

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
BACHARELADO EM ENFERMAGEM

FERNANDA CAROLINE DE OLIVEIRA SANTOS

**FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA VACINAL CONTRA HEPATITE B
NO ADULTO JOVEM EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: REVISÃO
INTEGRATIVA**

Maceió
2023

FERNANDA CAROLINE DE OLIVEIRA SANTOS

**FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA VACINAL CONTRA HEPATITE B
NO ADULTO JOVEM EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em enfermagem.

Orientador(a): Prof. Dra. Gleicy Karine Nascimento de Araujo Monteiro

Maceió
2023

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237f Santos, Fernanda Caroline de Oliveira.
Fatores que influenciam na resposta vacinal contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico : revisão integrativa / Fernanda Caroline de Oliveira Santos. – 2023.
36 f. : il.

Orientadora: Gleicy Karine Nascimento de Araujo Monteiro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 32-36.

1. Adulto jovem. 2. Diálise renal. 3. Vacina contra Hepatite B. 4. Fatores influenciadores. I. Título.

CDU: 616.61-78-053.8

Folha de Aprovação

FERNANDA CAROLINE DE OLIVEIRA SANTOS

FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA VACINAL CONTRA HEPATITE B NO ADULTO JOVEM EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas e aprovado em 25 de Janeiro de 2024.



Documento assinado digitalmente
GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAUJO MONTEIRO
Data: 06/02/2024 09:31:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr^a Gleicy Karine Nascimento de Araújo Monteiro - EENF/UFAL (Orientadora)

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
THAIS HONORIO LINS BERNARDO
Data: 16/02/2024 15:19:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr^a Thaís Honório Lins Bernardo - EENF/UFAL (Examinadora interna)



Documento assinado digitalmente
CHRISTEFANY REGIA BRAZ COSTA
Data: 08/02/2024 07:22:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a Dr^a Christefany Régia Braz Costa - EENF/UFAL (Examinadora interna)

“Não existe nada mais fatal para o pensamento que o ensino das respostas certas. Para isso existem as escolas: não para ensinar as respostas, mas para ensinar as perguntas. As respostas nos permitem andar sobre a terra firme. Mas somente as perguntas nos permitem entrar pelo mar desconhecido”.

(Rubem Alves)

AGRADECIMENTOS

Deus, em sua infinita bondade traçou esse caminho, muitas vezes sem entender, a compreensão chegou com tempo, não permitiu desistir em nenhum momento, foi o pilar de toda essa trajetória, desse modo, é inevitável, em primeiro lugar, agradecê-lo. É inquestionável a sua participação ao longo desse percurso, colocando em meu caminho pessoas que contribuíram com esse trabalho. Agradeço imensamente à minha base suporte: família, em momentos de aflição e medo, puderam amparar, acalmar e gerar o impulso para seguir em frente, a meu pai Fernando exemplo de paciência e carinho; a minha mãe Cleide por mostrar segurança e perseverança, a minha avó, *in memoriam*, que sempre acreditou em mim, deixou a eterna saudade e contribuiu até o último momento colocando todos que amavam em primeiro lugar; a meu irmãos, que puderam compartilhar da luta que é vida de ensino, compreendem toda a aflição; minha querida tia Claudizete, mostrou que nunca devemos parar, o estudo faz parte da humanidade, como professora. mostra que quando empenhamos o amor à profissão, tornamos ela um dos sentidos de nossas vidas, empenho em entregar o nosso melhor, mesmo sob os questionamentos dos outros. Agradeço a escola de enfermagem que tornou-se a minha segunda casa, abriu o caminho da vida acadêmica e entregou um corpo docente competente, formado por pessoas fortes e que servem de inspiração. Agradeço à minha orientadora que permitiu a continuação deste trabalho, contribuindo com dedicação e conhecimento, considero que as circunstâncias adversas permitiram essa convergência e estou muito feliz por fazer parte dele; agradeço a banca que realizou contribuições importantes que puderam enriquecer o trabalho. Por fim, agradeço aos amigos de turma que fizeram companhia nessa graduação, em especial a Ana Mirelle e Maria Eduarda que foram as maiores ouvintes e conselheiras; a Letícia que me apresentou a pesquisa inicial que levou a construção da temática e a mestranda Juliana que incentivou realizar a pesquisa.

RESUMO

O portador de doença renal crônica em diálise torna-se mais predisposto a infecções na maior parte dos casos, da mesma maneira que a infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV), devido à exposição parenteral frequente. A prevenção da infecção pelo HBV por meio da vacinação provou ser a medida mais eficaz para reduzir as complicações. Deste modo, este estudo objetiva mapear os fatores que influenciam na resposta vacinal contra Hepatite B no paciente adulto jovem em tratamento hemodialítico. Trata-se de uma revisão integrativa. A pergunta de pesquisa foi elaborada com base na estratégia Population, Concept, Context (PCC). Sendo: P – adulto jovem; C – resposta vacinal contra a hepatite B; C – tratamento hemodialítico. A validação da estratégia de busca foi definida com descritores e palavras-chaves conforme os DeCS/MeSH e para a combinação dos mesmos utilizou-se operadores booleanos (OR) e (AND). A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Catálogo De Tese E Dissertações (CAPES), MEDLINE, WEB OF SCIENCE e SCOPUS. Os critérios de elegibilidade utilizados foram estudos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas inglês, espanhol e português e disponíveis na íntegra. Dezesesseis estudos foram incluídos nesta revisão. Os fatores que influenciam na resposta vacinal contra hepatite B identificados nesse estudo foram: o estado nutricional; uso da vitamina D; sexo; hemoglobina; ureia sérica; diálise pelo turno matutino; duração do sono; positividade do anti-HCV; vacina com adjuvante; esquemas reforçados da vacina via intradérmica em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência; Diabetes Mellitus; grupo étnico caucasóide; pacientes com fístula arteriovenosa (FAV); frequência de diálise mais alta; Índice de Massa Corporal; tabagismo; ingestão persistente de álcool; presença de Insuficiência Cardíaca Congestiva; câncer que não seja de pele e a presença de doença concomitante. Portanto, os estudos apontaram os fatores que influenciam no desenvolvimento de anticorpos contra o Vírus da Hepatite B.

Palavras-chave: Adulto jovem; Hemodiálise; Vacina contra Hepatite B; Fatores influenciadores.

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease on dialysis become more predisposed to infections in most cases, in the same way as Hepatitis B virus (HBV) infection, due to frequent parenteral exposure. Preventing HBV infection through vaccination has proven to be the most effective measure to reduce complications. Therefore, this study aims to map the factors that influence the response to vaccination against Hepatitis B in young adult patients undergoing hemodialysis. This is an integrative review study. The research question was developed based on the Population, Concept, Context (PCC) strategy. Where: P – young adult; C – vaccination response against hepatitis B; C – hemodialysis treatment. The validation of the search strategy was defined with descriptors and keywords according to DeCS/MeSH and to combine them, Boolean operators (OR) and (AND) were used. The search was carried out in the following databases: Thesis Catalog And Dissertations (CAPES), MEDLINE, WEB OF SCIENCE and SCOPUS. The eligibility criteria used were studies published in the last 10 years in English, Spanish and Portuguese and available in full. Sixteen studies were included in this review. The factors that influence the vaccine response against hepatitis B identified in this study were: nutritional status; use of vitamin D; sex; hemoglobin; serum urea; dialysis in the morning shift; sleep duration; anti-HCV positivity; adjuvanted vaccine; reinforced intradermal vaccine regimens in low dose with high frequency and high dose with low frequency; Diabetes Mellitus; Caucasoid ethnic group; patients with arteriovenous fistula (AVF); higher dialysis frequency; Body mass index; smoking; persistent alcohol intake; presence of Congestive Heart Failure; non-skin cancer and the presence of concomitant disease. Therefore, studies have highlighted the factors that influence the development of antibodies against the Hepatitis B Virus.

