

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM RENAIS CRÔNICOS ANTES OU APÓS
O TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: ENSAIO CLÍNICO PILOTO
RANDOMIZADO

MACEIÓ - AL
2023

JULLIANA DANIELLE NASCIMENTO DE VERAS

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM RENAIS CRÔNICOS ANTES OU APÓS
O TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: ENSAIO CLÍNICO PILOTO
RANDOMIZADO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENF) da Universidade Federal de Alagoas como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem no cuidado em saúde e na promoção da vida.

Linha de pesquisa: Enfermagem, Vida, Saúde e Cuidado com Grupos Humanos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eveline Lucena Vasconcelos

MACEIÓ - AL

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

V476v Veras, Julliana Danielle Nascimento de.

Vacinação contra hepatite B em renais crônicos antes ou após o tratamento hemodialítico: ensaio clínico piloto randomizado / Julliana Danielle Nascimento de Veras. – 2023.

95 f. : il. color.

Orientadora: Eveline Lucena Vasconcelos.

Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 66-75.

Apêndices: f. 76-87.

Anexos: f. 88-95.

1. Hepatite B. 2. Vacina contra hepatite B. 3. Hemodiálise. 4. Ensaio clínico randomizado. I. Título.

CDU: 615.371 : 616.61

Folha de Aprovação

JULLIANA DANIELLE NASCIMENTO DE VERAS

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM RENAIS CRÔNICOS ANTES OU APÓS
O TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: ENSAIO CLÍNICO PILOTO
RANDOMIZADO

Dissertação submetida ao corpo docente
do Programa de Pós-graduação em
Enfermagem da Universidade Federal de
Alagoas e aprovada em 10 de Julho de
2023.

Documento assinado digitalmente
 EVELINE LUCENA VASCONCELOS
Data: 19/07/2023 13:27:37-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof.^a Dra. Eveline Lucena Vasconcelos, UFAL/PPGENF

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 PATRICIA DE CARVALHO NAGLIATE
Data: 19/07/2023 16:25:07-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dra. Patricia de Carvalho Nagliate, UFAL/PPGENF

(Examinadora Interna)

Documento assinado digitalmente
 LUISE LOPES CHAVES
Data: 19/07/2023 13:30:34-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dra. Luise Lopes Chaves, UFAL/ICF (Examinadora Externa)

Dedico este trabalho a Deus, pelo Seu amor incondicional, à minha família, pela compreensão, amor e cuidado, aos pacientes que realizam hemodiálise, que se submete a um procedimento essencial para manutenção de suas vidas e aos amigos enfermeiros, profissionais que estão na linha de frente do cuidado, seja ele de qualquer ordem. Que possamos ter a valorização que merecemos em sociedade para que cresçamos como categoria, sejam mais respeitados e se destaquem no campo da pesquisa científica, da academia e da assistência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por proporcionar a realização desse projeto, que por muitas vezes foi visto como inalcançável e a N. Sra. Aparecida que me deu forças e sabedoria para encarar todos os obstáculos.

Agradeço ao meu marido Thales e minha filha Maria Júlia sem eles não teria motivação e forças para persistir e alcançar minhas metas. Eles são minha fortaleza, meu refúgio e por ter compreendido minhas ausências.

A minha mãe Zilda e minha sogra Isa Maria, por todo o incentivo para o alcance desse objetivo e, sendo minha maior rede de apoio com minha filha nos momentos de ausência. Ao meu pai Jogelson e irmão Júnior, que sempre estão ao meu lado.

A minha cunhada Priscila Cabral e minha “filha” Alanna Albuquerque, minhas primeiras incentivadoras e apoiadoras desse desafio que foi o mestrado.

Agradeço aos meus familiares, amigos (as) pessoais, colegas de trabalho do PNI /Maceió, PNI/Alagoas e do CRIE que me deram confiança, compreenderam os momentos em que eu precisei me dedicar mais ao mestrado, que ouviram tanto minhas dificuldades, muitas vezes me ajudaram durante a coleta de dados, sempre demonstraram confiança em mim e faziam recarregar as energias diariamente para continuar.

À minha orientadora, Profa. Dra. Eveline Lucena, por acreditar na minha ideia, pelo apoio, e por ser luz quando os pensamentos travaram tantas vezes, pela maneira peculiar em me fazer refletir e organizar o pensamento científico.

Agradeço à Universidade Federal de Alagoas (UFAL), a Escola de Enfermagem (EENF) da UFAL e ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGENF), em nome de todos os professores e funcionários que contribuíram na nossa formação. As voluntárias Fernanda e Letícia, que se dedicaram quando possível para a realização dessa pesquisa junto comigo, sem vocês não teria conseguido.

Agradeço aos professores Dra. Patrícia de Carvalho Nagliate e Dr. Alfredo Dias De Oliveira Filho, que compuseram a banca de qualificação e defesa desta dissertação, pelas considerações que aprimoraram a finalização desse produto e palavras acolhedoras. Ao Prof. Dr. Carlos Arthur Cardoso Almeida, por suas considerações

importantíssimas durante os seminários de pesquisa e a Profa. Dra. Sabrina Joany Felizardo Neves, que norteou o entendimento das análises estatísticas deste estudo.

À turma do mestrado em Enfermagem 2021-2023, mesmo com nossas aulas sendo virtuais, devido à pandemia do COVID-19, tivemos uma conexão ímpar, de respeito, admiração e amorosidade. Nossa turma foi muito especial.

Agradeço a Superintendência de Vigilância e Controle das Doenças (SEVISA), em nome do Dr. Paulo Luiz Teixeira Cavalcante e Assessoria Técnica de Imunopreveníveis (ATI) da Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas (SESAU-AL), em especial a Rafaela Siqueira, que apoiaram o estudo, contribuindo no apoio com a logística quanto ao fornecimento e armazenamento dos imunobiológicos e materiais utilizados no estudo.

Agradeço a toda equipe dos serviços de hemodiálise: Renal Center, Clínica de Doenças Renais, Nefrologia do Hospital Veredas e Nefrologia do Hospital Vida por permitirem a realização da pesquisa. A receptividade de vocês com nossa equipe foi crucial para a realização do estudo.

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas de Maceió - Laclim, em nome da diretora Kelma, Anderson, Fabiana, Dayane e aos meninos da recepção que contribuíram para as análises sorológicas e sempre se mostraram solícitos (as) em colaborar e enriquecer a pesquisa. E minha grande amiga Sheila que foi minha luz para chegar até esse grande serviço laboratorial da população Maceioense.

A todos (as), meu sincero, Muito Obrigada!!!

Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará fazendo o impossível”.

São Francisco de Assis

RESUMO

VERAS, Julliana Danielle Nascimento de; VASCONCELOS, Eveline Lucena. **Vacinação contra hepatite B em renais crônicos antes ou após o tratamento hemodialítico: ensaio clínico piloto randomizado.** Maceió - AL, 2023.

Introdução: O controle da disseminação da infecção pelo vírus da hepatite B na população em diálise tem sido uma meta importante no manejo da doença renal em estágio terminal, devido à exposição a hemoderivados e ao estado imunológico comprometido. Apesar de uma diminuição na incidência de infecção por HBV e esses pacientes geralmente mostram uma resposta imunológica prejudicada a vacina contra o vírus da hepatite B. **Objetivo:** Comparar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferida pela vacinação antes ou após a hemodiálise **Material e método:** Trata-se de pesquisa quantitativa com abordagem experimental, pilotado tipo ensaio clínico randomizado (ECR), realizado com pessoas que realizam tratamento hemodialítico na faixa etária entre 18 a 40 anos utilizando a vacina Hepatite B. As hipóteses foram testadas comparando-se dois grupos de indivíduos simultaneamente, com a distinção entre os participantes divididos em dois grupos: um experimental e um controle; sendo que, para o grupo experimental (GE), recebeu a intervenção de interesse, pacientes submetidos à vacina contra hepatite B antes do procedimento de hemodiálise e o grupo controle (GC) foram os pacientes submetidos a vacina após a realização da hemodiálise, terapia padrão à intervenção. As análises dos dados foram realizadas através do software livre R (R version 4.2.2). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa por meio de parecer favorável sob nº 5.340.073 sob o protocolo CAAE- 55210822.0.0000.5013, bem como pela ReBEC, com ID de aprovação RBR-9vvb89s. **Resultados:** Participaram do estudo 25 pessoas com idade média de 29,88 anos ($dp \pm 6,45$). O GE apresentou 12 participantes (48%) e 13 pessoas no GC (52%). Todos os participantes atingiram títulos de anticorpos (≥ 10 mUI/mL), com anti-Hbs IgG médio de 674,92 mUI/mL ($dp \pm 369,22$) após a totalidade da intervenção. O grupo Experimental obteve maior média de anti-HBs (763,08 mUI/mL) em relação ao grupo controle (593,55 mUI/mL). Não houve influência das variáveis sexo, cor, escolaridade, doença base, tipo sanguíneo, fator RH, uso de bebida alcoólica e presença de anemia, IMC, Duração da sessão, Fluxo de sangue e meses de hemodiálise. **Conclusão:** Este ensaio clínico piloto indica que há uma tendência para alcançar a titulação de anticorpos contra hepatite B antes da hemodiálise. Evidencia-se a necessidade de realização de estudo multicêntrico para confirmação da hipótese levantada pelo erro β .

Descritores: Vacinação, Hepatite B, Insuficiência Renal Crônica, Hemodiálise, Ensaio Clínico Controlado Randomizado

ABSTRACT

VERAS, Julliana Danielle Nascimento de; VASCONCELOS, Eveline Lucena. **Vaccination against hepatitis B in chronic renal patients before or after hemodialysis treatment: a randomized pilot clinical trial.** Maceió - AL, 2023.

Introduction: Controlling the spread of hepatitis B virus infection in the dialysis population has been an important goal in the management of end-stage renal disease, due to exposure to blood products and compromised immune status. Despite a decrease in the incidence of HBV infection, these patients usually show an impaired immune response to the vaccine against the hepatitis B virus. **Objective:** To compare the increase in the titre of antibodies against Hepatitis B conferred by vaccination before or after hemodialysis. **Material and method:** This is a quantitative research with an experimental approach, a pilot randomized clinical trial (RCT), carried out with people who undergo hemodialysis in the age group between 18 and 40 years using the Hepatitis B vaccine. if two groups of individuals simultaneously, with the distinction between the participants divided into two groups: one experimental and one control; The experimental group (EG) received the intervention of interest, patients submitted to the hepatitis B vaccine before the hemodialysis procedure, and the control group (CG) were the patients submitted to the vaccine after hemodialysis, standard therapy for the intervention. Data analyzes were performed using the free software R (R version 4.2.2). The study was approved by the Research Ethics Committee through a favorable opinion under nº 5.340.073 under protocol CAAE-55210822.0.0000.5013, as well as by ReBEC, with approval ID RBR-9vvb89s. Results: 25 people with a mean age of 29.88 years (SD $\pm$ 6.45) participated in the study. The EG had 12 participants (48%) and 13 people in the CG (52%). All participants achieved antibody titers ($\geq$ 10 mIU/mL), with a mean anti-Hbs IgG of 674.92 mIU/mL (sd $\pm$ 369.22) after the entire intervention. The Experimental group had a higher average of anti-HBs (763.08 mIU/mL) compared to the control group (593.55 mIU/mL). There was no influence of the variables gender, color, education, underlying disease, blood type, RH factor, use of alcohol and presence of anemia, BMI, duration of session, blood flow and months of hemodialysis. **Conclusion:** This pilot clinical trial indicates that there is a tendency to achieve hepatitis B antibody titre before hemodialysis. The need to carry out a multicenter study is evidenced to confirm the hypothesis raised by the β error.

Descriptors: Vaccination, Hepatitis B, Chronic renal failure, hemodialysis, Randomized Controlled Trial

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação e prognóstico da Doença Renal Crônica.

Figura 2 - Desenho esquemático de um dialisador com suas fibras e os fluxos de sangue e solução de diálise

Figura 3 - Fístula Arteriovenosa

Figura 4 - Cateter duplo-lúmen para hemodiálise

Figura 5 - Mecanismos das imunidades inata e adquirida.

Figura 6 - Formação da amostragem

Figura 7 - Resultado dos participantes para randomização

Figura 8 - Demonstração da Coleta de Sangue após vacinação

Figura 9 - Fluxograma baseado no modelo CONSORT, Maceió, Alagoas, Brasil, 2023

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Análise do tempo de soroconversão (dose esquema vacinal) antes e após a hemodiálise nos participantes do estudo entre os grupos experimental e controle

Tabela 02 - Análise do tempo de soroproteção (dose esquema vacinal) antes e após a hemodiálise nos participantes do estudo entre os grupos experimental e controle

Tabela 03 - Comparação da titulação após esquema vacinal completo entre os grupos

Tabela 04 - Comparação entre os grupos controle e Experimental em relação à composição da amostra variáveis categóricas sexo, cor, escolaridade, doença base, tipo sanguíneo, fator RH, uso de bebida alcoólica e presença de anemia

Tabela 05 - Comparação entre os grupos controle e Experimental em relação à composição da amostra variáveis numéricas idade, IMC, Duração da sessão, Fluxo de sangue e meses de hemodiálise

Tabela 06 - Ocorrência de ESAVI entre os grupos experimental e controle por intervenção

Tabela 07 – Os sintomas de ESAVI's ocorridos por intervenção

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 –Gráfico de igualdade das curvas de soroconversão entre os grupos experimental e controle e probabilidade de conversão

Gráfico 02 –Gráfico de igualdade das curvas de soroproteção entre os grupos experimental e controle e probabilidade de proteção

Gráfico 03- Percentual de soroconvertidos ou soroprottegidos ao longo do tempo de intervenção

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

APC's	Células apresentadoras de antígenos
Anti - HBs	Anticorpos contra o antígeno da superfície da hepatite B
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE)
DP	Diálise peritoneal
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
EPO	Eritropoietina humana recombinante
ESAVI	Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KT/V	Índice de remoção de ureia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunizações
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
VHB	Vírus da hepatite B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	Paciente Renais Crônicos em Tratamento de Hemodiálise	18
2.2	Aspectos Gerais da infecção pela Hepatite B, vacinação e sua administração em renais crônicos	24
2.3	Imunogenicidade contra o Vírus da Hepatite B	27
3	MATERIAL E MÉTODO	30
3.1	Natureza do Estudo	30
3.2	População do Estudo	31
3.2.1	Amostra	32
3.2.2	Amostragem	33
3.2.3	Critérios de inclusão	34
3.2.4	Critérios de exclusão	34
3.3	Locais do Estudo	35
3.4	Definição das Variáveis do Estudo	35
3.5	Coleta de Dados	37
3.6	Processamento dos Dados	41
3.7	Análise dos Dados	42
3.8	Vieses	43
3.9	Considerações Éticas	43
4	RESULTADOS	45
5	DISCUSSÃO	58
6	CONCLUSÃO	63
7	LIMITAÇÕES	64
8	PERSPECTIVAS	64

9	CONTRIBUIÇÕES DA PESQUISA PARA A ENFERMAGEM	64
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A –Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
	APÊNDICE B – Declaração de cumprimento das normas das resoluções Nº 466/12 e Nº 510/16, de publicização dos resultados e sobre o uso e destinação do material/dados coletados	80
	APÊNDICE D – Formulário de Coleta de Dados	82
	APÊNDICE E - Termo de Responsabilidade do Orientador	86
	ANEXO 1 - Termo de Infraestrutura da Clínica de Doenças Renais-CDR	87
	ANEXO 2 - Termo de Infraestrutura da Clínica Renal Center	88
	ANEXO 3 - Termo de Infraestrutura Clínica de Hemodiálise do Hospital Veredas	89
	ANEXO 4 - Termo de Infraestrutura da Clínica de Hemodiálise do Hospital Vida	90
	ANEXO 5 - Termo de Infraestrutura do Laboratório de Análises Clínicas de Maceió-LACLIM	91
	ANEXO 6 - Termo de Infraestrutura Assessora Técnica de doenças Imunopreveníveis e Vacinação (ATI)	92
	ANEXO 7 - Parecer Consubstanciado do CEP	93
	ANEXO 8 - Protocolo no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - REBEC	94

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial, com um aumento do número de casos de forma global e no Brasil cresce de forma acelerada. De acordo com as diretrizes de prática clínica *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2021 a doença renal crônica é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por mais de três meses, com implicações para a saúde. Resulta em uma perda da capacidade excretória, regulatória e endócrina renal, que compromete diretamente outros órgãos do organismo. Em sua fase mais avançada, chamada doença renal em estágio terminal, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente, sendo incompatível com a vida, é bastante sintomático, com filtração glomerular inferior a 15ml/min/1,73m^2 considerando um dano irreversível em toda função renal. (ROMÃO, 2004; PEREIRA, 2016; COSTA, 2017; KHALESIZ, et al, 2023).

Quando os rins não conseguem funcionar adequadamente, cumprindo sua função de maneira eficaz, eliminando uréia e substâncias tóxicas pela urina, é necessária uma intervenção, denominada Terapia Renal Substitutiva (TRS), ou seja, é um tratamento que substituirá as funções dos rins (SILVA, et al, 2017). Dentre as possibilidades em sua fase mais avançada da doença, têm-se as principais terapias renais substitutivas: Hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e o transplante renal. E conforme censo Brasileiro de 2020, a hemodiálise é o método mais adotado no Brasil (92,6%), e o número total estimado de pacientes em tratamento em julho de 2020 foi de 144.779, tendo um aumento de 3,6% em relação a julho de 2019 (uma variação de $\pm 5\% = 137.527$ a 152.038).

Indivíduos com DRC possuem risco aumentado de contrair doenças, e tem sua resposta imunológica prejudicada. A infecção pelo vírus da hepatite B é de grande preocupação, pois esse público é especialmente suscetível, por estar em contato com diversas fontes de contágio, tais como: transfusão de hemoderivados, transmissão por equipamentos de diálise e contaminação cruzada através de superfícies ambientais. Com a evolução do quadro da deficiência renal, a pessoa pode ficar cada vez mais suscetível a infecções e suas complicações (LOPES, 2014; FABRIZI et al. 2017).

A vacinação contra a hepatite B é a ferramenta da saúde pública mais eficaz para prevenir a morbidade e mortalidade, controlando a infecção pelo Vírus da hepatite B (VHB), representando um componente vital da resposta global de eliminação dessa hepatite viral. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que 296 milhões de pessoas

viviam com infecção crônica por hepatite B em 2019, com 1,5 milhão de novas infecções a cada ano, resultando em cerca de 820.000 mortes, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (câncer hepático primário). No Brasil, entre os anos de 1999 a 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 632.814 casos confirmados de hepatites virais na população geral. (OGHOLIKHAN, SCHWARZWHO, 2016; 2019; BRASIL, 2019; ZHAO, ZHOU, ZHOU, 2020).

De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise 2020, o percentual de pacientes quanto à positividade das sorologias para os vírus da hepatite B permaneceu estável em relação aos anos anteriores. Porém, as pessoas com doença renal crônica apresentam uma redução maior na duração da imunidade pós-vacinal, em comparação às pessoas saudáveis, com uma diminuição quantitativa dos anticorpos de proteção ao longo do tempo. Portanto, o controle na população em diálise tem sido uma meta importante no manejo da doença renal em estágio terminal (COSTA, 2017; FABRIZI et al. 2017; NEVES et al, 2020).

A capacidade que uma vacina tem de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos da vacina contra o vírus da hepatite B é menor em pacientes urêmicos do que em indivíduos saudáveis, e vários fatores têm sido descritos em associação com a resposta à vacinação contra o VHB em pessoas com DRC, tais como: fatores individuais do paciente, distúrbios da imunidade adquirida, idade, diabetes mellitus, desnutrição, estágio da doença renal crônica, deficiência de vitamina D, entre outros. O sistema imunológico disfuncional dos pacientes com doença renal crônica avançada é, em parte, a causa de altas taxas de infecção e baixas taxas de soroconversão as vacinas (FABRIZI et al, 2012; ELEFTHERIADIS et al, 2014; KOSMADAKIS et al, 2018).

De acordo com Fabrizi et al (2021), a frequência da doença hepatite B é atualmente baixa, mas não desprezível, variando de 0% a 10% em pacientes em diálise regular. Sendo assim, identificar os fatores que afetam a eficácia da vacinação contra o VHB em pacientes em hemodiálise é de grande importância para aumentar a taxa de resposta e restringir a prevalência de portadores do VHB em unidades que realizam esse tratamento.

A partir dessas considerações, o objeto de estudo da presente pesquisa foi o comparar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferido pela vacinação antes e/ou após a hemodiálise.

A motivação para a pesquisa foi a vivência da pesquisadora que atua no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), serviço responsável pela vacinação de pessoas portadores de determinadas doenças crônicas, imunodeprimidos, dentre outras. A

patologia de maior interesse para o estudo foi a doença renal crônica em tratamento hemodialítico, uma vez que buscou responder à seguinte questão: Há aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferido pela vacinação antes ou após a hemodiálise? Considerando que não há consenso nos manuais que norteiam a prática da vacinação sobre a interferência do procedimento hemodialítico na soroconversão.

Este estudo tem como hipóteses de pesquisa:

H0 - Não há diferença da titulação de anticorpos contra Hepatite B relacionada ao momento da administração de imunobiológico e a sessão de hemodiálise.

H1 - A vacinação contra hepatite B é eficaz e confere aumento da titulação de Anti-Hbs antes da hemodiálise.

H2 - A vacinação contra hepatite B é eficaz e confere aumento da titulação de Anti-Hbs após a hemodiálise.

O objetivo geral deste estudo foi comparar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferida pela vacinação antes ou após a hemodiálise.

