52,5 ± 6,1	49,1 ± 5,8 ¹	51,9 ± 4,8	50,7 ± 4,7	0,021
PNA (g/kg/d) **	0,95 (0,8- 1,06)	0,68 (0,51- 0,84) ¹	0,70 (0,59- 0,87) ¹	0,78 (0,68- 0,90) ¹	<0,001
Volume corporal Watson (L) **	33,8 (29,4- 37,1)	32,5 (28,8- 39)	37,2 (30,7- 41,2)	31,8 (29- 39,7)	0,272

* média e desvio padrão/ ** mediana e intervalo interquartilico. IMC= Índice de massa corporal/ PNA = equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio/ 1 = p<0,05 vs grupo HD/ 2 = p< 0,05 vs grupo DP/ 3 = p<0,05 vs grupo DRC/ 4= p< 0,05 vs grupo Pré diálise.

4.2 Seroconversão

Dos 191 pacientes estudados, 139 apresentaram resposta vacinal positiva, correspondendo a uma taxa de seroconversão de 72,8%. Em relação aos grupos, a taxa de seroconversão foi de 76,4% para o grupo HD, 67,5% para o grupo HD, 75% para o grupo DRC e 69,8% para o grupo Pré-Diálise (p=0,72).

4.2.1 Fatores associados à seroconversão:

As análises foram realizadas para todos os pacientes em conjunto e separadamente, para os pacientes tratados por diálise e para aqueles em tratamento conservador.

4.2.1.1 Fatores associados à seroconversão em pacientes tratados por HD, DP e tratamento conservador.

As tabelas 4, 5 e 6 mostram os resultados da análise univariada da associação das variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e nutricionais com a seroconversão contra o VHB (Anti Hbs > 10 UI/dl), considerando o conjunto de pacientes (grupos HD, DP, DRC e Pré-diálise). As seguintes variáveis foram associadas à maior chance de seroconversão ($p < 0,20$): contagem de linfócitos totais, concentração de PTH intacto, peso corporal, IMC, massa magra total, ângulo de fase, AIC total, % da AIC e volume de água corporal (Watson), enquanto idade e % AEC foram associadas à menor chance de seroconversão.

Tabela 4: Análise univariada das associações entre variáveis clínicas e demográficas e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 191 pacientes (grupos HD, DP, DRC e Pré-diálise)

Variáveis demográficas e Clínicas	OR	IC (95%)	P
Idade (anos)	0,96	(0,94-0,98)	0,003
Sexo masculino	1,12	(0,59-2,13)	0,71
Raça Branca	1,17	(0,48-2,79)	0,72
Doença de base			0,62
Estádio da DRC/ modalidade da Diálise			0,72
Diabetes (sim/não)	1,41	(0,74-2,67)	0,29
Uso de Eritropoetina (sim/não)	0,74	(0,33-1,65)	0,47
Dose semanal de Eritropoetina (UI)	1,00	(1,00-1,00)	0,68
Uso de Vitamina D (sim/não)	0,63	(0,30-1,30)	0,21

Tabela 5: Análise univariada das associações entre variáveis laboratoriais séricas e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 191 pacientes (grupos HD, DP, DRC e Pré-diálise).

Variáveis laboratoriais	OR	IC (95%)	P
Hemoglobina (g/dl)	0,90	(0,77-1,06)	0,22
Contagem de Linfócitos Totais (cels/mm ³)	1,001	(0,99-1,01)	0,02
Albumina (g/dl)	1,18	(0,76-1,84)	0,46
Potássio (mg/dl)	1,27	(0,84-1,91)	0,25
Cálcio (mg/dl)	0,98	(0,70-1,37)	0,92
Fósforo (mg/dl)	1,16	(0,92-1,47)	0,20
Colesterol total (mg/dl)	1,001	(0,99-1,009)	0,79
HDL- Colesterol (mg/dl)	0,98	(0,97-1,009)	0,27
LDL- Colesterol (mg/dl)	1,001	(0,99-1,01)	0,78
Triglicérides (mg/dl)	1,00	(0,99-1,003)	0,99
Glicemia (mg/dl)	1,001	(0,99-1,005)	0,61
PCR (mg/dl)	0,99	(0,95-1,04)	0,95
Ferro (ug/dl)	0,99	(0,98-1,00)	0,54
Ferritina (ng/ml)	1,00	(0,99-1,00)	0,39
Índice de Saturação de transferrina (%)	0,99	(0,97-1,02)	0,85
PTH intacto (pg/ml)	1,002	(0,99-1,003)	0,037
Vitamina D (ng/dl)	1,009	(0,98-1,04)	0,52

PCR= proteína C reativa/ PTH = Paratormônio

Tabela 6: Análise univariada das associações entre variáveis nutricionais e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 191 pacientes (grupos HD, DP, DRC e Pré-diálise).