Key Word: Young adult; Hemodialysis; Hepatitis B vaccine; Influencing factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do diagrama de fluxo para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros (PRISMA 2020).....	19
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca.....	16
Quadro 2 - Amostra de artigos de acordo com as bases de dados.....	17
Quadro 3 - Estudos selecionados conforme estudo, autores, tipo de estudo, nível de evidência, local/ idioma, ano de publicação e periódico.....	21
Quadro 4 - Fatores identificados nos estudos.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
DM	Diabetes Mellitus
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
EPO	Eritropoietina
FAV	Fístula arteriovenosa
HB	Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HD	Hemodiálise
HGB	Hemoglobina
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ID	Intradérmica
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
JBI	Joanna Briggs Institute
MPL	3-O-desacetil-4-monofosforil lipídio
P-C-C	População ou Problema – Conceito – Contexto
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 METODOLOGIA.....	15
2.1 Tipo de estudo.....	15
2.2 Protocolo da Revisão.....	15
2.3 Seleção de estudos.....	16
2.4 Análise dos estudos.....	19
3 RESULTADOS.....	20
4 DISCUSSÃO.....	25
5 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A motivação para a pesquisa partiu da experiência obtida durante a participação numa pesquisa de mestrado, a qual possibilitou um treinamento teórico-prático realizado no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Estado de Alagoas. Este é um serviço responsável pela realização da vacinação de pacientes renais crônicos contra Hepatite B e também participação na vacinação, extramuros, contra Hepatite B em clínicas de hemodiálise de Maceió com pacientes com idade menor ou igual a 40 anos.

Diante disso, ao avaliar o desenvolvimento de títulos protetores contra hepatite B desses pacientes, foi possível perceber uma soroconversão mais baixa. Observando que existem fatores que podem influenciar no desenvolvimento de resposta vacinal nesta população.

De acordo com o censo desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), no ano de 2013 havia 50.961 pessoas cadastradas em terapia renal substitutiva no Brasil, compreendidos majoritariamente na faixa etária dos 19 a 64 anos, equivalente a 31.901 indivíduos (Viegas; Muniz; Schwartz et al., 2017).

A Hemodiálise (HD) representa a filtração dos líquidos extracorporais do sangue efetuado por uma máquina nomeada dialisador, que representa as funções renais. Para o início do tratamento, necessita-se, cirurgicamente, de uma Fístula Arteriovenosa (FAV) ou a colocação de um cateter na veia, para ter acesso à circulação do paciente. No decorrer da hemodiálise, parte do sangue do corpo do paciente é retirado pela fístula ou cateter específico, sendo dirigido através da linha arterial do dialisador, em que é filtrado, regressando ao paciente pela linha venosa (Neto; Da Silva; Neves, 2021).

As mudanças no estilo de vida acarretadas pela insuficiência renal crônica (IRC) e pelo tratamento dialítico provocam limitações físicas, sexuais, psicológicas, familiares e sociais, que podem afetar a qualidade de vida. Expressam sentimentos negativos, como medo do prognóstico, da incapacidade, da dependência econômica e da alteração da autoimagem (Da Silva; Rodrigues et al., 2020).

Comumente, a hemodiálise é realizada em sessões com tempo médio de três a quatro horas, três vezes por semana. Existem modificações no tempo e na frequência dessas sessões, que variam em virtude do seu estado clínico (Neto; Da Silva; Neves, 2021). A HD para sustentar a vida de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) requer acesso ao compartimento de sangue dos pacientes por períodos prolongados de tempo. Como resultado,

há um risco aumentado de transmissão (direta ou indireta) do vírus Hepatite B (VHB) em um centro de HD onde muitos pacientes são tratados (Han et al., 2021).

O portador de doença renal crônica em diálise torna-se mais predisposto a infecções na maior parte dos casos, da mesma maneira que a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), devido à exposição parenteral frequente, seja por constante transfusões de sangue ou hemoderivados, além da chance de transmissão nosocomial por erros de biossegurança nas unidades de hemodiálise (Neto; Da Silva; Neves, 2021).

A prevenção da infecção pelo HBV por meio da vacinação provou ser a medida mais eficaz para reduzir as complicações, diminuindo o reservatório de pessoas com infecções crônicas pelo HBV e eliminando a transmissão do HBV. O risco de desenvolver uma infecção crônica é maior para bebês infectados no nascimento ou antes dos seis meses de idade. A vacina da HB é, portanto, administrada no nascimento, a fim de prevenir a infecção crônica adquirida no período perinatal e a transmissão do vírus HB na primeira infância (Álvarez et al., 2017).

A vacinação contra HB também é recomendada para adultos em grupos de alto risco, incluindo profissionais de saúde, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, pessoas transgênero, presidiários, usuários de drogas injetáveis, população indígena, pacientes em hemodiálise/transplante, pessoas que vivem com HIV, contatos domiciliares e mulheres grávidas em risco (Álvarez et al., 2017).

O esquema de administração da vacinação da Hepatite B corresponde, de maneira geral, a três doses, com intervalo de 30 dias entre a primeira e a segunda dose e seis meses entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6). O volume da vacina hepatite B (recombinante) monovalente a ser administrado é de 0,5 mL até os 19 anos de idade e 1 mL a partir dos 20 anos. Situações individuais específicas podem exigir a adoção de esquema e dosagem diferenciados (Brasil, 2016).

Em grupos de risco (renais crônicos, politransfundidos, hemofílicos, entre outros) ocorre uma menor produção de anticorpos, condição que os faz necessitar do dobro do volume da dose da vacina hepatite B (recombinante) monovalente, ou seja: 1,0 mL para crianças e adolescentes até 19 anos e 2,0 mL para adultos a partir dos 20 anos (Brasil, 2016).

A vacinação contra hepatite tem uma taxa de resposta de 95% a 100% na população em geral em comparação com taxas de resposta mais baixas relatadas em pacientes em HD variando de 55% a 88% (Kufta et al., 2019). A doença renal crônica induz disfunção imunológica, aumenta a suscetibilidade a infecções e diminui a resposta a vacinas. Os

pacientes devem ser vacinados contra o VHB antes do início da diálise para obter níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs (Guimarães; Facincani; Santos, 2017).

A vacinação contra o VHB é, portanto, recomendada para pacientes em HD não protegidos. No entanto, foi bem documentado que a população com DRC exibe níveis mais baixos de imunidade inata e adaptativa como resultado de disfunção renal (Han et al., 2021). Nesse contexto, pacientes submetidos a tratamento dialítico compõem um grupo de risco para infecção pelo HBV e diversas condições favorecem para esta realidade (Neto; Da Silva; Neves, 2021).

Escolhas de estilo de vida como tabagismo, consumo de álcool, comportamento sexual, alimentação inadequada, sedentarismo e predisposição genética contribuem para o desenvolvimento de doenças em qualquer faixa etária. Assim, o adulto jovem pode vivenciar esse processo de adoecimento de modo mais traumático, em uma fase em que normalmente buscaria a valorização pessoal de suas habilidades e capacidades (Viegas et al., 2016).

Neste grupo etário, em que a sensação de invulnerabilidade e imortalidade é característico deste período da vida, há uma maior probabilidade de ter comportamentos de risco que aumenta o risco de infecção, tais como as relações sexuais desprotegidas, ou o uso abusivo de álcool, em que aumenta o risco de envolvimento em outros comportamentos de risco, como o uso de drogas injetáveis e a partilha de seringas e agulhas (Tavares, 2014).

Nesse contexto, as hepatites virais se configuram como uma doença que pode ser transmitida mediante esse comportamento de risco e se constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e também no mundo, onde há cerca de 260 milhões de pessoas infectadas cronicamente (Villar; Fraga; Mendonça et al., 2022).

A maioria das infecções ocorre durante a adolescência e em adultos jovens sendo as principais complicações da infecção pelo HBV a cirrose e o carcinoma hepatocelular (risco estimado cem vezes maior entre os portadores do HBV, em comparação com os não portadores do vírus), mas podem cursar como hepatite aguda e também evoluir como infecção inaparente (portador) ou como hepatite crônica (Carvalho; Pimentel, 2013).

Nessa perspectiva, o presente estudo tem como questão norteadora: Quais evidências científicas sobre os fatores que influenciam na resposta vacinal contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico? Deste modo, objetiva-se mapear os fatores que influenciam na resposta vacinal contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico.

Busca-se apresentar como relevância social melhorias no processo de vacinação do paciente hemodialítico contra o vírus da Hepatite B com a implantação de estratégia para

melhoria na resposta vacinal nessa população, bem como a relevância científica de conhecer fatores que influenciam no desenvolvimento de imunidade contra o vírus da Hepatite B em pacientes hemodialíticos.

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, apoiado no material proposto por Lima et al. (2021) em virtude da sua capacidade de síntese de resultados sobre um determinado tema ou questão de maneira clara e simples. As revisões integrativas permitem as mais amplas abordagens metodológicas referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza et al.,2010).

2.2 Protocolo da Revisão

Para fins de pesquisa, utilizou-se as etapas direcionadas por Souza et al. (2010) para realização de uma revisão integrativa, orientado em 6 fases: 1) Elaboração da pergunta norteadora; 2) Busca ou amostragem na literatura; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Discussão dos resultados; 6) Apresentação da revisão integrativa.