Conhecer como os níveis de anti-HBs se comportam com a vacinação contra Hepatite B antes ou após hemodiálise torna-se importante para os serviços de hemodiálise e para os serviços de vacinação para proposição de medidas que possam colaborar no indicativo de uma soroconversão mais efetiva da imunização para os pacientes portadores de doença renal crônica, onde estão sujeitos a risco de infecções pelo vírus da Hepatite B. Este estudo também terá sua relevância para criar uma evidência científica quanto a interferência da hemodiálise em relação às outras vacinas, administradas ao paciente renal crônico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Paciente Renais Crônicos em Tratamento de Hemodiálise

Os rins são órgãos de grande importância para a sobrevivência do ser humano, onde recebem a cada minuto cerca de 20% do débito cardíaco e suas funções são: filtração do sangue, eliminar substâncias tóxicas do organismo através da urina, excretam resíduos medicamentosos, regulam eletrólitos e controle das concentrações da água e da maioria dos constituintes dos líquidos do organismo, tais como sódio, potássio, cloro, bicarbonato e fosfatos, também exercem funções típicas de uma glândula endócrina, produzindo eritropoetina, que ajuda na maturação dos glóbulos vermelhos do sangue e da medula óssea e a regulação das concentrações de cálcio e de fósforo no sangue, bem como na produção da forma ativa da Vitamina D, fundamentais para formação óssea (RIELA, 2018; SESSO RC, et al., 2017).

A diminuição da função renal se correlaciona ao aumento da mortalidade, morbidade, limitações na vida diária, incapacidades físicas e perda da qualidade de vida. E os principais grupos de risco para o desenvolvimento da DRC são pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), idosos, pessoas com história familiar de nefropatia, uso de agentes nefrotóxicos, entre outros. Em vários países e no Brasil, a DRC está intimamente associada a condições socioeconômicas e demográficas, comportamento de risco e comorbidades crônicas (CHEN et al, 2017; AGUIAR et al, 2020; SILVA, 2021.)

O diagnóstico precoce da DRC pode ser alcançado por meio de exames laboratoriais, como a dosagem de creatinina sanguínea e a taxa de filtração glomerular. As principais manifestações clínicas são: hipertensão arterial, edema, hiperpotassemia, prurido, hálito com discreto odor de urina, náuseas e vômitos, soluços; fraqueza e fadiga, câibras musculares, presença de sangue na urina anemia dentre outros (MORSCH e VERONESE, 2011; PENA et al, 2012).

De acordo com as Diretrizes sobre doença renal KDIGO, a DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por três meses ou mais, com implicações para a saúde sendo classificada com base na causa, categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) (G1–G5), principal medida da função renal definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. e categoria Albuminúria (A1-A3), principal marcador do dano renal. Entretanto, deve ter um destaque no estabelecimento da

causa da DRC, e limiares diagnósticos para TFG de menos de 60 mL/min por 1,73 m² e uma relação albumina-creatinina (ACR) de 30 mg/g para decidir qual será o tratamento específico (BASTOS, BASTOS e TEIXEIRA, 2007; KIRSZTAJN, 2014; STEVENS, LEVIN, 2013; KDIGO,2021).

Os critérios para DRC são apresentados na Figura 1, onde mapeamento das categorias de TFG para a classificação em cinco estágios e três categorias de albuminúria. Foram propostas tanto para simplificação quanto para avaliação inicial e prognóstico, e essa grade de TFG e albuminúria reflete o risco de progressão pela intensidade da coloração. Verde, baixo risco de progressão da doença; amarelo, risco moderadamente aumentado de progressão da doença; laranja, alto risco de progressão da doença; vermelho, risco muito alto de progressão da doença. (STEVENS, LEVIN, 2013; MURTON et al, 2021).

Figura 1- Classificação e prognóstico da Doença Renal Crônica.

DRC Classificação e Estadiamento				Estágio de dano do rim		
Verde: Risco baixo (RB) Amarelo: Risco moderado (RM) Laranja: Risco alto (RA) Vermelho: Risco muito alto (RMA)				Razão albumina/creatinina urinária		
				Descrição e variação		
				A1	A2	A3
				Aumento normal a leve < 30 mg/g	Aumento moderado 30-300 mg/g	Aumento grave > 300 mg/g
Estadiamento da função renal TFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e variação	G1	Normal ou alto	≥ 90	RB	RM	RA
	G2	Diminuição leve	60-89	RB	RM	RA
	G3a	Diminuição leve a moderada	45-59	RM	RA	RMA
	G3b	Diminuição moderada a grave	30-44	RA	RMA	RMA
	G4	Diminuição grave	15-29	RMA	RMA	RMA
	G5	Insuficiência renal	<15	RMA	RMA	RMA

Fonte: <https://www.bjid.org.br/en-pdf-X217751171655969X>

Para obtenção da taxa de filtração glomerular, recomenda-se a utilização da equação Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI), sendo o melhor índice geral da função renal. Esse indicador varia de acordo com a idade, sexo e dosagem de creatinina plasmática e diminui com a idade, sendo a mais precisa (KIRSZTAJN,2014; SBN,2023).

Para o tratamento da DRC, deve ser considerado a(s) doença(s) de base, o estágio de desenvolvimento da enfermidade, a velocidade das alterações da TFG, complicações e comorbidades já existentes, especialmente as cardiovasculares (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Um estudo, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) avaliou a função renal na população brasileira, por meio da creatinina sérica e TFG. Os resultados apontaram prevalências populacionais mais elevadas quando comparadas com inquéritos que utilizam perguntas autorreferidas de diagnóstico médico prévio e de acordo com a TFG < 60 mostrando-se mais elevada em idosos, em mulheres e em populações com menor escolaridade (MALTA et al, 2017). No Censo Brasileiro de Diálise realizado em 2020 e patrocinado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia na distribuição por sexo, 58% de homens e 42% de mulheres, com faixa etária prevalente entre 45 -65 anos (NERBASS et al, 2020).

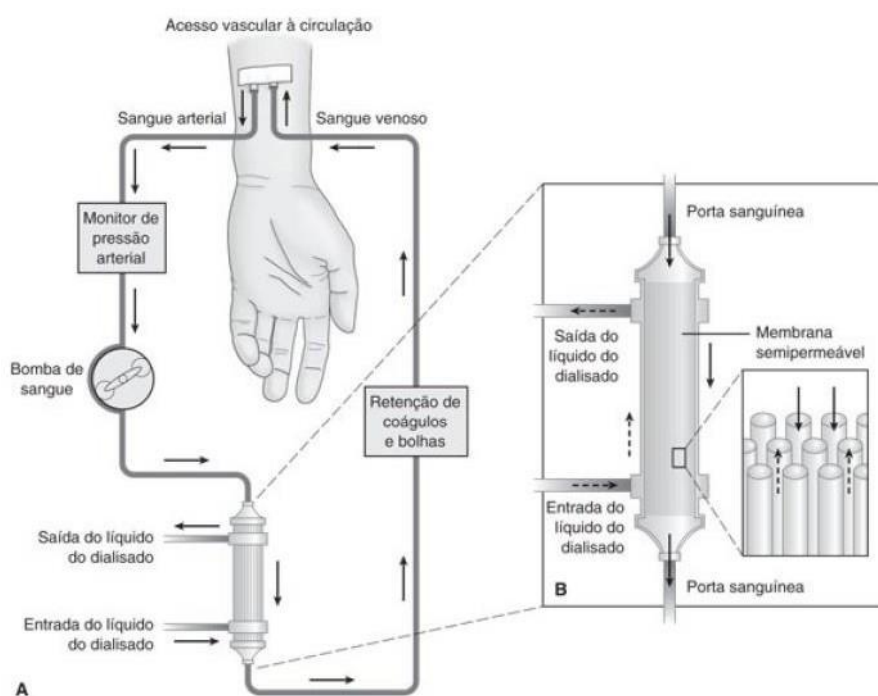
Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, estratégias podem ser utilizadas para retardar a piora da função renal, através de medidas clínicas, como remédios, modificações na dieta e estilo de vida, chamado de tratamento conservador. A diálise é iniciada quando a pessoa é incapaz de manter sua condição de saúde razoável, quando os rins não cumprem sua função de eliminar substâncias tóxicas pela urina. Nesse momento é necessário realizar TRS, ou seja, é um tratamento que substitui as funções dos rins. Assim, existem três opções de tratamento: diálise peritoneal, hemodiálise e o transplante renal (BRUNNER & SUDDARTH, 2015; SILVA, et al, 2017).

A hemodiálise (HD) é o tratamento terapêutico mais utilizado, que consiste na remoção de substâncias nocivas e excesso de líquido por uma máquina de diálise, em um procedimento com duração de 2 a 4 horas, exigindo que o paciente se desloque para o local de tratamento numa frequência de 2 a 4 vezes por semana (GALVÃO, SILVA E SANTOS, 2019; RIBEIRO, JORGE E QUEIROZ, 2020).

A HD consiste na filtração do sangue por meio de um processo extracorpóreo de depuração mediado por uma membrana semipermeável de um dialisador, que compensa as funções renais com o uso de uma máquina e é necessário um acesso venoso com elevado fluxo sanguíneo, seja através fístula arteriovenosa (FAV) ou cateter específico. Esse procedimento tem a função de remover os produtos de excreção por difusão, isto é, são retirados da área de maior concentração no sangue para uma de menor concentração, e os líquidos por ultrafiltração (água se movimenta sob alta pressão para uma área de menor pressão), retornando em seguida para o organismo, possibilitando o restabelecimento do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico (CAVALCANTE et al, 2017; COSTA et al, 2020).

Para realizar a hemodiálise é necessária uma máquina, formada por uma bomba, a qual realiza a circulação sanguínea extracorpórea e por um sistema paralelo, um é o circuito de sangue e outro circuito de solução de diálise, responsável pelo fluxo da solução de troca onde as membranas semipermeáveis (formada por misturas de polímeros sintéticos) do dialisador (rins artificiais, onde ocorrem as trocas de substâncias entre sangue e a solução de diálise) estão mergulhadas. O sangue e a solução de diálise, também chamado de dialisato, fluem em contracorrente. Através da membrana ocorrem as trocas entre o sangue e o banho de diálise, propiciadas pelas diferenças de concentração e de pressão entre os dois compartimentos. (figura 2) (DAUGIRDAS et al, 2016; RIELLA, 2018).

Figura 2 - Desenho esquemático da hemodiálise, com o dialisador e os fluxos de sangue e solução de diálise



Fonte: BRUNNER & SUDDARTH, 2015

A solução de diálise é constituída de água altamente purificada acrescida de sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto, bicarbonato e glicose. Quando o sangue urêmico é apresentado à solução de diálise, o fluxo desses solutos residuais do sangue para o dialisato é

inicialmente muito maior que o refluxo do dialisato para o sangue. O fluxo habitual da solução de diálise é de 500 mL/min. (DAUGIRDAS et al, 2016; RIELLA, 2018).

A diferença de concentração entre as soluções de dialisato e sangue, o número de partículas oriundas do lado de concentração mais alta que penetra a membrana é maior. O desfecho é um saldo positivo de deslocamento de solutos a partir do lado de maior concentração no sentido do de menor concentração até o estabelecimento do equilíbrio das concentrações (RIELLA, 2018).

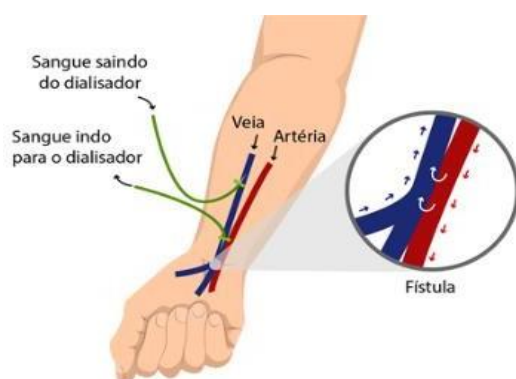
A HD eficaz é um dos fatores importantes que desempenham um papel na diminuição da morbidade e mortalidade dos pacientes. O Kt/V é o marcador comumente usado para medir a adequação da diálise. Na fórmula do Kt/V, o (K) é a depuração de uréia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento (t) e dividido pelo volume de distribuição de uréia do paciente (V), podendo ser modificado pela eficiência do dialisador, duração da diálise, frequência da diálise, taxa de fluxo do dialisato e taxa de fluxo sanguíneo do dialisador. A taxa de fluxo sanguíneo durante a HD é um dos determinantes importantes que mais influencia no desempenho das modalidades de diálise. No entanto, o ideal não é claro (BREITSAMETER, FIGUEIREDO e KOCHHANN, 2012; CHANG KY et al, 2016; MADUELL et al, 2020).

Para realização da terapia hemodialítica é necessário um acesso vascular que proporcione um fluxo sanguíneo adequado, e para isso existem três opções: cateteres de curta permanência, de longa permanência e fístula arteriovenosa (AMARAL et al, 2018). Segundo o Censo Brasileiro de Diálise 2020, a FAV representa o acesso mais utilizado 73%, seguido de 17,7% de cateter de longa permanência e 7,6% de cateter de curta permanência.

A FAV, é um acesso vascular definitivo, sendo realizada em ambiente cirúrgico, sob anestesia local, conecta uma artéria e uma veia, permitindo aumento do fluxo sanguíneo, é realizada a anastomose látero terminal da artéria radial com a veia cefálica, da braquial com a cefálica ou da braquial com a basílica, preferencialmente no membro não dominante (figura 3). Já o uso de cateteres de duplo lúmen (um ramo arterial e outro venoso), podem ser implantados na jugular interna direita sendo o local preferencial para o implante, bem como outras veias como a jugular externa direita, jugular externa e interna esquerda, subclávias, femorais e subclávias, devendo ser restrito aos casos com indicação de diálise em caráter de urgência, não havendo tempo suficiente para confecção e maturação do acesso definitivo. É recomendado o uso do cateter de curta permanência por, no máximo, uma semana; já o cateter

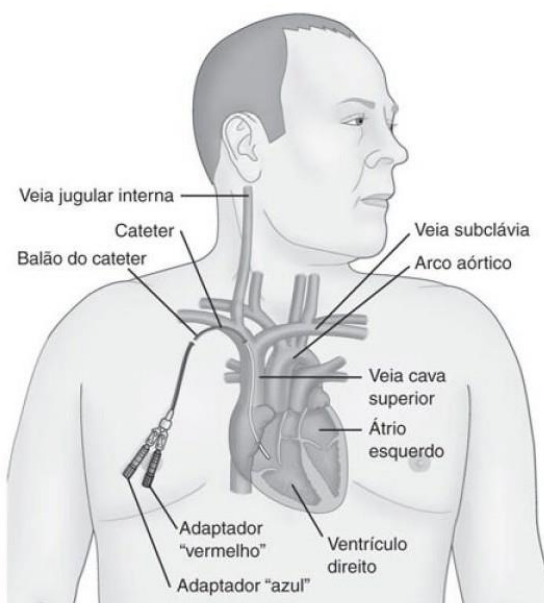
de longa permanência são indicados em pacientes de hemodiálise por um período superior a uma semana e que ainda não possuem fístula arteriovenosa (AMARAL et al, 2018; RIELLA, 2018; LOK et al, 2019).

Figura 3- Fístula Arteriovenosa



Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO. UNA-SUS/UFMA. **A Família no Processo de Cuidar do Paciente com DRC.** São Luís, 2016.

Figura 4- Cateter para hemodiálise com duplo-lumen



Fonte: BRUNNER & SUDDARTH, 2015.

2.2 Aspectos Gerais da infecção pela Hepatite B, vacinação e sua administração em renais crônicos

A hepatite B é uma infecção do fígado causada pelo vírus da hepatite B, possui modo de transmissão pela via sexual, parenteral, percutânea e vertical, possui período de incubação de 30 a 180 dias (média de 60 a 90 dias), sua transmissibilidade é de duas a três semanas antes dos primeiros sintomas, mantendo-se enquanto o antígeno HBsAg estiver detectável. O portador crônico pode transmitir o VHB durante vários anos, os sintomas podem incluir fadiga, falta de apetite, dor de estômago, náusea e icterícia (CDC,2023; BRASIL,2022).

“A transmissão pode ocorrer pelo compartilhamento de objetos contaminados, como lâminas de barbear e de depilar, escovas de dente, alicates e acessórios de manicure e pedicure, materiais para colocação de piercing e para confecção de tatuagens, materiais para escarificação da pele para rituais, instrumentos para uso de substâncias injetáveis, inaláveis (cocaína) e pipadas (crack). Além disso, a transmissão também pode se dar em acidentes com exposição a material biológico, procedimentos cirúrgicos e odontológicos, **hemodiálise**, transfusão e endoscopia, entre outros, quando as normas de biossegurança não são aplicadas” (BRASIL, 2019).

Em pacientes em HD, o risco de infecção por VHB tem uma importância na pessoa portadora da DRC, pois sua frequência é maior do que na população em geral, uma vez que a hemodiálise por si só favorece a disseminação de infecções transmitidas pelo sangue. O vírus tem grande capacidade de contágio e resistência, pois permanece viável fora do organismo humano, por até 7 dias no ambiente (ELEFTHERIADIS et al,2014; FABRIZI et al, 2021).

Segundo dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC), o risco de transmissão do VHB após exposição percutânea por sangue é de cerca de 30% e aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infectados tornam-se portadores crônicos. Cerca de 20% a 25% dos casos crônicos de hepatite B que apresentam replicação do vírus evoluem para doença hepática avançada. Os pacientes em hemodiálise, após infecção inicial pelo HBV, cronificam em mais de 60% dos casos. (BRASIL, 2017; RIELLA, 2018).

A vacinação é a intervenção médica com melhor custo-benefício e estima-se que salve pelo menos 2,5 milhões de vidas a cada ano, sendo o método mais eficaz de prevenção de doenças infecciosas, têm como finalidade proporcionar proteção específica e prolongada contra doenças transmissíveis, estimulando o sistema linfóide (linfócitos de memória) e

sensibilizando-o antes que o indivíduo se exponha ao patógeno responsável pela infecção natural (PLOTKIN, PLOTKIN, 2008;WHO,2009; CDC, 2012-a; EGLI et al., 2014).

A primeira vacina contra Hepatite B foi licenciada nos Estados Unidos da América (EUA) em novembro de 1981 e sua preparação era derivada do plasma de portadores de HBV. A vacinação contra a hepatite B para grupos de risco deu-se no Brasil, por meio da Portaria Ministerial MS/GM n. 597/2004. Apesar da vacina plasmática contra hepatite B seja segura e eficaz, o custo relativamente alto da vacina limitou seu uso na população em geral. Esta vacina não tem sido utilizada, no mundo, devido às preocupações teóricas de segurança associadas ao plasma de portadores de HBV, sendo substituída por vacinas recombinante onde o antígeno HBsAg é sintetizado na levedura *Saccharomyces cerevisiae*, através da clonagem do gene S do VHB. (DOMINGUES e TEIXEIRA, 2013; ZHAO, ZHOU, ZHOU, 2020).

A hepatite B pode ser prevenida por vacinas seguras, disponíveis e eficazes que oferecem 98% a 100% de proteção contra a hepatite B para pessoas imunocompetentes. Estas estão disponíveis pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) nos calendários de vacinação que atualmente abrangem todos os ciclos da vida (crianças, adolescentes, adultos e idosos). É recomendada, de forma universal, a partir do nascimento. Indica-se que os recém-nascidos recebam a primeira dose de vacina hepatite B no momento do nascimento, preferentemente nas primeiras 12 a 24 horas, ainda na maternidade, seguida por três doses adicionais da vacina pentavalente, aos 2, 4 e 6 meses de idade. Para indivíduos com 7 anos ou mais, recomenda-se a administração de três doses da vacina de hepatite B com intervalo de 30 dias, entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses entre a primeira e a terceira dose incluindo, ainda, as vacinas disponíveis para grupos com condições clínicas especiais nos CRIE, dentre eles os portadores de insuficiência renal crônica (IRC) que realizam hemodiálise (BRASIL, 2014; BRASIL, 2020; BRASIL,2022; WHO,2019).

O esquema vacinal recomendado para pacientes com DRC, incluindo aqueles em diálise de manutenção, é baseado na vacina recombinante, sendo quatro doses com o dobro da dose para a idade (40mg cada), seguindo o esquema de 0, 1, 2 e 6 meses, por via intramuscular. Essas doses maiores do que o padrão da vacina HB oferecem maior imunogenicidade em pacientes com doença renal crônica. Em consonância com a literatura, o calendário de vacinação proposto pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) (2022-

2023) aos pacientes especiais e o manual do CRIE, segue o mesmo calendário vacinal (FABRIZI, DONATO e MESSA, 2017; FABRIZI et al, 2021; SBIm 2022; BRASIL,2019).

As vacinas contra hepatite B são produtos que contém o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) purificado, sua apresentação pode ser em frascos uni ou multidoses, isolada ou combinada com outros imunobiológicos. São classificadas no grupo de vacinas de subunidades, pois utilizam apenas partículas dos antígenos, contêm substâncias chamadas adjuvantes, que aumentam a magnitude e modulam a qualidade da resposta imune, no caso da vacina contra hepatite B, todas apresentam hidróxido de alumínio para potencializar sua resposta. Podem conter ou não timerosal como conservantes. No Brasil, no sistema público de saúde, dispõe-se da vacina monovalente contra a hepatite B e da vacina combinada pentavalente - vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (DTP), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e hepatite B (PULENDRAN, AHMED, 2012; BRASIL, 2019).

As vacinas contra hepatite B devem ser administradas por via intramuscular, na região deltóide ou no vasto lateral da coxa, em crianças pequenas. Não devem ser aplicadas na região glútea ou por via subcutânea, pois a adoção desse procedimento se associa com menor imunogenicidade, que é a capacidade de uma vacina de induzir uma resposta imune mensurável. Excepcionalmente, em pessoas com doenças hemorrágicas, a via subcutânea pode ser utilizada, apesar da menor imunogenicidade. Histórico conhecido de anafilaxia ou eventos adversos graves após a primeira administração da vacina contra hepatite B ou algum componente da vacina é uma contraindicação para vacinação. Também deve ser cauteloso vacinar indivíduos com histórico de alergia a leveduras. Além disso, a vacinação contra hepatite B deve ser adiada em um indivíduo com doença aguda ou febril até a resolução do quadro. Relatos de eventos adversos graves após a vacinação contra hepatite B são extremamente raros. A composição da vacina, pela presença do antígeno ou do adjuvante, já possui potencial inerente para gerar uma reação inflamatória local, no tecido linfático e outras alterações clínicas, as quais são esperadas e fazem parte da resposta imune (PRADEU e CAROSELLA, 2006; BALDRICK, 2016; BRASIL,2019; ZHAO, ZHOU, ZHOU, 2020).

“Pacientes não portadores de hepatite B e com resultado de imunidade negativo para este vírus devem ser obrigatoriamente, encaminhados ao local indicado pela secretaria de saúde local, para imunização em conformidade com o Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, no prazo máximo de 30 (trinta) dias, decorridos do início do tratamento hemodialítico”, conforme preconiza a RESOLUÇÃO - RDC Nº 154, DE 15 DE JUNHO DE 2004.