Variáveis Nutricionais	OR	IC (95%)	P
Peso (Kg)	1,02	(0,99-1,04)	0,09
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	1,05	(0,99-1,12)	0,09
Massa Gorda Total (Kg)	1,026	(0,98-1,06)	0,19
% de Massa Gorda	1,004	(0,97-1,03)	0,82
Massa Magra Total (Kg)	1,018	(0,99-1,04)	0,18
% de Massa Magra	0,99	(0,96-1,03)	0,85
Ângulo de Fase (°)	1,47	(1,15-1,18)	0,002
Água extracelular (L)	0,99	(0,93-1,07)	0,98
% Água extracelular	0,92	(0,87-0,98)	0,009
Água intracelular (L)	1,08	(1,01-1,15)	0,02
% Água intracelular	1,09	(1,03-1,16)	0,04
Relação Água extracelular / Água intracelular (L)	0,79	(0,07-8,9)	0,85
PNA (g/kg/d)	1,06	(0,81-1,39)	0,64
Volume Corporal Watson (L)	1,03	(0,98-1,08)	0,16

PNA = equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio.

Após os testes de colinearidade entre as variáveis, foram incluídas para a análise multivariada as variáveis: idade, contagem total de linfócitos, PTH e ângulo de fase. A contagem total de linfócitos e o ângulo de fase foram independentemente associados à maior chance de seroconversão (tabela 7). O valor de *p* para o teste de Hosmer and Lemeshow foi de 0,60.

Tabela 7: Análise multivariada dos fatores associados ao desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 191 pacientes (grupos HD, DP, DRC e Pré-diálise).

Variáveis	OR	IC(95%)	P
Contagem de Linfócitos Totais (cels/mm ³)	1,001	(0,999-1,001)	0,02
Ângulo de fase (°)	1,35	(1,05-1,74)	0,02
Idade (anos)	0,98	(0,95-1,007)	0,15
PTH intacto (pg/ml)	1,001	(1,0-1,003)	0,12

PTH – Paratormônio

A seguir os pacientes foram estratificados de acordo com a idade em dois grupos; grupo < que 60 anos e grupo ≥ 60 anos. No grupo < 60 anos a análise multivariada mostrou que idade se associou independentemente à menor chance de seroconversão (OR= 0,88; IC95% 0,79 - 0,99; p= 0,048) e IMC (OR=1,27; IC95% 1,04 - 1,57; p= 0,02) à maior chance para este desfecho. No grupo ≥ 60 anos o ângulo de fase foi o único preditor independente de seroconversão (OR=1,58; IC95% 1,04 - 2,22; p= 0,028).

Considerando os fatores associados à seroconversão foram comparados dois conjuntos de pacientes, denominados grupo de risco baixo (idade < que 60 anos, contagem total de linfócitos > 1500 cels/mm³ e ângulo de fase > que 5°) e grupo de risco alto (idade ≥ 60 anos, contagem total de linfócitos ≤ 1500 cels/mm³ e ângulo de fase ≤ 5°). A seroconversão do grupo de risco baixo (n=34) foi de 91,17% enquanto que no grupo de risco alto (n=28) de 50%. (p<0,0001).

4.2.1.2 Fatores associados à seroconversão em pacientes tratados por HD e DP.

As tabelas 8, 9 e 10 mostram os resultados da análise univariada da associação (P<0,20) entre as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e nutricionais com a seroconversão contra o VHB (Anti Hbs > 10 UI/dl) nos pacientes em diálise (grupo HD e grupo DP). As variáveis associadas à maior

chance de seroconversão foram: contagem total de linfócitos, ureia sérica, creatinina sérica, fósforo sérico, concentração do PTH, massa magra total, ângulo de fase, AIC total, % da AIC e o uso da vitamina D. Associaram-se a menor chance de seroconversão, idade, hemoglobina e % AEC.

Tabela 8: Análise univariada das associações entre variáveis demográficas e clínicas dos pacientes em diálise e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 112 pacientes tratados por diálise (grupos HD e DP).

Variáveis demográficas e Clínicas	OR	IC(OR 95%)	P
Idade (anos)	0,956	(0,926-0,987)	0,006
Sexo masculino	0,72	(0,31-1,66)	0,44
Raça branca	1,03	(0,33-3,15)	0,96
Doença de base			0,76
Tipo de Diálise	1,56	(0,66-3,66)	0,31
Diabetes (sim/não)	1,01	(0,44-2,34)	0,97
Uso de Eritropoetina (sim/não)	0,44	(0,11-1,76)	0,24
Dose semanal de Eritropoetina (UI)	1,00	(1,00-1,00)	0,99
Uso de Vitamina D (sim/não)	4,67	(1,30-16,8)	0,02
Uso de Ferro injetável (sim/não)	1,93	(0,70-5,30)	0,20
Dose de Ferro (mg)	1,01	(0,99-1,03)	0,29

Tabela 9: Análise univariada das associações entre variáveis laboratoriais séricas dos pacientes em diálise e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 112 pacientes tratados por diálise (grupos HD e DP).