A pergunta de pesquisa foi elaborada com base na estratégia para uma revisão integrativa: Population, Concept, Context (PCC) (Lima et al., 2021). Foram definidos: P- adulto jovem; C – resposta vacinal contra a hepatite B; C – tratamento hemodialítico. Com isso, foi estabelecida a pergunta norteadora: Quais evidências científicas sobre os fatores que influenciam na resposta vacinal contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico?

Os critérios de elegibilidade concernem estudos que corresponderam aos objetivos propostos pela estratégia de busca, bem como estudos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas inglês, espanhol e português, que estejam disponíveis na íntegra por meio de acesso institucional da Universidade Federal de Alagoas e, para exclusão, estudos reflexivos, resenhas, editoriais, resumos em anais de eventos. Artigos duplicados foram considerados apenas uma vez.

2.3 Seleção de estudos

A coleta de dados iniciou com a validação da estratégia de busca, definida com descritores e palavras-chaves conforme os DeCS/MeSH e para a combinação dos mesmos utilizou-se operadores booleanos (OR) e (AND) formando os cruzamentos para busca conforme as especificidades das bases de dados utilizadas (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de busca. Maceió, AL, Brasil, 2023.

ESTRATÉGIA	ESTUDO	DeCS	MeSH
PACIENTE	Adulto Jovem	“Adulto Jovem” OR “Adultos Jovens” OR “Jovem Adulto”	“Young Adult” OR “Adult, Young” OR; “Adults, Young” OR “Young Adults”
CONCEITO	Resposta vacinal contra hepatite B	“Vacinas contra Hepatite B OR “Antígeno da Hepatite B OR HBAG”;	“Hepatitis B Vaccines” OR “Hepatitis B Vaccine” OR “Antigens, Hepatitis B” OR “B Antigens, Hepatitis” OR HBAG OR “Hepatitis B Antigen”
CONTEXTO	Tratamento Hemodialítico	Hemodiálise OR “Diálise Renal” OR “Diálise Extracorpórea” OR “Insuficiência renal crônica” OR “Doença Renal Crônica” OR Nefropatia Crônica OR “Insuficiência Crônica Renal” OR “Falência Renal Crônica” OR “Falência Crônica Renal”	Hemodialysis OR Renal Dialysis OR “Dialyses, Extracorporeal” OR “Renal Insufficiency, Chronic” OR “Disease, Chronic Renal” OR “Chronic Renal Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Kidney Failure, Chronic”; OR “Chronic Kidney Failure” OR “Renal Failure, Chronic”

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Catálogo De Tese E Dissertações (CAPES), MEDLINE, WEB OF SCIENCE e SCOPUS, sendo descrito de forma detalhada no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 - Amostra de artigos de acordo com as bases de dados. Maceió, AL, Brasil, 2023.

Base	Estratégia (DeCS/MeSH)	Identificação	Elegibilidade	Inclusão
Catálogo De	“Adulto jovem” AND “Vacinas contra	128	3	3

Tese E Dissertações (CAPES)	Hepatite B” AND “Hemodiálise”		Critério Tempo: 125	Leitura dos títulos e acesso disponível na íntegra: 1
MEDLINE	(“Adulto Jovem” OR “Adultos Jovens” OR “Jovem Adulto” OR “Young Adult” OR “Adult, Young” OR; “Adults, Young” OR “Young Adults”) AND (“Vacinas contra Hepatite B OR “Antígeno da Hepatite B OR HBAG OR “Hepatitis B Vaccines” OR “Hepatitis B Vaccine” OR “Antigens, Hepatitis B” OR “B Antigens, hepatitis” OR HBAG OR “Hepatitis B Antigen”) AND (“Hemodiálise” OR “Diálise Renal” OR “Diálise Extracorpórea” OR “Insuficiência renal crônica” OR “Doença Renal Crônica” OR Nefropatia Crônica OR “Insuficiência Crônica Renal” OR “Falência Renal Crônica” OR “Falência Crônica Renal” OR Hemodialysis OR Renal Dialysis OR “Dialyses, Extracorporeal” OR “Renal Insufficiency, Chronic” OR ”Disease, Chronic Renal” OR “Chronic Renal Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Kidney Failure, Chronic”; OR “Chronic Kidney Failure” OR “Renal Failure, Chronic”)	281.858	60.896 Critério Tempo: 220.962	60.896 Leitura dos títulos e acesso disponível na íntegra: 19
WEB OF SCIENCE	(“Adulto Jovem” OR “Adultos Jovens” OR “Jovem Adulto” OR “Young Adult” OR “Adult, Young” OR; “Adults, Young” OR “Young Adults”) AND (“Vacinas contra Hepatite B OR “Antígeno da Hepatite B OR HBAG OR “Hepatitis B Vaccines” OR “Hepatitis B Vaccine” OR “Antigens, Hepatitis B” OR “B Antigens, hepatitis” OR HBAG OR “Hepatitis B Antigen”) AND (“Hemodiálise” OR “Diálise Renal” OR “Diálise Extracorpórea” OR “Insuficiência renal crônica” OR “Doença Renal Crônica” OR Nefropatia Crônica OR “Insuficiência Crônica Renal” OR “Falência Renal Crônica” OR “Falência Crônica Renal” OR Hemodialysis OR Renal Dialysis OR “Dialyses, Extracorporeal” OR “Renal Insufficiency, Chronic” OR ”Disease, Chronic Renal” OR “Chronic Renal Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Kidney Failure, Chronic”; OR “Chronic Kidney Failure” OR “Renal Failure, Chronic”)	565.738	8.063 Critério Tempo: 557.675	8.063 Leitura dos títulos e acesso disponível na íntegra: 53
SCOPUS	(“Adulto Jovem OR “Adultos Jovens” OR “Jovem Adulto” OR “Young Adult” OR “Adult, Young” OR; “Adults, Young” OR	3	1 Critério tempo: 2	1 Leitura dos títulos:

	<p>“Young Adults”) AND (“Vacinas contra Hepatite B OR “Antígeno da Hepatite B OR HBAg OR “Hepatitis B Vaccines” OR “Hepatitis B Vaccine” OR “Antigens, Hepatitis B” OR “B Antigens, hepatitis” OR HBAg OR “Hepatitis B Antigen”) AND (“Hemodiálise OR “Diálise Renal” OR “Diálise Extracorpórea” OR “Insuficiência renal crônica” OR “Doença Renal Crônica” OR Nefropatia Crônica OR “Insuficiência Crônica Renal” OR “Falência Renal Crônica” OR “Falência Crônica Renal” OR Hemodialysis OR Renal Dialysis OR “Dialyses, Extracorporeal” OR “Renal Insufficiency, Chronic” OR “Disease, Chronic Renal” OR “Chronic Renal Insufficiencies” OR “Kidney Insufficiencies, Chronic” OR “Kidney Failure, Chronic”; OR “Chronic Kidney Failure” OR “Renal Failure, Chronic”)</p>			0
--	---	--	--	---

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

As bases de dados utilizadas foram pesquisadas por meio do Portal de Periódicos da CAPES, a partir da identificação na Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), como forma de padronizar a coleta nessas bases.

As estratégias de busca permitiram recuperar 847.727 citações identificados por meio de pesquisas nas bases de dados CAPES (n=128), MEDLINE (n=281.858), WEB OF SCIENCE (n=565.738) e SCOPUS (n=3). A pré-seleção, a partir do exame dos títulos e aplicação dos critérios de exclusão, resultou na seleção de 68.963 artigos. Desses, foram selecionados 40 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de inclusão, com leitura atenta na íntegra. Os 778.764 artigos excluídos atenderam aos critérios de exclusão, tratando-se de estudos reflexivos, resenhas, editoriais, resumos em anais de eventos.

Do corpus total, 21 pesquisas foram incluídas na revisão atendendo aos critérios estabelecidos, tratando especificamente da correlação fatores que influenciam na vacinação contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico.

O desenvolvimento da busca e da seleção dos estudos desta revisão está apresentado no fluxograma (Figura 1), conforme recomendações na versão de Page et al. (2021), adaptado do PRISMA 2020.