Após a realização da vacinação contra Hepatite B, é necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a última dose do esquema. Considera-se imunizado se Anti-HBs = ou >10 UI/mL (Soroconversão), ainda que títulos comprovadamente protetores exijam valores ≥ 100 UI/ℓ (Soroproteção) para as pessoas na condição de renal crônico. Em casos de sorologia negativa, ou seja <10 UI/mL, há a necessidade de repetir o esquema vacinal. Posteriormente, será necessário retestar anualmente e fazer reforço para os que apresentarem títulos menores que 10UI/mL na retestagem (BRASIL,2020; RIELLA, 2018).

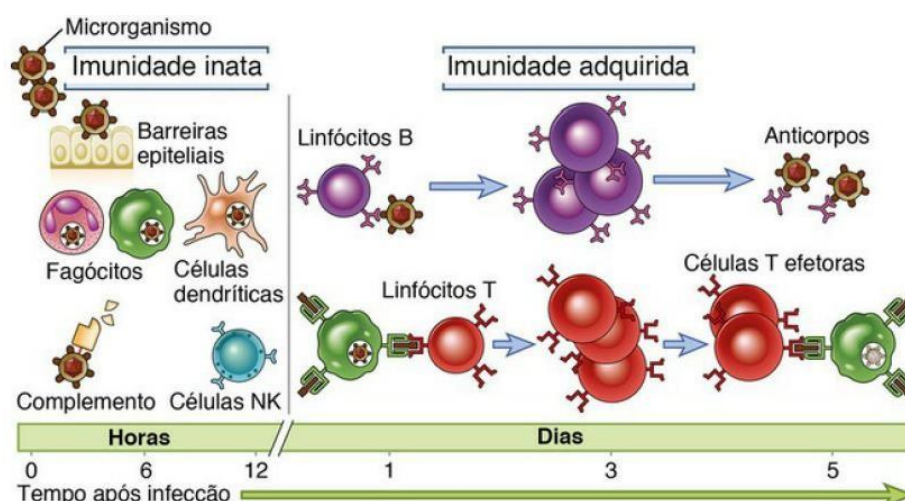
Portanto, a disseminação da infecção pelo VHB diminuiu significativamente nas últimas décadas, havendo um controle da disseminação do VHB nas unidades de diálise do mundo, sendo um marco no tratamento da doença renal terminal. O uso da vacinação contra hepatite B, bem como, a implementação da triagem de rotina de produtos derivados do sangue, práticas de controle de infecção, incluindo precauções universais, separação de salas e máquinas para pacientes positivos para HBsAg, teste sorológico mensal para HBsAg de todos os pacientes suscetíveis, bem como, fatores adicionais ocasionaram menor necessidade de transfusão de sangue devido ao aumento do uso de eritropoietina, utilizado para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal em diálise. Sendo assim, a imunização e a monitorização dos níveis de anticorpos contra o antígeno da superfície da hepatite B (anti HBs) são formas de evitar a contaminação pelo VHB a população que realiza hemodiálise (COSTA et al,2017; FABRIZI et al, 2021).

2.3 Imunogenicidade contra o Vírus da Hepatite B

O ser humano possui dispositivos de defesa e é constituído pela imunidade inata, responsável pela proteção inicial contra as infecções, exercida pelos macrófagos e neutrófilos, complemento, fagócitos, e células natural killer, entre outros. Esse tipo de resposta, não sofre alterações em exposições repetidas a um agente infeccioso. (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015; MALE et al, 2014; BRASIL,2019). O sistema de defesa também possui as respostas imunes adquiridas ou adaptativas, mediadas por um grupo especializado de leucócitos, os linfócitos, os quais incluem os linfócitos T e B com receptores de antígenos altamente específicos para memória antigênica. Sendo assim, a maneira como os antígenos são apresentados ao sistema imune também orienta a resposta imune, chamados de imunidade humoral e imunidade celular (AMATO, 2011; BRASIL, 2019).

A imunidade humoral, mediada por anticorpos produzidos pelo linfócito B, sendo esses anticorpos secretados por plasmócitos após detectarem a presença de antígenos, tendo como função a defesa contra bactérias, fungos, toxinas bacterianas extracelulares, eliminando esses patógenos da corrente sanguínea, evitando, assim, a disseminação da infecção aos tecidos. E a imunidade celular, mediada pelos linfócitos T, é responsável por reconhecer e destruir patógenos intracelulares (p. ex., vírus, algumas bactérias e alguns parasitas), atuam em células já infectadas (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2015; BRASIL, 2019).

Figura 5 - Mecanismos das imunidades inata e adquirida.



Fonte: ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2015.

A apresentação de antígeno desempenha uma função primordial no início e manutenção de uma resposta imune apropriada, realizada através das células apresentadoras de antígeno (APC's). Essas células captam o antígeno e os revelam para serem reconhecidos aos linfócitos. Entre elas estão as células dendríticas, responsáveis pela iniciação da resposta das células T, possuem um relevante papel na ativação de células B; os macrófagos, fase efetora da imunidade celular e as células dendríticas foliculares, responsável pela exposição dos antígenos aos linfócitos B na resposta humoral (MALE et al, 2014; AMATO, 2011).

Há uma estreita comunicação entre a imunidade inata e a adquirida e a proteção induzida por vacinas é permeada por uma complexa relação entre imunidade celular e humoral agindo em conjunto. As citocinas são proteínas fundamentais na imunidade de indivíduos, funcionando como uma ligação de comunicação entre células que formam a

imunidade inata e a imunidade adaptativa. Esta última, somando com a capacidade dos linfócitos de desenvolver memória para os antígenos de patógenos constituem a base da vacinação (PULENDRA e AHMED, 2011; BRASIL, 2019; FACCINI et al, 2020).

Diante da complexidade do sistema imunológico, ainda existe uma elevada variação entre os indivíduos na resposta imune à vacinação, e que depende de uma série de fatores tais como: idade, sexo, genética, comorbidades, índice de massa corpórea (IMC), estado imunológico do receptor, idade gestacional, fatores vacinais: tipo de antígeno, conservação dos imunobiológicos, tipo de vacina, produto, adjuvante e dose, e fatores relacionados a administração das vacinas (local, via, horário da vacinação e coadministração de vacinas e/ou outras drogas) (PULENDRA B e AHMED R. 2011; ZIMMERMANN e CURTIS, 2019; BRASIL, 2019).

A pessoa com Insuficiência Renal Crônica em tratamento hemodialítico traz várias deficiências imunológicas, e diante do avanço da doença, observa-se uma queda da produção de anticorpos, das imunoglobulinas e da secreção de interleucina-2 pelos linfócitos T, células apresentadoras de antígenos (APCs) para a ativação específica do antígeno das células T, levando à incompetência imunológica, conduzindo os pacientes ao risco aumentado de contrair doenças, particularmente em relação às infecções virais. O principal indicador dessa alteração é o comprometimento imunológico conferido pela uremia. Outras causas são pelo procedimento de HD, pelas complicações da insuficiência renal crônica e pelas intervenções terapêuticas para seu tratamento. (GIRNDT, KÖHLER, 2002; COSTA, et al, 2017; ELEFTHERIADIS et al, 2007; FABRIZI et al, 2021).

A resposta imunológica no paciente renal crônico é deficiente, ao passo que, na população geral, a resposta à vacina é maior do que 90%; na população em programa dialítico, observa-se apenas 50 a 60% de resposta, com diminuição mais rápida dos anticorpos, especialmente quando sofrem de diabetes mellitus (RIELLA, 2018; ZIMMERMANN e CURTIS, 2019; HETTENBAUGH et al, 2021).

Estudos sugerem que pode haver um benefício na imunização antes do início da diálise ou transplante porque os pacientes com DRC em estágio inicial geralmente apresentam taxas mais altas de soroconversão (KRUEGER, ISON e GHOSSEIN, 2019).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Natureza do Estudo

O estudo consiste em uma pesquisa piloto experimental desenvolvida com seres humanos para comparar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferida pela vacinação antes ou após a hemodiálise. Trata-se de pesquisa quantitativa com abordagem experimental, intervencional, longitudinal, prospectivo, do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) de eficácia, paralelo, com dois braços, no qual as hipóteses foram testadas comparando-se dois grupos (braços) de indivíduos simultaneamente: um que recebe a intervenção de interesse (grupo experimental) e outro que recebe a terapia padrão à intervenção (grupo controle).

A pesquisa experimental, também chamada de estudos de intervenção, consiste basicamente em determinar um objeto de estudo, selecionar as variáveis capazes de influenciá-lo e definir as formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto, onde o pesquisador, de forma programada e controlada, manipula os itens de exclusão, inclusão ou modificação, a razão da intervenção a fim de descobrir os efeitos da alteração realizada. Trata-se, portanto, de uma pesquisa em que o pesquisador é um agente ativo, e não um observador passivo. Pode ser longitudinal, acompanhando o sujeito por um período de tempo, ou transversal, ao realizar a intervenção e observar o efeito ou resultado no mesmo momento. (OLIVEIRA *et al*, 2015; DUTRA & REIS, 2016; GIL, 2017).

A prática baseada em evidências (PBE) demonstra uma maior qualidade dos cuidados, melhora os resultados clínicos do paciente e diminui os custos de saúde, colaborando com os serviços para alcançar a eficácia e a segurança na atuação nos processos de saúde e desenvolver guias de prática clínica e atualizar conhecimentos. Sendo assim, os estudos clínicos randomizados (ECR) é uma das ferramentas com elevada aceitação para obtenção de evidências para o cuidado à saúde, considerado padrão ouro e visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde (BARRÍA-PAILAQUILEN, 2014; SAUNDERS E VEHVILAINEN-JULKUNEN, 2017; SOUZA, 2009; SHARMA *et al*, 2020).

Os ensaios clínicos randomizados têm natureza prospectiva e experimental, aspecto significativo dessa modalidade de pesquisa, onde as variáveis dependentes e independentes são coletadas sob condições controladas, onde as intervenções são planejadas antes e a exposição é monitorada pelos pesquisadores. O desfecho do EC pode ser definido como uma medida (observação) dos efeitos de um tratamento, bem como os efeitos desse tratamento

podem ser tanto de benefício (efetividade/eficácia) quanto de riscos (eventos adversos) (SOUZA, 2009; PACHECO et al, 2019; SHARMA, SRIVASTAV e SAMUEL, 2020).

A alocação dos sujeitos da pesquisa nos grupos foi feita de modo aleatório (randomizado), a pesquisadora enviou uma lista com códigos dos participantes a um componente que não faz parte da equipe de pesquisa, para realização da randomização através do programa excel. A randomização ocasiona a disposição dos participantes no grupo experimental/teste ou no grupo controle, por quaisquer métodos de aleatorização. Esse tipo de distribuição fará que cada caso possa ter a mesma chance de ser alocado nos diferentes grupos, evitando vieses. (OLIVEIRA et al, 2015; SHARMA, SRIVASTAV e SAMUEL, 2020).

O estudo foi desenvolvido com base no protocolo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), estratégia utilizada para orientar os investigadores em relatos adequados da descrição metodológica e dos resultados dos ensaios clínicos. Essa orientação compreende uma lista de verificação (checklist) contendo 25 itens que devem ser abordados na descrição do estudo para melhor clareza de ensaios clínicos randomizados e um protótipo para um fluxograma a ser inserido no relatório do estudo, indicando a divisão do tamanho da amostra em vários estágios do estudo (MALTA, et al,2010; ZABOR, KAIZER e HOBBS, 2020).

3.2 População do Estudo

Os sujeitos da pesquisa foram pessoas portadores da doença renal crônica na faixa etária de 18-40 anos das 9 instituições existentes no município de Maceió/Al que realizam hemodiálise.

Para justificar a limitação da faixa etária, uma meta-análise mostrou uma clara associação entre idade avançada e resposta prejudicada à vacina contra o vírus da hepatite B em pacientes com doença renal terminal e pessoas com idade avançada apresentam uma redução da eficácia das vacinas, em decorrência da diminuição na produção de anticorpos. E o manual do CRIE cita que, em pacientes imunocompetentes a eficácia diminui com a idade e é bem menor em maiores de 40 anos. (FABRIZI, et al. 2004; FUENTES et al., 2017; BRASIL, 2019).

Em julho de 2021 foi feito levantamento pela pesquisadora do número de pessoas em tratamento dialítico com a faixa etária estabelecida e havia 230 pessoas.

3.2.1 Amostra

Inicialmente o cálculo amostral foi utilizado a ferramenta online OpenEpi versão 3, uma calculadora de código aberto – SSPropor, de acordo com os respectivos níveis de confiança os resultados encontrados foram:

Intervalo de Confiança	Tamanho da Amostra
95%	145
90%	125
80%	97

Fonte: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>

Para o cálculo utilizou-se a equação abaixo:

$$n = [Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$$

Segue os dados para uso na equação:

- Tamanho da população (para o fator de correção da população finita ou fcp) (**N**): 230.
- Frequência % hipotética do fator do resultado na população (**p**): 50%+/-5
- Limites de confiança como % de 100(absoluto +/-%) (**d**): 5%

Iniciamos a pesquisa com 35 possíveis participantes, porém ao longo do estudo, alguns tiveram que ser excluídos, pois no decorrer da coleta de dados, 10 desses pacientes haviam iniciado o esquema vacinal. Por se tratar de uma vacina disponível em todas as unidades de saúde, por conveniência, alguns participantes realizaram a vacinação em unidade básica de saúde e outros no CRIE. Com isso, não foi possível incluir esses pacientes, para não afetar o rigor metodológico do ensaio clínico. Portanto, participaram do estudo efetivamente 25 indivíduos, sendo distribuídos aleatoriamente 12 participantes no grupo experimental e 13 no grupo controle.

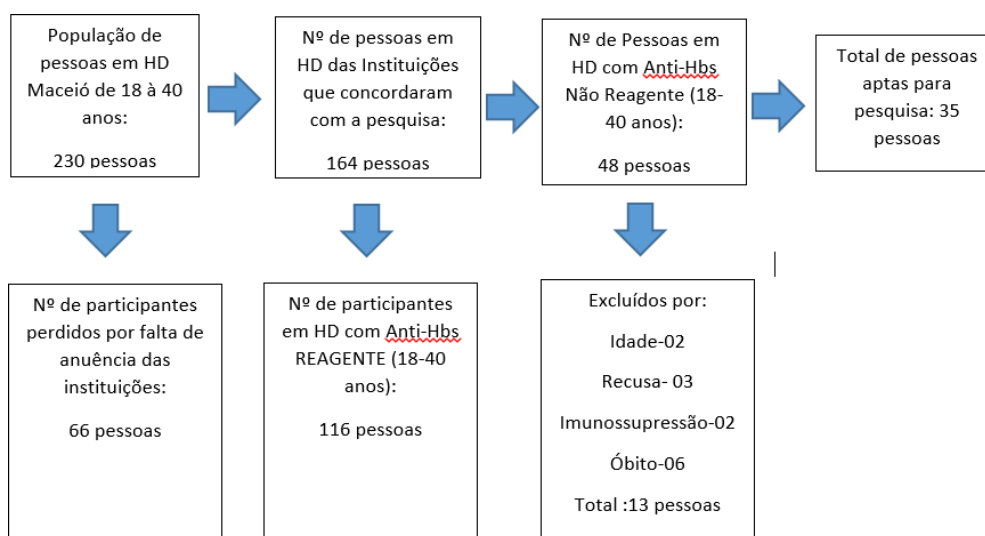
3.2.2 Amostragem

Durante o andamento da pesquisa, uma instituição foi fechada para reforma, e quatro serviços de hemodiálise não assinaram o termo de anuência, reduzindo a população do estudo para 164, com perda de 66 pacientes perdidos por falta de anuência da instituição.

Ao iniciar o levantamento dos dados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, eliminamos mais 116 pacientes por possuírem o Anti-Hbs REAGENTE, totalizando 48 de pacientes com ANTI-Hbs NÃO REAGENTE.

Seguindo a exclusão de pacientes da pesquisa: 02 atingiram idade acima dos 40 anos; 02 por imunossupressão; 03 por recusa em participar da pesquisa e 06 foram a óbito. Após a exclusão conforme os critérios citados acima totalizaram a amostra de 35 de pacientes aptos para pesquisa, conforme fluxograma abaixo (figura 06):

Figura 6 - Formação da amostragem



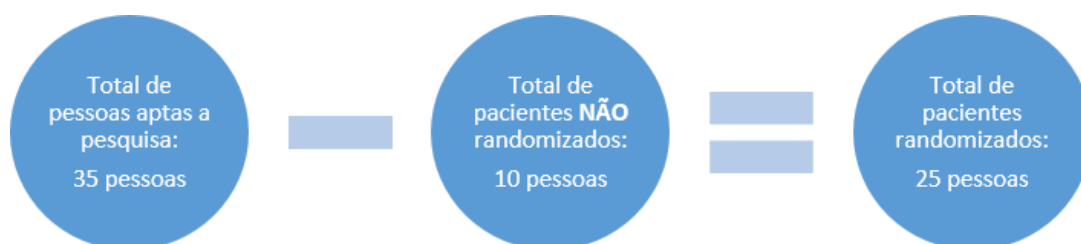
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Ao selecionar esse grupo específico de indivíduos (pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico com anti-Hbs não-reagente) estes apresentavam características representativas dessa população. Sendo assim, garantiu que os participantes tivessem a mesma chance de serem alocados em um dos grupos – experimental ou controle – através da randomização.

Para a seleção dos sujeitos que seriam submetidos à vacinação contra Hepatite B, se imediatamente antes ou imediatamente após o tratamento hemodialítico, foi realizado levantamento prévio com os serviços de hemodiálise a fim de conhecer o perfil dos pacientes que possuíam Anti-Hbs não reagente e, também, histórico do esquema vacinal para referida vacina.

Os pacientes que não tinham registros da vacinação prévia no serviço e/ou verbalizam que não havia tomado a vacinação e /ou havia tomado o esquema completo do esquema vacinal e não soroconverteram, utilizou-se a randomização. Portanto, apenas 25 pacientes entraram no processo de randomização, conforme o fluxograma (figura 7) apresentado abaixo:

Figura 7 - Resultado dos participantes para randomização



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3.2.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes renais crônicos de 18 a 40 anos que realizam hemodiálise, que são previamente não reagentes (anti-HBS < 10).

3.2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos que apresentaram: Lúpus eritematoso sistêmico, neoplasia maligna, hepatite B, AIDS e uso de drogas imunossupressoras; histórico de reação alérgica à vacina Hepatite B ou a algum dos seus componentes; e pacientes com sorologia > 10UI/mL dos últimos 6 meses.

3.3 Locais do Estudo

- **Instituições de saúde que possuíam o serviço de hemodiálise** no município de Maceió, Alagoas. Alcançamos apenas quatro locais que permitiram a realização desse estudo.

INSTITUIÇÃO	QUANTIDADE TOTAL DE PACIENTES	QUANTIDADE DE PACIENTES DE 18 a 40 ANOS
1 *	153	26
2 *	301	64
3 *	330	60
4 *	133	14
5 **	72	13
6 **	64	9
7 **	19	4
8 **	30	5
9 **	163	35
TOTAL	1265	230

Nota: * Instituições que aceitaram participar da pesquisa / ** Instituições que não aceitaram participar da pesquisa

- **Laboratório de Análises Clínicas de Maceió (LACLIM)** - Responsável pela avaliação quantitativa dos níveis de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (anti-Hbs) das amostras coletadas nos participantes.
- **Centro de Armazenamento e Distribuição de Vacinas -CEADI /AL-** Responsável pela liberação das doses de vacina contra Hepatite B e insumos (seringas, caixas térmicas, termômetros, bobinas de gelo reutilizáveis).

3.4 Definição das Variáveis do Estudo

- Variável desfecho: Imunogenicidade através da titulação de anticorpos contra Hepatite B (Anti-Hbs) reagente e não-reagente.

- Variáveis independentes: sexo, raça, doença de base, tipagem sanguínea, fator RH, Índice de Massa Corpórea, (IMC), hemoglobina, tempo de hemodiálise, duração da sessão de hemodiálise, fluxo de sangue durante a hemodiálise.

Essa é a variável de desfecho, observada na determinação da medida da titulação de anticorpos para o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs), apresentando concentrações de Anti-Hbs menores que 10,0 mIU/mL são consideradas não-reativas e as maiores ou iguais a 10,0 mIU/mL são consideradas reativas.

Sexo: feminino (F) ou masculino (M).

Raça: O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) descreve a cor ou raça da população brasileira com base na autodeclaração. Ou seja, as pessoas são perguntadas sobre sua cor de acordo com as seguintes opções: preta, parda, indígena ou amarela.

Escolaridade: Definido pelo dicionário on-line Michaelis, como aprendizado ou período de atividade escolar. Utilizamos a seguinte classificação: Sem escolaridade, Fundamental Incompleto, Fundamental Completo, Médio Incompleto, Médio Completo, Superior Incompleto, Superior Completo e Pós-graduação.

A doença base é a ocorrência de uma patologia pré-existente no indivíduo, deixando-o mais propenso a outras doenças.

Os tipos sanguíneos A, B e AB consistem, respectivamente, da presença exclusiva das aglutininas A, B, e ambos, respectivamente; enquanto o tipo sanguíneo O é resultante da ausência de ambos os antígenos A e B (DANIELS & BROMILOW, 2010).

IMC é relacionado ao peso e altura, pela fórmula: peso (em quilograma) dividido pela altura (em metro) elevada ao quadrado (GOMES et al, 2018). Para essa variável utilizamos a classificação para adultos da seguinte forma: baixo peso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau I ($30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau II ($35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade grau III ($> 40 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2000).

Diagnóstico de anemia ocorreu quando os níveis de hemoglobina foram menores que 13,0g/dL para o sexo masculino e menores que 12,0g/dL para o sexo feminino (BALBI et al, 2017; RIELLA, 2018).

O tempo de hemodiálise foi estabelecido a partir da data da 1ª sessão do participante até a data da última intervenção realizada, apresentada em meses. Já a duração da sessão, esta é determinada pelo médico responsável, esse processo varia de acordo com cada paciente e seu quadro clínico específico será apresentado em minutos para fins estatísticos.