Variáveis laboratoriais (N=112 casos)	OR	IC(OR 95%)	P
Hemoglobina (g/dl)	0,86	(0,71-1,04)	0,11
Contagem de Linfócitos Totais (cels/mm ³)	1,001	(1,0-1,001)	0,07
Albumina (g/dl)	1,3	(0,73-2,31)	0,37
Uréia (mg/dl)	1,007	(0,997-1,016)	0,17
Creatinina (mg/dl)	1,23	(1,04-1,4)	0,016
Potássio (mg/dl)	1,17	(0,69-1,96)	0,55
Cálcio (mg/dl)	0,87	(0,55-1,40)	0,58
Fósforo (mg/dl)	1,31	(0,97-1,77)	0,08
Colesterol total (mg/dl)	0,99	(0,99-1,009)	0,74
HDL- colesterol (mg/dl)	0,99	(0,96-1,015)	0,39
LDL-colesterol- (mg/dl)	0,99	(0,98-1,01)	0,65
Triglicérides (mg/dl)	0,99	(0,99-1,003)	0,60
Glicemia (mg/dl)	1,001	(0,99-1,005)	0,65
PCR (mg/dl)	1,004	(0,95-1,06)	0,87
Ferro (ug/dl)	0,99	(0,98-1,007)	0,45
Ferritina (ng/ml)	1,00	(0,99-1,00)	0,36
Índice de Saturação de transferrina (%)	0,99	(0,96-1,016)	0,47
PTH intacto(pg/dl)	1,002	(1,00-1,005)	0,02
Vitamina D (ng/dl)	1,004	(0,97-1,04)	0,82

PCR= proteína C reativa/ PTH = Paratormônio

Tabela 10: Análise univariada das associações entre variáveis nutricionais dos pacientes em diálise e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 112 pacientes tratados por diálise (grupos HD e DP).

Variáveis Nutricionais (N=112 casos)	OR	IC(OR 95%)	P
Peso (kg)	1,02	(0,99-1,05)	0,25
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	1,03	(0,95-1,12)	0,45
Massa Gorda Total (kg)	1,0	(0,96-1,04)	0,97
% de Massa Gorda	0,98	(0,94-1,02)	0,34
Massa Magra Total (kg)	1,03	(0,99-1,07)	0,15
% de Massa Magra	1,02	(0,98-1,06)	0,32
Ângulo de Fase (°)	1,22	(0,92-1,62)	0,16
Água extracelular (L)	1,03	(0,93-1,14)	0,52
% água extracelular	0,94	(0,88-1,01)	0,09
Água intracelular (L)	1,10	(1,00-1,22)	0,05
% Água intracelular	1,07	(0,99-1,15)	0,07
Relação Água extracelular/ Água intracelular (L)	0,76	(0,06-8,7)	0,83
PNA (g/kg/d)	0,77	(0,36-1,67)	0,51
Volume Corporal Watson (L)	1,04	(0,97-1,12)	0,21

PNA = equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio.

Após os testes de colinearidade entre as variáveis, foram incluídas para a análise multivariada as variáveis: idade, creatinina sérica, contagem total de linfócitos, ângulo de fase e uso da vitamina D. Foram variáveis associadas independentemente à maior chance de seroconversão a contagem total de linfócitos e o uso da vitamina D, enquanto a idade se associou de modo inversamente ao desfecho (tabela 11). O valor de *p* para o teste de Hosmer and Lemeshow foi de 0,55.

Tabela 11: Análise multivariada dos fatores associados ao desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 112 pacientes tratados por diálise (grupos HD e DP).

Variáveis	OR	IC (OR 95%)	P
Uso de Vitamina D (sim/não)	4,02	(1,11-16)	0,034
Contagem de Linfócitos Totais (cels/mm ³)	1,001	(1,00-1,002)	0,033
Idade (anos)	0,96	(0,93-0,99)	0,03
Creatinina sérica (mg/dl)	1,09	(0,86-1,38)	0,48
Ângulo de fase (°)	0,92	(0,60 – 1,41)	0,71

4.2.1.3 Fatores associados à seroconversão em pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise)

As tabelas 12, 13 e 14 mostram os resultados da análise univariada da associação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e nutricionais com a seroconversão contra o VHB (Anti Hbs > 10 UI/dl) nos pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise). Foram associadas ($p > 0,20$) à maior de chance de seroconversão contra o VHB, a presença de diabetes mellitus, contagem total de linfócitos, peso corporal, IMC, massa gorda total, % massa gorda, ângulo de fase, AIC total e % da AIC. Associaram-se a menor chance de seroconversão idade uso de eritropoetina, % massa magra e % AEC.