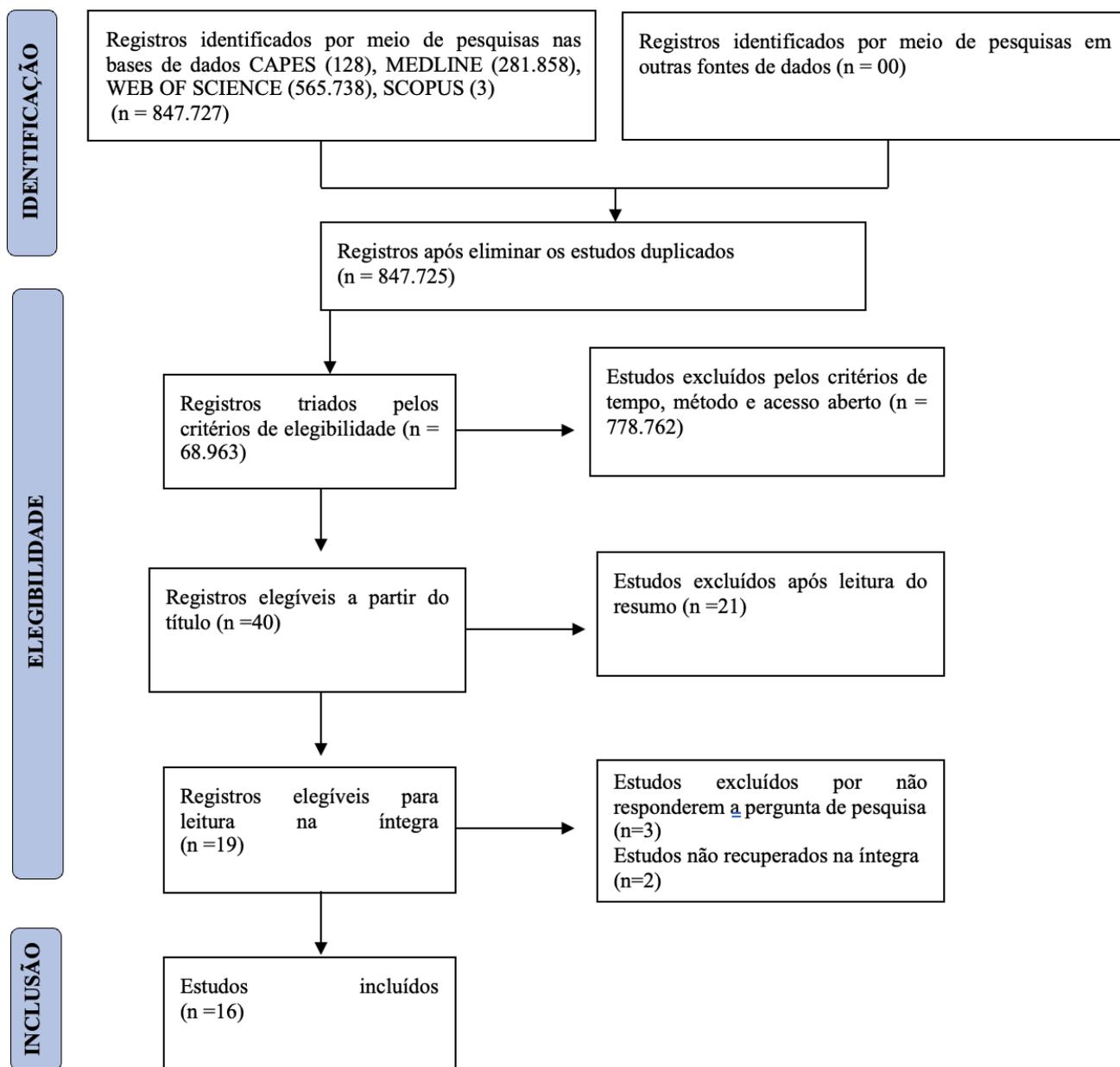


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do diagrama de fluxo para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros (PRISMA 2020). Maceió, AL, Brasil, 2023.

2.4 Análise dos estudos

A amostra dos artigos foi compilada por eixos temáticos e tabulados em tabela para posterior extração dos dados dos estudos selecionados.

Destacou-se as informações de execução e dos procedimentos de coleta e tratamento das informações, significados e interpretações. Realizou-se a leitura dos artigos escolhidos na tentativa de identificar lacunas no conhecimento, avaliação de abordagens ou aberturas.

Os resultados foram encontrados por via das informações e etapas realizadas, empregando recursos que se mostraram fundamentais ao processo de apresentação como tabelas e imagens. Os artigos foram organizados em ordem crescente, codificados pela combinação da letra “E” e um número em sequencialmente conforme ordem de leitura dos artigos e da coleta de dados, por exemplo: E1, E2, E3..., E9, e foram mencionados desta forma.

O nível de evidência dos estudos encontrados foi determinado de acordo com Souza et al. (2010), em que o nível 1 diz respeito a estudos de meta-análise de múltiplos estudos clínicos, o 2 se refere aos de delineamento experimental, 3 estudos quase-experimentais, 4 estudos descritivos ou qualitativos, 5 relatos de caso ou de experiência e o 6 estudos fundamentados na opinião de expertises.

Por se tratar de uma revisão de literatura, este estudo dispensou a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3 RESULTADOS

Os dezesseis estudos incluídos nesta revisão foram publicados e/ou disponibilizados nos seguintes idiomas: quatorze em inglês e dois em português. Os estudos sobre a temática apresentaram abordagem e objetos de estudo semelhantes sobre a correlação entre os fatores que influenciam na resposta vacinal contra hepatite no adulto jovem em tratamento hemodialítico.

Os países dos estudos que compuseram a amostra foram: Arábia Saudita (03), Austrália (01), Áustria (01), Botsuana (01), Brasil (03), China (02), Espanha (01), Estados Unidos (01), Itália (02) e Reino Unido (01). Em relação ao ano de publicação, os 16 estudos incluídos nesta revisão foram publicados e/ou disponibilizados no período entre 2014 e 2021.

Para sintetizar as informações extraídas dos artigos incluídos, organizou-se uma tabela de análise, que destaca os seguintes aspectos: estudo, autoria, tipo de estudo, nível de evidência, local e idioma, ano de publicação e periódico (Quadro 3).

Quadro 3 - Estudos selecionados conforme autores, tipo de estudo, nível de evidência, local/idioma, ano de publicação e periódico. Maceió, AL, Brasil, 2023.

Estudo	Autoria	Tipo de estudo	Nível de evidência	Local e idioma	Ano de publicação	Periódico
E1	Bucovic, E. M.	Estudo observacional transversal	4	Brasil, Português	2015	Catálogo de teses e dissertações CAPES
E2	Sowole, Luciana et al.	Estudo coorte retrospectivo	4	Inglaterra, Inglês	2015	BMC nephrology
E3	Malaki, Majid.	Estudo observacional transversal	4	Arábia Saudita, Inglês	2017	Saudi journal of kidney diseases and transplantation
E4	Han, M. et al.	Estudo coorte retrospectivo	4	Estados Unidos, Inglês	2021	Blood purification
E5	Costa, N. C. P. et al.	Estudo coorte retrospectivo	4	Brasil, Inglês	2017	Jornal brasileiro de nefrologia
E6	Mahupe, P. et al.	Estudo retrospectivo longitudinal	4	Botsuana, Inglês	2021	Niger Journal Clinical Practice
E7	Ferreira, T. M. B. et al.	Estudo transversal analítico	4	Brasil, Português	2017	Jornal Brasileiro de Nefrologia
E8	Cordova, E. et al.	Estudo retrospectivo	4	Itália, Inglês	2017	Ann Ig Journal
E9	Al Saran, K. et al.	Estudo retrospectivo	4	Árabia Saudita, Inglês	2014	Saudi Journal Kidney Disease Transplantation
E10	Fabrizi, F. et al.	Revisão sistemática e metanálise	1	Itália, inglês	2017	Hepatitis Monthly
E11	Vilajeliu, A. et al.	Estudo retrospectivo	4	Espanha, inglês	2016	Human vaccines & immunotherapeutics

E12	Mulley, W. R; Le, Suong, T.; Ives, K. E.	Revisão sistemática e metanálise	1	Austrália, inglês	2017	Nephrology Dialysis Transplantation
E13	Feng, Y. et al.	Estudo randomizado controlado	1	China, inglês	2021	Human Vaccines & Immunotherapeutics
E14	Zitt, E. et al.	Estudo retrospectivo	4	Áustria, inglês	2017	Vaccine
E15	Jhorawat, R. et al.	Estudo randomizado	1	Arábia Saudita, Inglês	2018	Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation
E16	Yang, S. et al	Revisão sistemática e metanálise	1	China, Inglês	2016	Scientific Reports

Fonte: Dados da pesquisa, 2023

Quanto ao tipo de estudo realizados nos artigos incluídos na pesquisa, a maioria foi do tipo estudo retrospectivo (E2, E4, E5, E6, E8, E9, E11, E14), dois estudos foram do tipo transversal (E1, E3, E7), três estudos realizaram uma revisão sistemática e metanálise (E10, E12, E16) e dois efetuaram estudos do tipo randomizado (E13, E15).