Fluxo de Sangue: A taxa de fluxo sanguíneo do dialisador desejado é determinada para as especificações de depuração de uréia do dialisador escolhido.

3.5 Coleta de Dados

A equipe de pesquisa foi composta por duas discentes voluntárias do curso de enfermagem da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). As mesmas foram treinadas e calibradas pela pesquisadora principal, que ocorreu entre os meses de junho e julho de 2022. A parte teórica transcorreu na modalidade on-line com carga horária de 60 horas, onde foram ministradas aulas quanto aos procedimentos para armazenamento, monitoramento, administração e registro dos imunobiológicos, esquema vacinal e cuidados na vacinação dos pacientes renais crônicos, bem como, explanação referente aos procedimentos para coleta de dados, onde apresentamos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) da pesquisa (Apêndice A) e o formulário da coleta de dados (Apêndice D). Foi apresentado o conteúdo de cada instrumento, quanto seu objetivo, os procedimentos que seriam realizados, os riscos e benefícios do estudo, como realizar os registros das variáveis e os registros da intervenção a ser aplicado durante o período de coleta.

Em seguida, as estudantes participaram do treinamento prático, sendo encaminhadas ao CRIE, onde foi proporcionado a vivência dos procedimentos apresentados na teoria, com a anuência da responsável pelo serviço. Para o início da coleta de dados, no momento estávamos em situação decretada de pandemia de COVID-19 e que foram tomadas todas as medidas sanitárias preconizadas pelo Ministério da Saúde, contidas na Portaria Nº 1565, de 18/06/2020 e publicadas no Diário Oficial da União para os cuidados referentes à pandemia como: distância mínima de 1 (um) metro entre pessoas em lugares públicos e de convívio social, utilização de máscaras em todos os ambientes, incluindo lugares públicos e de convívio social, evitar tocar na máscara, nos olhos, no nariz e na boca, higienização frequente das mãos com água e sabão ou, alternativamente, higienizar as mãos com álcool em gel 70% ou outro produto, devidamente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O participante ou pesquisador estivesse doente, com sintomas compatíveis com a COVID-19, tais como febre, tosse, dor de garganta e/ou coriza, com ou sem falta de ar, a coleta de dados era suspensa até resolução do quadro de saúde.

A coleta de dados ocorreu após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL e assinatura do TCLE pelo paciente (sujeito da pesquisa) no período de julho/2022 a abril/2023.

As enfermeiras responsáveis das clínicas participantes, emitiram previamente uma relação nominal das pessoas enquadradas nos critérios de inclusão (portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise, com idade entre 18 a 40 anos, com titulação de anticorpos contra Hepatite B não reagentes - anti-HBS < 10 e não tinham registros da vacinação contra hepatite B) com os respectivos dias e horários do tratamento hemodialítico. De posse dessas informações, foi abordado individualmente os participantes durante a sessão de hemodiálise, apresentando a pesquisa, seus objetivos e esclarecimento de dúvidas de forma clara e objetiva, usando linguagem de fácil entendimento ao paciente a fim de evitar dúvidas e/ou equívocos. Ao aceitar participar da pesquisa, era entregue uma via do TCLE para leitura, tendo pelo menos um integrante da equipe de pesquisa disponível para esclarecimentos, caso necessário. Após assinatura do termo em duas vias (uma para a pesquisadora e outra para o participante), foi iniciado o preenchimento inicial do formulário de coleta de dados, realizando o levantamento das variáveis nos prontuários dos pacientes.

O formulário de coleta de dados foi dividido em três partes: A primeira relacionada aos dados de identificação, o segundo referente ao histórico de saúde e o terceiro aos dados da intervenção. Os dados da primeira e segunda parte do formulário foram coletados, acessando os prontuários dos participantes, contendo os dados de identificação, onde é possível caracterizar o indivíduo, tais como: Nome, data de nascimento, sexo, cor/etnia, estado civil, escolaridade e endereço/contato. A segunda parte referente ao histórico de Saúde continham as seguintes informações: Peso seco (peso ideal com que você sai no final de uma sessão de hemodiálise), Altura, IMC, exames: TFG, creatinina, hemoglobina, glicemia; uso de bebida alcoólica e fumo, data de início da hemodiálise, número de diálise/semana, tempo de diálise/sessão, tipo sanguíneo, fator Rh, doença de base, acesso para hemodiálise, uso de medicamento, história de anafilaxia à algum componente da vacina contra Hepatite B, História prévia da vacina contra Hepatite B. E por último, os dados referente a intervenção (vacinação e análise laboratorial) contendo as seguintes informações: História de febre nas últimas 72 horas, fez uso de transfusão sanguínea ou utilizou hemoderivados nos últimos 28 dias, vacina administrada: lote, laboratório, local da aplicação da vacina, data e horário, reação adversa pós-vacinação, data da coleta de sangue, responsável pela coleta e resultado da titulação de anticorpos contra Hepatite B pós vacinação.

Após essa etapa da coleta inicial dos dados de identificação e o histórico de saúde, essas informações foram tabuladas em planilha no programa excel, elaborada pela pesquisadora principal. Posteriormente, foi enviado a relação dos pacientes através de códigos

para um pesquisador externo, que também utilizou o programa Excel, usando a função " $\text{=aleatórioentre}(0,1)$ " no software Google Planilhas, atingindo uma proporção próxima a 50% em ambos os grupos, a fim de garantir a randomização sem interferência por parte da pesquisadora principal, definindo os grupos de forma aleatória através do que receberam a vacinação contra Hepatite B antes ou após hemodiálise. A distinção ocorreu com os pacientes divididos em dois grupos: um experimental e um controle; sendo que, para o grupo experimental, foram os pacientes submetidos à vacina contra hepatite B imediatamente antes do procedimento de hemodiálise e o grupo controle foram os pacientes submetidos a vacina imediatamente após a realização da hemodiálise.

Elaboramos uma escala de execução da intervenção conciliando o cronograma de vacinação conforme a randomização e o horário de hemodiálise de cada participante. Direcionamos essa escala uma semana antes para as enfermeiras responsáveis de cada serviço para avaliação e ajustes.

Iniciado a intervenção após a aprovação da enfermeira responsável pelo serviço de hemodiálise da escala elaborada pela pesquisadora principal. Ao comparecer aos serviços foi ofertado a equipe, local adequado para realizar a intervenção. Todos os participantes foram indagados previamente referente a história de quadro febril nas últimas 72 horas, com o intuito de não atribuir à vacina as manifestações de alguma doença; transfusão sanguínea ou uso de hemoderivados nos últimos 28 dias, com objetivo de não atribuir transferência passiva de anticorpos e interferir nas análises das amostras; ou uso de algum medicamento imunossupressor, com o objetivo de responder de forma menos eficiente a estímulos vacinais. Após negativa de todos os questionamentos, receberam a vacina Hepatite B intramuscular (IM) na região ventroglútea de acordo com a randomização. O músculo de escolha para administração dessa via se justifica por possuir restrições quanto ao uso de injeções intramusculares em membros que possuem fístulas arteriovenosa, e é atualmente o local com menos histórico de eventos adversos. E de acordo com as evidências científicas essa região tem demonstrado ser a mais adequada e segura para administração de injeções intramusculares e confere igual imunogenicidade e menor reatogenicidade local, incluindo menor dor (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020; GONÇALVES, 2020).

No ato da aplicação da injeção IM, o paciente era posicionado em pé, com a região ventroglútea escolhida exposta para a administração de 2 ml da vacina contra Hepatite B (conforme recomendação do laboratório produtor para a faixa etária e condição do paciente). A administração da vacina foi feita exclusivamente pela pesquisadora, seguindo a dosagem

recomendada para pacientes hemodialisados e mesma via de aplicação na região ventroglútea em todos os pacientes recrutados. As doses foram registradas no cartão de vacinação do participante e no formulário de coleta de dados. A equipe de pesquisa ficou responsável pelo registro do nome da vacina, data de aplicação, lote de vacina, a região de aplicação (ventroglúteo direito ou esquerdo) e o nome do responsável pela administração do imunobiológico e entregando o cartão apenas após finalização do esquema vacinal completo. Em seguida, o participante foi esclarecido quanto aos possíveis eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) e cuidados para o alívio da dor e outros sintomas. Durante as etapas das intervenções não houve casos de sinais e sintomas que necessitasse avaliação médica ou encaminhamento a um serviço de saúde (ambulatório, unidade de pronto atendimento ou hospital).

A equipe de pesquisa levou todo material necessário para a vacinação contra Hepatite B dos pacientes, em carro próprio climatizado, para garantir a qualidade dos imunobiológicos administrados. Para garantir a estabilidade adequada das vacinas e evitar desvio de qualidade, foi realizado o monitoramento das temperaturas (momento, máxima e mínima) da caixa térmica utilizada para intervenção a cada hora de seu uso. Para isso foram registradas em mapa de controle de temperatura em todos os dias e horários que a vacinação foi realizada, mantendo os imunobiológicos na temperatura recomendada entre +2 °C e +8° C, a fim evitar o congelamento da vacina e, com isso, o comprometimento da sua qualidade e eficácia.

As doses de vacina contra Hepatite B e insumos (seringas, caixas térmicas, termômetros, bobinas de gelo reutilizáveis) foram liberados através da Assessoria Técnica de Doenças Imunopreveníveis e Vacinação para serem entregues diariamente à equipe de pesquisadores e devolvidos à Central de Rede de Frio (CRF) do Estado de Alagoas ao final da jornada de trabalho, para armazenamento das doses remanescentes dos imunobiológicos e recongelamento das bobinas de gelo reutilizáveis para o dia seguinte.

As vacinas adsorvida Hepatite B (recombinante) utilizadas durante a pesquisa foram do laboratório LG Chem Ltd, registrado, importado e distribuído pelo Instituto Butantan, na apresentação multidoses, 10 ml por frasco, e em sua composição contendo: Antígeno de Superfície da Hepatite B purificado (20mcg), gel de Hidróxido de Alumínio (0,5mg), timerosal (0,01% p/v), Fosfato de Potássio monobásico (q.s), Fosfato de Sódio dibásico (q.s) e cloreto de sódio (8,5 mg) e água para injetáveis (q.s.p. 1,0mL). Utilizou-se um único lote

WVX21001, com validade 06/01/2024, em todas as doses administradas do esquema completo dos participantes.

Quatro semanas após a cada dose da vacina administrada, a pesquisadora comparecia ao serviço e realizava a coleta sanguínea (5 ml) visando análise da soroconversão de anticorpos protetores contra hepatite B. A equipe de enfermagem do serviço de hemodiálise realizou a punção e a amostra sanguínea foi colocada em tubo separadores de soro (tampa amarela), destinado para análises bioquímicas e sorológicas, contendo ativador de coágulo, próprio para realização do exame de titulação do anti-Hbs. A coleta da amostra ocorreu no mesmo momento da punção da fístula, imediatamente antes da sessão de hemodiálise (figura 8). Sendo assim, o participante foi puncionado uma única vez.

Figura 8 - Demonstração da Coleta de Sangue após vacinação



Fonte: Acervo da autora, 2022.

As amostras sanguíneas foram encaminhadas pela pesquisadora logo após a coleta ao laboratório de referência da pesquisa, em caixas térmicas com temperatura entre 2°C e 8°C, para verificar os níveis de anticorpos produzidos contra o vírus Hepatite B (Anti-Hbs) pós-vacinação. Os testes sorológicos de todas as amostras coletadas foram realizados por técnicos do laboratório de análises clínicas de Maceió (LACLIM) após 30 dias de cada intervenção.

As amostras foram analisadas através do equipamento Abbott ARCHITECT i1000 (Abbott, EUA) de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), para determinação quantitativa da concentração de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B presente no soro ou plasma humano. As amostras com concentrações de Anti-Hbs menores que 10,0 mIU/mL são consideradas não-reativas e as maiores ou iguais a 10,0 mIU/mL são consideradas reativas, de acordo com a bula do fabricante do ensaio.

3.6 Processamento dos Dados

Os formulários foram revisados para a identificação de possíveis lacunas ou incoerências, em seguida, foram codificados e realizada dupla digitação em banco de dados construído com a utilização do programa Microsoft Office Excel. Posteriormente à digitação dos dados, foi realizada a checagem do banco de dados para detectar eventuais ausências ou contradições no preenchimento.

3.7 Análise dos Dados

As análises dos dados foram efetuadas por uma estatística externa que utilizou o software livre R (R version 4.2.2 (2022-10-31 ucrt)). Foi utilizado como padrão o arredondamento de 2 casas decimais. Os números com menos de 2 dígitos apenas omitem ‘zeros’ à direita, e, portanto, correspondem ao valor exato. A pesquisa adotou um intervalo de confiança de 95 % e nível de significância de 5 % ($p < 0,05$).

Na análise estatística descritiva, calculou-se frequência absoluta e percentual, média, mediana e desvio-padrão (dp). Para análise inferencial, foram apresentados os resultados relacionados à imunogenicidade em relação aos níveis de anticorpos produzidos contra o vírus Hepatite B, com as variáveis sexo, raça, doença de base, tipagem sanguínea, fator RH, Índice de Massa Corpórea, (IMC), hemoglobina, tempo de hemodiálise, duração da sessão de hemodiálise, fluxo de sangue durante a hemodiálise. Para comparação entre os grupos controle e Experimental em relação à composição da amostra das variáveis numéricas, foi realizado o teste-t independente com correção de welch para as variáveis idade e IMC, uma vez que o teste de normalidade de Shapiro-wilk foi permitido com $p > 0.05$ inferir que a distribuição dos dados é aproximadamente normal. Já para titulação dos anticorpos para hepatite B, tempo de HD, duração da sessão de HD e fluxo de sangue, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-whitney para comparar a distribuição delas quanto aos grupos. Já as variáveis categóricas utilizaram-se o Qui-quadrado apenas para sexo. Nas demais variáveis categóricas, a saber, cor, escolaridade, estado civil, doença base, tipo sanguíneo foi utilizado o teste exato de Fisher. A análise de sobrevivência foi feita através do software R com os pacotes “survival” e “survminer”, avaliando a taxa de ocorrência de uma soroconversão comparando-as entre os grupos experimental e controle. Valores menores que 0.05 indicam que, a 5% de significância, rejeitamos a igualdade das curvas, em que o evento de interesse pode ser considerado ocorrer mais rapidamente em uma população do que na outra. Os dados

foram apresentados por meio de tabelas e gráficos para melhor interpretação dos resultados e discutidos de acordo com a literatura.

3.8 Vieses

Com o objetivo de garantir de forma confiável e fidedigna os dados da pesquisa e prevenir o mascaramento dos resultados, a equipe de pesquisadores foi capacitada para a realização da coleta de dados, prevenindo o mascaramento dos resultados e evitar possíveis vieses de aferição. E para evitar o viés de confusão, foi assegurado a utilização do mesmo lote da vacina contra hepatite B em todos os participantes, o mesmo músculo para administração da vacina e a pesquisadora principal realizou todas as intervenções.

3.9 Considerações Éticas

Este projeto foi encaminhado à Plataforma Brasil, em concordância com as normas da Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, e da Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde, que dispõem sobre pesquisas científicas envolvendo seres humanos, com certificado de Apresentação para Avaliação Ética (CAAE) Nº55210822.0.0000.5013. O projeto alcançou aprovação do CEP em 08/04/2022 com o parecer consubstanciado sob o nº 5.340.073 e foram respeitados os aspectos bioéticos da pesquisa (autonomia, beneficência, não maleficência e justiça). Além disso, a pesquisa foi registrada na base de dados de Registro de Ensaios Clínicos Brasileiros (ReBEC), aprovado em 03/09/2019, com protocolo sob nº RBR-9vvb89s (anexo 4). Por meio deste registro, será divulgado publicamente o estudo, de modo a evitar a replicação de pesquisas já conduzidas anteriormente.

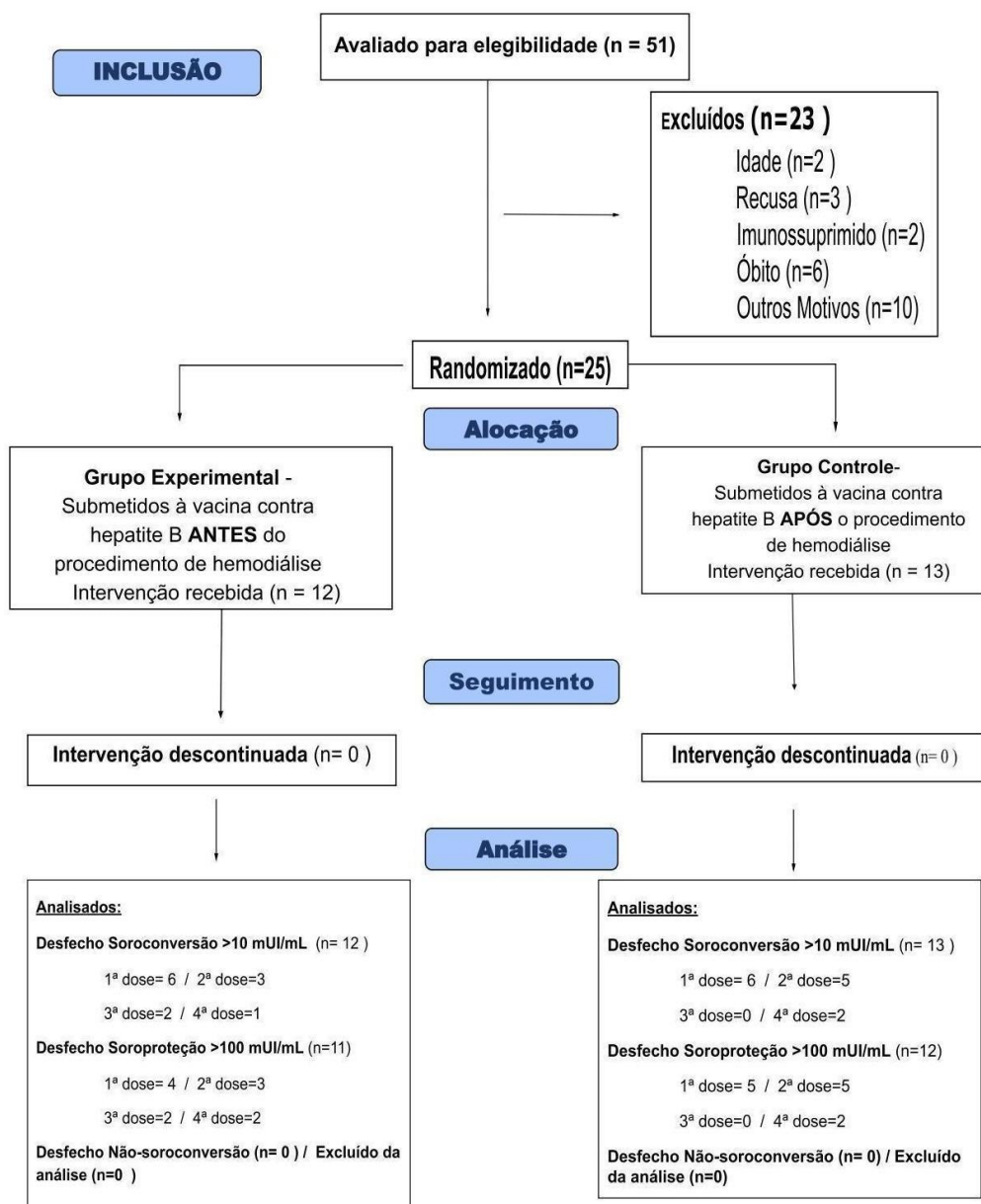
Os participantes da pesquisa foram acompanhados durante todo o estudo, esclarecidos quanto ao objetivo da pesquisa e os procedimentos a serem executados, bem como, os riscos, benefícios e direitos. A participação do estudo só foi confirmada mediante assinatura do TCLE. Foi garantido a opção de recusar a continuar participando do estudo e, também, retirando seu consentimento, sem que isso lhe trouxesse qualquer penalidade ou prejuízo, o sigilo das informações conseguidas através da sua participação. A pesquisa também poderia ser interrompida caso fosse constatado risco à integridade ou danos à saúde dos participantes, não previsto no termo de consentimento. Contudo, não ocorreram eventos adversos graves

durante as intervenções realizadas, apenas sintomas leves, autolimitados, conforme previsto em bula, sem necessidade de intervenção médica.

4 RESULTADOS

Participaram da pesquisa 25 indivíduos. Todos os participantes estiveram presentes em todas as fases da intervenção, visto que excluímos alguns indivíduos antes de realizar a randomização, seguindo os critérios de exclusão. No fluxograma 09 a seguir, apresenta-se os passos desde o recrutamento, inclusão, randomização e número final de participantes em cada grupo para a análise dos dados por desfecho.

Figura 9 - Fluxograma da pesquisa baseado no modelo CONSORT, Maceió, Alagoas, 2023.



Fonte: Banco de dados da pesquisa.

Dos 25 participantes do estudo, o grupo experimental (GE) apresentou 12 participantes (48%) e 13 pessoas no grupo controle (GC) (52%). Para atingir a soroconversão (>10 mUI/mL), 48% (n=12) alcançou na 1ª dose da vacina administrada contra Hepatite B, 32%(n=8) conseguiram na 2ªdose, 8% (n=2) na 3ª dose e 12%(n=3) na 4ª dose. A distribuição entre os grupos na soroconversão foi da seguinte maneira: GE - 1ª dose (50%, n=6); 2ª dose (25%, n=3); 3ª dose (17%, n=2) e na 4ª dose (8%, n=1). GC- 1ª dose (46%, n=6); 2ª dose (39%, n=5); 3ª dose (0%, n=0) e na 4ª dose (15%, n=2), conforme mostrado na tabela 01.