Tabela 12: Análise univariada das associações entre variáveis demográficas e clínicas e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 79 pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise)

Variáveis demográficas e Clínicas (N= 79)	OR	IC (OR 95%)	P
Idade (anos)	0,97	(0,94-1,10)	0,18
Sexo masculino	0,83	(0,31-2,24)	0,72
Raça branca	1,40	(0,35-5,7)	0,63
Doença de Base			0,80
Estádio da DRC	1,30	(0,47-3,52)	0,69
Diabetes (sim/não)	0,44	(0,16-1,22)	0,11
Uso de Eritropoetina (sim/não)	0,38	(0,13-1,14)	0,08
Dose semanal de Eritropoetina (UI)	1,00	(1,00-1,00)	0,80
Uso de Vitamina D (sim/não)	0,63	(0,23-1,74)	0,37

DRC = Doença Renal Crônica

Tabela 13: Análise univariada das associações entre variáveis laboratoriais séricas e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 79 pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise)

Variáveis laboratoriais (N= 79)	OR	IC (OR 95%)	P
Hemoglobina (g/dl)	1,06	(0,77-1,45)	0,73
Contagem de Linfócitos totais (Cels/mm ³)	1,001	(1,00-1,002)	0,10
Albumina (g/dl)	1,08	(0,52-2,24)	0,83
Uréia (mg/dl)	1,00	(0,99-1,01)	0,93
Creatinina (mg/dl)	0,95	(0,72-1,25)	0,73
Potássio (mg/dl)	1,47	(0,75-2,88)	0,25
Cálcio (mg/dl)	1,20	(0,69-2,01)	0,51
Fósforo (mg/dl)	0,89	(0,59-1,34)	0,59
Colesterol total (mg/dl)	1,00	(0,99-1,02)	0,51
HDL - Colesterol (mg/dl)	0,99	(0,96-1,02)	0,53
LDL - Colesterol (mg/dl)	1,00	(0,99-1,02)	0,41
Triglicerídeos (mg/dl)	1,00	(0,99-1,00)	0,49
Glicemia (mg/dl)	1,00	(0,99-1,01)	0,88
PCR (mg/dl)	0,88	(0,69-1,12)	0,30
Ferro (ug/dl)	1,00	(0,98-1,02)	0,97
Ferritina (ng/ml)	1,00	(0,99-1,00)	0,74
Índice de Saturação de transferrina (%)	1,01	(0,97-1,06)	0,51
PTH intacto (pg/dl)	1,00	(0,99-1,00)	0,84
Vitamina D (ng/dl)	1,02	(0,96-1,09)	0,54

PCR= proteína C reativa/ PTH = Paratormônio

Tabela 14: Análise univariada das associações entre variáveis nutricionais e o desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 79 pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise)

Variáveis Nutricionais (N= 79)	OR	IC (OR 95%)	P
Peso (kg)	1,02	(0,99-1,05)	0,18
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	1,09	(0,99-1,21)	0,07
Massa Gorda Total (kg)	1,08	(1,09-1,16)	0,03
% de Massa Gorda	1,05	(0,99-1,11)	0,08
Massa Magra Total (kg)	1,01	(0,89-1,05)	0,62
% de Massa Magra	0,95	(0,89-1,01)	0,08
Ângulo de Fase (°)	2,37	(1,41-3,96)	0,001
Água extracelular (L)	0,96	(0,86-1,07)	0,48
% Água extracelular	0,88	(0,79-0,98)	0,028
Água intracelular (L)	1,07	(0,97-1,17)	0,18
% Água intracelular	1,17	(1,03-1,32)	0,01
PNA (g/kg/d)	1,29	(0,29-5,69)	0,73
Volume Corporal Watson (L)	1,03	(0,96-1,10)	0,42

PNA = equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio.

As variáveis idade, presença de diabetes mellitus, contagem total de linfócitos, % massa gorda, ângulo de fase e uso de eritropoietina foram incluídas para a análise multivariada, após realização dos testes de colinearidade. A tabela 15 mostra que houve associação independente entre a contagem total de linfócitos e ângulo de fase, com maior chance de seroconversão. O valor de *p* para o teste de Hosmer and Lemeshow foi de 0,91.

Tabela 15: Análise multivariada dos fatores associados ao desfecho seroconversão contra o VHB (Anti Hbs >10 UI/dl) em 79 pacientes em tratamento conservador (grupos DRC e Pré-Diálise)

Variáveis	OR	IC(95%)	P
Contagem de Linfócitos Totais (cel/mm ³)	1,001	(1,00-1,002)	0,013
Ângulo de fase (°)	2,35	(1,37-4,03)	0,002
Idade (anos)	0,99	(0,94-1,04)	0,69
Diabetes (sim/não)	0,44	(0,12-1,63)	0,69
% massa gorda	1,06	(0,98-1,13)	0,11
Uso de Eritropoetina (sim/não)	0,56	(0,15-1,01)	0,39

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que resposta à vacina contra o VHB da população foi de 72,8% semelhante à de vários outros estudos que avaliaram a seroconversão após a vacina contra a hepatite B, em pacientes nefropatas, da ordem de e 44 a 82% de ^{3, 6, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 43}. A taxa de seroconversão não diferiu de modo significativo entre as diferentes faixas de filtração glomerular (FG) e entre a as modalidades dialíticas, sugerindo que pacientes com DRC são potencialmente imunocomprometidos, estando em diálise ou não e independentemente do tipo de diálise, sendo sua resposta vacinal sempre inferior à população geral e imunocompetente, que é em torno de 95% ⁵⁰.