No que diz a respeito aos periódicos, três estudos foram publicados no Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation (E3, E9, E15), dois no Jornal Brasileiro de Nefrologia (E5, E8), dois trabalhos encontrados no Human Vaccines & Immunotherapeutics (E11, E14), nos periódicos Catálogo de teses e dissertações CAPES (E1), BMC nephrology (E2), Blood purification (E4), Niger Journal Clinical Practice (E6), Ann Ig Journal (E8), Hepatitis Monthly (E11), Nephrology Dialysis Transplantation (E12), Vaccine (E14), Scientific Reports (E16) foram encontrados um estudo em cada periódico.

Os estudos destacam que os fatores que influenciam na baixa resposta vacinal contra o vírus da Hepatite B são o estado nutricional do paciente (E1, E8, E14 e E15), destacando que a desnutrição é desfavorável na resposta imunológica, pacientes que apresentam cateter de acesso vascular, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), portadores de doenças sistêmica, presença de cânceres (E4), presença de infecção oculta pelo vírus da Hepatite B (E7) obtiveram resposta vacinal negativa.

De acordo com os estudos, observa-se que o estado nutricional baixo aparece como fator que diminui a resposta imunológica à vacina contra Hepatite B, isso foi possível verificar nos estudos E1, E8, E9, E14, E15.

Ademais, o estudo E7 assegura que apenas a positividade do anticorpo específico contra o vírus da Hepatite C (HCV) esteve negativamente relacionada com a soroconversão do anti-HBs.

O sucesso na resposta vacinal contra o vírus da Hepatite B foi observada em pacientes caucasóides (E2), jovens, com maiores níveis de uréia, com taxas albumina sérica $> 3,5$ g/dL, com fistula arteriovenosa (FAV) (E8), horário de início da diálise e maior tempo de sono na noite seguinte à vacinação (E4), com doses maiores ou dose dupla com vacinas derivadas do plasma ou recombinantes (E10, E12) e vacina com presença de adjuvantes (E11). Ademais, em E1, observou-se como fator que influencia positivamente na resposta imune à vacina contra Hepatite B é o uso da vitamina D.

Nos estudos E5 e E13, houve uma associação entre o sexo feminino e melhor resposta à vacinação contra Hepatite B. Em E5, foi observado uma diminuição dos pacientes do sexo masculino com resposta excelente ao longo das três titulagens, enquanto o sexo feminino permaneceu com a porcentagem contínua e elevada dessa resposta. Para o E13, a porcentagem de homens que desenvolveram uma resposta protetora à vacinação foi inferior à das mulheres, mostrando que a diferença de gênero era um fator relacionado. Entretanto, apenas no estudo E7 não houve relação significativa entre sexo e soroconversão.

O estudo E4 demonstrou que pacientes que realizam diálise pelo turno matutino obtiveram maior soroproteção ao avaliar a duração do sono. Pacientes que receberam diálise no turno da manhã dormiram significativamente mais tempo em comparação com os pacientes nos turnos posteriores da noite após a diálise, observando que a realização da diálise no turno da manhã, estava associado a uma maior chance de resposta vacinal após a vacinação da Hepatite B.

Nos estudos E2 e E16, verificou-se que pacientes do grupo étnico caucasóide apresentaram melhor resposta imune induzida pela vacinação do que pacientes de outros grupos étnicos. Para E16, isto associa-se à diferença ambiental, da taxa de mutação e da variabilidade genética, especialmente na região genética do antigénio leucocitário humano (HLA).

Para o estudo E3, os níveis de ureia podem afetar parcialmente a taxa de resposta à vacinação, entretanto para o estudo E5, verificou-se que com o aumento dos níveis laboratoriais de ureia, os títulos de anticorpos protetores também aumentaram.

Os estudos E3 e E4 concordam que o nível mais baixo de Hemoglobina (HGB) favorece para uma melhor soroproteção. Entretanto, em E5, pacientes com níveis baixos de hemoglobina apresentam menor resposta imune à vacinas.

Em E15, ao comparar a via intradérmica em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência na administração da vacina contra hepatite B em pacientes em diálise, verificou-se que o aumento da dose da vacina não aumentou a taxa de soroconversão.

No estudo E8, pacientes em diálise com Diabetes Mellitus (DM) geralmente apresentam uma taxa de soroconversão mais baixa do que pacientes não diabéticos após a vacinação contra o HBV. Apesar disso, o estudo E9 mostrou que o DM não foi um preditor significativo de resposta à vacina contra HBV.

Os fatores identificados nos estudos e a influência na resposta vacinal contra hepatite no adulto jovem em tratamento contra Hepatite B estão apresentados na tabela abaixo.

Ademais, no que diz respeito a influência na resposta vacinal contra Hepatite B, observou-se que 47,4% dos fatores (n=9) apresentam uma interferência negativa, enquanto que 31,6% (n=6) atua de forma positiva na resposta vacinal, divergência (10,5%; n=2) e sem influência (10,5%; n=2).

Quadro 4 - Fatores identificados nos estudos. Maceió, AL, Brasil, 2023.

Fatores Identificados	Estudos	Influência na resposta vacinal contra Hepatite B
Estado nutricional/desnutrição	(E1, E8, E9, E14, E15)	Negativo
Positividade do anti-HCV	(E7)	Negativo
Pacientes com FAV	(E8)	Negativo
Frequência de diálise mais alta	(E13)	Negativo
Índice de massa corporal/obesidade	(E16)	Negativo
Tabagismo	(E16)	Negativo
Ingestão persistente de álcool	(E16)	Negativo
Presença de ICC e câncer, que não seja de pele	(E4)	Negativo
Pacientes com doença concomitante	(E16)	Negativo

Uso da vitamina D	(E1)	Positivo
Sexo feminino	(E5, E6, E13)	Positivo
Diálise pelo turno matutino/ Duração do sono	(E4)	Positivo
Esquemas reforçados da vacina	(E10, E12)	Positivo
Vacina com adjuvante	(E11)	Positivo
Grupo étnico caucasóide	(E2, E16)	Positivo
Hemoglobina	(E3, E4, E5)	Divergência
Ureia sérica	(E3, E5)	Divergência
Via intradérmica em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência	(E15)	Sem influência
Diabetes Mellitus	(E8, E9)	Sem influência

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

4 DISCUSSÃO

Destaca-se que os fatores de influência na resposta vacinal que se mostraram positivos na formação de títulos protetores foram o sexo feminino, a utilização de vacina com adjuvantes e esquemas reforçados de vacinação, incluem-se pacientes do grupo étnico caucasóide, os quais apresentaram melhor resposta vacinal comparado aos outros grupos étnicos e o uso de vitamina D no paciente que realiza hemodiálise associou-se ao desenvolvimento de células imunes. Pacientes que realizam HD no turno matutino obtiveram melhor resposta.

Além disso, os estudos também levantaram fatores que influenciam na baixa resposta à vacina contra HBV, destacando a desnutrição que provoca a diminuição da resposta imunológica em virtude dos prejuízos na formação de anticorpos. Foi apontado, ainda, como fator desfavorável o IMC, tendo em vista que o excesso de peso foi negativo no processo de imunização. Além dele, o tabagismo, o álcool, a positividade do anti-HCV, a presença de insuficiência cardíaca congestiva e câncer, exceto de pele, mostram-se danosos na resposta vacinal. Outros fatores que foi possível encontrar nos estudos e que apresentaram menor taxa

de desenvolvimento de títulos protetores foram: o uso de FAV e frequência de diálise mais alta.

Por ora, foi possível verificar nos estudos divergências quanto às taxas de HGB e Uréia sérica. Quanto à DM, ela não foi um precursor significativo da resposta à vacina contra HBV. Acrescenta-se, ainda, que apesar da aplicação de vacinas na região intradérmica produzir resposta imunitária mais forte, na comparação dela em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência na administração da vacina contra hepatite B em pacientes em diálise foi verificado que não houve aumento na taxa de soroconversão.

Pacientes em HD necessitam de dietas hiperproteicas, normocalóricas e restritas em líquido, sódio, potássio e fósforo, devido às perdas significativas durante o procedimento hemodialítico. Já na Diálise Peritoneal (DP) convencional é um método dialítico contínuo, que ocorre diariamente, todos os dias da semana e ano, para o tratamento da Doença Renal Crônica (DRC) em estágio avançado, a dieta via oral adequada, por meio de alimentos, é a melhor opção para a prevenção e o tratamento nutricional a longo prazo desses pacientes. Porém, em muitos casos, suplementos nutricionais, particularmente proteicos, são indicados (Oliveira; Souza, 2020).

Em contrapartida, a depleção do estado nutricional, que pode levar à desnutrição, é comumente associada à perda da função renal e progressão da doença, impactando negativamente na evolução do quadro clínico e maior risco ao desenvolvimento de outras complicações mais graves (Andrade; Silva, 2021). Nesse sentido, a desnutrição prejudica a capacidade de formar anticorpos e influencia negativamente a resposta à vacina contra HBV em pacientes em HD (Al Saran et al. 2014).

Outro ponto a ser discutido, diz ao fato de Ferreira et al. (2017) levantar a possibilidade de que a não resposta vacinal do HBV, entre portadores do HCV, poderia ser a presença de HB oculta (infecção crônica pelo HBV com HBsAg negativo), porque o HCV pode inibir a replicação do VHB, favorecendo a não positividade do HBsAg, mas mantendo a infecção.

Para Cotrim et al. (2021) o sistema imunológico é dependente de uma adequada oferta de aminoácidos para a síntese de proteínas e polipeptídeos. Entre as consequências das deficiências nutricionais estão a redução de anticorpos humorais e da superfície de mucosas, da imunidade celular, da capacidade bactericida de fagócitos, da produção de complemento, do número total de linfócitos, do equilíbrio dos subtipos de linfócitos T e dos mecanismos inespecíficos de defesa. Sendo assim, o paciente em tratamento hemodialítico com uma

nutrição inadequada contribui para a não soroconversão e como resultado a diminuição da concentração de anti-HBs a níveis não protetores.

Ademais, em E13, foi relatado que uma frequência de diálise mais alta pode ter um efeito possivelmente negativo nas respostas imunológicas à vacina contra hepatite B, explicando que essa frequência de diálise mais alta significa um número elevado de transferência de produtos sanguíneos, e um número elevado de transferência de produtos sanguíneos é um fator bem conhecido que está associado a uma má resposta à vacinação. Além disso, pode danificar o sistema imunitário, o que poderá desempenhar um papel crucial nas respostas à vacina contra a hepatite B.

Considera-se, ainda, que o estudo E16, indicou que adultos jovens apresentaram maior taxa de soroproteção à vacina contra hepatite B do que outras faixas etárias, além disso, mostrou que o índice de massa corporal (IMC) pode influenciar o nível de resposta à vacina. Dessa forma, associando que a baixa resposta à vacinação em relação ao excesso de peso pode ser devida à distribuição principal da vacina na gordura e não no músculo. Isto poderia dificultar a absorção e permitir a desnaturação do antígeno vacinal por ação enzimática.

Quanto aos hábitos prejudiciais à resposta vacinal contra HBV, E16 afirma que a menor imunogenicidade da vacina contra hepatite B foi associada ao tabagismo, uma vez que fumar pode afetar as células e as respostas imunológicas mediadas pelo humor em humanos e animais e, desse modo, a nicotina restringe a resposta celular formadora de anticorpos, danificando a via mediada por antígeno nas células T e a resposta intracelular ao cálcio. Acrescentou ,ainda, que a ingestão persistente de álcool pode restringir as respostas imunológicas.

Em relação às doenças presentes, E4 apontou que a presença de ICC e câncer, que não seja de pele, foram associados a menores chances de sucesso da vacinação contra o HBV. O mesmo foi visto em E16, ao afirmar que pacientes com doença concomitante pode ser um elemento significativo que diminui a eficácia da vacina contra hepatite B, explicando que poderia trazer distúrbio imunológico.

Quanto à forma de acesso vascular para a realização do processo de hemodiálise, em E8, observou-se uma menor taxa de não respondedores, isto é que não desenvolveram resposta imune adequada na vacinação contra o VHB, e o maior nível médio de títulos de anti-HBs em pacientes com FAV. Contudo, concorda que o mecanismo envolvido nessa questão deve ser investigado, considerando que, pode ser devido a outros fatores (por exemplo, melhor adequação da diálise no paciente com FAV).

No que se refere ao funcionamento da imunidade celular, acredita-se que todos os tipos de células imunes podem responder à forma ativa da vitamina D (Bucuvic, 2015). Desse modo, o uso de vitamina D se associou de modo significativo e independente com a soroconversão.

Sendo assim, na visão de Brito et al. (2017), o sistema imunitário está diretamente ligado a replicação celular e produção de agrupados proteicos ativos, sendo assim, vem estabelecendo-se uma relação entre a vitamina D e o sistema imunitário. Dentre os papéis fundamentais papéis da vitamina D no sistema imunitário, lista-se: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e papel das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas e, desse modo, potencializando o papel imune.

Em conformidade a diferença de reposta imune entre o sexo masculino e feminino, Nascimento et al. (2022) afirma que os homens e as mulheres por possuírem diferenças nas quantidades de hormônios sexuais esteroidais acabam tendo alteração nas respostas imunes em cada sexo. Sendo assim, a testosterona normalmente tem um efeito imunossupressor, enquanto o estrogênio tende a ser imunoestimulante. Com isso, mostra-se que mulheres possuem, por influência da quantidade de estrogênio e progesterona, uma resposta imune mais forte em comparação aos homens (Nascimento et al, 2022).

Para entender a influência do sono na resposta vacinal, observa-se que a qualidade de sono ruim em pacientes em hemodiálise ou em diálise peritoneal pode estar associada ao excesso de ureia acumulada na corrente sanguínea em decorrência da falência renal. Sendo assim, a qualidade de sono ruim está presente entre 80% dos pacientes renais e pode afetar a imunidade, as funções cognitivas e as manifestações afetivas (Santos, 2016).

No aspecto que tange às melhorias da vacinação contra o HBV, confirma-se que os adjuvantes favorecem a resposta imune e alguns novos adjuvantes em estudo podem melhorar a eficácia da vacina para a HB em doentes renais crônicos (Ostroski et al., 2015).

Diante disso, segundo Martins (2017), a utilização da vacina que contém HBV-AS04, que é um novo adjuvante contendo sal de alumínio e 3-O-desacetil-4-monofosforil lipídio A (MPL), induz a produção de maiores títulos de anti-HBs, bem como uma taxa de declínio mais lenta. O estudo E11 foi concordante com o exposto, ao confirmar que a maior imunogenicidade alcançada com a vacina contra o HBV com adjuvante compensa os custos mais baixos associados à vacina sem adjuvante.

Quanto aos meios implantados para obter melhora da soroconversão nos pacientes em diálise, uma das estratégias já utilizada é a vacinação em dose dobrada e aplicada 4 vezes,

além da monitorização dos níveis de anti-HBs e uma nova dose da vacina se as concentrações forem menores do que 10 mUI/mL (Ostroski et al., 2015). Em consonância, os estudos E10 e E12, afirmaram que os esquemas reforçados da vacina contra a HB aumentam a taxa de resposta em pacientes urêmicos e a incidência da soroproteção melhorou significativamente com a vacinação com dose dupla.

Na compreensão da diferença étnica entre as populações no desenvolvimento de anticorpos contra o vírus da Hepatite B, Kawamura et al. (2023) avaliou que o haplótipo HLA é mais prevalente nas populações japonesas, mas raro nas populações caucasianas, ele atenua a atividade imunitária contra a infecção pelo HBV. Ademais, Lusida et al. (2016) apoiou a descoberta de que o alelo HLA-DR estava associado à resposta do hospedeiro à vacinação HBsAg.

Já no ponto que menciona as vias de aplicação vacinal, a administração de vacinas nas camadas mais superficiais da pele, como a região intradérmica (ID), produz resposta imunitária mais forte, com menores doses do que aquelas necessárias para injeções mais profundas (Borgheti-Cardoso, 2013). Dessa maneira, o estudo E15, ao verificar a via intradérmica em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência na administração da vacina contra hepatite B em pacientes em diálise, percebeu que o aumento da dose da vacina não aumentou a taxa de soroconversão.

Para entender o DM como um fator de influência na resposta vacinal, Cotrim (2021) concorda que o diabetes e as suas variadas formas de classificação desencadeiam a hiperglicemia e as consequências desse evento têm influência direta sobre a imunidade. O estudo E8 confirmou essa afirmativa, concordando que pacientes em diálise com DM geralmente apresentam uma taxa de soroconversão mais baixa do que pacientes não diabéticos após a vacinação contra o HBV. Contudo, em E9, o DM não foi um fator de influência significativa de resposta à vacina contra HBV. Apesar de Souza (2016) observar que os efeitos da alta glicose mostram uma diminuição na função de ativação imune.

Ademais, Zica et al. (2019) afirma que a anemia é um quadro patológico caracterizado por valores de hemoglobina sérica abaixo do normal e pode estar associada ao comprometimento da imunidade celular. Além disso, na DRC, sua principal causa é a diminuição da capacidade dos rins em produzir a eritropoietina (EPO). Porém, deficiência de ferro e outros fatores correlacionados com o processo inflamatório crônico da DRC, podem contribuir no desenvolvimento e instauração dessa anemia.

Sendo assim, observou-se que em E3, E4 e E5, o nível de hemoglobina aparece como um fator associado à resposta vacinal no paciente dialítico. O estudo de E3 afirma que o nível

de hemoglobina pode afetar a resposta de anticorpos e a taxa de resposta à vacinação e o melhor momento para a vacinação nesses pacientes é quando os níveis de hemoglobina caem. O estudo E4 mostrou que níveis mais elevados de hemoglobina (HGB) foram associados a menores probabilidades de resposta à vacinação. Tanto o estudo E3 e E4 concordam que o nível mais baixo de HGB favorece para uma melhor soroproteção. No entanto, isso é discordado em E5 ao demonstrar que pacientes com níveis baixos de hemoglobina apresentam menor resposta imune à vacinas.

Ademais, verificou-se que a uréia e a creatinina são os biomarcadores de função renal usados na prática clínica. Os níveis de uréia se alteram conforme excesso de ingestão de proteínas, sangramento gastrointestinal, doenças hepáticas e desnutrição (Soares, 2015). Nesse contexto, a ureia sérica aparece como fator de influência no sucesso da resposta vacinal. Para o estudo E3, os níveis de ureia podem afetar parcialmente a taxa de resposta à vacinação, o melhor momento para a vacinação nesses pacientes é antes que os níveis de ureia aumentem. Discordante ao apresentado, o estudo E5 revela que relacionado aos níveis de uréia, observou-se uma correlação positiva e estatisticamente significativa, ou seja, com o aumento dos níveis laboratoriais de ureia, os títulos de anticorpos protetores também aumentaram.

Percebe-se que o presente estudo buscou mapear fatores que influenciam na resposta vacinal contra a Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico. Conhecer esses fatores tornam-se imprescindíveis na identificação do perfil dos pacientes que realizam hemodiálise, reconhecendo os fatores que atuam na melhoria e/ou na redução da resposta vacinal, sendo assim podem tornar-se foco de ações dos profissionais de saúde, avaliando o melhor momento para vacinação dos indivíduos e medidas que permitam favorecer o sucesso vacinal.

Foram encontradas limitações para a realização deste estudo quanto à necessidade de estudos recentes sobre a temática no Brasil dentro dos critérios estabelecidos. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foram de países do Oriente, o que pode ter refletido diferenças de abordagens na vacinação contra Hepatite B em pacientes que realizam Hemodiálise em relação ao Ocidente. Ademais, muitos estudos pela adoção de um estudo transversal como metodologia apresentaram um baixo nível de evidência.

5 CONCLUSÃO

Os estudos apontam que a resposta à vacinação contra a Hepatite B no adulto jovem hemodialítico sofre influência de fatores positivos na formação de títulos protetores como sexo feminino, vacinas com adjuvantes, esquemas reforçados de vacinação, grupo étnico caucasóide, uso de vitamina D e pacientes que realizam HD no turno matutino e também

levantaram fatores que influenciam na baixa resposta à vacina contra VHB, destacado-se a desnutrição, o excesso de peso, o tabagismo, o álcool, a positividade do anti-HCV, a presença de insuficiência cardíaca congestiva e câncer, exceto de pele, o uso de FAV e frequência de diálise mais alta.

Além disso, observou-se nos estudos discordâncias ou ausência de influência no desenvolvimento de títulos protetores como as taxas de HGB e Uréia sérica, a DM e vacinas na região intradérmica em dose baixa com alta frequência e dose alta com baixa frequência.

Ressalta-se que foi possível mapear na literatura os fatores que influenciam na vacinação contra Hepatite B no adulto jovem em tratamento hemodialítico. Desse modo, tornou-se evidente que os estudos conseguiram responder de maneira significativa a pergunta norteadora deste estudo por via de resultados que se apresentaram relevantes e contribuintes para o conhecimento dos fatores que atuam de forma negativa ou positiva no desenvolvimento de títulos protetores contra o HBV.

Portanto, observa-se a necessidade da importância de realizar estudos com a mesma temática e avaliando fatores isolados, salientando que foram encontrados fatores discordantes, os quais não foram possíveis afirmar se melhoram ou reduzem a resposta vacinal contra HBV no paciente em tratamento hemodialítico, bem como, nota-se a necessidade de realização de pesquisas que possam viabilizar as ações voltadas para esse público, tornando-se foco de profissionais na área da saúde.

REFERÊNCIAS

- AL SARAN, K.; SABRY, A.; AL HALAWANY, Z.; ISMAIL, M. Factors Affecting Response to Hepatitis B Vaccine among Hemodialysis Patients in a Large Saudi Hemodialysis Center. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation** 25(1):p 185-191, January 2014. DOI: 10.4103/1319-2442.124572. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434410/>. Acesso em: 22 Jul. 2023.
- ÁLVAREZ, A.M.; PÉREZ-VILA, S.; PACIS-TIRSO, C. et al. Progress in vaccination towards hepatitis B control and elimination in the Region of the Americas. **BMC Public Health**, 17(1):325, 2017. Disponível em: <https://doi-org.ez9.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s12889-017-4227-6-6>. Acesso em: 13 Jun. 2023.
- ANDRADE, E; SILVA, T. **Análise do perfil nutricional de pacientes portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise: revisão literária**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Centro Universitário De Guanambi. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/e4c0dae2-e3f4-4609-8b4a-e19325cc7d6c>. Acesso em: 17 Out. 2023.
- BORGHETI-CARDOSO, L.N. et al. Injeção sem agulhas: aplicações médicas e perspectivas futuras. **Brasília Med**, v. 50, n. 3, p. 253-260, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Guilherme-Gelfuso/publication/260267773_Injecao_sem_agulhas_aplicacoes_medicas_e_perspectivas_futuras/links/00b7d5306cc80969a1000000/Injecao-sem-agulhas-aplicacoes-medicas-e-perspectivas-futuras.pdf. Acesso em: 24 Out. 2023.
- BRITO, B. B. O. et al. Vitamina D: Relação com a imunidade e prevalência de doenças. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, n. 2, p. 598-608, 2017. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-7c54c1aee767b54e1b67283ef65a88b6.pdf>. Acesso em 18 Out. 2023.
- BUCUVIC, E. M. **Influência do estágio da doença renal crônica e da modalidade de diálise seroconversão à vacina contra hepatite B**. 2015. 53 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/140235>. Acesso em: 22 Jul. 2023.
- CORDOVA, E. et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. **Ann Ig**, v. 29, n. 1, p. 27-37, 2017. Disponível em: http://www.seu-roma.it/riviste/annali_igiene/open_access/articoli/89b9b927c32d98b902a606324c500ef1.pdf. Acesso em: 22 Jul. 2023.
- COSTA, N. C. P.; CANHESTRO, M. R.; SOARES, C. M. B. M. Monitoring of post-vaccination anti-HBs titres vaccine in children and adolescents in the pre-dialysis of chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 3, p. 296–304, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/gF9Pry6XCVMtmwjzJrLPhrx/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em: 22 Jul. 2023.
- COTRIM, T. S.; REIS, P. V.; FONSECA, D. C.; DE SOUZA, A. P. R.; DE OLIVEIRA, K. B.; AGUIAR, J. S. et al. Fatores de risco associados à seroconversão após vacinação contra

Hepatite B em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e4934, 31 jan. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4934>. Acesso em 12 Jun. 2023.

DANTAS, H. L. L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. São Paulo: **Rev Recien**. 2021; 12(37):334-345. Disponível em: <https://recien.com.br/index.php/Recien/article/view/575/589>. Acesso em 17 Jan. 2024.

DA SILVA, M. R. et al. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise: Uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 9344-9374, 2020. Disponível em : <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/13964/11673>. Acesso em 12 Jun. 2023.

FABRIZI, F.; DONATO, F. M.; MESSA, P. Efficacy and safety of reinforced versus standard vaccine schedule towards hepatitis B in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Hepatitis Monthly**, v. 17, n. 7, 2017. Disponível: <https://brieflands.com/articles/hepatmon-55430.html>. Acesso em: 2 Set. 2023.

FENG, Y. 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. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 17, n. 9, p. 3214-3220, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.1895603>. Acesso em: 2 Set. 2023.

FERREIRA, T. M. B. et al.. Does infection by the hepatitis C virus decrease the response of immunization against the hepatitis B virus in individuals undergoing dialysis?. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 2, p. 141–145, abr. 2017. Disponível:<https://www.scielo.br/j/jbn/a/zbrByNSPKmHL76XWwtXqkzj/?lang=pt#>. Acesso em: 2 Set. 2023.

GUIMARÃES, M. N. C.; FACINCANI, T.; SANTOS, S. S. Hepatite B em pacientes em hemodiálise. **Arquivos de Gastroenterologia** , v. 54, p. 356-358, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-34>. Acesso em: 12 Jun. 2023.

HAN, M.; YE, X ; RAO, S. ; WILLIAMS, S. ; THIJSSSEN, S. ; HYMES, J ; MADDUX, F.W. et al. Hepatitis B Vaccination Response in Hemodialysis Patients: The Impact of Dialysis Shif, **Blood Purif**, 2021, 50 (4-5): 628–635. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000513154>. Acesso em: 12 Jun. 2023.

JHORAWAT, R. ; XÁ, P.; BENIWAL, P.; AGARWAL, D. ; NIJHAWAN, S. ; MALHOTRA, V. Comparação da via intradérmica e dose de administração da vacina contra hepatite B em pacientes em diálise crônica: um estudo piloto. **Jornal Saudita de Doenças Renais e Transplante** 29(2):p 376-380, março de 2018. DOI: 10.4103/1319-2442.229283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657206/>. Acesso em: 2 Set. 2023.

KAWAMURA, A; MATSUDA, K; MURAKAMI, Y; SARUTA, M; KOHNO, T; SHIRAISHI, K. Contribution of an Asian-prevalent HLA haplotype to the risk of HBV-related hepatocellular carcinoma. **Sci Rep**. 2023 Aug 9;13(1):12944. doi: 10.1038/s41598-023-40000-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37558689/>. Acesso em: 20 Out. 2023.

KUFTA, L.; SHALANSKY, K. F.; JASTRZEBSKI, J.; LAU, W. Effectiveness of a hepatitis B vaccination program at two tertiary hemodialysis centers. **Hemodialysis International**, 2019, Volume 23, Issue 3: 348-355. Disponível em: <https://doi-org.ez9.periodicos.capes.gov.br/10.1111/hdi.12761>. Acesso em 12 Jun. 2023.

LUSIDA, M.I; JUNIASTUTI; YANO, Y. Current hepatitis B virus infection situation in Indonesia and its genetic diversity. **World J Gastroenterol**. 2016;22(32):7264-7274. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7264. Acesso em: 2 Set. 2023.

MALAKI, M. Factors Affecting on Hepatitis B Seroprotection in Hemodialysis Patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation** 28(3):p 672-674, May 2017. DOI: 10.4103/1319-2442.206472. Disponível em: https://journals.lww.com/sjkd/Fulltext/2017/28030/Factors_Affecting_on_Hepatitis_B_Seroprotection_in.36.aspx. Acesso em: 2 Set. 2023.

MASOODI, I.; SINGH, C.; WANI, I. A.; WANI, M. M.; AHMED, T. I.; SHEIKH, R. Y. (2019). Seroconversion of Viral Hepatitis among End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis in Kashmir: Results of a Prospective Study. **Macedonian journal of medical sciences**, 7(4), 587–593. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.160>. Acesso em: 2 Set. 2023.

MARTINS, B. C. T. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em indivíduos em tratamento hemodialítico no estado do Tocantins**. 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/7160/5/Disserta%20c3%a7%20c3%a3o%20-%20Bruno%20C%20a9sar%20Teodoro%20Martins%20-%202017.pdf>. Acesso em : 30 Ago. 2023.

MULLEY, W. R.; LE, S.T.T; IVES, K. E. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 1, p. 136-143, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/32/1/136/2931146?login=false>. Acesso em: 2 Set. 2023.

NASCIMENTO, A. G. F.; COSTA, B. A. M.; LINHARES, M. M.; OLIVEIRA, L. P.; SOUZA, C. L. S. Diferenças sexuais a respostas vacinais: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 11, p. e11308, 30 nov. 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11308>. Acesso em: 20 Out. 2023.

NETO, C. R. G.; DA SILVA, E. H.; NEVES, R. A. Infecção pelos vírus da hepatite B e C em pacientes de duas unidades de hemodiálise em Goiânia. **Revista Educação em saúde**, 9 (1): 107-116, 2021. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/v5zocuesk5c2bekbqyxs3u2isy/access/wayback/http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/download/5812/4052/>. Acesso em: 14 Jun. 2023.

OLIVEIRA, J. T. S.; SOUZA, A. M. Importância Da Nutrição Na Qualidade De Vida De Pacientes Portadores De Doença Renal Crônica. **Episteme Transversalis**, [S.l.], v. 11, n. 3, dez. 2020. ISSN 2236-2649. Disponível em: <http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2176>. Acesso em: 17 out. 2023.

OSTROSKI, T. K. D.; BELONCI, C. G. da C.; BARONI, G. B.; SCHUINSKI, A. F. M. Taxa de resposta à vacinação para vírus B em Unidade de Terapia Renal Substitutiva na Santa Casa

de Misericórdia de Ponta Grossa. Análise da idade e do diabetes mellitus como fator de risco. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S. l.], v. 48, n. 2, p. 175-180, 2015. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v48i2p175-180. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/99752>. Acesso em: 2 Set. 2023.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International journal of surgery**, v. 88, p. 105906, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.105906>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919121000406>. Acesso em: 17 Jan. 2024

SOARES, Thaisa Freire. **Perfil de pacientes renais crônicos com anemia submetidos à hemodiálise**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/10895>. Acesso em: 20 Out. 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt&%3A~%3Atext=A%20>. Acesso em: 17 Jan. 2024.

SOUZA, S. C. T. F. Elevada concentração de glicose altera a resposta biológica de linhagem de células dendríticas murina. 2016. Dissertação (Doutorado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/b043fea9-fc75-4fd8-9066-57dd6255e3be/content>. Acesso em: 31 Jan.2024.

SOWOLE, L. et al. The prevalence of occult hepatitis B virus (HBV) infection in a large multi-ethnic haemodialysis cohort. **BMC nephrology**, v. 16, p. 1-6, 2015. Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12882-015-0010-z>. Acesso em: 2 Set. 2023.

TAVARES, D. P. N. **Vacinação em adultos jovens: conhecimento e determinantes**. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71839/2/29076.pdf>. Acesso em 17 Jun. 2023.

SANTOS, Thais Teixeira dos. **Qualidade do sono e estado nutricional de pacientes renais crônicos no pré e pós-transplante renal**. 2016. 158f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/21281>. Acesso em: 21 Out. 2023

VIEGAS, A. C et al. Adulto jovem em hemodiálise: da descoberta da doença aos impasses do diagnóstico e do tratamento. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, [S.l.], v. 11, n. 6, p. 2339-2348, abr. 2017. ISSN 1981-8963. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23396/19053>>. Acesso em: 17 jun. 2023. doi:<https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i6a23396p2339-2348-2017>. Acesso em: 22 Jul. 2023.

VIEGAS, A.C; MUNIZ, R.M; SCHWARTZ, E. et al. Social expectations experienced by young adults with chronic kidney disease. **Rev Fund Care Online**. 2016 jul/set; 8(3):4850-4856. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i3.4850-4856>. Acesso em: 26 Ago. 2023.

VILAJELIU, A. et al. Immunogenicity and immunization costs of adjuvanted versus non-adjuvanted hepatitis B vaccine in chronic kidney disease patients. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 12, n. 9, p. 2317-2321, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1168955>. Acesso em: 22 Jul. 2023.

VILLAR, L. M., FRAGA, K. A., MENDONÇA, A. C. D. F., MIGUEL, J. C., SILVA, E. F. D., BARBOSA, J. R., SOUSA, P. S. F., LEWIS-XIMENEZ, L. L., & MELLO, F. C. D. A.. Serological and molecular characterization of hepatitis B virus infection in chronic kidney disease patients from Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, 26(3), 102371, 2022. Disponível em: <https://doi-org.ez9.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.bjid.2022.102371>. Acesso em 13 Jun. 2023.

YANG, S. et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 27251, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep27251>. Acesso em: 22 Jul. 2023.

ZICA, C. L. A. et al. Anemia de doença crônica na doença renal crônica. **Conexão Ciências (Online)**, v. 14, n. 2, 2019. Disponível em : <https://periodicos.uniformg.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/1032>. Acesso em: 20 Out. 2023.

ZITT, E. et al. Response to active hepatitis B vaccination and mortality in incident dialysis patients. **Vaccine**, v. 35, n. 5, p. 814-820, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16312579>. Acesso em: 22 Jul. 2023.