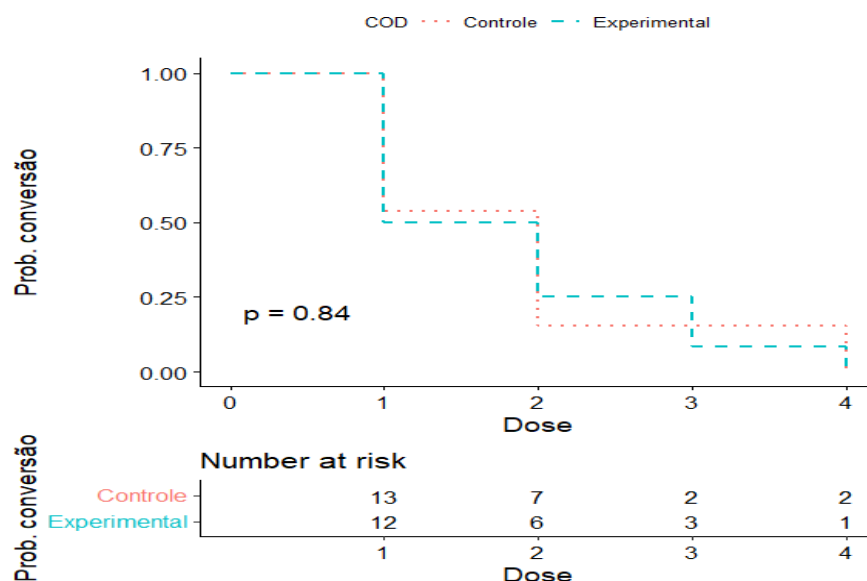
Tabela 01 –Análise do tempo de soroconversão (dose esquema vacinal) antes e após a hemodiálise nos participantes do estudo entre os grupos experimental e controle

Grupos		Variável tempo de soroconversão			
		(≥ 10 UI/mL)			
		1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose
Experimental	N	6	3	2	1
	%	50,00%	37,50%	100,00%	33,30%
Controle	N	6	5	0	2
	%	50,00%	62,50%	0,00%	66,70%
TOTAL	N	12	8	2	3
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: banco de dados da pesquisa

No gráfico 01 demonstra a igualdade das curvas de soroconversão entre os grupos experimental e controle e probabilidade de conversão, inicialmente, haviam 13 (100%) e 12 (100%) indivíduos nos grupos controle e experimental, respectivamente, passíveis de serem soroconvertidos.

Gráfico 01 – Gráfico de igualdade das curvas de soroconversão entre os grupos experimental e controle e probabilidade de conversão



Fonte: Banco de dados da pesquisa

Após a primeira dose, 6 indivíduos do primeiro grupo e 6 do segundo que não eram soroconvertidos a princípio, o foram deixando 7 ($7/13=53.8\%$) sem soroconversão no grupo controle e 6 ($6/12=50\%$) no experimental. Após a segunda dose, 5 dos 7 do grupo controle que ainda não haviam soroconvertido, soroconverteram e, da mesma forma 3 dos 6 ainda passíveis de soroconversão soroconverteram no grupo experimental, deixando 2 e 1 em cada grupo, respectivamente ($2/13=15.4\%$ e $3/12=25\%$). Após a terceira dose, nenhum indivíduo do grupo controle soroconverteu enquanto 2 do grupo experimental soroconverteram, restando 2 no primeiro grupo e 1 no segundo ($2/13=15.4\%$ e $1/12=8.3\%$). Ainda após a quarta dose, os dois indivíduos no grupo controle soroconverteram e o indivíduo no grupo experimental também, terminando o estudo com 100% de soroconvertidos.

Já no alcance da soroproteção (>100 mUI/mL), atingiu 36% ($n=9$) na 1ª dose da vacinação, 32 % ($n=8$) na 2ª dose, 8% ($n=2$) na 3ª dose, 16% ($n=4$) na 4ª dose e 8% ($n=2$) não alcançaram titulação > 100 mUI/mL. Na disposição nos grupos, ficou da seguinte maneira: GE - 1ª dose (33%, $n=4$); 2ª dose (25%, $n=3$); 3ª dose (17%, $n=2$) e na 4ª dose (17%, $n=2$) e 8% ($n=1$) não atingiu a soroproteção. GC- 1ª dose (38%, $n=5$); 2ª dose (38%, $n=5$); 3ª dose (0%, $n=0$) e na 4ª dose (16%, $n=2$) e 8% ($n=1$) não atingiu a soroproteção conforme pode ser visto na Tabela 2, a seguir.

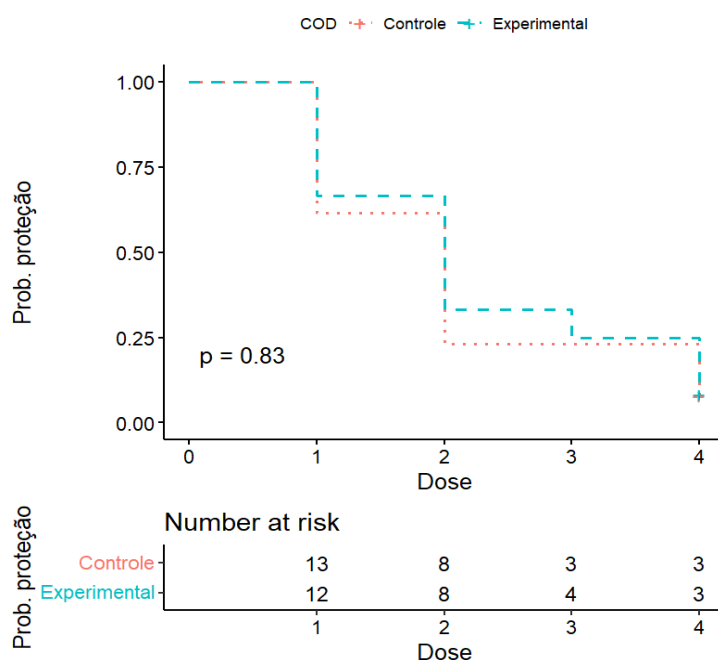
Tabela 02 –Análise do tempo de soroproteção (dose esquema vacinal) antes e após a hemodiálise nos participantes do estudo entre os grupos experimental e controle

Grupos	Variável Tempo de Soroproteção ($\geq 100\text{UI/mL}$)				
		1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose
Experimental	N	4	3	2	2
	%	44,40%	37,50%	100,00%	50,00%
Controle	N	5	5	0	2
	%	55,60%	62,50%	0,00%	50,00%
Total	N	9	8	2	4
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: banco de dados da pesquisa

E seguindo a mesma avaliação realizada com a soroconversão, o gráfico 02 demonstra a igualdade das curvas de soroproteção entre os grupos experimental e controle e a probabilidade de proteção. Inicialmente, havia 13 (100%) e 12 (100%) indivíduos nos grupos controle e experimental, respectivamente, passíveis de serem protegidos.

Gráfico 02 – Gráfico de igualdade das curvas de soroproteção entre os grupos experimental e controle e probabilidade de proteção

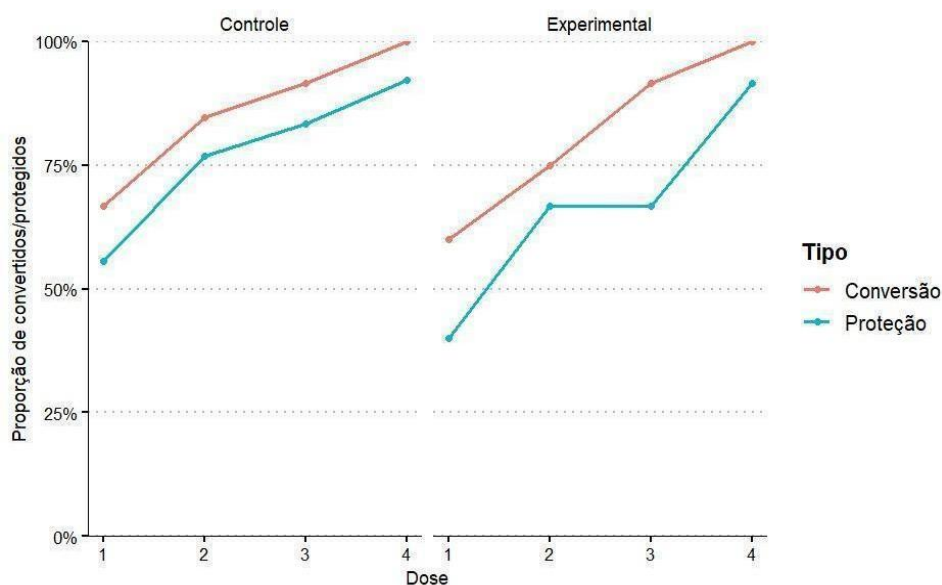


Fonte: Banco de dados da pesquisa

Após a primeira dose, 5 indivíduos do primeiro grupo e 4 do segundo que não eram protegidos a princípio, foram deixando 8 ($8/13=61.5\%$) sem soroproteção no grupo controle e 8 ($8/12=66.7\%$) no experimental. Após a segunda dose, 5 dos 8 participantes do grupo controle que ainda não alcançado a soroproteção, da mesma forma 4 dos 8 ainda passíveis de proteção foram soroprotegidos no grupo experimental, deixando 3 e 4 em cada grupo, respectivamente ($3/13=23.1\%$ e $4/12=25\%$). Após a terceira dose, nenhum indivíduo do grupo controle foi protegido, enquanto 1 do grupo experimental foi restando três participantes no primeiro grupo e 3 no segundo ($3/13=23.1\%$ e $3/12=25\%$). Ainda após a quarta dose, dois indivíduos de cada grupo não foram soroprotegidos, deixando ainda um em cada grupo sem titulação >100 mUI/mL.

Seguindo a avaliação comparativa entre soroconversão e soroproteção, o gráfico 03, traz o percentual de soroconvertidos ou soroprotegidos ao longo do tempo de intervenção entre os grupos experimental e controle.

Gráfico 03- Percentual de soroconvertidos ou soroprotegidos ao longo do tempo de intervenção



Fonte: banco de dados da pesquisa

No grupo experimental, observou-se que 60% dos indivíduos apresentaram soroconversão após receber a primeira dose da vacina, enquanto 40% atingiram níveis de soroproteção adequados. Na dose 2, os percentuais de soroconversão e soroproteção foram de 75% e 66.67%, respectivamente. Na dose 3, os resultados foram semelhantes, com 91.67% de

soroconversão e 66.67% de soroproteção. Por fim, na dose 4, todos os indivíduos do grupo experimental alcançaram a soroconversão, e 91.67% atingiram níveis de soroproteção satisfatórios. Esses resultados indicam uma resposta imunológica favorável ao protocolo de vacinação no grupo experimental. E no grupo controle, verificou-se que 66.67% dos indivíduos apresentaram soroconversão após receber a primeira dose da vacina, e 55.56% alcançaram níveis adequados de soroproteção. Nas doses subsequentes, houve um aumento gradual no percentual de soroconversão e soroproteção: na dose 2, foram registrados 84.62% e 76.92%, respectivamente; na dose 3, os percentuais foram de 91.67% e 83.33%; e, na dose 4, todos os indivíduos do grupo controle alcançaram a soroconversão, e 92.31% atingiram níveis de soroproteção satisfatórios. Esses resultados fornecem uma base comparativa para avaliar a eficácia da vacina no grupo experimental, destacando a importância do grupo controle como referência na interpretação dos resultados.

De acordo com os dados da pesquisa, o anti-Hbs médio alcançou 674,92 mUI/mL (dp $\pm$ 369,22). O grupo Experimental obteve maior média de titulação de anticorpos anti-HBs (763,08 mUI/mL) em relação ao grupo controle (593,55 mUI/mL). Testada a igualdade de distribuições entre as titulações após o esquema vacinal completo e não foi encontrado evidência de diferença entre os grupos Controle e Experimental (Mann Whitney W=58, p=0.268). Apesar disso, a diferença entre as estatísticas como média e mediana é bem elevada, o que pode ser um indício de erro de falta de poder (tipo β), em que tamanhos maiores de amostras rejeitariam essa igualdade. Apesar disso, chamamos atenção para a grande dispersão entre os dados, com desvios padrões elevados nas duas amostras. Podemos ver mais detalhes dos resultados na tabela 03 a seguir:

Tabela 03 - Comparação da titulação após esquema vacinal completo entre os grupos

Estatística	Controle	Experimental	p-valor
Min-Máx	62.6-1000	56.8-1000	*0.268d (r=0.23)
Q1-Q3	208.9-1000	645.75-1000	
Mediana	586.4	1000	
Média	593.55	763.08	
DP	378.29	353.59	

Fonte: Banco de dados da pesquisa

Nota: dp – desvio padrão / *Teste *Mann-Whitney*; $r > 0.1$ como efeito pequeno, $r > 0.3$ efeito médio e $r > 0.5$ grande

Seguindo com os dados categóricos, conforme demonstrado na tabela 04, a maioria dos participantes eram mulheres, sendo 52 % (n = 13) do sexo feminino e 48 % (n = 12) do sexo masculino. Dentre eles estavam no GE (n=12), 58% (n=7) do sexo feminino e 42% (n=5) do sexo masculino. E no GC (n=13) 46% (n=6) do sexo feminino e 54% (n=7) do sexo masculino. Quanto à cor, a maior parte dos participantes se autodeclararam pardos, correspondendo a 68 % (n = 17) da amostra, seguido de 24% (n=6) de brancos e 8% (n=2) de pretos. No GE, 75% (n=9) pardos, 17% (n=2) brancos e 8% (n=1) pretos. Já no GC, 62% (n=8), 30% (n=4) e 8% (n=1) pretos. Em relação à escolaridade, em sua maioria possuíam ensino médio completo 36% (n=9), seguido de 20%(n=5) cada, para o ensino fundamental e médio incompletos. O ensino superior incompleto e fundamental completo constatou 8%(n=2) cada um. E por fim, superior completo obteve 4% (n=1) e sem escolaridade 4% (n=1). No que diz respeito ao estado civil, 60% (n=15) são solteiros, 24% (n=6) casados, 12% (n=3) e 4% (n=1) divorciado. A procedência dos participantes 56 % (n=14) residem na capital e 44 % (n=11) no interior do estado de Alagoas.

Em relação ao histórico de saúde, a maioria possuía como patologia de base hipertensão arterial sistêmica apresentou em sua maior parte (60%, n=15), 12% (n=3) possuíam diabetes mellitus associada a hipertensão arterial, 8% (n=2) detinham apenas diabetes mellitus, 8% (n=2) eram portadores da insuficiência renal crônica sem causa definida, 4% (n=1) para cada patologia pielonefrite e nefrotoxicidade medicamentosa. O uso de bebida alcoólica, 88% (n=22) informaram que não faz uso e 12% (n=3) consomem, porém apenas em reuniões sociais. Na distribuição dos grupos, no Experimental, obteve 16,6% (n=2) dos participantes que realizaram a vacinação antes da HD e no Controle 7,7% (n=1) dos participantes que realizaram a vacinação após HD consomem bebida alcoólica. No tocante ao fumo, 100% dos participantes não consomem.

Seguindo os dados de saúde, a tipagem sanguínea apresentou o grupo O (44%, n=11), A (36%, n=9) e B (20%, n=5), e em relação ao fator RH 88% apresentaram fator positivo (n=22) e 12% apresentaram fator negativo (n=3). No GE, o grupo sanguíneo O totalizou 42% (n=5), tipo “A 33% (n=4) e o B 25% (n=3). O GC, tipo O teve 46% (n=6), o grupo A 39%

(n=5) e o B 15% (n=2). Já em relação ao fator Rh positivo, o GE teve 100% (n=12) e o GC 77% (n=10) e o fator Negativo não teve nenhum participante no GE e 23% (n=3) apresentou no grupo controle. Já os níveis de hemoglobina 88% (n=22) dos participantes estavam com quadro anêmico e apenas 12% (n=3) estavam apresentando os níveis de hemoglobina satisfatório. No GE, 100% (n=12) estavam com anemia e no GC, alcançou 77% (n=10) com participantes anêmicos e 23% (n=3) com hemoglobina normal.

Foi testado a homogeneidade dos grupos Experimental e Controle com relação às variáveis categóricas, a saber, sexo, cor, escolaridade, doença base, tipo sanguíneo, fator RH, uso de bebida alcoólica e presença de anemia e, utilizamos teste Qui-quadrado caso a suposição de não mais de 20% dos valores esperados das caselas da tabela de contingência serem menores que 5 e nenhum menor que 1. Utilizando esse critério, realizamos Qui-quadrado apenas para sexo. Nas demais variáveis, utilizamos o teste exato de Fisher. Em nenhum dos testes referidos encontramos homogeneidade entre as variáveis, indicando que os grupos são comparáveis com relação a todos os quesitos citados.

Tabela 04 - Comparação entre os grupos controle e Experimental em relação à composição da amostra variáveis categóricas: sexo, cor, escolaridade, doença base, tipo sanguíneo, fator RH, uso de bebida alcoólica e presença de anemia

Característica	Geral	Controle	Experimental	p-valor
Sexo (25)				
Feminino	13 (52%)	6 (46.15%)	7 (58.33%)	0.835a (v=0.12)
Masculino	12 (48%)	7 (53.85%)	5 (41.67%)	
Cor (25)				
Branco	6 (24%)	4 (30.77%)	2 (16.67%)	**0.811b
Pardo	17(68 %)	8(61,54%)	9(75%)	
Preto	2 (8%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)	
Escolaridade (25)				
Fundamental completo	2 (8%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)	**0.874b
Fundamental incompleto	5 (20%)	3 (23.08%)	2 (16.67%)	

Médio completo	9 (36%)	5 (38.46%)	4 (33.33%)	
Médio incompleto	5 (20%)	3 (23.08%)	2 (16.67%)	
Sem escolaridade	1 (4%)	0 (0%)	1 (8.33%)	
Superior completo	1 (4%)	1 (7.69%)	0 (0%)	
Superior Incompleto	2 (8%)	0 (0%)	2 (16.67%)	
Doenca_de_Base (25)				
DM	2 (8%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)	**0.844b
HAS	15 (60%)	9 (69.23%)	6 (50%)	
HAS E DM	3 (12%)	2 (15.38%)	1 (8.33%)	
Não definido	2 (8%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)	
Nefrotoxicidade medicamentosa	1 (4%)	0 (0%)	1 (8.33%)	
Pielonefrite	1 (4%)	0 (0%)	1 (8.33%)	
Síndrome nefrótica	1 (4%)	0 (0%)	1 (8.33%)	
Tipo_sanguineo (25)				
A	9 (36%)	5 (38.46%)	4 (33.33%)	**1.000b
B	5 (20%)	2 (15.38%)	3 (25%)	
O	11 (44%)	6 (46.15%)	5 (41.67%)	
fator_rh (25)				
Negativo	3 (12%)	3 (23.08%)	0 (0%)	**0.220b
Positivo	22 (88%)	10 (76.92%)	12 (100%)	
Bebida_Alcoolica (25)				
Não	22 (88%)	12 (92.31%)	10 (83.33%)	**0.593b
Sim	3 (12%)	1 (7.69%)	2 (16.67%)	

Classificação_Anemia
(25)

Anemia	22 (88%)	10 (76.92%)	12 (100%)	**0.220b
Normal	3 (12%)	3 (23.08%)	0 (0%)	

Fonte: banco de dados da pesquisa

Nota: * Teste qui-quadrado de *Pearson* / ** Teste Exato de Fisher. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$

Foi testado a homogeneidade dos grupos Experimental e Controle com relação às variáveis categóricas, a saber, sexo, cor, escolaridade, doença base, tipo sanguíneo, fator RH, uso de bebida alcoólica e presença de anemia e, utilizamos teste Qui-quadrado caso a suposição de não mais de 20% dos valores esperados das caselas da tabela de contingência serem menores que 5 e nenhum menor que 1. Utilizando esse critério, realizamos Qui-quadrado apenas para sexo. Nas demais variáveis, utilizamos o teste exato de Fisher. Em nenhum dos testes referidos encontramos homogeneidade entre as variáveis, indicando que os grupos são comparáveis com relação a todos os quesitos citados.

Seguindo com as análises referentes às variáveis numéricas, demonstrado na tabela 04 a seguir. Inicialmente a variável idade, reforçando que por se tratar de um critério de inclusão para a pesquisa, possuir idade entre 18 a 40 anos de idade, obtivemos uma média de idade de 29,88 anos ($dp \pm 6,45$). As faixas etárias entre os grupos experimental e controle foram próximas, no GE ($n = 12$), a média foi de 28,08 anos ($dp \pm 6,52$), mínimo de 22 e máximo de 40 anos de idade, e no GC ($n = 13$), os participantes possuíam entre 18 a 40 anos de idade, com média de 31,53 anos ($dp \pm 6,17$). Em relação ao índice de Massa Corpórea (IMC), os participantes obtiveram uma média de $23,24 \text{ kg/m}^2$, com um desvio padrão de 5.82, variando entre $15,24 \text{ kg/m}^2$ e $36,67 \text{ kg/m}^2$. Os grupos Controle ($n=13$, Média=23.97, DP=6.41) e Experimental ($n=12$, Média=22.44, DP=5.26) tiveram estatísticas semelhantes, sendo em sua maioria eutróficos. A estimativa de diferença entre as médias foi 1.53 e $IC95\% = (-3.31, 6.37)$.

Em relação ao tempo de HD, que foram expressos em meses, como facilitador durante as análises estatísticas. Foi estabelecido a base de cálculo a partir da data da 1ª sessão de hemodiálise na vida do participante até a data da última intervenção realizada, obtemos uma média de 27,01 meses, com mediana de 25,23, valor mínimo 10,30 e valor máximo de 82,40 meses. Em relação ao tempo da sessão da HD, essa variável foi expressa em minutos, tivemos uma média de 215,6 minutos (3,64 horas), mediana de 210 minutos (4 horas), distribuídos em

: 36% (n=9) realizando 240 minutos (4 horas) de duração da HD; 8% (n=2) fazendo 220 minutos (3h40min); 36% (n=9) procedendo 210 minutos(3h30min) e 20%(n=5) 180 minutos (3 horas). O GE, dispôs da seguinte maneira: 17% (180 minutos), 33% (210 minutos), 8% (220 minutos) e 42% (240 minutos). O GC distribuiu da seguinte maneira: 23% (180 minutos), 38% (210 minutos), 8% (220 minutos) e 31% (240 minutos). No tocante ao fluxo de sangue que passa pelo dialisador foi obtido uma média de 344 ml/min e uma mediana de 350 ml/min. Na classe experimental, apresentou uma média de 350 ml/min, distribuídos em 66% (n=8) com fluxo de 350 ml/min, 17% (n=2) com fluxo sanguíneo de 300ml/min, bem como o fluxo de 400 ml/min alcançou 17% (n=2). Na categoria controle atingiu 46% (n=6) fluxo de 350ml/min, 39%(n=5) 300ml/min e 15% (n=2) fluxo de 400ml/min.