Este estudo mostrou que o estado nutricional dos pacientes independentemente influencia na seroconversão em diferentes estádios da DRC e nos pacientes dialisados. Variáveis que refletem o estado nutricional dos pacientes, como as maiores medidas do \bar{A} e as maiores contagens de linfócitos totais, foram preditores independentes da seroconversão contra o VHB. A relevância deste achado diz respeito à elevada prevalência desnutrição energética proteica nos pacientes portadores de DRC, em particular os tratados por diálise ⁵¹. Tais resultados são concordantes com o único estudo revisão sistemática com metanálise disponível na literatura, publicado por Fabrizi et al. ³¹, o que reforça a importância do fator nutricional sobre a resposta imune.

Fabrizi et al ²⁸ em outro estudo de revisão sistemática com metanálise mostraram que a modalidade de diálise, hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP), não influencia a seroconversão após a vacina contra o VHB, resultado que difere de publicações iniciais da década de 70 que mostravam ser a resposta vacinal superior na DP, resultado atribuído ao melhor controle urêmico. Os resultados do presente estudo confirmam os achados de Fabrizi et al ²⁸, sendo que os estudos que compararam DP e a HD não mostram superioridade nos resultados de uma dessas modalidades, incluindo-se o controle da uremia ⁵².

Em relação ao impacto da FG, os achados deste estudo mostraram taxa de seroconversão semelhante entre pacientes em estádios diferentes da DRC, o que difere do estudo de Agarwal et al ³⁸, mas é concordante com resultados mais recentes publicados por Hashemi et al ⁵³. Ainda que a explicação dessas diferenças não possa ser obtida a partir dos resultados deste estudo, pode-se

sugerir que a melhoria das técnicas dialíticas ao longo do tempo ou a maior ênfase ao acompanhamento nutricional na DRC, possam ter contribuído para atenuar as diferenças entre os grupos dialisados ou em tratamento conservador da DRC.

Analisando-se apenas os pacientes dialisados nossos resultados mostram que a idade influencia a resposta vacinal, sendo que maior idade foi associada à menor chance de seroconversão, resultado compatível com a grande maioria de estudos que avaliaram fatores associados à resposta à vacina contra a hepatite B. O presente estudo também mostrou que entre os pacientes tratados por HD e DP, a seroconversão era independentemente associada ao uso de análogos da vitamina D, resultado compatível com os achados de Zitti et al. que mostraram que a deficiência de vitamina D, avaliada pela dosagem sérica da 25 (OH) vitamina D foi preditora independente de menor chance de seroconversão ³⁹.

O conjunto dos resultados deste estudo corrobora a hipótese de comprometimento de resposta imune associado à DRC, sendo que o comprometimento da resposta imune parece estar mais relacionado a fatores associados à doença renal, que propriamente ao estado urêmico e seu tratamento, como o estado nutricional, a idade e a deficiência de vitamina D. Corrobora esta hipótese o achado de taxa de seroconversão no grupo com número maior de fatores associados à seroconversão (grupo de risco baixo) acima de 90%, semelhante à de indivíduos imunocompetentes sem a DRC, enquanto que no grupo de pacientes com menor número de fatores associados à seroconversão (pacientes de risco alto) a seroconversão foi de aproximadamente 50% próxima dos piores resultados de seroconversão descritos dos estudos com populações com DRC ^{3, 6, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 29}.

A influência do envelhecimento sobre a resposta imunológica evidencia-se pelo maior risco de infecções e doenças neoplásicas nessa população, assim como por menor resposta à imunização por diferentes vacinas, incluindo a vacina contra o VHB ^{53, 54}. Ainda que a concentração de imunoglobulinas aumente com a idade, a resposta de anticorpos específicos diminui com a idade, como mostrado em camundongos e humanos ⁵⁴. Estudos prévios mostraram que após imunização a resposta quanto aos títulos de anticorpos em idosos é inferior, mais

lenta e de menor duração que a de indivíduos não idosos. Além disso, a qualidade de anticorpos específicos é afetada pela idade, de modo que anticorpos produzidos após estímulo antigênico têm menor afinidade para antígenos em idosos do que em adultos jovens ⁵⁴.

O envelhecimento está associado com um declínio dos linfócitos CD8 enquanto o subgrupo de células CD4 parece se manter preservado na dependência da manutenção do estado nutricional. No entanto, inversão na relação CD4: CD8 foi observada em indivíduos muito idosos ⁵⁵. Sari et al. observaram melhor resposta à vacina contra o VHB em pacientes com maior relação CD4:CD8 ⁵⁶.

É conhecido que as infecções são mais comuns em indivíduos com déficits do estado nutricional que em bem nutridos. Este fato tem sido relacionado à depleção no sistema imunológico observado na desnutrição ⁵⁴. Há uma queda substancial em resposta imune, observada em animais e humanos desnutridos. Deficiências de proteína e alguns aminoácidos, bem como as vitaminas A, E, B6 e ácido fólico e elementos traço como zinco e selênio podem estar associados à imunocompetência reduzida ⁵⁴. Sabe-se que a resposta de anticorpos é reduzida na população idosa desnutrida, como se observa na seroconversão após a administração do toxoide tetânico ou vacina contra a gripe ⁵⁴. O conjunto destes dados sugere, que a piora do estado nutricional comum no idoso pode exercer efeitos cumulativos ao envelhecimento, com piora da resposta imune.

No presente estudo, observou-se que o uso de vitamina D se associou de modo significativo e independente com a seroconversão, corroborando ainda que indiretamente os achados de Zitti et al ³⁹, segundo os quais a concentração sérica da 25 (OH) vitamina D se associaram a maior taxa de seroconversão após a vacina contra a hepatite B. Acredita-se que todos os tipos de células imune podem responder à forma ativa da vitamina D, o 1,25 (OH)₂ vitamina D, desde o reconhecimento de expressão do receptor da vitamina D nessas células e da demonstração que células imune como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B podem converter localmente a 25(OH) vitamina em 1,25 (OH)₂ vitamina D ⁵⁷. Assim, podemos assumir que os resultados de Zitti et al ³⁹, relacionados às

concentrações sérica de 25(OH) vitamina e os do presente estudo, acerca do uso da forma ativa da vitamina D, na população diálise são concordantes, ressaltando a importância da vitamina D na resposta imune, particularmente à resposta à imunização contra o VHB.

Este estudo tem algumas limitações, entre as quais destacamos a ausência de dados acerca das concentrações de elementos-traço, folato e vitamina B6, a ausência da avaliação da relação entre linfócitos CD4 e CD8 e seu caráter unicêntrico, cujos resultados podem não ser extrapolados para toda a população em diálise. No entanto, este é o primeiro estudo nacional que avaliou conjuntamente os fatores associados à seroconversão contra a hepatite B na DRC em diferentes estádios e na população em diálise tratada em DP e HD em amostra significativa de pacientes, seguida por uma única equipe de saúde, o que garantiu que os pacientes recebessem o esquema vacinal corretamente.

6. CONCLUSÕES

O estado nutricional interfere na seroconversão a vacina contra o vírus da hepatite B (VHB) em diferentes estádios da DRC e nas diferentes modalidades de diálise. Em pacientes dialisados a menor idade e o uso de análogos da vitamina D favoreceram a seroconversão a vacina contra o VHB. Estudos posteriores devem ser delineados para avaliação do efeito de estratégias voltadas melhoria da resposta imune e conseqüente maior taxa de seroconversão em pacientes com DRC, como suplementação nutricional, uso de adjuvantes como elementos traço e outros nutrientes, além do uso de vitamina D, ao lado de medidas como reforço vacinal e uso de imunomoduladores.

O melhor momento para a vacinação deve ser avaliado multiprofissionalmente, levando em consideração a idade, contagem total de linfócitos e o ângulo de fase.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive imunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR. morb mortal wkly rep.* 2005; 54 (RR-16):1-23.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373:582-92.
3. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7:473-87.
4. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª ed. Brasília; 2005.816 p.
5. Silva AL, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, Santos ET, Santana LA, Henriques BD, et al. Hepatites virais B, C e D: Atualização. *Rev Bras Clin Med.* 2012; 10: 206-18.
6. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina, (Ribeirão Preto).* 2003;36:30-6.
7. Edey M, Barraclough K, Johnson D. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology.* 2010;15:137-45.
8. Cavoli GL, Ferrantelli A, Tralongo A, Schillaci O, Rotolo U. Occult hepatitis B vírus infection in a Sicilian chronic dialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;2:506-13.
9. Koirala SR, Malla RR, Khakuel S, Singh RP. Prevalence of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV infections among chronic Renal Failure Patients on Hemodialysis. *PMJN. Postgrad Med J NAMS.* 2009;9:6-13.
10. Lopes TGSL, Schinoni MI. Aspectos gerais da hepatite B. *Rev Cienc Med Biol.* 2011;10:337-44.
11. Fonseca JCF. História natural da hepatite B crônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40:672-7.
12. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 2ª ed. Brasília; 2005b. 40p.

13. Lee WM. Hepatitis B vírus infection. *N Engl J Med*. 1997;337:1745-73.
14. Lavanchy D. Hepatitis B vírus epidemiology, disease burden, treat, and current and emerging and control measures. *Viral Hepat*. 2004;11:97-107.
15. Campos R, Rocha N, Baptista A. Infecções sexualmente transmissíveis em homens que têm sexo com homens. *Rev SPDV*. 2014;72:201-10.
16. Sesso R. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua Prevenção [Internet]. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças e Centro de Vigilância Epidemiológica; s. d. [citado 2010 Ago 17]. Disponível em ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/irc_prevprof.pdf.
17. Barbosa DA, Belasco AGS. Associação Brasileira de Enfermagem em Nefrologia: compromisso com a qualidade do exercício profissional da especialidade. *Acta Paul Enferm*. 2009;22:5-6.
18. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2013 [Internet]. São Paulo: SBN; 2013 [citado 2015 abr 20]. Disponível em www.censo-sbn.org.br/censosanteriores.
19. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta Analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1053-62.
20. Romão JEJ, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise no Brasil. *J Bras Nephrol*. 2003;25:188-99.
21. Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nephrol*. 2007;29 (1 Supl):9-12.
22. Pontoriero G, Santoro D, Messiana A, Vitiello P, Tasco A, Milei M, et al. Lo studio DOPPS: risultati della coorte italiana. *G Ital Nephrol*. 2005;22:494-502.
23. Cao Y, Wang S, Zhu Z. Hepatitis B viral infection in maintenance hemodialysis patients: A three year follow-up. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6037-40.

24. Barraclough KA, Wiggins KJ, Hawley CM, Van Eps CL, Mudge DW, Johnson DW, et al. Intradermal versus Intramuscular hepatitis B Vaccination in hemodialysis patients: A prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J kidney Dis.* 2009;54:95-103.
25. Peces R, De La Torre M, Alcázar R, Urrea JM. Prospective analysis of factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:239-45.
26. Da Roza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: Earlier is better. *Am J kidney Dis.* 2003;42:1184-92.
27. Bock M, Barros E, Veronesse FJV. Hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Nephrology.* 2009;14:267-72.
28. Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martins P. Meta analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23: 1105-12.
29. Souza JXJ, Monte JTN, Castro JAF, Andrade HM, Monte SJH. Associação dos Antígenos leucocitários humanos com a ausência de resposta humoral à vacina da hepatite B em pacientes renais crônicos hemodialisados. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:15-17.
30. Castro JH, Bucuvic EM, Batistão SM, Martin LC, Gabriel DP, Balbi AL, et al. Imunização contra hepatite B: Resposta vacinal e fatores associados à seroconversão. In: XXIV Congresso Brasileiro de Nefrologia 2008. *J Bras Nefrol.* 2008;30.
31. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Jadoul M, Messa P. Meta analysis: The impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1366-72.
32. Saran KA, Sabry A, Halawany ZA, Iamail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi hemodialysis center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:185-91.

33. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardoski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med.* 1978;88:448-52.
34. Touraine JL, Touraine F, Revillard JP, Brochier J, Traeger JT. Lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron.* 1975;14:195-298.
35. Dacko C, Holley JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy, and residual renal function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1996;12:315-7.
36. Ibrahim S, El Din S, Bazzal I. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J Natl Med Assoc.* 2006;98:1953-57.
37. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis.* 1988;157:332-7.
38. Agarwal SA, Irshad M, Dash SC. Comparison of two schedules of hepatitis B vaccination in patients with mild, moderate and severe renal failure. *J Assoc Physicians India.* 1999;47:183-5.
39. Zitt M, Mahr HS, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunization in patients with chronic kidney disease. *Vaccine.* 2012;30:931-5.
40. Afsar B. The relationship between erythropoietin resistance and antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephro Urol Mon.* 2013; 5:806-12.
41. Divisão de Imunização. Divisão de Hepatites. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da saúde de São Paulo. Vacina Contra Hepatite B. *Rev Saúde Publica.* 2006;40: 1137-40.

42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
43. Daugirdas JT Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:1205-13.
44. Keshaviah PR, Nolph KD, Prowant B, Moore H, Ponferrada L, Van Stone J, et al. Defining adequacy of CAPD with urea kinetics. *Adv Perit Dial*. 1990;6:173-7.
45. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1997;Suppl 2: S15-66.
46. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540- 5.
47. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:27-39.
48. Kushner R F, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44: 417-24.
49. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, Yuen K, Ellis KJ. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med*. 1985;105:305-11.
50. Ahmadi F, Ramezani M, Razeghi E, Ranjbarnovin N, Khazaeipour Z. A randomized controlled trial of two schedules of hepatitis B vaccination in predialysed chronic renal failure patients. *Hepat Mon*. 2012;12:344-48.
51. Vannini FCD. Associações entre marcadores nutricionais e inflamação em pacientes renais crônicos tratados por hemodiálise. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2008.
52. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: A narrative review. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:1027-37.

53. Hashemi B, Mazdeh MM, Abbasi M, Moghaddam SMH, Zinat NH, Ahmadi F. Efficacy of HBV vaccination in various stages of chronic kidney disease: Earlier is better? *Hepat Mon.* 2011;11: 816-20.
54. Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:478S-84S.
55. Albers R, Antoine JM, Sicard RB, Calder PC, Gleeson BL, Smartín S et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr.* 2005;94:452-81.
56. Sari F, Taskapan H. Good response to HBsAg vaccine in dialysis patients is associated with high CD4+/CD8+ ratio. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:1501-06.
57. Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and immunity. *F1000 Prime Rep.* 2014;6:118.

8. ANEXOS

Anexo 1



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 04 de Abril de 2011.

Of. 129/11-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Pasqual Barretti
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Pasqual,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 3831-2011**) "**Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B**" a ser conduzido por Edwa Maria Bucovic, orientada por Vossa Senhoria, com a colaboração de João Henrique Castro e Luis Cuadrado Martin, recebeu do relator parecer favorável aprovado em reunião de 04 de abril de 2.011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

Anexo 2: Protocolo do Estudo: Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B.

Dados Epidemiológicos

Nome: _____ RG: _____

Data nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () F () M

Raça: () branco () pardo () negro. Doença de base: _____

Estádio da DRC: () IV, () V não dialítico, () DP, () HD

DM: () sim () não.

Dados Clínicos:

Tempo segmento ambulatorial: _____ Tempo em diálise: _____

Dose de diálise (Kt/V): _____ FRR: _____.

Número de transfusões sanguíneas: _____

Medicações:

Eritropoetina: () sim () não dose: _____

Vitamina D: () sim () não Tipo: () ativa () não ativa dose: _____

Ferro: () sim () não Tipo: () oral () EV dose: _____

Exames Laboratoriais

Hematócrito: _____ Hemoglobina: _____ Linfócitos: _____ Albumina: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____ Sódio: _____ Potássio: _____ Fósforo: _____

Sódio: _____ Colesterol total: _____ HDL: _____ LDL: _____ VLDL: _____

Triglicérides: _____ Glicose: _____ PCR: _____ Ferro sérico: _____

Transferrina: _____ Ferritina: _____ Índice Sat Trans: _____ PTH: _____

Vitamina D _____.

Dados Nutricionais

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Massa gorda: _____ % Massa gorda _____ Massa magra: _____ % Massa magra

Â de fase: _____ AEC _____ % AEC _____ AIC: _____ % AIC: _____

AEC/AIC: _____ Watson: _____ PNA: _____ PNA Total: _____

Esquema vacinal

Data da 1º dose: _____ Data da 2ª dose: _____ Data da 3ª dose: _____

Data da 4ª dose: _____ Anti Hbs após 30 dias: _____

Reagiu ao 1º Esquema IM: () sim () não

Anti Hbs após 6 meses: _____ Anti Hbs após 12 meses: _____

Anexo 3: Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

Prezado paciente, você está sendo convidado a participar da pesquisa: “**Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise na seroconversão à vacina contra hepatite B**”. O objetivo da pesquisa é comparar o resultado da vacinação contra a hepatite B (seroconversão) e a evolução dos títulos de um dos anticorpos contra Hepatite B (anti- HbS), nos pacientes que foram vacinados. Faremos revisão dos prontuários médicos, registro do consumo de alimentos de três dias, exame físico e coleta de exames de sangue para análise. Os exames de sangue serão coletados na rotina dos exames que você faz habitualmente para o acompanhamento da Doença renal Crônica. O exame físico será composto por medidas das pregas cutâneas, do peso e da altura, além de uma medida de água corporal por um aparelho denominado Bioimpedância. Serão utilizados quatro grupos na pesquisa: um grupo de pacientes que estão em hemodiálise, um grupo em diálise peritoneal e mais dois grupos, um de pacientes que estão em acompanhamento no ambulatório de DRC e um grupo no ambulatório de pré diálise.

Todas as informações serão mantidas em total sigilo e, no momento da publicação do estudo, não serão revelados os nomes de nenhum dos participantes.

Esta pesquisa será desenvolvida pela enfermeira Edwa Maria Bucuvic com a orientação do médico Dr. Pasqual Barretti e seus resultados poderão no futuro trazer benefícios aos pacientes em processo de diálise.

Este documento, após aprovação do Comitê de Ética da FMB/UNESP, será elaborado em duas vias, para ser entregue ao participante da pesquisa e para ser arquivada pelo pesquisador.

Qualquer dúvida adicional que você tenha você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 14-38116143.

Eu, _____ RG nº _____, declaro que estou esclarecido de todo o conteúdo exposto acima, sem mais dúvidas e concordo em participar como voluntário, autorizando que meus dados e amostras de sangue sejam utilizados nesta pesquisa. Também estou ciente que posso retirar meu consentimento a qualquer momento deste estudo, desistindo de participar do projeto sem nenhuma penalidade ao meu atendimento na Unidade de Diálise da FMB/UNESP.

Assinatura do paciente

Pesquisador

Botucatu: ____/____/____

- Profº Drº Pasqual Barretti
Endereço: R: Drº Costa Leite, 221 – Centro - Botucatu
Telefone: 14-38116005
Email: pbarretti@uol.com.br

- Edwa Maria Bucuvic
Endereço: Avenida Universitária nº 2263
Telefone: 14-38116005
Email: embucuvic@fmb.unesp.br