Tabela 05- Comparação entre os grupos controle e Experimental em relação à composição da amostra variáveis numéricas: idade, IMC, Duração da sessão, Fluxo de sangue e meses de hemodiálise

Variável	Característica	Min-Máx	Q1-Q3	Mediana	Média	DP	p-valor
Id	Controle	22-40	28-38	31	31.54	6.17	0.188c (d=0.54)
	Experimental	18-39	24-31.25	28	28.08	6.53	
IMC	Controle	15.24-36.67	18.95-28.2	22.86	23.97	6.41	0.521c (d=0.26)
	Experimental	15.33-34.29	19.19-24.63	21.95	22.44	5.26	
Duração da sessão (min)	Controle	180-240	210-240	210	213.08	22.87	0.566d (r=-0.12)
	Experimental	180-240	210-240	215	218.33	22.5	
Fluxo_sangue	Controle	300-400	300-350	350	338.46	36.25	0.378d (r=-0.18)
	Experimental	300-400	350-350	350	350	30.15	
Meses_de_HD	Controle	10.3-44.33	14.83-32.9	23.63	24.45	11.52	0.538d (r=-0.13)
	Experimental	13.53-82.4	16.48-34.38	29.47	29.77	18.74	

Fonte: banco de dados da pesquisa

Nota: dp – desvio padrão / *Teste *t Student* - Pequeno (d = 0.2 – 0.4), Médio (d = 0.4 – 0.8), Grande (d = maior que 0.8). / ***Teste *Mann-Whitney*; r > 0.1 como efeito pequeno, r > 0.3 efeito médio e r > 0.5 grande

Foi realizado o teste-t independente com correção de welch para as variáveis idade e IMC, uma vez que o teste de normalidade de Shapiro-wilk nos permitiu com p>0.05 inferir

que a distribuição dos dados é aproximadamente normal. Já para tempo de hemodiálise e fluxo de sangue, o mesmo teste rejeitou a normalidade dos dados e, portanto, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-whitney para comparar a distribuição delas quanto aos grupos. Para as quatro variáveis, não encontramos diferenças estatisticamente significativas.

Durante todas as etapas das intervenções foi avaliado a ocorrência de ESAVI entre os grupos experimental e controle. Durante a 1ª dose administrada da vacina não houve referência de ESAVI de nenhum participante do estudo. Nenhuma das doses administradas tiveram associações ou correlações estatisticamente significativas. Segue mais detalhes na tabela 06 mais detalhes dos resultados na tabela a seguir:

Tabela 06 – Ocorrência de ESAVI entre os grupos experimental e controle por intervenção

Característica	Geral	Controle	Experimental	p-valor
ESAVI 2ª dose (25)				
N	21 (84%)	12 (92.31%)	9 (75%)	0.322b
S	4 (16%)	1 (7.69%)	3 (25%)	
ESAVI 3ª dose (25)				
N	24 (96%)	12 (92.31%)	12 (100%)	1.000b
S	1 (4%)	1 (7.69%)	0 (0%)	
ESAVI 4ªdose (25)				
N	24 (96%)	12 (92.31%)	12 (100%)	1.000b
S	1 (4%)	1 (7.69%)	0 (0%)	

Fonte: banco de dados da pesquisa

Nota: Teste Exato de Fisher. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

E dentre os ESAVI's, os sintomas ocorridos foram distribuídos da seguinte maneira de acordo com a tabela 07.

Tabela 07 – Os sintomas de ESAVI's ocorridos por intervenção

ESAVI	Intervenção					
	2ª Dose		3ª Dose		4ª Dose	
	N	%	N	%	N	%
Dor	3	12%	1	4%	1	4%
Febre	1	4%	0	0	0	0

Fonte: banco de dados da pesquisa

As variáveis do fluxo de dialisato, uso de fumo não foram utilizadas, pois todos os participantes em sua prescrição dialítica tinham como padrão 500ml/min (fluxo de dialisato), nenhum dos participantes informaram que fumam. Os medicamentos que fazem uso, relacionamos os direcionados apenas a patologia estudada, porém teve unanimidade o uso da eritropoietina humana recombinante (EPO) e reposição de ferro, indicada para o tratamento de anemia associada à falência renal crônica.

5 DISCUSSÃO

Em consonância com os resultados desse estudo, conduzido para comparar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferida pela vacinação se antes ou após a hemodiálise, de antemão verificou-se que todos os participantes do estudo, com a mesma condição de urêmicos e considerados com status de imunossupressor alcançaram títulos de anticorpos ≥ 10 mUI/mL após a realização total da intervenção. Considerando uma resposta com concentrações de anti-HBs entre 10 e 100 mIU/mL tenha sido produzida, há uma inaptidão de manter as concentrações adequadas de anticorpos ao decorrer do tempo. De acordo com os órgãos consultivos europeus de vacinação, concentrações de anti-Hbs >100 mIU/mL é considerado necessário para manter a proteção em pacientes imunocomprometidos. Portanto, tem sido sugerido que uma resposta aceitável à vacinação contra hepatite B em pacientes em hemodiálise corresponde a concentrações de anti-HBs ≥ 100 mIU/mL, permitindo que a proteção dure um ano após a vacinação (TONG et al, 2005; FENG et al, 2021). Nesse ensaio clínico apenas dois participantes não alcançaram a soroproteção, mas 100% dos participantes se enquadraram na soroconversão.

As médias da titulação de anticorpos anti-HBs entre os grupos foi significativa apresentando 169,53 mUI/mL, tendo o grupo Experimental maior média 763,08 mUI/mL. Por se tratar da variável de desfecho de relevância nesse estudo através da titulação de anticorpos contra Hepatite B, com uma diferença significativa entre os grupos controle e experimental, foi considerado a probabilidade de não rejeitar a hipótese nula. Em virtude deste estudo ter contado com o tamanho da amostra reduzido, os testes estatísticos revelaram estimativas de resposta de imunogenicidade menos precisas, levando a crer um erro de falta de poder. Desse modo, diante do ocorrido, pode-se afirmar que estamos diante de um Erro tipo II ou erro β ; este ocorre quando não rejeitamos a hipótese nula quando de fato ela é falsa e, conseqüentemente, se este estudo abrir mão da variável desfecho em questão, o mesmo claramente estará tomando uma decisão incorreta. Sendo assim, afirma-se que o erro β elucida o que o teste estatístico não tem condições, naquele momento, sozinho, de confirmar que o resultado deve ser considerado nulo. O erro β ocorre quando a pesquisa conta com uma amostra final pequena e o teste estatístico caracteriza a amostra como pouco representativa em relação ao universo. Quando o poder do teste corresponde probabilidade de rejeitar a hipótese nula, quando esta é falsa, há um indicativo da probabilidade de decisão correta baseada na hipótese alternativa (MAROTTI, 2008; VIEIRA, 2011).

É importante ressaltar que os responsáveis por este estudo aumentaram (apenas para fins de testes) a população sem contabilizar nos cálculos estatísticos discutidos nesta pesquisa. Aumentou-se 100, 80, 60 e 50 sujeitos no grupo controle e experimental. Quando foi aumentado 100 sujeitos no grupo controle, aumentou-se 100 também no experimental e os cálculos estatísticos eram feitos de acordo com a nova população. Neste sentido, observou-se que se a presente investigação tivesse contado com, pelo menos, 50 sujeitos em cada grupo, os cálculos estatísticos (sozinhos) teriam revelado médias da titulação de anticorpos anti-HBs entre os grupos como sendo significativas.

No contexto para a necessidade no aumento de titulação dos anticorpos Anti-Hbs em pessoas com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico, o início rápido da proteção é de particular importância para essa população com risco aumentado de infecção por hepatite B. A prevalência relativamente alta de infecção pelo HBV nessa população é maior do que a população geral, tendo maior vulnerabilidade ao sangue e seus derivados, juntamente aos perigos representados por dispositivos da hemodiálise (GASIM et al, 2015; KHALESI et al, 2023).

Considerando que este estudo alcançou a totalidade da soroconversão dos participantes, com titulação adequada em ambos os grupos, vários estudos abordam que os pacientes com DRC têm uma resposta abaixo do ideal a várias vacinas e as razões para uma resposta insatisfatória incluem desnutrição, uremia e o estado imunossupressor generalizado de pessoas portadoras da doença renal crônica. Outro fator, a fim de obter taxas de resposta mais altas, recomenda-se vacinar o mais cedo possível no curso da doença renal crônica, pois no estágio 5 dessa enfermidade apresentam taxas de soroconversão mais baixas e as respostas de anticorpos do VHB são menos efetivas e menos duradouras (DAROZA et al, 2003; ELEFTHERIADIS et al, 2014; HADDIYA, 2020; FABRIZI et al, 2021).

Quando estratificado por características, estudos amplamente consistentes demonstram menor imunogenicidade da vacina contra hepatite B associada ao sexo masculino. Há a possibilidade devido aos efeitos distintos do hormônio sexual andrógeno e estrogênio. Vários genes imunológicos que aparecem no cromossomo X, enquanto poucos são mapeados no cromossomo Y. O estrogênio ativa os monócitos a secretar IL-10, que por sua vez induz a secreção de IgG e IgM pelas células B, enquanto a testosterona prejudica a produção de IgG e IgM dos linfócitos B, bem como restringe a produção de IL-6 dos monócitos (YANG S et al,

2016). Durante as análises da pesquisa observamos o número maior de participantes do sexo masculino no grupo controle, grupo que teve os menores títulos de anticorpos para Hepatite B.

Com relação aos fatores exógenos, há boas evidências de que tabagismo e consumo de álcool, entre outros fatores afetam os títulos vacinais, embora seja difícil determinar até que ponto e possuem inconsistências nos dados de diferentes estudos em relação a imunogenicidade da vacina contra hepatite B (ZIMMERMANN E CURTIS, 2019).

O tabagismo e consumo de álcool, possuem inconsistências nos dados de diferentes estudos em relação a imunogenicidade da vacina contra hepatite B (VAN LOVEREN et al, 2001; ZIMMERMANN E CURTIS, 2019). No tocante ao fumo, a totalidade dos participantes informaram não fazer uso do fumo, o que diminui o potencial de confusão para análise. E tivemos um número reduzido de participantes (12%) que utilizam esporadicamente bebidas alcoólicas.

Os dados apresentados em relação ao IMC, de fato, os grupos Controle (n=13, Média=23.97, DP=6.41) e Experimental (n=12, Média=22.44, DP=5.26) tiveram estatísticas semelhantes. Na maioria dos participantes apresentaram resultados eutróficos, mesmo tendo um percentual de 20% de participantes com baixo peso e 20 % com sobrepeso, não interferiu na soroconversão. Uma meta-análise de 7 estudos, envolvendo pessoas com doença renal crônica, a maioria deles em HD, mostrou um risco aumentado de resposta sorológica prejudicada à vacina HBV entre pacientes com estado nutricional ruim. E outro estudo, retratando fatores que influenciam a resposta imunológica à vacina contra hepatite B em adultos indicou que houve taxas de soroproteção mais baixas para a vacina contra hepatite B em pessoas do sexo masculino, IMC ≥ 25 , tabagismo (FABRIZI et, 2012; YANG S et al, 2016).

No que se refere à escolaridade, citamos na pesquisa, porque de acordo com um estudo realizado no Paquistão fez uma associação significativa entre o estado vacinal e a escolaridade da pessoa com DRC. Quanto mais instruídos as pessoas, mais predisposto a serem vacinados (NADEEM et al, 2021). Associado ao grau de conhecimento e a legislação brasileira, onde as pessoas não portadoras de hepatite B e com resultado de imunidade negativo para este vírus deve ser encaminhados à vacinação no prazo máximo de 30 (trinta) dias, decorridos do início do tratamento hemodialítico. E disposto a vacinação no início do

curso da DRC progressiva está associada a uma taxa de resposta mais favorável e minimiza as complicações a longo prazo (BRASIL, 2004; MA et al, 2021).

Não encontramos evidências para rejeitar a ausência de associação entre a variável tipo sanguíneo. Muitos pesquisadores buscaram ressaltar a relação entre doença renal e fenótipos ABO. A maioria desses relatos mostrou predominância do antígeno do grupo sanguíneo O entre os pacientes com doença renal crônica, enquanto poucos se opuseram a esses achados (ALALAWI et al, 2022). Antígenos de grupos sanguíneos são importantes receptores ou co-receptores para microorganismos. Além disso, eles também podem modificar a resposta imune inata à infecção. Portanto, é provável que os antígenos do grupo sanguíneo influenciem as respostas à vacinação (ZIMMERMANN E CURTIS, 2019).

No tocante a variável a doença de base, esse estudo teve em sua maioria a Hipertensão Arterial, alcançando 18 participantes. Porém, 5 participantes (20%) referiram ter *diabetes mellitus* (DM). Na literatura científica foi relacionada a baixa produção de anticorpos contra Hepatite B em crianças e adultos com DM e em pacientes em diálise, a diminuição da resposta imune à vacina HBV está associada à idade avançada, diabetes mellitus, menor estado nutricional, menor nível de hemoglobina, e menor adequação da diálise. Trabalhar com alguns desses fatores alteráveis pode melhorar a resposta imune da vacina contra o Hepatite B. Vários estudos abordam que os pacientes com diabetes mellitus têm um sistema imunológico comprometido, e a nefropatia diabética é a causa mais comum de doença renal crônica e os pacientes diabéticos com função renal normal apresentam uma taxa de soroproteção menor do que os pacientes não diabéticos após a vacinação contra o VHB (ZIMMERMANN; CURTIS, 2019; UDOMKARNJANANUN, S et al, 2020FABRIZI et al, 2021).

Durante as etapas das intervenções, ocorreram poucos ESAVI's, sendo estes apresentados e com resolução nas primeiras 24 horas, sem necessidade de intervenção médica. De acordo com o manual de eventos adversos pós-vacinação, as manifestações de dor no local da injeção podem ocorrer numa frequência de 3% a 29% e febre de 1% a 6% nas primeiras 24h após a vacinação contra Hepatite B, sendo esses eventos bem tolerado e autolimitado (BRASIL, 2019).

Vale ressaltar que, entre os grupos experimental e controle, não existiram diferenças significativas nas variáveis abordadas nesse estudo, mas foram analisados esses aspectos para excluir a possibilidade de serem variáveis confundidoras.

Diante do exposto, a vacinação realizada imediatamente antes ou após o tratamento hemodialítico não afetou a imunogenicidade da vacina Hepatite B (recombinante), tendo em vista não encontramos evidência estatística nos títulos de anticorpos produzidos em relação ao grupo submetido à técnica convencional. Embora a prevalência e a incidência de VHB em pessoas com insuficiência renal terminal em tratamento hemodialítico tenham diminuído ao longo dos anos como resultado da triagem de hemoderivados, isolamento de sala para indivíduos afetados com a doença e processos de vacinação, é essencial um cuidado especial para garantir proteção adequada e duradoura nos pacientes das unidades de hemodiálise.

Em virtude dos pesquisadores não terem localizado estudos que investigaram esse fenômeno na vacinação das pessoas que realizam hemodiálise, a discussão dos dados referente às especificações abordadas nesta pesquisa possui caráter exploratório e, ainda, não conclusivo.

6 CONCLUSÃO

Este ensaio clínico randomizado indica que há uma tendência para alcançar a titulação de anticorpos contra hepatite B antes da hemodiálise, pois devido aos percalços ocorridos no tamanho da amostra os testes estatísticos revelaram estimativas de resposta de imunogenicidade menos precisas.

Evidencia-se a necessidade de realização de estudo multicêntrico para confirmação da hipótese levantada pelo erro β .

A frequência do VHB é atualmente baixa, mas não desprezível entre os pacientes submetidos à diálise, e são monitorados periodicamente devido ao risco de contaminação. A imunização ativa é uma parte importante do manejo preventivo para pacientes com DRC e o empenho da comunidade científica está sempre em busca na identificação de condições que possam aumentar a imunogenicidade da vacina contra a hepatite B.

Muitos fatores associados ao paciente em HD afetam a eficácia da vacina contra o HBV, alguns desses não são modificáveis. A dosagem dupla de 40 mcg e com dose extra em relação à população em geral, melhorou a taxa de soroconversão, podendo superar o defeito sorológicos e celulares, porém é necessário ter titulação de anticorpos consistentemente aumentada, para uma proteção mais longa com títulos protetores. Vários estudos revelam que níveis de anticorpos acima de 100ml UI/ml está associado a maior duração de soroproteção.

Também foi observado que a técnica de vacinação intramuscular na região ventro-glútea, garantiu a imunogenicidade das pessoas que realizam hemodiálise, visto que todos os participantes receberam a intervenção por esta via, justificada por possuir restrições quanto ao uso de injeções intramusculares em membros que possuem fístulas arteriovenosa, e é atualmente o local com indicativo de menor reatogenicidade.

7 LIMITAÇÕES

O presente estudo teve algumas deficiências:

- Alta perda no número de participantes por fatores que independem do pesquisador, e característica da população estudada, podendo influenciar a confiabilidade e o tamanho da amostra deste estudo;
- O tamanho da amostra consideravelmente pequeno da amostra na pesquisa pode não ser adequado para apoiar os resultados das análises estatísticas;
- Algumas variáveis importantes no tocante relacionado ao procedimento hemodialítico não foram coletadas, tais como: kt/v, o tipo de dialisato utilizado durante a hemodiálise de cada participante.
- A não realização prévia da titulação dos níveis de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B pela pesquisadora, para análise inicial. Esta, foi realizada com os exames realizados pelos serviços de hemodiálise correspondente de cada participante.
- Além disso, não localizamos estudos que pesquisou esse fenômeno na vacinação para discussão dos dados referente às especificações do tratamento hemodialítico.

8 PERSPECTIVAS

- Avaliar posteriormente a persistência da titulação de anticorpos para o antígeno de superfície da hepatite B após realização da intervenção;
- Analisar com maior detalhamento os aspectos como segurança e imunogenicidade da injeção do imunobiológico na região ventro-glútea das pessoas que realizam hemodiálise, justificada por possuir restrições quanto ao uso de injeções intramusculares em membros superiores que possuem fístulas arteriovenosa.

9 CONTRIBUIÇÕES DA PESQUISA PARA A ENFERMAGEM

Esse estudo piloto contribuiu não só para enfermagem, para a saúde e para a ciência abordando sobre a vacinação das pessoas que realizam hemodiálise, indicando mais um fenômeno que possa interferir na soroconversão mais efetiva desse público. A demonstração do erro beta foi necessária para elucidar achado importante desse trabalho.

Durante a coleta de dados, observamos a necessidade de preparar as equipes de enfermagem dos serviços de hemodiálise, referente ao calendário preconizado para a vacinação dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre a temática, uma vez, que os serviços apenas exigiam a vacinação contra hepatite B e encontramos pacientes que realizavam vacinação nas unidades básicas com calendário vacinal inadequado para patologia. Também, aproveitamos a oportunidade de demonstrar a técnica de administração intramuscular ventroglutea para os profissionais de saúde das clínicas de hemodiálise, que muitos desconheciam ou tinham conhecimento apenas durante a formação profissional, mas nunca visualizaram ou administraram por essa via de administração.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, AK; LICHTMAN, AH.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2015. 536 p
- AGUIAR LK, PRADO RR, GAZZINELLI A, MALTA DC. **Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde**. Rev Bras Epidemiol. 2020; 23: e200044. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>.
- ALALAWI FAKHRIYA*, GULZAR KASHIF, GALALELDIN MOHAMED WALEED AND ALHADARI AMNA. **Prevalence of ABO Blood Grouping among Hemodialysis Patients in Dubai**, New Emirates Medical Journal 2022; 3(2) : e310522205460 . <https://dx.doi.org/10.2174/03666220531142340>
- AMARAL RR et al. **Acesso vascular para hemodiálise**. Acta Médica. 2018; 39 (1): 269-79. <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-1/arquivos/pdf/22.pdf>
- AMATO, V.N.**Imunizações. Atualizações Orientações Sugestões**. São Paulo:Segmento Farma, 2011.594 p.
- BALBI, A. L et al. **Protocolos clínicos e padronização de condutas em diálise: Unidade de Diálise do HC-FMB** [recurso eletrônico] . - Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unidade de diálise do HCFMB, 2017
- BALDRICK P. **Dose site reactions and related findings after vaccine administration in safety studies**. J Appl Toxicol. 2016 Aug;36(8):980-90. doi: 10.1002/jat.3314. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26968331.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. **Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável**.Revista da Associação Médica Brasileira, v. 56,n. 2, p. 248-253, 2010.
- BASTOS RMR, BASTOS MG, TEIXEIRA MTB. **A doença renal crônica e os desafios da atenção primária à saúde na sua detecção precoce**.Revista APS. 2007;10(1):46-55
- BENZAKEN AS, MASSAD E, MESQUITA FC, COUTINHO FAB, PEREIRA GFM, LOPEZ LF, et al. **Boletim epidemiológico – hepatites virais**.In: Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DSTeHIV. 25. ed. Brasília: Ministério da Saúde;2015.
- BRASIL. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no sistema único de saúde**. Brasília- DF 2014 .37 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf

BRASIL.RESOLUÇÃO - RDC Nº 154, DE 15 DE JUNHO DE 2004. ESTABELECE O **REGULAMENTO TÉCNICO PARA O FUNCIONAMENTO DOS SERVIÇOS DE DIÁLISE**. ANEXO 3.5 [HTTPS://BVSMS.SAUDE.GOV.BR/BVS/SAUDELEGIS/ANVISA/2004/RDC0154_15_06_2004 REP.HT ML](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/RDC0154_15_06_2004_rep.html)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p. : il

BRASIL. (2019). **Boletim epidemiológico: hepatites virais 2019**. Recuperado de: < http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/66453/boletim_hepatites_2019_c_.pdf?file=1&type=node&id=66453&force=

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. 120 p. : il.

BRASIL, Ministério da Saúde. (2019). 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. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 176 p. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações Quanto À Aplicação De Vacina Intramuscular E A Não Indicação De Aspiração**, 2020. Disponível em <<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-msdidtvgpni-admintraspiracao-200921.pdf>

BREITSAMETER, Guilherme; FIGUEIREDO, Ana Elizabeth; KOCHHANN, Daiana Saute. **Cálculo de Kt/V em hemodiálise: comparação entre fórmulas**. *Braz. J. Nephrol.*, v. 34, n. 1, p. 22-26, mar. 2012.

BRUNNER & SUDDARTH, **Manual de enfermagem médico-cirúrgica** / revisão técnica Sonia Regina de Souza; tradução Patricia Lydie Voeux. – 13. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015

Calendários de vacinação Sociedade Brasileira de Imunizações pacientes especiais – 2020-2021. Disponível: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias>. Acesso em: 20 de Outubro de 2020.

CASTELLANOS BEP. Região ventroglútea: local seguro para aplicação de injeção por via intramuscular. *Enferm novas dimens* 1977; 3: 289-93.

CAVALCANTE, F. A. et al. **Potencialidade do Lúdico como Promoção de Bem-Estar Psicológico de Pacientes em Hemodiálise**. *Psicol., Ciênc. Prof. (Impr.)* 37 (1) • Jan-Mar 2017

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Hepatitis B Information for Health Professionals**. 2023. Disponível em: . Acesso em: Acesso em: 04 abr. 2023.

CHANG KY et al. **The impact of blood flow rate during hemodialysis on all-cause mortality**. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov;31(6):1131-1139. doi: 10.3904/kjim.2015.111. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898596; PMCID: PMC5094923.

CHEN YC, WENG SC, LIU JS, CHUANG HL, HSU CC, TARNG DC. **Severe decline of estimated glomerular filtration rate associates with progressive cognitive deterioration in the elderly: a community-based cohort study**. *Sci Rep* 2017; 7: 42690. <http://doi.org/10.1038/srep42690>

COSTA, N.C . P; CANHESTRO, M. R; SOARES, C.M.B. M; RODRIGUES, J.S. **Monitoramento dos títulos de anti-HBs pós-vacinal em crianças e adolescentes em fase pré-dialítica da doença renal crônica**. *J Bras Nefrol* 2017;39(3):296-304.

COSTA, J., SABINO PINHO, C. P., MAIO, R., SILVA DINIZ, A. DA, DE CARVALHO, T. R., OLIVEIRA BARBOZA, Y. A. C., DUARTE, R. DA S., & DE LEMOS, M. DA C. C. (2020). **Adequação dialítica e estado nutricional de indivíduos em hemodiálise / Dialitical adequacy and nutritional status of hemodialysis individuals**. *Brazilian Journal of Development*, 6(9), 68325–68337. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n9-319>

DANIELS G., BROMILOW, I. **Essential Guide to Blood Groups**. 2ª ed. Wileyblackwell, 2010.

DAROZA et al. **Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better**. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec;42(6):1184-92. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.019. PMID: 14655190.

DAUGIRDAS, J. T. et al. **Manual de diálise**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 562p.

DEAN AG, SULLIVAN KM, SOE MM. OpenEpi: **Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health**, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 2013/04/06, acessado em: 07/05/2023.

DOMINGUES, CMAS, TEIXEIRA AMDS. **Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*.2013; 22:9-27.

DUTRA, H. S, & REIS, V. N. DOS. (2016). **Experimental and quasi-experimental study designs: Definitons and challenges in nursing research**. *Revista de Enfermagem UFPE On Line*,10(6), 2230-2241.<https://doi.org/10.5205/reuol.9199-80250-1-SM1006201639>

EGLI A, SANTER D, BARAKAT K, ZAND M, LEVIN A, VOLLMER M, WEISSER M, KHANNA N, KUMAR D, TYRRELL L, HOUGHTON M, BATTEGAY M, O'SHEA D. **Vaccine adjuvants--understanding molecular mechanisms to improve vaccines.** Swiss Med Wkly. 2014 May 20;144:w13940. doi: 10.4414/smw.2014.13940. PMID: 24844935.

ELEFThERIADIS T, PISSAS G, ANTONIADI G, LIAKOPOULOS V, STEFANIDIS I. **Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients.** World J Gastroenterol. 2014 Sep 14;20(34):12018-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12018. PMID: 25232238; PMCID: PMC4161789.

ELEFThERIADIS, T., ANTONIADI, G., LIAKOPOULOS, V., KARTSIOS, C. E STEFANIDIS, I. **Basic Science and Dialysis: Disturbances of Acquired Immunity in Hemodialysis Patients.** <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00283.x>

FABRIZI F.; CERUTTI R.; DIXIT V; RIDRUEJO E. **Hepatitis B virus vaccine and chronic kidney disease.** The advances.n e f r o l o g i a (2 0 2 1);4 1(2):115–122.

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* 20.10 (2004): 1053-1062.

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 May;57(5):1366-72. doi: 10.1007/s10620-011-1987-1. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22143368.

FABRIZI, FABRIZIO; CERUTTI, ROBERTA; DIXIT, VIVEK; RIDRUEJO, EZEQUIEL. **Hepatitis B virus vaccine and chronic kidney disease.** The advances / *Nefrología (Madrid)* ; 41(2): 115-122, mar.-abr. 2021.

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. 2011 Apr;33(7):815-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04589.x. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21281319.

FABRIZI, F, DONATO, F. M., MESSA, P. **Efficacy and Safety of Reinforced Versus Standard Vaccine Shedule For Hepatitis B In Chronic Kidney Disese: A Systematic Review and Meta-Analysis.**Hepat Mon,2017;17(7):e44179. [doi: 10.5812 / hepatmon.44179](https://doi.org/10.5812/hepatmon.44179) .

FACCINI, A. M., DA SILVEIRA, B. M., RANGEL, R. T., & SILVA, V. L. (2020). **Influência Do Estresse Na Imunidade: Revisão Bibliográfica.** *Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos*, 15(3), 64–71. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.312.vol.15.n3.2020>.

FENG et al. **Predicting related factors of immunological response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients based on integration of decision tree classification and logistic regression.** *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Sep 2;17(9):3214-3220. doi: 10.1080/21645515.2021.1895603. Epub 2021 May 14. PMID: 33989106; PMCID: PMC8381824.

FUENTES, E. *et al.* **Immune system dysfunction in the elderly.** *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, v. 89, n. 1, p. 285-299, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>.

GASIM GI, BELLA A, ADAM I. **Immune response to hepatitis B vaccine among patients on hemodialysis.** *World J Hepatol.* 2015 Feb 27;7(2):270-5.

GOMES, C.O. et al. **Semiotécnica em enfermagem** [recurso eletrônico] / – Natal, RN : EDUFRN, 2018. 431 p. : il.

GONÇALVES, PA. **Aplicação da vacina hepatite B na região ventroglútea: avaliação da região algica em recém-nascidos.** 2020. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Alagoas.

GIRNDT M, KÖHLER H. **Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients.** *Semin Nephrol.* 2002 Jul;22(4):340-50. PMID: 12118399.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa** .6. ed. – São Paulo: Atlas, 2017.

HADDIYA I. **Current Knowledge of Vaccinations in Chronic Kidney Disease Patients.** *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020 Jul 27;13:179-185. doi: 10.2147/IJNRD.S231142. PMID: 32801834; PMCID: PMC7394503.

HETTENBAUGH J, MULLANE R, GILLISPIE G, SHOSTROM V, FLORES L, FILLIUS JA, FLORESCU MC, MURCEK D, TENDULKAR KK. **Hepatitis B Vaccination in Advanced Chronic Kidney Disease: A Quality Improvement Project at a Veteran Affairs Chronic Kidney Disease Clinic.** *Infectious Disease Reports.* 2021; 13(4):1036-1042. <https://doi.org/10.3390/idr13040094>

KDIGO 2021 **Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease** Cheung, Alfred K. et al. *Kidney International*, Volume 99, Issue 3, S1 - S87

KHALES I Z, RAZIZADEH MH, JAVADI M, et al. **Global epidemiology of HBV infection among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis.** *Microbial Pathogenesis.* 2023 Jun;179:106080. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106080. PMID: 36948364.

KIRSZTAJN, G. M. et al. **Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manejo da doença renal crônica na prática clínica.** *Brazilian Journal of Nephrology*, v.36, n. 1, p. 63-73, 2014

KOSMADAKIS G et al. **Vaccination practices in dialysis patients: A narrative review.** Semin Dial. 2018 Sep;31(5):507-518. doi: 10.1111/sdi.12709. Epub 2018 May 9. PMID: 29742283.

KRUEGER KM, ISON MG, GHOSSEIN C. **Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation.** Am J Kidney Dis. 2020 Mar;75(3):417-425. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.014. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585683.

LOPES, L.P,et al. **Vacinação contra Hepatite B em indivíduos renais crônicos em tratamento hemodialítico .** Revista de enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, 2014 mai/jun; 22(3):309-13

LOK CE, HUBER TS, LEE T, ET AL; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. Diretriz de prática clínica KDOQI para acesso vascular: atualização de 2019. *Am J Kidney Dis* . 2020;75(4)(suppl 2):S1-S164.

Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN,Tang SCW, Chan TM. **Vaccination in patients with chronic kidney disease — Review of current recommendations and recent advances.** Nephrology. 2021;26:5 – 11. <https://doi.org/10.1111/nep.13741>

MADUELL, Francisco et al. **Comparison of solute removal properties between high-efficient dialysis modalities in low blood flow rate.** Therapeutic Apheresis and Dialysis, v. 24, n. 4, p. 387-392, 2020.

MALTA DC, BERNAL RTI, ANDRADE SSCA, SILVA MMA, VELASQUEZ-MELENDEZ G. **Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults.** Rev Saúde Pública 2017; 51(Supl. 1): 11s.
» <https://doi.org/http://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051000006>

MAROTTI, Juliana et al. **Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra.** Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo, v. 20, n. 2, p. 186-194, 2008.

MICHAELIS. **Moderno Dicionário da Língua Portuguesa.** Disponível em: <https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/escolaridade/>

MORSCH, C; VERONESE, F. J. V. **Doença renal crônica: definição e complicações.** Clinical and Biomedical Research, v. 31, n. 1, 2011.

MUNN, Z., PETERS, M. D., STERN, C., TUFANARU, C., MCARTHUR, A., & AROMATARIS, E. (2018). **Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach.** *BMC medical research methodology*, 18(1), 1-7.

MURTON M, GOFF-LEGGETT D, BOBROWSKA A, GARCIA SANCHEZ JJ, JAMES G, WITTBRODT E, NOLAN S, SÖRSTADIUS E, PECOITS-FILHO R, TUTTLE K. **Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review.** Adv Ther. 2021 Jan;38(1):180-200. doi:

10.1007/s12325-020-01568-8. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231861; PMCID: PMC7854398.

NADEEM M, SHAH SAA, ARSHAD N *et al.* **Vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients: trends in dialysis centers of Northern Pakistan** [version 1; peer review: 1 not approved]. *F1000Research* 2021, 10:55 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.28045.1>)

NERBASS F B *et al.* **Censo Brasileiro de Diálise 2020**. *Braz. J. Nephrol.* 44 (3) . Jul-Sep 2022 . <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0198>.

MALE D. *et al.* **Imunologia**. tradução Keila Kazue Ida, Douglas Futuro.- 8. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014. il. ; 28 cm.

NEVES PDMM *et al.* **Censo brasileiro de diálise: análise de dados da década 2009-2018**. *Braz J Nephrol.* 2020;42(2):191-200.

NUNES, EP. **Terapia antirretroviral e função renal**. *J Infect Dis.* Vol. 2. Issue 3. pages 82-90 ; July 2016. Acesso: em 05.06.2022 às 11:30-<https://www.bjid.org.br/en-terapia-antirretroviral-e-funcao-renal-articulo-X217751171655969X>

OGHOLIKHAN S., SCHWARZ KB. **Hepatitis Vaccines**. *Vacinas.* 2016; 4 :6. doi: 10.3390/vacinas4010006.

OLIVEIRA, M. A. P.; VELARDE, L. G. C.; SÁ, R. A. M. **Ensaios clínicos randomizados: série entendendo a pesquisa clínica** 2. *Femina*, v. 43, n. 1, 5 p., 2015.

PACHECO, R. L., *et al.* **Iniciativa COMET. Escolhendo desfechos em ensaios clínicos randomizados**. *Diagn Tratamento.* 2019;24(1):12-5. Acesso em 25.06.2021. Disponível: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005090/rdt-v24n1_12-15.pdf

PEREIRA, E.R.S., *et al.* **Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família**. *J. Bras. Nefrol.* 38 (1) Jan-mar 2016 . Disponível: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160005>.

PENA PFA, SILVA JÚNIOR AG, OLIVEIRA PTR, MOREIRA GAR, LIBÓRIO AB. **Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica no nível primário: pensando a integralidade e o matriciamento**. *Ciênc Saúde Coletiva* 2012; 17(11): 3135-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012001100029>

PRADEU T, CAROSELLA ED. **On the definition of a criterion of immunogenicity**. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Nov 21;103(47):17858-61. doi: 10.1073/pnas.0608683103. Epub 2006 Nov 13. PMID: 17101995; PMCID: PMC1693837.

PLOTKIN SL, PLOTKIN SA. **Uma breve história da vacinação**. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. *Vacinas*. Elsevier Inc; 2008. pp. 1–16.

PULENDRAN B, AHMED R. **Immunological mechanisms of vaccination**. *Nat Immunol.* 2011 Jun;12(6):509-17. doi: 10.1038/ni.2039. PMID: 21739679; PMCID: PMC3253344.

R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

RIBEIRO, WA; JORGE, BO; QUEIROZ, RS. **REPERCUSSÕES DA HEMODIÁLISE NO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**. REVISTA PRÓ-UNIVERSUS. 2020 JAN./JUN.; 11 (1): 88-97.

RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos**/Miguel Carlos Riella. – 6.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 1.136 p.: il.; 28 cm

ROMÃO JUNIOR, J. E. **Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação**. Braz. J. Nefrol., v.26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, set. 2004. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf

SESSO et al. **Brazilian chronic dialysis survey 2016**. J Bras Nefrol. 2017;39(3):261-6.

SILVA, F S L et al. **Mortalidade por doença renal crônica no Brasil: revisão integrativa** **Cronic kidney disease mortality in Brazil: an integrative review**. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 5, p. 19900-19910, 2021.

SOUZA, RAPHAEL F. **O que é um estudo clínico randomizado?**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

STEVENS PE, LEVIN A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. **Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline**. Ann Intern Med 2013; 158(11): 825-30.
» <https://doi.org/http://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>

SILVA, K. Alessandra Libardi da et al. **Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal em tratamento hemodialítico**. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, [S.l.], v. 11, n. 11, p. 4663-4670, out. 2017. ISSN 1981-8963. Disponível em:
<<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/231207/25210>>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Calendário de Vacinação.Pacientes Especiais**.São Paulo:Magic-RM, 2022.14p. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA.
<https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>

SHARMA, NEHA; SRIVASTAV, ADARSH KUMAR; SAMUEL, ASIR JOHN. **Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais-importância, vantagens, desvantagens e preconceitos**. Rev Pesqui Fisioter, v. 10, n. 3, p. 512-9, 2020.

TONG NKC, BERAN J, KEE SA, MIGUEL JL, SÁNCHEZ C, BAYAS JM, VILELLA A, JUANES JR, ARRAZOLA P, CALBO-TORRECILLAS F, et al. **Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-**

hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(5):2298–303. doi:10.1111/j.1523- 1755.2005.00689.x.

UDOMKARNJANANUN, S., TAKKAVATAKARN, K., PRADITPORNILPA, K. et al. **Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis.** *J Nephrol* 33, 343–354 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00668-1>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO. UNA-SUS/UFMA. **A Família no Processo de Cuidar do Paciente com DRC.** São Luís, 2016. Disponível em: https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/pluginfile.php/6171/mod_resource/content/1/ebook/19.html

VAN LOVEREN H, VAN AMSTERDAM JG, VANDEBRIEL RJ, KIMMAN TG, RÜMKE HC, STEERENBERG PS, VOS JG. **Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors.** *Environ Health Perspect.* 2001 Aug;109(8):757-64. doi: 10.1289/ehp.01109757. PMID: 11564609; PMCID: PMC1240401.

VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística** [recurso eletrônico]/ Sonia V:leira. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2011. 345 p., recurso digital : il.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis B.** 2015. (Fact Sheet, n. 204). Disponível em: . Acesso em: Acesso em: 04 de Abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2019). **World Hepatitis Day 2019: Invest in eliminating hepatitis.** Website of World Health Organization (WHO). Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2009. **State of the world's vaccines and immunization.** WHO; Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva: WHO; 2000

YANG S. et al. **Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults.** *Sci Rep.* 2016 Jun 21; 6:27251. doi: 10.1038/srep27251. PMID: 27324884; PMCID: PMC4914839.

ZABOR EC, KAIZER AM, HOBBS BP. **Randomized Controlled Trials.** *Chest.* 2020;158(1):S79-87. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.013

ZHAO H, ZHOU X, ZHOU YH. **Hepatitis B vaccine development and implementation.** *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Jul 2;16(7):1533-1544. doi: 10.1080/21645515.2020.1732166. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32186974; PMCID: PMC7482909.

ZIMMERMANN P, CURTIS N. **Factors That Influence the Immune Response to Vaccination.** *Clin Microbiol Rev.* 2019 Mar 13;32(2):e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18. PMID: 30867162; PMCID: PMC6431125.

APÊNDICE A –Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado**, das pesquisadoras: Prof^a. Dr^a. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestranda Julliana Danielle Nascimento de Veras.

A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

1. O estudo se destina a descobrir o momento ideal, antes ou após o tratamento hemodialítico, para efetividade da vacinação contra hepatite B (VHB) dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica.
2. A importância deste estudo é a de constatar como os níveis de anti-HBs se comportam com a vacinação, antes ou após hemodiálise, contra Hepatite B. Esta investigação torna-se relevante para os serviços de hemodiálise e para os serviços de vacinação , pois estes poderão adotar medidas que colaborem no indicativo de uma soroconversão mais efetiva da imunização para os pacientes portadores de doença renal crônica.
3. O resultado que se deseja alcançar é observar se há existência de diferença na titulação de anticorpos na administração, antes ou após sessão de hemodiálise, da vacina contra Hepatite B.
4. A coleta de dados começará após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com previsão de início para Julho de 2022.
5. O estudo será feito da seguinte maneira:
 - a) Após o voluntário aceitar participar da pesquisa e assinar este termo, serão realizadas perguntas quanto ao seu histórico de identificação e saúde (sexo, idade, dose do esquema, tempo de tratamento de hemodiálise, tempo de duração da sessão da hemodiálise,

comorbidades, uso de medicamento febre nos últimos 3 dias, alergias, uso de medicamentos, transfusão sanguínea nos últimos 28 dias, entre outros), para avaliar faz-se necessário adiar ou contraindicar a vacinação; após isso, o participante selecionará um envelope lacrado e entregará a um membro da equipe de pesquisa para identificar se ele pertencerá ao grupo experimental (GE) – que será submetido a vacinação antes da hemodialise – ou controle (GC) – que será submetido a vacinação após a hemodiálise. Em seguida, o participante receberá a vacina Hepatite B (2 ml) no ventro-glúteo (região lateral do glúteo) ou vasto-lateral da coxa . A equipe de pesquisa ficará responsável pelo preenchimento das seguintes informações no cartão de vacina: lote de vacina, a região de aplicação (ventro-glúteo direito ou esquerdo ou vasto lateral da coxa direita ou esquerda), o laboratório produtor e o nome do responsável pela administração, logo em seguida será entregue o comprovante de vacinação para o participante com essas informações. O participante será esclarecido quanto às possíveis reações adversas e cuidados para o alívio da dor e outros sintomas.

b) Quatro semanas após a vacinação, a pesquisadora comparecerá ao serviço e realizará a coleta sanguínea (5 ml) juntamente com a equipe de enfermagem do serviço. A coleta da amostra ocorrerá no mesmo momento da punção da fístula, imediatamente antes da sessão hemodiálise. Sendo assim, o sujeito será puncionado apenas uma única vez. As amostras sanguíneas servirão para verificar os níveis de Anti-Hbs pós-vacinação e, ainda, observar se houve resposta imune à vacina através da quantidade de anticorpos produzidos contra o vírus Hepatite B.

6. A sua participação será nas seguintes etapas: Responder ao questionário prévio contendo: histórico de identificação e saúde (sexo, idade, dose do esquema, tempo de tratamento de hemodiálise, tempo de duração da sessão da hemodiálise, comorbidades, uso de medicamento febre nos últimos 3 dias, alergias, uso de medicamentos, transfusão sanguínea nos últimos 28 dias, entre outros; na escolha do envelope o qual informará o grupo o qual pertencerá se experimental ou controle ; no recebimento da vacina contra Hepatite B e na coleta de sangue, que ocorrerá no mesmo momento da punção da fístula, imediatamente antes do início da sessão de hemodiálise, não sendo necessária nova punção para essa etapa.

7. Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física são: dor, rubor, enduração no local da vacinação, vermelhidão, edema (inchaço) no local da aplicação, podendo ocorrer também

febre, fadiga, dor de cabeça, irritabilidade, enjoo, vômito, diarreia, dor abdominal, entre outros sintomas. Os eventos adversos pós-vacinação podem ocorrer ou não, e suas causas estão relacionadas geralmente à resposta do próprio organismo do vacinado, aos componentes do imunobiológico ou aos erros de imunização.

8. Os benefícios esperados com a sua participação no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são: a imunização contra Hepatite B no mesmo local de realização da hemodiálise, prevenindo a infecção pelo vírus da Hepatite B, considerando o portador de insuficiência renal crônica, um paciente com grande susceptibilidade e cumprindo a Resolução – RDC N°154, de 15.06.2004(MS) que indica para os pacientes não portadores de Hepatite B e com o resultado de imunidade negativo, devem ser obrigatoriamente encaminhados para vacinação no prazo máximo de 30 dias , decorridos do início do tratamento.

9. Você poderá contar com a seguinte assistência: a pesquisadora estará disponível para orientações e assistência presencial; para os devidos cuidados sendo responsável por ela : Julliana Danielle Nascimento de Veras.

10. Você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

12. As amostras sanguíneas serão coletadas e enviadas para o laboratório referência da clínica de hemodiálise. Evidencia-se que as mesmas serão utilizadas para averiguação de parâmetros clínicos rotineiros de saúde e para este estudo. Você ou seu (a) representante legal poderá solicitar, formalmente por escrito, sua saída da pesquisa a qualquer momento do desenvolvimento deste estudo. Neste sentido, esclarece-se que sua amostra sanguínea será imediatamente e devidamente descartada.

13. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa Apenas os pesquisadores envolvidos nesta investigação conseguirão identificar os sujeitos. Os resultados publicados não revelarão os nomes dos participantes do estudo.

14. O estudo não acarretará nenhuma despesa para você ou para seu (a, s) acompanhante (s).

15. Você será indenizado (a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa .

16. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado em duas vias por você, que está sendo convidado a participar da pesquisa, ou seu (a) representante legal e também pela pesquisadora responsável ou algum membro da equipe de pesquisa que for delegado para isso. Você receberá uma via assinada desse termo.

Eu, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço da equipe da pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Nome: Julliana Danielle Nascimento de Veras
Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL), *Campus A. C. Simões*
Endereço: R. Paulo Lobo Assunção, 153- Serraria
Complemento:
Cidade/CEP: Maceió/57046-445
Telefone: (82)99119-1859
Ponto de referência: Na entrada da padaria Pão de Trigo

Contato de urgência:

Endereço:
Complemento:
Cidade/CEP:
Telefone:
Ponto de referência:

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo , Campus A. C. Simões,
Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.
E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de de .

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas	Julliana Danielle Nascimento de Veras Pesquisadora do estudo

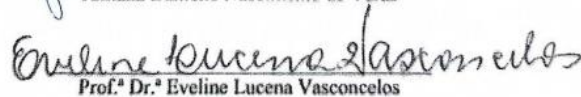
APÊNDICE B – Declaração de cumprimento das normas das resoluções N° 466/12 e N° 510/16, de publicização dos resultados e sobre o uso e destinação do material/dados coletados

DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DAS NORMAS DAS RESOLUÇÕES 466/12 E 510/16, DE PUBLICIZAÇÃO DOS RESULTADOS E SOBRE O USO E DESTINAÇÃO DO MATERIAL/DADOS COLETADOS

Julliana Danielle Nascimento de Veras, orientada pela professora doutora Eveline Lucena Vasconcelos, pesquisadoras do projeto intitulado "Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após o Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado", ao tempo em que nos comprometemos em seguir fielmente os dispositivos das Resoluções nº 466/12 e nº 510/16 e do Conselho Nacional de Saúde/MS, asseguramos que os resultados da presente pesquisa serão tornados públicos sejam eles favoráveis ou não, bem como declaramos que os dados coletados para o desenvolvimento do projeto, através de formulários contendo informações referentes a iniciais do participante, sexo, idade, número de vacinas contra Hepatite B anteriores, estágio da doença renal, tipo e tempo de tratamento, comorbidades, uso de medicamento, titulação de anticorpos contra Hepatite B (Anti-Hbs), serão utilizados para observar o aumento da quantidade de anticorpos contra a Hepatite B produzidos comparando a titulação de anti-HBS entre os pacientes que realizaram a vacina contra Hepatite B antes com os pacientes que a realizaram após tratamento hemodialítico. Após conclusão da pesquisa, serão armazenados em banco de dados em posse da pesquisadora e destruídos após o período de 5 (cinco) anos.

Maceió, 19 de Dezembro de 2021.


Julliana Danielle Nascimento de Veras


Prof.ª Dr.ª Eveline Lucena Vasconcelos

APÊNDICE C - Declaração de Ausência de Conflitos de Interesse



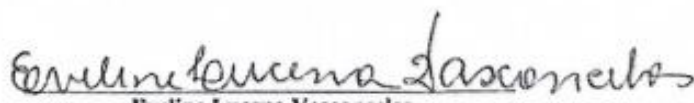
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação
CGC: 24.464.109/0001-48
Av. Lourival Melo Mota, s/n Tabuleiro dos Martins CEP:57072-900 Maceió A
Programa de Pós-graduação em Enfermagem – Mestrado

DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE CONFLITOS DE INTERESSE

Eu, Eveline Lucena Vasconcelos (CPF: 022.266.894-60), orientadora da pesquisadora Julliana Danielle Nascimento de Veras (CPF: 034.834.07456), do projeto intitulado “Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após o Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”, declaro não haver conflitos de interesse de qualquer natureza de ambas as partes que possam interferir na realização do estudo.

Maceió, 20 de dezembro 2021


Julliana Danielle Nascimento de Veras
CPF: 034.834.074-56


Eveline Lucena Vasconcelos
CPF: 022.266.894-60

APÊNDICE D – Formulário de Coleta de Dados

INSTRUMENTO PARA DE COLETA DE DADOS

Nº DO PARTICIPANTE: _____ CÓD. DO GRUPO DO PARTICIPANTE: GE -
AHD / GC-PHD

DATA DA COLETA: ____/____/____

1-DADOS DE IDENTIFICAÇÃO -

Nome: _____

Iniciais: _____

Mãe: _____

CPF: _____ SUS: _____

Nascimento: ____/____/____ Idade: _____(anos) Sexo: () M () F

Cor/Etnia: ☐ branco ☐ preto ☐ amarelo ☐ pardo ☐ indígena ☐ Não deseja responder

Estado civil: ☐ casado(a) ☐ Solteiro (a) ☐ Divorciado (a) ☐ Viúvo(a) ☐ União estável
☐ Não deseja responder

Escolaridade: ☐ Sem escolaridade ☐ Fundamental Incompleto ☐ Fundamental Completo
☐ Médio Incompleto ☐ Médio Completo ☐ Superior Incompleto ☐ Superior Completo ☐
Pós-graduação

Logradouro: _____

Nº: _____ Comp.: _____

Bairro: _____ Município: _____

UF: _____ País: _____ CEP: _____

Telefone: () _____ Celular: () _____

E-mail: _____

2-HISTÓRICO DE SAÚDE-

DIAS DA SEMANA QUE REALIZA HD : _____

2.1- Peso seco : _____ Altura : _____ IMC: _____

Tipo Sanguíneo: _____ Fator RH: _____

Exames antes da Vacinação- Data: ____/____/____

TFG: _____ Albumina: _____ Creatinina: _____

Hemoglobina: _____ Glicemia: _____

2.2- Faz uso de bebida alcoólica (cervejas, destilados, outros)? ☐ Sim ☐ Não

Se bebe, com que frequência? ☐ Reuniões sociais ☐ Finais de semana / ☐ Diariamente

2.3-Fuma? ☐ Sim / ☐ Não

2.4- Início da hemodiálise:_____/_____/_____

Nº de Hemodiálise por semana:_____

2.5- Doenças de Base :

☐ DM ☐ HAS ☐ RINS POLICÍSTICOS ☐ OUTROS _____

2.6 - Acesso para Hemodiálise: ☐ Cateter venoso central ☐ FAV

Fluxo de Sangue:_____ Fluxo de Dialisado:_____

2.7 Uso de medicamento

☐ EPO ☐ Ferro ☐ Calcitriol ☐ Paricalcitol ☐ Cinacalcete ☐ Sevelamer

☐ Outros : _____

2.8 -História prévia de anafilaxia ou reação alérgica à algum componente da vacina **SERUM-Hidróxido de Alumínio, timerosal / LG LIFE SCIENCES - BUTANTAN-Hidróxido de Alumínio, timerosal, Fosfato de Potássio monobásico, Fosfato de Sódio dibásico e cloreto de sódio** ? ☒ Sim ☐ Não

2.9 História prévia de vacinação contra Hepatite B?

☐ Sim ☐ Não

Caso sim, quantas doses? _____

☐ Unidade de Saúde ☐ CRIE

Tomou antes ou após diálise?

☐ Antes HD ☐ Pós-HD

3-DADOS SOBRE A VACINAÇÃO DURANTE PESQUISA (1ª dose)

3.1-História de febre nas últimas 72 horas? ☐ Sim ☐ Não

3.2- Fez transfusão sanguínea ou utilizou hemoderivados nos últimos 28 dias?

☐ Sim ☐ Não

3.3-Vacina administrada: _____

3.4-Lote: _____

3.5-Laboratório: _____

3.6-Local aplicação (VGD OU VGE): _____

Nome do vacinador:_____DATA:_____HORA:__:__

3.7-EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (EAPV)

☐ Sim ☐ Não

Quais?_____

Conduta:_____

4- DADOS SOBRE ANÁLISE LABORATORIAL (1ª COLETA)

COLETA SANGUÍNEA REALIZADA NO DIA___/___/___ÁS___:___

RESPONSÁVEL: _____

Resultado anti-Hbs(IgG) quantitativo (mUI/mL)			
Data do último exame	Antes da vacinação	DATA	30 dias após a vacinação (1ª dose)

5- DADOS SOBRE A VACINAÇÃO DURANTE PESQUISA (2ª dose)

5.1-História de febre nas últimas 72 horas? ☐ Sim ☐ Não

5.2- Fez transfusão sanguínea ou utilizou hemoderivados nos últimos 28 dias?

☐ Sim ☐ Não

5.3-Vacina administrada: _____

5.4-Lote: _____

5.5-Laboratório: _____

5.6-Local aplicação VGD OU VGE): _____

Nome do vacinador:_____DATA:_____HORA:___:___

5.7-EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (EAPV)

☐ Sim ☐ Não

Quais?_____

Conduta:_____

6- DADOS SOBRE ANÁLISE LABORATORIAL (2ª COLETA)

COLETA SANGUÍNEA REALIZADA NO DIA___/___/___ÁS___:___

RESPONSÁVEL: _____

RESULTADO:_____

7-DADOS SOBRE A VACINAÇÃO DURANTE PESQUISA (3ª dose)

7.1-História de febre nas últimas 72 horas? ☐ Sim ☐ Não

7.2- Fez transfusão sanguínea ou utilizou hemoderivados nos últimos 28 dias?

☐ Sim ☐ Não

7.3-Vacina administrada: _____

7.4-Lote: _____

7.5-Laboratório: _____

7.6-Local aplicação VGD OU VGE): _____

Nome do vacinador: _____ DATA: _____ HORA: ____:____

7.7-EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (EAPV)

☐ Sim ☐ Não

Quais? _____

Conduta: _____

8-DADOS SOBRE ANÁLISE LABORATORIAL (3ª COLETA)

COLETA SANGUÍNEA REALIZADA NO DIA ____/____/____ ÀS ____:____

RESPONSÁVEL: _____

RESULTADO: _____

9- DADOS SOBRE A VACINAÇÃO DURANTE PESQUISA (4ª dose)

9.1-História de febre nas últimas 72 horas? ☐ Sim ☐ Não

9.2- Fez transfusão sanguínea ou utilizou hemoderivados nos últimos 28 dias?

☐ Sim ☐ Não

9.3-Vacina administrada: _____

9.4-Lote: _____

9.5-Laboratório: _____

9.6-Local aplicação VGD OU VGE): _____

Nome do vacinador: _____ DATA: _____ HORA: ____:____

9.7-EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (EAPV)

☐ Sim ☐ Não

Quais? _____

Conduta: _____

10- DADOS SOBRE ANÁLISE LABORATORIAL (4ª COLETA)

COLETA SANGUÍNEA REALIZADA NO DIA ____/____/____ ÀS ____:____

RESPONSÁVEL: _____

RESULTADO: _____

APÊNDICE E - Termo de Responsabilidade do Orientador

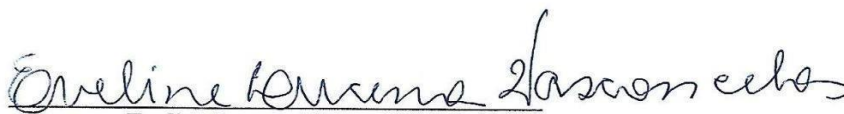


UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação
CGC: 24.464.109/0001-48
Av. Lourival Melo Mota, s/n Tabuleiro dos Martins CEP:57072-900 Maceió A
Programa de Pós-graduação em Enfermagem – Mestrado

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO ORIENTADOR

Eu, **Eveline Lucena Vasconcelos** (CPF: 022.266.894-60), orientadora da pesquisadora **Julliana Danielle Nascimento de Veras** (CPF: 034.834.07456), do projeto intitulado “Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após o Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e suas complementares.

Maceió, 19 de Janeiro de 2022.


Eveline Lucena Vasconcelos
CPF: 022.266.894-60

ANEXO 1 - Termo de Infraestrutura da Clínica de Doenças Renais - CDR



TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, **Arnon Farias Campos**, Responsável Técnico, autorizo disponibilizar a infraestrutura necessária para coleta de dados, tais como, acesso aos prontuários, espaço adequado para realização da vacinação dos pacientes contemplados pela pesquisa, e o envio das amostras para o laboratório de referência da instituição, com o objetivo para realização do projeto intitulado **“Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”**, pelos pesquisadores Prof^º. Dr^º. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestrandia Julliana Danielle Nascimento de Veras. Esta autorização está condicionada, tão logo, o projeto da pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), devendo a pesquisadora apresentar e deixar uma via na Instituição o parecer devidamente aprovado e seguindo aos requisitos da Resolução Nº 466/2012 e complementares para iniciar a pesquisa pretendida.

Maceió, 15 de Março de 2022.

Assinatura e/ou carimbo do responsável pela Instituição

Arnon Farias Campos
DIRETOR TÉCNICO
CRM - 1637

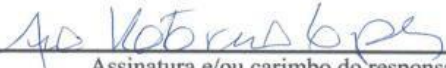
ANEXO 2 - Termo de Infraestrutura da Clínica Renal Center



TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, **Ana Katarina Lopes**, Diretora Administrativa e Financeira, autorizo disponibilizar a infraestrutura necessária para coleta de dados , tais como, acesso aos prontuários, espaço adequado para realização da vacinação dos pacientes contemplados pela pesquisa, e o envio das amostras para o laboratório de referência da instituição , com o objetivo para realização do projeto intitulado **“Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”**, pelos pesquisadores Prof^ª. Dr^ª. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestrandia Julliana Danielle Nascimento de Veras. Esta autorização está condicionada, tão logo, o projeto da pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), devendo a pesquisadora apresentar e deixar uma via na Instituição o parecer devidamente aprovado e seguindo aos requisitos da Resolução N° 466/2012 e complementares para iniciar a pesquisa pretendida.

Maceió, 10 de Março de 2022


Assinatura e/ou carimbo do responsável pela Instituição

Renal Center
Ana Katarina Lopes
NEFROLOGIA - C. MEDICA
CRM - AL 4130

ANEXO 3 - Termo de Infraestrutura Clínica de Hemodiálise do Hospital Veredas

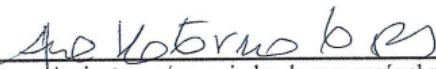


Av. Fernandes Lima, KM 5
Maceió, AL 57050-000.
TELEFONE: Geral: (82)3218.0100

TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, Ana Katarina Lopes, Responsável Técnica autorizo disponibilizar a infraestrutura necessária para coleta de dados , tais como, acesso aos prontuários, espaço adequado para realização da vacinação dos pacientes contemplados pela pesquisa, e o envio das amostras para o laboratório de referência da instituição , com o objetivo para realização do projeto intitulado “Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”, pelos pesquisadores Profª. Drª. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestrandia Julliana Danielle Nascimento de Veras. Esta autorização está condicionada, tão logo, o projeto da pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), devendo a pesquisadora apresentar e deixar uma via na Instituição o parecer devidamente aprovado e seguindo aos requisitos da Resolução Nº 466/2012 e complementares para iniciar a pesquisa pretendida.

Maceió, 10 de Março de 2022


Assinatura e/ou carimbo do responsável pela

Nefrologia Veredas
Ana Katarina Lopes
Responsável Técnica
CRM 4130

**ANEXO 4 - Termo de Infraestrutura da Clínica de Hemodiálise do
Hospital Vida**



TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, João Antônio Maia Cubas, diretor médico, autorizo disponibilizar a infraestrutura necessária para coleta de dados, tais como, acesso aos prontuários, espaço adequado para realização da vacinação dos pacientes contemplados pela pesquisa, e o envio das amostras para o laboratório de referência da instituição, com o objetivo para realização do projeto intitulado **“Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”**, pelos pesquisadores Prof^a. Dr^a. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestrandia Julliana Danielle Nascimento de Veras. Esta autorização está condicionada, tão logo, o projeto da pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), devendo a pesquisadora apresentar e deixar uma via na Instituição o parecer devidamente aprovado e seguindo aos requisitos da Resolução N° 466/2012 e complementares para iniciar a pesquisa pretendida.

Maceió, 17 de Março de 2022

João Antônio Maia Cubas
Médico
CPF: 360.684.429-68
CRM 41143

Assinatura e/ou carimbo do responsável pela Instituição

ANEXO 5 - Termo de Infraestrutura do Laboratório de Análises Clínicas de Maceió-LACLIM



TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, KELMA CRISTINA FELIX DE ARAUJO, Farmacêutico Bioquímica, Responsável Técnico, do Laboratório de Análises Clínicas de Maceió -LACLIM, autorizo a realização das análises do anti-HBs das amostras de sangue, bem como, material necessário para coleta, com o objetivo de realização do projeto intitulado **“Vacinação Contra Hepatite B em Renais Crônicos Antes ou Após O Tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado”**, pelas pesquisadores Prof^ª. Dr^ª. Eveline Lucena Vasconcelos e a mestranda Julliana Danielle Nascimento de Veras. As pesquisadoras ficarão sob total responsabilidade com a coleta e o envio do material para laboratório onde será realizada as análises do anti-HBS nos pacientes selecionados para pesquisa, conforme orientação do serviço. Salientamos que esse projeto já foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com CAAE:55210822.0.0000.5013, N^º do parecer: 5.340.073.

Maceió, 04 de Agosto de 2022.


KELMA CRISTINA FELIX DE ARAUJO
Laboratório LACLIM
Direção - Matr. 954714-2

Assinatura e/ou carimbo do responsável pela Instituição

ANEXO 6 - Termo de Infraestrutura Assessora Técnica de doenças Imunopreveníveis e Vacinação (ATI)



ESTADO DE ALAGOAS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Superintendência de Vigilância em Saúde – SUVISA
Gerência de Vigilância e Controle de Doenças Transmissíveis – GVCDT
Assessoria Técnica em Doenças Imunopreveníveis e Vacinação - ATI

TERMO DE AUTORIZAÇÃO E EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Eu, **Rafaela Siqueira Campos Uchôa de Almeida**, Assessora Técnica de doenças Imunopreveníveis e Vacinação (ATI), da Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas, autorizo a utilizar os dados do sistema e-SUS Notifica - módulo EAPV do projeto intitulado **“Eventos adversos com a vacina contra COVID-19 em Alagoas”**, pelos pesquisadores Prof^ª. Dr^ª. Eveline Lucena Vasconcelos, Profa. Me. Rosa Caroline Mata Verçosa, Prof. Me. André Gustavo Teixeira Lins, Enfa. Mestranda Julliana Danielle Nascimento de Veras e Residente de Infectologia Deborah Mara da Rocha Pereira bem como, materiais e equipamentos necessários para viabilizar a realização do projeto, tais como: computador com internet e sala para realização da pesquisa. Essa autorização ficará condicionada após a aprovação pelo Sistema CEP-CONEP.

Maceió, 28 de Junho de 2022.

Rafaela Siqueira Campos Uchôa
Rafaela Siqueira C. Uchôa de Almeida
Assessora Técnica em Doenças
Imunopreveníveis e Vacinação
Matrícula 1603-9

Rafaela Siqueira Campos Uchôa de Almeida
Assessora Técnica de doenças Imunopreveníveis e Vacinação (ATI)

ANEXO 7 - Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM RENAS CRÔNICOS ANTES OU APÓS O TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: JULIANA DANIELLE NASCIMENTO DE VERAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55210622.0.0000.5013

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.340.073

Apresentação do Projeto:

OBJETO DE ESTUDO: O aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferido pela vacinação antes e/ou após a hemodiálise.

JUSTIFICATIVA: A pesquisa foi idealizada, com base na vivência da pesquisadora com vacinação, e foi observado que não há consenso entre as clínicas de hemodiálise, nem nos manuais que norteiam a prática da vacinação sobre a interferência do procedimento nos paciente que realizam hemodiálise.

QUESTÃO NORTEADORA: Há aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferido pela vacinação antes ou após a hemodiálise?

HIPÓTESES DE PESQUISA H0 - A vacinação contra hepatite B é eficaz e confere aumento da titulação de Anti-Hbs após hemodiálise.

HIPÓTESES DE PESQUISA H1 - A vacinação contra hepatite B é eficaz e confere aumento da titulação de Anti-Hbs antes da hemodiálise.

HIPÓTESES DE PESQUISA H2 - Não há diferença na titulação relacionada ao momento da administração de imunobiológico e a sessão de hemodiálise. **OBJETIVOS:** Geral: Avaliar o aumento da titulação de anticorpos contra Hepatite B conferido pela vacinação antes ou após a hemodiálise.

Objetivos Específicos: Conhecer os fatores individuais que podem ter influência na imunogenicidade da vacina contra Hepatite B; Comparar a titulação de anti-HBS entre os pacientes que realizaram a vacina contra Hepatite B antes com os pacientes que a realizaram após

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

ANEXO 8 - Protocolo no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - REBEC

O ensaio clínico está registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), sob protocolo nº sob RBR-9vvb89s, podendo ser localizado através do endereço: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9vvb89s>

Segue abaixo a tela do protocolo no endereço eletrônico:

The screenshot displays the REBEC website interface. At the top, there is a logo for REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) and a language selector set to Portuguese. Below the header, there is a search bar with the text "Introdução" and a "Visualizar" button. The main content area is titled "Estudo publicado" and displays the following information:

- RBR-9vvb89s Vaccination against Hepatitis B in people with Chronic Kidney Disease before or after the Hemodialysis procedure: Random...**
- Data de registro:** 31/01/2023 (14/01/2023)
- Última data de aprovação:** 31/01/2023 (14/01/2023)
- Tipo de estudo:**
- Intervenções:**
- Título científico:**

Below the title, there are three language-specific boxes:

- en** Vaccination against Hepatitis B in Chronic Kidneys before or after Hemodialysis treatment: Randomized Clinical Trial
- pt-br** Vacinação contra Hepatite B em Renais Crônicos antes ou após o tratamento Hemodialítico: Ensaio Clínico Randomizado
- es** Vaccination against Hepatitis B in Chronic Kidneys before or after Hemodialysis treatment: Randomized Clinical Trial

At the bottom, there is a section titled "Identificação do ensaio" with the following details:

- Número do UIN: U1111-1287-2116
- Título público: