

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

ROLANDO ANDRES PATERNINA DE LA OSSA

**Resposta vacinal em pacientes submetidos a transplante de células-tronco
hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

RIBEIRÃO PRETO
2022

ROLANDO ANDRES PATERNINA DE LA OSSA

**RESPOSTA VACINAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira
Rodrigues

RIBEIRÃO PRETO
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Paternina-De La Ossa, Rolando Andres

Resposta vacinal em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2022.

56 f: il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Rodrigues, Maria Carolina de Oliveira

1. Imunização. 2. Vacinas. 3. Resposta vacinal. 4. Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Paternina-De La Ossa, Rolando. **Resposta vacinal em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.** 2022. 56f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Maria Carolina de Oliveira Rodrigues, pela atenção e apoio durante o processo de orientação e desenvolvimento do projeto.

Aos meus professores, especialmente à Prof. Dra. Maria Célia Cervi e ao Prof. Dr. Marcelo Scotta, que nos anos de convivência muito me ensinaram, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual e meu amor pelas vacinas.

A minha esposa, pelo apoio e cumplicidade nos momentos mais difíceis.

A meu filho(a) que está por chegar e que me inspira dia a dia.

A minha família, alguns por perto e alguns longe, sempre estão no meu coração me apoiando.

Ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, por colocar à disposição os ambulatórios e o laboratório.

À FAEPA, Centro de Terapia Celular/CEPID - FAPESP, do qual a orientadora é pesquisadora da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - código financeiro 001), pelo apoio financeiro concedido.

RESUMO

Paternina-De La Ossa, Rolando. **Resposta vacinal em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**. 2022. 56f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: Nos pacientes que realizam transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a morbidade e a mortalidade estão frequentemente relacionadas com doenças infecciosas, muitas delas passíveis de prevenção imunológica. Rotineiramente, esquemas de revacinação são aplicados após o transplante, porém seu potencial imunogênico nesses pacientes é pouco conhecido. O presente estudo visa avaliar a resposta imunológica de pacientes submetidos a TCTH a vacinas inativadas e vivas atenuadas.

Metodologia: Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, com coleta de dados clínicos e amostras de sangue de pacientes em seguimento pós-transplante autólogo ou alogênico, para tratamento de leucemias, falências medulares, doenças autoimunes e hemoglobinopatias. Dois grupos de pacientes foram avaliados de janeiro de 2018 até dezembro de 2020. No grupo A avaliou-se a resposta vacinal para difteria, tétano e pertussis aos 6 meses pós-transplante (pré-vacinação), e aos 12 meses pós-transplante (pós-vacinação); e no grupo B avaliou-se a resposta vacinal ao sarampo aos 24 meses pós-transplante (pré-vacinação) e aos 30 meses pós-transplante (pós-vacinação). Os grupos foram analisados quanto à resposta vacinal, definida através de títulos de anticorpos específicos contra as vacinas, antes e após a imunização. Os resultados foram correlacionados com características clínicas dos pacientes e dos transplantes.

Resultados: Em nosso estudo, identificamos que a vacina dTpa provoca uma adequada resposta vacinal contra difteria e tétano em pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas. Porém, uma proporção importante de pacientes não atingiu níveis adequados para garantir proteção de longo prazo. Além disso, a resposta vacinal contra a pertussis mostrou-se deficiente. Também identificamos uma melhor resposta vacinal contra difteria nas crianças do que nos adultos, resultado que precisa ser comprovado por estudos com maior número de pacientes, mas que demonstra especificidades do sistema imunológico infantil. Com relação à imunização contra o sarampo, metade do grupo respondeu, porém com um número muito pequeno de pacientes para definir se houve resposta adequada à vacinação. Fatores como o tipo de transplante, regime de condicionamento, e uso de globulina anti-timocítica não influenciaram a resposta vacinal em nenhum dos grupos.

Conclusões: Consideramos importantes os achados do nosso estudo com relação à resposta vacinal no pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas no Brasil. Acreditamos que novos estudos poderão dar continuidade a esses achados iniciais, contribuindo para melhorar e padronizar a assistência vacinal aos pacientes transplantados. Os transplantes são uma área da saúde em franco progresso, com cada vez maior sobrevida do paciente transplantado, portanto torna-se importante garantir a adequada proteção contra infecções.

Palavras chaves: imunização, vacinas, resposta vacinal, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

ABSTRACT

Paternina-De La Ossa, Rolando. **Vaccine response in hematopoietic stem cell transplantation at the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto.** 2022. 56p. Thesis (Master's Degree) - Ribeirão Preto Medical School, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Background: In hematopoietic stem cell transplantation, morbidity and mortality are largely related to infectious diseases, many of them subject to immunological prevention. Routinely, revaccination regimens are applied after transplantation, although their immunogenic potential in patients is poorly evaluated. The present study aims to evaluate the immune response to inactivated and live vaccines in patients treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methodology: This is a prospective, longitudinal study, including patients that underwent autologous or allogeneic post-transplantation for the treatment of leukemias, bone marrow failure, autoimmune diseases, and hemoglobinopathies. Patients were recruited from January 2018 to December 2020 and were divided into two groups. Group A was evaluated for vaccine responses to diphtheria, tetanus and pertussis at 6 months after transplant (pre-vaccination), and at 12 months after transplant (post-vaccination). Group B was evaluated for vaccine responses to measles at 24 months post-transplant (pre-vaccination), and 30 months after transplant (post-vaccination). Vaccine response was determined according to specific anti-vaccine antibody titers, before and after immunizations. The results were correlated with patients and transplant characteristics.

Results: In our study we identified that the dTpa vaccine induced an adequate vaccine response for diphtheria and tetanus in patients after HSCT. However, an important proportion of patients did not meet long-term protection antibody levels. In addition, the vaccine response to pertussis immunization was insufficient to warrant protection. We also identified better vaccine responses against diphtheria in children than in adults. While these results should be confirmed by studies with a larger number of patients, they show how the child's immune system has specificities. Regarding the measles response, half of the group responded, but with few patients to define an adequate response to vaccination. Type of transplant, conditioning regimen, and use of anti-thymocyte globulin did not affect responses to vaccination.

Conclusions: This is an important study that evaluated vaccine responses after HSCT in Brazil. Further studies can help to improve and standardize the vaccination in the post-transplantation setting. Transplants are an area of health in full progress and increasing importance. As survival of the transplanted patient increases, it becomes essential to ensure adequate protection against infections.

Keywords: immunization, vaccines, vaccine response, hematopoietic stem cell transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Box plot de títulos vacinais pré e pós vacinação contra difteria(UI/mL).....	34
Figura 2- Evolução dos títulos vacinais contra difteria (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores	34
Figura 3- Box plot de diferenças entre títulos vacinais pré e pós vacinação contra difteria de crianças e adultos (UI/mL)	35
Figura 4- Box plot com títulos vacinais contra tétano (UI/mL), pré e pós vacinação.....	36
Figura 5- Evolução dos títulos vacinais contra tétano (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores.....	37
Figura 6- Box plot com títulos vacinais contra pertussis (UI/mL), pré e pós vacinação.....	38
Figura 7- Evolução dos títulos vacinais contra pertussis (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores.....	39
Figura 8- Box plot com títulos vacinais contra sarampo (UI/mL), pré e pós vacinação.....	40
Figura 9- Evolução dos títulos vacinais contra sarampo (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vacinação após o TCTH.....	19
Tabela 2 - Definições de resposta vacinal	24
Tabela 3 - Características sociodemográficas por grupo	27
Tabela 4 - Características clínicas por grupo.....	28
Tabela 5 - Doença enxerto contra hospede	29
Tabela 6 - Fase atual da doença	30
Tabela 7- Dados clínicos e laboratoriais no momento da vacinação.....	31
Tabela 8 - Tempo de vacinação (meses) - vacinas inativadas - grupo A.....	32
Tabela 9 - Tempo de vacinação (meses) - vacinas vivas atenuadas - grupo B.....	33
Tabela 10 - Correlação entre tipo de regime de condicionamento e resposta de anticorpos vacinais.....	42

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Cérebro Vascular
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CMV	Citomegalovírus
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
CSA	Ciclosporina
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DTP	Difteria, Tétano e Pertussis
dTpa	Difteria, Tétano e pertussis acelular
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino e Pesquisa
Flamsa-RIC	Fludarabina, Ansacrina e Citarabina
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
GSK	GlaxoSmithKline
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HLA-Id	HLA-idêntico
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
Hep B	Hepatite B
Hep A	Hepatite A
Hib	Haemophilus influenzae tipo b
HPV	Papilomavírus humano
LMC	Leucemia linfocítica crônica
LLA	Leucemia linfoide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MO	Medula Óssea
Pneumo 23	Pneumocócica 23
SP	Sangue Periférico
SCR	Sarampo, Caxumba, Rubéola
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
USP	Universidade de São Paulo
VIP	Vacina Poliomielite Inativada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Conceitos sobre imunização	14
1.1.1 Imunidade passiva.....	14
1.1.2 Imunidade ativa.....	14
1.2 Tipos de vacina.....	14
1.2.1 Vacinas inativadas	14
1.2.1.1 Vacinas de microrganismos inteiros.....	14
1.2.1.2 Vacinas contra toxinas.....	14
1.2.1.3 Vacinas de fragmentos de microrganismos.....	14
1.2.1.4 Vacinas obtidas por engenharia genética.....	15
1.2.1.5 Vacinas polissacarídeas.....	15
1.2.1.6 Vacinas conjugadas.....	15
1.2.1.7 Vacinas obtidas por vacinologia reversa.....	15
1.2.2 Vacinas vivas atenuadas	15
1.2.3 Vacinas combinadas e conjugadas	16
1.2.3.1 Vacinas combinadas.....	16
1.2.3.2 Vacinas conjugadas.....	16
1.3 Resposta imunológica a vacinas	16
1.4 Segurança e eventos adversos relacionados à vacinação	17
1.5 Tipos de transplante	17
1.5.1 Transplante autólogo	17
1.5.2 Transplante alogênico	18
1.6 Vacinação após o TCTH	18
1.6.1 Vacina difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa).....	18
1.6.2 Tríplice viral SCR.....	18
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. PERGUNTA DO ESTUDO.....	20
4. HIPÓTESES.....	21

5. OBJETIVOS.....	21
5.1 Objetivo Principal.....	21
5.2 Objetivos secundários.....	21
6. MÉTODOS	21
6.1 Desenho do estudo e aspectos éticos.....	21
6.2 Coleta de dados clínicos e amostras de sangue.....	22
6.3 Critérios de inclusão para a atual pesquisa.....	23
6.4 Critérios de exclusão.....	23
6.5 Análises imunológicas.....	23
6.6 Resposta vacinal.....	24
6.7 Análise estatística.....	25
6.8 Financiamento.....	25
7. RISCOS E DESCONFORTOS.....	25
8. BENEFÍCIOS.....	26
9. RESULTADOS	26
9.1 Características demográficas e clínicas.....	26
9.2 Reações adversas vacinais.....	31
9.3 Tempo de vacinação.....	31
9.4 Análises dos anticorpos.....	33
9.4.1 Difteria.....	33
9.4.2 Tétano.....	35
9.4.3 Bordetella Pertussis	37
9.4.4 Sarampo.....	39
9.5 Correlação entre tipo de regime de condicionamento e resposta de anticorpos vacinais.....	41
10. DISCUSSÃO	42
11. CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE.....	50
ANEXOS.....	54

1. INTRODUÇÃO

Nos pacientes que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a morbidade e a mortalidade estão relacionadas principalmente com doenças infecciosas, muitas delas passíveis de prevenção imunológica (BENNETT *et al*, 2015; TOMBLIN *et al*, 2009). Nos pacientes transplantados, o processo de destruição e substituição da medula óssea provoca perda de anticorpos específicos contra diversos microrganismos (HIBBERD, UpToDate) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; JOHNSTON; CONLY, 2002). Após o transplante, segue-se uma recuperação lenta e progressiva da imunidade para combater patógenos (BENNETT *et al*, 2015; CHAUNDHRY, 2017).

A recuperação imunológica é de vital importância para decidir o momento oportuno para a vacinação, que depende de vários fatores, como tipo de transplante, regime de condicionamento, uso de imunossupressores após o transplante, presença de doença de enxerto contra hospedeiro (DECH), presença de infecção por citomegalovírus, e outros fatores ainda em investigação (JOHNSTON; CONLY, 2002). Uma forma prática e disponível na maioria dos serviços para avaliar a recuperação do sistema imunológico adaptativo é a quantificação de linfócitos CD4+ e de imunoglobulinas (IgM e IgG) (BERGER *et al*, 2007; TALMADGE, 2007; KIM *et al*, 2006).

No Brasil, existem recomendações para a diminuição do risco de transmissão e otimização do tratamento das doenças infecciosas nas diferentes etapas pré e pós-transplante (GARNICA *et al*, 2010), mas não há padronização da prevenção de doenças ou determinação do período mais adequado para a revacinação. A maioria das orientações baseia-se em estudos internacionais, que incluem poucos pacientes e têm baixo nível de evidência científica (RUBIN *et al*, 2013; ARIZA-HEREDIA *et al*, 2014; SHETTY; WINTER, 2012; HUILLIER; KUMAR, 2015; MACHADO, 2004; CORDONNIER *et al*, 2019; CARPENTER; ENGLUND, 2016).

Rotineiramente, esquemas de revacinação são aplicados após o transplante, mas seu potencial imunogênico nesses pacientes é pouco conhecido. Para vacinar os pacientes é importante entender alguns conceitos básicos sobre imunizações, abaixo descritos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.1 Conceitos sobre imunização:

1.1.1 Imunidade passiva: processo de aquisição de imunidade através da transferência de anticorpos, por via natural ou artificial, promovendo proteção temporária contra doenças. Alguns exemplos são a passagem transplacentária de anticorpos da mãe para o feto ou administração de imunoglobulinas específicas produzidas artificialmente em laboratório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.1.2 Imunidade ativa: processo de aquisição de imunidade naturalmente produzida após exposição a agentes infecciosos, com produção de anticorpos específica e duradoura, incluindo neste grupo as vacinas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2 Tipos de vacinas: vacinas inativadas e vacinas vivas atenuadas.

1.2.1 Vacinas inativadas oferecem proteção tanto contra vírus como contra bactérias, e são produzidas por várias tecnologias e diversos tipos de componentes. São métodos de produção das vacinas inativadas:

1.2.1.1 Vacinas de microrganismos inteiros: são inativados por meios físicos ou químicos, geralmente o formaldeído, de modo que perdem sua capacidade infecciosa, mas mantêm suas propriedades imunogênicas protetoras. Exemplos: vacina celular contra a difteria, tétano e pertussis (DTP) e vacina da poliomielite inativada (VIP) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.2 Vacinas contra toxinas: protege contra as toxinas produzidas por microrganismos, também inativadas. Exemplos: vacinas adsorvidas contra difteria e tétano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.3 Vacinas de fragmentos de microrganismos: podem ser feitos de subunidades, fragmentos de microrganismos ou componentes potencialmente antigênicos. Exemplo: alguns tipos de vacina contra influenza, vacina adsorvida pertussis acelular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.4 Vacinas obtidas por engenharia genética: criadas através da recombinação do material genético contra um antígeno específico. Exemplo: vacina recombinante contra hepatite B (Hep B) e papilomavírus humano (HPV) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.5 Vacinas polissacarídeas: usam polissacarídeos da membrana extraídos da cápsula de microrganismos invasivos, como o pneumococo e o meningococo. Por não estimularem imunidade celular, timo-dependente, não protegem crianças com menos de dois anos de idade, e a sua proteção é de curta duração. Induzem pouca ou nenhuma memória imunológica; isto é, a imunidade, em geral, não aumenta com a repetição das doses. É o caso das vacinas polissacarídicas não-conjugadas pneumocócica 23 (Pneumo 23) e contra os meningococos A, C, W, Y (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.6 Vacinas conjugadas: são construídas com componentes polissacarídicos conjugados a proteínas, criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes. Exemplo: vacinas conjugadas *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina conjugada pneumocócica e vacina conjugada meningocócica de tipos A, C, W e Y (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.1.7 Vacinas obtidas por vacinologia reversa: usam novos antígenos descobertos por ferramentas computacionais a partir de informações genômicas, como a vacina meningocócica B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

As vacinas inativadas comumente estimulam de forma parcial o sistema imunológico, especialmente a imunidade humoral para produção de anticorpos específicos. Portanto, requerem reforços ao longo da vida do indivíduo para manter uma adequada proteção contra as doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.2 Vacinas vivas atenuadas: são desenvolvidas através de processos que diminuem a patogenicidade do microrganismo, mantendo sua estrutura. Induzem a imunidade humoral e celular, e podem induzir imunidade de mucosas, se administradas por via oral. Normalmente, produzem uma imunidade mais duradoura, sendo necessários menos reforços ao longo da vida,

e são passíveis de efeitos adversos graves em pacientes comprometidos imunologicamente (TOMBLIN et al, 2009; HIBBERD, 2019).

1.2.3 Vacinas combinadas e conjugadas

1.2.3.1 Vacinas combinadas: são associações de antígenos independentes em uma mesma composição farmacológica. São exemplos as vacinas combinadas pentavalente (vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B e haemophilus influenzae tipo b) e a tríplice viral SCR (vacina sarampo, caxumba, rubéola). A vacinação combinada já se encontra bem estabelecida no meio científico e assistencial, e não há relato de sobrecarga do sistema imunológico que limite o número de antígenos administrados ao mesmo tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.3.2 Vacinas conjugadas: são aquelas que conjugam um grupo de antígenos do mesmo microrganismo, como sorotipos, em uma única vacina. Um exemplo é a vacina conjugada para pneumococo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.3 Resposta imunológica a vacinas

A resposta imunológica específica pode ser de natureza humoral (anticorpos), ou de natureza celular, mediante o estímulo de linfócitos T CD4+ auxiliares (“helper”) e de linfócitos T CD8+ citotóxicos específicos. A imunidade celular é mais difícil de avaliar e quantificar do que a imunidade humoral. A resposta imunológica celular inclui a liberação de citocinas cuja avaliação agrega informações sobre a natureza da vacina e sua forma de atuação, mas envolve métodos complexos de análise, ainda não suficientemente padronizados. Por essas razões, a avaliação habitual da resposta imunológica é feita através da titulação de anticorpos, utilizando diversas técnicas, entre as quais a medida de anticorpos bactericidas mediada por complemento, o ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), os métodos de neutralização e a inibição da hemaglutinação. Os testes que medem anticorpos bactericidas e os métodos de neutralização são considerados padrão ouro, mas são trabalhosos e nem sempre bem padronizados ou disponíveis. Por isso, os métodos ELISA são habitualmente preferidos, desde que disponíveis e que se correlacionem adequadamente com a proteção clínica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Os métodos de escolha para a avaliação dos títulos de anticorpos dependem do tipo de vacina. Por exemplo, para as vacinas meningocócicas, as dosagens de anticorpos pela técnica

de ELISA têm baixa correlação com a proteção oferecida, portanto o teste considerado padrão é a medida de anticorpos bactericidas mediada por complemento. No caso de sarampo e rubéola, os testes ELISA são bem padronizados e se correlacionam positivamente com proteção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.4 Segurança e eventos adversos relacionados à vacinação:

A maioria dos eventos adversos deve-se à inflamação local no sítio de aplicação, além de alguns efeitos sistêmicos leves como astenia e febre baixa. Os eventos adversos graves estão principalmente relacionados às vacinas vivas atenuadas, quando administradas equivocadamente em pacientes imunocomprometidos (SHEARER *et al*, 2014). Essas reações podem incluir encefalites, paralisias, doença viscerotrópica (febre amarela) e, mesmo, óbito.

Os pacientes submetidos a TCTH compõem um grupo de risco para reações após vacinação com agentes vivos atenuados. Para aumentar a segurança nos pacientes transplantados, deve-se evitar o uso de vacinas vivas atenuadas nas seguintes situações:

- Uso de corticoide em doses ≥ 20 mg/dia (ou > 2 mg/kg/dia em pacientes com menos de 10 kg de peso corporal) de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias;
- Uso de drogas modificadoras da resposta imunológica;
- Presença de DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro) ativa em uso de imunossupressão;
- Uso recente de imunoglobulina humana endovenosa ou de hemocomponentes (HIBBERD, 2019).

1.5 Tipos de transplante

Antes de abordar diretamente a vacinação dos pacientes pós-TCTH temos que entender os tipos de transplante e os critérios de inclusão e exclusão no nosso serviço.

O transplante pode ser autólogo, em que a fonte de células-tronco é o próprio paciente, ou alogênico, em que as células-tronco são obtidas a partir de um doador compatível com o paciente. As fontes de células progenitoras hematopoiéticas podem ser a medula óssea, o sangue periférico ou o sangue do cordão umbilical.

1.5.1 Transplante autólogo: O transplante autólogo pode ser usado para doenças malignas em que não há comprometimento da medula óssea, como o mieloma múltiplo e os linfomas, e para doenças autoimunes graves e refratárias ao tratamento, como a esclerose sistêmica e a esclerose múltipla. Quando as indicações são neoplásicas, o objetivo é permitir o

uso de altas doses, tóxicas para a medula, de agentes quimioterápicos. As células-tronco autólogas, colhidas previamente à administração dos quimioterápicos, têm a única função de recompor o sistema hematopoiético destruído durante o tratamento da neoplasia. Quando as indicações são autoimunes, no entanto, o objetivo é promover uma ablação imunológica, eliminando a autorreatividade, seguida por uma reconstituição do sistema imunológico mais saudável a partir das células autólogas previamente colhidas.

1.5.2 Transplante alogênico: este transplante emprega um doador, que pode ser aparentado ou não-aparentado, e ter uma compatibilidade completa ou incompleta com o sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) do paciente. O transplante é indicado para doenças malignas com comprometimento da medula óssea (leucemias, linfomas leucemizados), para outras doenças hematológicas não-malignas (hemoglobinopatias, anemia aplástica), algumas doenças hereditárias específicas e imunodeficiências primárias.

1.6 Vacinação após o TCTH:

Em nosso serviço, a administração de vacinas inativadas inicia-se aos seis meses pós-TCTH, sendo as vacinas de vírus vivos atenuados iniciadas geralmente aos 24 meses pós-TCTH, desde que o paciente não apresente contraindicações (**Tabela 1**). O processo de vacinação deve ser avaliado individualmente em pacientes com DECH, hipogamaglobulinemia e outras situações que possam interferir na recuperação imunológica pós-transplante. Em nosso serviço, os protocolos de vacinação alinham-se com o manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), atualizado em 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.6.1 Vacina difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa)

A vacina tríplice bacteriana acelular é inativada, tem três componentes (difteria, tétano e pertussis acelular) e seu esquema recomendado é composto por três doses, com intervalo mínimo de um mês entre cada dose. Sua principal limitação é a pobre resposta em adultos, e crianças menores de sete anos têm melhor resposta (INABA *et al*, 2012; SMALL *et al*, 2009) (GANDHI *et al*, 2001; OIKINUORA *et al*, 2012; PATEL *et al*, 2007; SHAH *et al*, 2015).

1.6.2 Tríplice viral SCR

A vacina tríplice viral contém vírus vivos atenuados, e induz proteção contra sarampo, caxumba e rubéola. A vacina é altamente imunogênica, induzindo proteção duradoura. Por ser uma vacina viva atenuada, não deve ser aplicada em pacientes imunossuprimidos, pelo

potencial de reativar os vírus e permitir o desenvolvimento de doenças infecciosas. Esta vacina está indicada no esquema de duas doses, com intervalo de 30 a 60 dias. A resposta vacinal após o transplante varia de 65 a 100% para sarampo, 50 a 87% para caxumba, e 75 a 100% para rubéola. Não há relato em literatura de efeitos adversos graves. Não devem ser vacinados pacientes com DECH ativa, uso de imunossupressores, recaída da doença de base ou uso recente de imunoglobulina. Pode ser administrada com segurança a partir dos 24 meses pós-TCTH, em pacientes com adequada recuperação imunológica e ausência dos fatores que afetam a imunidade. Em casos de surtos infecciosos, pode ser antecipada para os 12 meses pós-transplante (SMALL *et al*, 2009; SHAH *et al*, 2015; MACHADO *et al*, 2002).

Tabela 1. Vacinação após transplante de células-tronco hematopoiéticas, conforme protocolo institucional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP) (PATERNINA-DE LA OSSA *et al.*, 2019)

Vacina	Início	Número de doses	Intervalo entre doses
dTPa	6 meses	3 doses, mais uma dose de reforço a cada 10 anos	Mínimo de 30 dias entre cada dose
Hib	6 meses	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
VIP	6 meses	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
Hepatite B	6 meses	3 doses simples (não duplicadas)	0, 1 e 6 meses
Hepatite A	6 meses	2 doses	0 e 6 meses
Meningocócica C	6 meses	2 dose ¹	8-12 semanas entre cada dose, reforço em 5 anos
Influenza	6 meses	1 dose ²	Anualmente
PCV13	6 meses	3 doses	30-60 dias entre cada doses
PPV23	12 meses	2 doses	0 e reforço com 5 anos
HPV ⁵	12 meses	3 doses	0, 2 e 6 meses
Tríplice viral ⁶	24 meses ³	2 dose ⁴	30-60 dias entre cada doses
Febre amarela ⁶	24 meses	1 dose	Dose única
Varicela ⁶	24 meses	2 doses	30-60 dias entre cada dose

¹. Liberada a vacina ACWY para adolescentes entre 11 e 12 anos; ². Em menores de 9 meses recomenda-se, na primovacinação, 2 doses (0,25ml) com intervalo de 6 meses; ³. Em surtos, considerar início com 12 meses pós-transplante, em pacientes sem alterações da imunidade; confirmar com quantificação de CD4 e dosagem de imunoglobulinas séricas; ⁴. Recomendadas 2 doses pelo CRIE; ⁵. Recomendada em pacientes de 9 até 26 anos; ⁶. Contraindicadas em DECH ativa, uso de medicamentos imunossupressores, uso recente de hemoderivados e hemocomponentes, ou imunoglobulina (Tabela 3). Em pacientes com DECH crônica, ver recomendações.

2. JUSTIFICATIVA

Os pacientes que realizam transplante de células-tronco hematopoiéticas sofrem diferentes graus de imunossupressão e ablação imunológica, sendo necessário revaciná-los depois do procedimento. A literatura carece de estudos conclusivos, principalmente devido ao baixo número de pacientes incluídos. Dados como segurança, correlação com níveis de imunidade e o momento correto após o transplante para aplicar as vacinas ainda são pendentes. Mais relevante para o contexto brasileiro, há poucos estudos avaliando a resposta imunológica às vacinas no pós-transplante. Adicionalmente, o processo vacinal, que inclui o acesso do paciente à vacinação e respeito ao calendário proposto, é afetado por fatores econômicos e sociais. Em conjunto, esses fatores podem ter significativa influência na proteção vacinal oferecida ao indivíduo.

Portanto, torna-se importante avaliar o processo de vacinação como um todo, assim como a resposta imunológica pós-vacinação e sua correlação com a reconstituição imunológica pós-transplante.

3. PERGUNTA DE ESTUDO

Diante das evidências da literatura, controversas e incompletas, gostaríamos de determinar, em pacientes receptores de transplantes autólogos e alogênicos de células-tronco hematopoiéticas:

- Qual é o nível de anticorpos alcançado após aplicação de vacinas inativadas, como difteria, pertussis e tétano, administradas aos 6 meses após o TCTH? O nível de anticorpos atinge valores considerados protetores?
- Qual é o nível de anticorpos alcançado após aplicação da vacina de vírus atenuado do sarampo, administrada aos 24 meses após o TCTH? O nível de anticorpos atinge valores considerados protetores?
- Quais fatores associados aos pacientes ou aos transplantes podem se associar à resposta vacinal? Dentre eles, idade do paciente, tipo de transplante, regime de condicionamento, uso de globulina anti-timocítica (ATG), contagens de células CD4+.

4. HIPÓTESE

Hipotetizamos que, após a revacinação, os pacientes transplantados atingem níveis adequados de anticorpos contra vacinas inativadas e vacinas de vírus vivos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Avaliar o nível de imunidade para vacinas contra pertussis, difteria, tétano e sarampo, em pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

5.2 Objetivos secundários

- Quantificar os níveis residuais de anticorpos vacinais em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, antes de iniciarem o esquema de revacinação;
- Avaliar a resposta imunológica às vacinas inativadas contra difteria, pertussis e tétano;
- Avaliar a resposta imunológica às vacinas contra vírus vivos de sarampo;
- Avaliar a relação entre a resposta vacinal e fatores relacionados aos pacientes e aos transplantes, como tipo de transplante, regime de condicionamento, uso de ATG, idade do paciente, e contagens de linfócitos CD4+ e CD19+.

6. MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo e aspectos éticos

Estudo prospectivo de pacientes em seguimento pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

O tamanho da amostra foi calculado, considerando-se como população total os 150 pacientes transplantados no serviço, ao longo de três anos. Por cálculo, o tamanho amostral para um IC 95% e uma margem de erro de 5% resultou em 109 pacientes.

$$\text{Tamanho da amostra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N}\right)}$$

Foram avaliados dois grupos de pacientes:

- Grupo A: avaliados os títulos das vacinas de vírus inativados (pertussis, difteria e tétano) da vacina BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline Biologicals), em parceria com o instituto Butantan, antes, e logo depois da vacinação iniciada aos 6 meses pós-transplante. Anticorpos IgG foram titulados por ELISA.
- Grupo B: avaliados os títulos das vacinas de vírus vivos (sarampo) da vacina Priorix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Reino Unido) em parceria com o instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos, Brasil) da Fiocruz, antes, e logo depois da vacinação iniciada aos 24 meses pós-transplante. Anticorpos IgG foram titulados por ELISA.

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, através da Plataforma Brasil com número CAAE: 97644818.9.0000.5440 no dia 22/10/2018. Foram incluídos pacientes pediátricos e adultos, em seguimento nos ambulatórios do pós-transplante autólogo e alogênico, tendo como indicações para o transplante: leucemias, falências medulares, doenças autoimunes e hemoglobinopatias.

6.2 Coleta de dados clínicos e amostras de sangue

Dados clínicos, demográficos e epidemiológicos foram coletados diretamente dos pacientes, por meio de fichas de avaliação, e a partir das observações clínicas disponíveis em prontuário físico e eletrônico. No momento das coletas de sangue, foram revisados os prontuários dos pacientes e registrados dados de imunossupressão (medicamentos em uso e presença de DECH). O calendário vacinal foi conferido no cartão de vacinas devidamente

preenchido. Amostras de sangue foram coletadas conforme classificação dos pacientes em grupos A ou B. No grupo A, a primeira coleta (pré-vacinação) ocorreu aos seis (6) meses pós-transplante (antes de qualquer vacina pós-transplante), e a segunda coleta ocorreu aproximadamente um ano após o transplante (6 meses após a vacinação). No grupo B, a primeira coleta ocorreu aos dois anos (24 meses) pós-transplante (antes da administração de vacina contra vírus vivos) e aos 30 meses após o transplante (6 meses após a vacinação). As amostras de sangue e as perguntas sobre efeitos adversos vacinais foram coletadas sob prévia assinatura de consentimento informado, aproveitando as consultas e datas de coletas de exames de rotina dos pacientes. Para pacientes menores de idade, o termo foi assinado por adulto responsável.

Para a realização dos transplantes no nosso serviço foram utilizados critérios de inclusão e exclusão definidos no apêndice.

6.3 Critérios de inclusão para a atual pesquisa

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes pediátricos e adultos em seguimento no ambulatório pós-transplante de medula óssea do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, com as seguintes indicações para o transplante: leucemias, falências medulares, doenças autoimunes e hemoglobinopatias, e que tenham recebido as vacinas conforme previsto pelo calendário vacinal.

6.4 Critérios de exclusão

- Pacientes com critérios de internação no momento da coleta de sangue;
- Pacientes em uso de rituximab nos últimos 12 meses;
- Pacientes que não aceitaram participar da pesquisa ou que faltaram às coletas de amostras de sangue.

6.5 Análises imunológicas:

As amostras de sangue foram submetidas à quantificação, por citometria de fluxo, de:

- Células T totais (CD3+)
- Células B totais (CD20+)
- Células T CD4+

- Células T CD8+

As amostras de soro foram usadas para quantificação de:

- Imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA)
- Níveis de anticorpos séricos específicos, determinados por ELISA para difteria, pertussis, tétano e sarampo, conforme instruções do fabricante dos respectivos kits comerciais SERION®.

6.6 Resposta vacinal

Os pacientes tiveram os títulos pré-vacinais medidos antes do primeiro dia de vacinação e os títulos foram verificados novamente de 1 a 3 meses após a conclusão da série completa de cada vacina, em data coincidente com retorno de rotina do paciente ao ambulatório. Os níveis de proteção e os limites para resposta encontram-se definidos na **Tabela 2** e baseiam-se em uma combinação de limites publicados, recomendações do fabricante e opiniões de especialistas (Ministério da saúde, 2019; SMALL *et al*, 2009; PATEL *et al*, 2007; SHAH *et al*, 2015). Os títulos séricos de difteria, tétano, pertussis e sarampo foram medidos por ELISA manufaturado pela indústria SERION® (Institut Virion\Serion GmbH, Alemanha).

Tabela 2. Definições de resposta vacinal

Vacina	Valores Laboratório	Definição de resposta
Tétano	Intervalo <0.1 a >5 UI/ml	Incremento \geq 3 vezes
-Instituto Butantan	>1 UI/mL proteção imunológica adequada	
Difteria	Intervalo <0.1 a >2 UI/ml	Incremento \geq 3 vezes
-Instituto Butantan	>1 UI/mL proteção imunológica adequada	
Pertussis	Pertussis Toxin IU/mL	Incremento \geq 2 vezes
-Instituto Butantan	> 5 UI/mL detectável	
Sarampo	Ac ELISA	
-Tríplice viral	>120 mUI/mL	Incremento \geq 4 vezes
-Bio-Manguinhos		

6.7 Análise estatística

Os resultados estão descritos como média (desvio padrão), mediana (intervalo) ou número (percentagem). Para comparar os títulos de anticorpos vacinais antes e após a vacinação, foi empregado o teste de Wilcoxon (amostras pareadas, teste não-paramétrico), visando avaliar as respostas vacinais. Realizadas sub-análises com teste de Mann-Whitney (amostras não pareadas, teste não-paramétrico) comparando títulos de anticorpos vacinais entre crianças e adultos, entre transplantes com fonte alogênica e autóloga, regime de condicionamento mieloablativo e não-mieloablativo, uso de ATG ou não-uso de ATG. As correlações foram calculadas pelo teste de Spearman (teste não-paramétrico). Utilizado o programa SPSS (IBM, EUA) para as análises descritivas e GraphPad Prism versão 8 (GraphPad Software Inc., EUA) para as demais análises. As diferenças foram consideradas significativas quando o $p < 0,05$, com intervalo de confiança de 95%.

6.8 Financiamento

O projeto foi realizado com apoio financeiro do Centro de Terapia Celular/CEPID - FAPESP, do qual a orientadora é pesquisadora; da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - código financeiro 001), do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), da Fundação de Apoio ao Ensino e Pesquisa (FAEPA) do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, além de recursos próprios do mestrando.

7. RISCOS E DESCONFORTOS:

Antes de participar da pesquisa, os pacientes foram alertados quanto aos potenciais riscos de dor e equimoses no lugar de punção, e da necessidade de re-coleta de sangue por problemas técnicos (amostras insuficientes). Alguns riscos indiretos, como perda de confidencialidade, foram minimizados coletando os exames junto com os exames de rotina e codificando os pacientes numa lista única de conhecimento restrito aos pesquisadores que coletaram e revisaram os dados.

8. BENEFÍCIOS:

Esta pesquisa não prevê benefícios diretos aos pacientes, mas há benefícios indiretos, como ter conhecimento dos seus títulos de anticorpos e seu nível de proteção das vacinas previamente aplicadas para sua posterior revacinação e/ou reforços das vacinas avaliadas.

9. RESULTADOS

O estudo foi desenvolvido entre janeiro de 2018 e dezembro de 2020, período em que foram transplantados 100 pacientes. Dentre esses, 20 pacientes foram excluídos por recaída, óbito ou alta do ambulatório, 15 estavam em uso de imunossupressão que contraindicou a vacinação, e outros 43 pacientes foram excluídos principalmente por faltas às consultas, recusa na participação do estudo ou não-retorno na coleta pós-vacinação. A pandemia de Covid19, desde 2020, com suas restrições sociais e diminuição dos atendimentos aos pacientes, afetou gravemente o estudo, comprometendo a inclusão e o seguimento adequado de grande parte dos pacientes.

Dos 22 pacientes incluídos, 16 pacientes pertenciam ao grupo A, que corresponde àqueles que receberam vacinas inativadas após 6 meses do transplante. Destes pacientes, três pacientes apresentaram atraso na vacinação, sendo coletada uma terceira amostra aos 12 meses após a vacinação. Neste grupo houve um paciente que sofreu erro de aplicação da vacina em sua cidade de origem, recebendo a vacina contra febre amarela aos 6 meses pós-transplante.

No grupo B, foram incluídos seis pacientes que correspondiam àqueles que receberam vacinas vivas atenuadas aproximadamente aos 2 anos pós-TCTH, e que colheram sangue antes e 6 meses após a vacinação. Destes pacientes, um paciente apresentou atraso no esquema vacinal, sendo coletada uma terceira amostra aos 12 meses após a vacinação.

9.1 Características demográficas e clínicas

A **Tabela 3** apresenta as características sociodemográficas dos pacientes incluídos por grupos. No grupo A, 75% eram do sexo feminino, enquanto no grupo B, 100% eram do sexo masculino. A mediana (intervalo) de idade ao transplante no grupo A foi de 34 (10-56) anos e no grupo B foi de 12 (3-45) anos, e a raça autodeclarada predominante foi branca, correspondendo a 85,5% e 83,3% dos pacientes, nos respectivos grupos A e B.

Tabela 3. Características sociodemográficas por grupo

Variáveis	Grupo A N=16	Grupo B N= 6
Sexo; n (%)		
Feminino	12 (75)	0 (0)
Masculino	4 (25)	6 (100)
Mediana de Idade em anos ao TCTH (min-max)	34 (10-56)	12 (3-45)
Raça; n (%)		
Branca	14 (85.5)	5 (83.3)
Preta	1 (6.25)	1 (16.7)
Parda	1 (6.25)	0 (0)

N= número total; n=número; %= porcentagem

A **Tabela 4** resume as características clínicas dos pacientes por grupos. No grupo A, a maioria dos pacientes apresentava doenças benignas, sendo a mais comum a esclerose sistêmica (56,3%). Das doenças malignas, a leucemia mieloide aguda (LMA) foi a mais comum (18,7%). No grupo B, a maioria foi de doenças malignas, delas a LMA foi a mais comum (33,3%). Nenhum dos pacientes no estudo teve falha de enxertia, e somente um paciente tinha doença em atividade ao transplante, os demais encontravam-se em remissão.

Após o transplante, os pacientes dos grupos A e B tiveram uma média de 14,7 e 22,7 dias, respectivamente, até a enxertia neutrofílica das células transplantadas. O tipo de transplante mais comum no grupo A foi o autólogo, em 9 (56,6%) pacientes, seguido pelo alogênico aparentado HLA-idêntico (HLA-Id) em 5 (31,3%) pacientes. No grupo B, o tipo de doador mais comum foi HLA-Id em 4 (66,7%) transplantes. No grupo A, a fonte de enxerto mais comum foi o sangue periférico (SP), em 11 (68,7%) transplantes, de medula óssea (MO) em 5 (31,3%) transplantes. No grupo B, 4 (66,7%) transplantes receberam MO e 2 (33,2%) transplantes, SP.

Com relação aos regimes de condicionamento, no grupo A o regime mieloablativo mais comum foi fludarabina + bussulfano em 4 (25%) e o regime não mieloablativo mais comum foi ciclofosfamida em 6 (37,5%) e no grupo B o regime mieloablativo mais comum foi fludarabina + bussulfano em 3 (50%) e regime não-mieloablativo Flamsa-RIC (Fludarabina + ansacrina + citarabina - intensidade reduzida) e fludarabina + ciclofosfamida em 2 (33,3%). Receberam ATG no condicionamento, 14 (87,5%) pacientes do grupo A e 2 (33,3%) pacientes do grupo B.

Tabela 4. Características clínicas por grupo

Variáveis	Grupo A N=16	Grupo B N= 6
Diagnóstico; n (%)		
LLA	0 (0)	1 (16.7)
LMA	3 (18.7)	2 (33.3)
Linfoma	0 (0)	1 (16.7)
Doença hematológica benigna	2 (12.5)	2 (33.3)
Esclerose sistêmica	9 (56.3)	0 (0)
Síndrome mielodisplásica	2 (12.5)	0 (0)
Média de células CD34/kg* (±DP)	3.9 (± 1.75)	5.1 (± 2.76)
Média de dias de enxertia (±DP)	14.7 (± 6.3)	22.7 (± 6.7)
Tipo de doador; n (%)		
HLA-id	5 (31.3)	4 (66.7)
Não aparentado	0 (0)	1 (16.7)
Haplo	2 (12.5)	1 (16.7)
Autólogo	9 (56.3)	0 (0)
Tipo de enxerto; n (%)		
MO	5 (31.3)	4 (66.7)
SP	11 (68.7)	2 (33.3)
Regimes mieloablativos		
Fludarabina + Bussulfano	4 (25)	3 (50)
Fludarabina + Bussulfano + Melfalano	2 (12,5)	0 (0)
Bussulfano + Ciclofosfamida	0 (0)	1 (16.6)
Regimes não-mieloablativos ou de intensidade reduzida		
Ciclofosfamida	6 (37.5)	1 (16.6)
Fludarabina + Melfalano	3 (18.75)	0 (0)
Fludarabina + Ciclofosfamida	1 (6.25)	0 (0)
Flamsa-RIC*	0 (0)	1 (16.6)
Uso de ATG		
Sim	14 (87.5)	2 (33.3)
Não	2 (12.5)	4 (66.6)

N= número total; n=número; %= porcentagem; DP= desvio padrão; *Fludarabina + ansacrina + citarabina

A **Tabela 5** descreve outros detalhes dos transplantes. No grupo A, a profilaxia contra DECH mais comum foi ciclosporina (CSA) + outros imunossupressores em 5 (31,3%) transplantes, seguido por CSA + sirolimus + outros em 2 (12,5%) transplantes. Nove pacientes autólogos, que não recebem imunossupressão pós-transplante. No grupo B, a profilaxia mais comum foi CSA + outros em 5 (83,3%) transplantes, seguido de CSA + sirolimus + outros em 1 (16,7%) transplante. Além disso, analisamos independentemente os pacientes que tiveram DECH. Dois (12,5%) pacientes no grupo A, e 3 (50%) pacientes no grupo B apresentaram DECH aguda após o transplante. Não houve pacientes com critérios de DECH crônica nos momentos das coletas. No momento da vacinação nenhum dos pacientes apresentava DECH em atividade.

Tabela 5. Doença enxerto contra hospedeiro

Variáveis; n (%)	Grupo A N=16	Grupo B N= 6
Profilaxia da DECH		
CSA + outros	5 (31.3)	5 (83.3)
CSA + Sirolimus + outros	2 (12.5)	1 (16.7)
Autólogos sem imunossupressão	9 (56.2)	0 (0)
Fase atual da DECH no início da vacinação		
DECH em atividade	0 (0)	0 (0)
Remissão	15 (93.7)	3 (50)
Desconhecido	1 (6.3)	3 (50)
DECH aguda		
Não	14 (87.5)	3 (50)
Sim	2 (12.5)	3 (50)
Classificação		
1	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	1 (33.3)
Desconhecido	2 (100)	2 (66.7)
DECH crônica		
Não	16 (100)	6 (100)
Sim	0 (0)	0 (0)

N= número total; n=número; %= porcentagem; N/A= Não aplica

Dos pacientes analisados, somente um (6,2%) estava com doença de base em atividade no grupo A. Como resumido na **Tabela 6**, nenhum paciente fez uso de rituximab nos 12 meses que antecederam a vacinação.

Tabela 6. Fase atual da doença

Variáveis; n (%)	Grupo A N=16	Grupo B N= 6
Falha da Enxertia, Enxerto mal funcionante, progressão/recaída		
Não	16 (100)	6 (100)
Sim	0 (0)	0 (0)
Fase atual da doença		
Doença em atividade	1 (6,2)	0 (0)
Remissão	15 (93,75)	6 (100)
Uso de Rituximab 6 meses antes da vacinação		
Não	16 (100)	6 (100)
Sim	0 (0)	0 (0)

N= número total; n=número; %= porcentagem

A **Tabela 7** resume as principais características laboratoriais no momento da vacinação. A média de linfócitos no grupo A e B foi de 1.672 e 3.000 células/mm³, respectivamente. No grupo A, em 12 (75%) dos pacientes a média de CD4⁺ foi 303 linfócitos/mm³ e de CD8⁺ de 618 linfócitos/mm³ e em 8(50%) dos pacientes a média de CD19⁺ de 260 linfócitos/mm³, no grupo B em 4(66,6%) dos pacientes a média de CD4⁺ foi 649.5 linfócitos/mm³ e de CD8⁺ de 758 linfócitos/mm³, em 2 (33,3%) dos pacientes a média de CD19⁺ de 275 linfócitos/mm³. Com relação aos níveis de imunoglobulina no momento da vacinação, a média de IgG, IgM e IgA foi de 1288,5 mg/dl, 88,5 mg/dl e 152,5 mg/dl, respectivamente, no grupo A (n=12 pacientes com dosagens disponíveis), e 1310 mg/dl, 85,5 mg/dl e 125,5 mg/dl, respectivamente, no grupo B (n=6 pacientes com dosagens disponíveis). Com relação à infecção pelo CMV(Citomegalovírus) no grupo A, 4 (25%) tiveram infecção pelo CMV com uma média de tratamento de 6 dias com ganciclovir, e no grupo B, 4 (66,7%) tiveram infecção pelo CMV com uma média de tratamento de 16,5 dias. No momento da vacinação, 2 (9%) pacientes estavam em uso de corticoide em doses menores que 1 mg/kg/dia e 5 (22,7%) estavam em uso de imunossupressores, todos no grupo A.

Tabela 7. Dados clínicos e laboratoriais no momento da vacinação

Variáveis	Grupo A N=16	Grupo B N= 6
Infecção pelo CMV; n (%)		
Não	12 (75)	2 (33.3)
Sim	4 (25)	4 (66.7)
Média dias de tratamento para CMV (±DP)	6 (± 11,39)	16.5 (± 18.05)
Média de linfócitos (±DP)	1671.9 (± 471.16)	3000 (± 433.59)
Média de CD4^a (±DP)	303 (± 183)	649.5(± 379.57)
Média de CD8^a (±DP)	618 (± 269,3)	758 (± 384,74)
Relação CD4/CD8	0,46	0,94
Média de C19^b (±DP)	260 (± 52,36)	275 (± 1,4)
Média de imunoglobulina IgG^c (±DP)	1288,5 (± 614,98)	1310 (± 335,62)
Média de imunoglobulina IgM^c (±DP)	88,5 (± 48,61)	85,5 (± 22,84)
Média de imunoglobulina IgA^c (±DP)	152,5 (± 86,41)	125,5 (± 99,39)
Uso de corticoide		
Não	14 (87,5)	6 (100)
Sim	2 (12,5)	0 (0)
Uso de imunossupressor		
Não	11 (68,8)	6 (100)
Sim	5 (31,3)	0 (0)

^aGrupo A=12; Grupo B=4; ^bGrupo A=8; Grupo B=2 ^cGrupo A=12; GB=6

9.2 Reações adversas vacinais

Com relação ao seguimento dos pacientes, nenhum deles no **grupo A** nem no **grupo B** relatou reações adversas graves que necessitem de internação hospitalar ou cuidados médicos.

9.3 Tempo de vacinação

Os tempos de vacinação foram analisados e divididos conforme os grupos, A e B, previamente estabelecidos. A **Tabela 8** resume o tempo de vacinação, em meses, das diferentes doses das vacinas recebidas. As seguintes vacinas inativadas tinham a primeira dose

programada para os 6 meses pós-transplante: dTpa, influenza, Meningocócica C (Men C), VIP, Pneumo 23 e Hepatite B (Hep B), mas tiveram um atraso de médio de um mês, tendo sido aplicadas com uma média de 7 meses. A vacina contra Hib foi aplicada com atraso médio de dois meses, em média 7,8 meses após o transplante. Com relação às doses subsequentes vemos a mesma tendência. Com relação às vacinas inativadas, programadas para aplicação aos 12 meses, foram antecipadas, com média de 7,7 meses para Hepatite A (Hep A) e 7,7 meses para Pneumo 23.

Tabela 8. Tempo de vacinação (meses) - vacinas inativadas - grupo A

Variáveis	n	Média (\pmDP)	Mediana	Valor mín - max
dTpa				
1 dose	16	6,7 (\pm 1,69)	6	5 – 12
2 doses	16	9,3 (\pm 2,02)	9	6 – 15
3 doses	11	11,6 (\pm 2,77)	11	7 – 17
HiB				
1 dose	13	7,8 (\pm 2,37)	7	6 – 13
2 doses	11	9,5 (\pm 2,88)	9	8 – 18
3 doses	7	11,9 (\pm 2,41)	11	10 – 17
VIP				
1 dose	15	7,1 (\pm 1,58)	7	6 – 12
2 doses	15	9,4 (\pm 1,92)	9	7 – 15
3 doses	12	11,9 (\pm 2,87)	11	8 – 18
Hep B				
1 dose	16	6,4 (\pm 0,81)	6	5 – 8
2 doses	16	8,1 (\pm 1,29)	8	6 – 11
3 doses	12	12,2 (\pm 2,44)	12	8 – 18
Hep A				
1 dose	15	7,7 (\pm 2,13)	7	6 – 14
2 doses	4	12 (\pm 3,56)	11	9 – 17
Men C				
1 dose	15	7,1 (\pm 1,73)	6	6 – 12
2 doses	7	11,3 (\pm 3,2)	11	8 – 17
Influenza				
1 dose	12	6,4 (\pm 0,79)	6	6 – 9
2 doses	2	14 (\pm 5,66)	14	10 – 18
Pneumo 23				
1 dose	4	7,7 (\pm 2,87)	6,5	6 – 12

No grupo B, das vacinas vivas atenuadas, a primeira dose de tríplice viral foi aplicada com média de 25,5 meses, e a segunda dose com média de 32,7 meses após o transplante com atraso de 2 meses e 7 dias ao inicialmente programado. Com relação à vacina da febre amarela, a primeira dose foi aplicada em média 27,7 meses após o transplante. A **Tabela 9** resume os dados.

Tabela 9. Tempo de vacinação (meses) - vacinas vivas atenuadas - grupo B

Variáveis	n	Média (\pm DP)	Mediana	Valor mín - max
Tríplice Viral SCR				
1 dose	6	25,5 (\pm 1,52)	25,5	24 – 28
2 doses	3	32,7 (\pm 4,04)	35	28 – 35
Febre Amarela				
1 dose	4	27,7 (\pm 2,22)	28	25 – 30

9.4 Análises dos anticorpos

As análises de anticorpos foram apresentadas em gráficos contendo os títulos vacinais pré e pós imunização. No **grupo A**, foram analisados os anticorpos contra difteria, tétano e bordetella pertussis, com uma diferença estatisticamente detectável na difteria e tétano. Depois, foram realizadas sub análises para determinar diferenças entre adultos e crianças, entre tipos de transplante alogênico e autólogo, entre regimes mieloablativo e não-mieloablativo ou intensidade reduzida.

9.4.1 Difteria

Antes da vacinação, 56% dos pacientes tinham concentrações de anticorpos $>0,15$ UI/mL, com nenhum paciente mantendo concentrações >1 UI/mL, que são consideradas adequadas para proteção de longo prazo. Além disso, não houve diferenças na perda de anticorpos entre os grupos de crianças e adultos, e nem entre os tipos de transplante, alogênico ou autólogo. Nas análises dos anticorpos contra difteria podemos observar que 10 (62,5%) pacientes tiveram uma resposta vacinal adequada e uma média geométrica estatisticamente detectável na pós-vacinação em comparação com a pré-vacinação. Nas sub análises detectou-se uma maior resposta vacinal nas crianças do que nos adultos ($p=0,0297$), sem diferenças entre os tipos de transplante. As figuras 1, 2 e 3 resumem os dados.

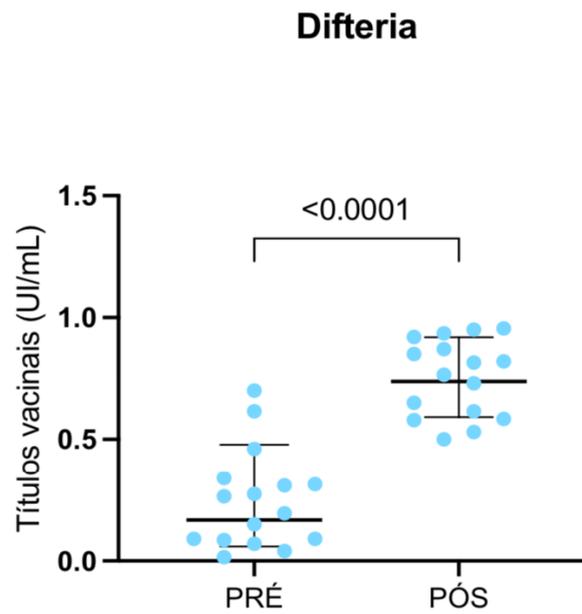


Figura 1. Box plot de títulos vacinais pré e pós vacinação contra difteria (UI/mL). As barras horizontais indicam as médias geométricas e seus desvios-padrão. PRÉ e PÓS indicam os títulos vacinais antes e após a vacinação contra difteria.

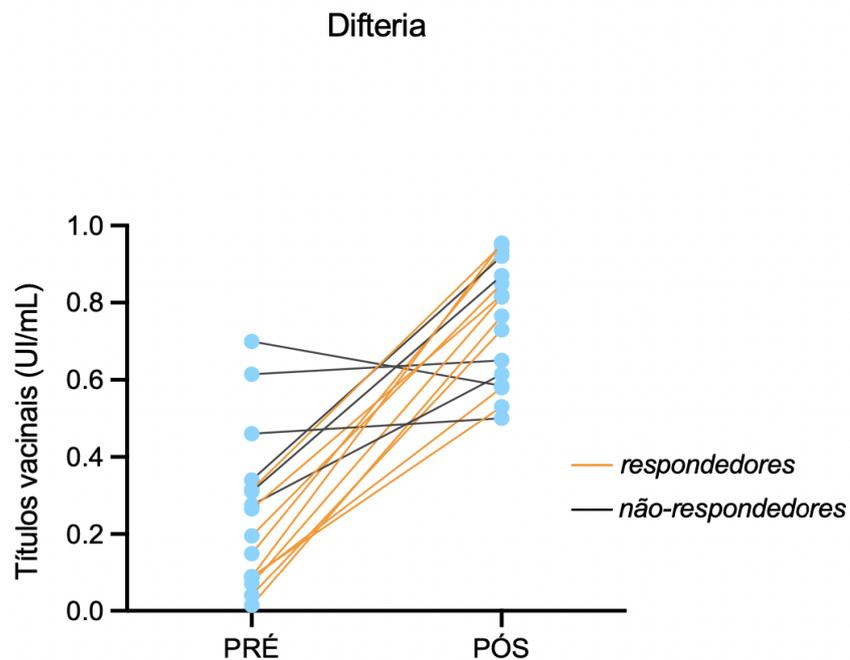


Figura 2. Evolução dos títulos vacinais contra difteria (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores. As linhas comunicantes indicam a evolução dos títulos vacinais entre os momentos PRÉ (antes da vacinação contra difteria) e PÓS (após a vacinação contra difteria).

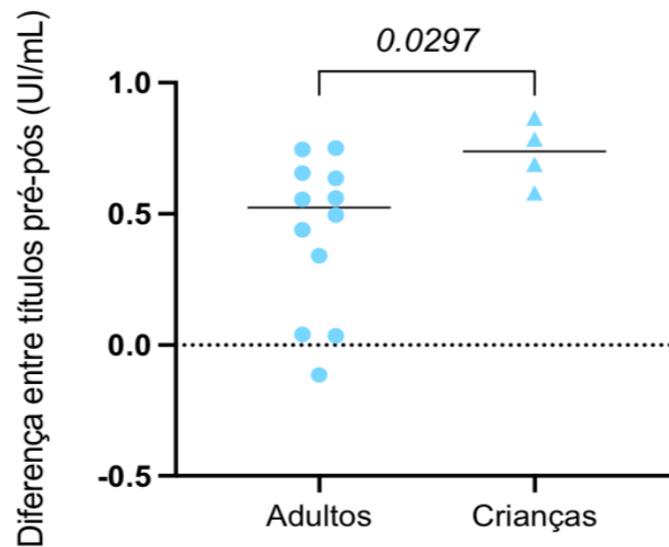


Figura 3. Box plot de diferenças entre títulos vacinais pré e pós vacinação contra difteria de crianças e adultos (UI/mL). As barras horizontais indicam as medianas. Valores positivos indicam aumento dos títulos vacinais em relação às dosagens séricas pré-vacinação.

9.4.2 Tétano

As figuras 4 e 5 mostram que antes da vacinação, 100% dos pacientes tinham concentrações de anticorpos $>0,01$ UI/mL, com 6,25% mantendo concentrações >1 UI/mL, que são consideradas adequadas para proteção imunológica de longo prazo. Além disso, não houve diferenças na perda de anticorpos entre crianças e adultos, e tampouco entre transplantes alogênicos e autólogos. Nas análises dos anticorpos contra tétano podemos observar que 11 (68,75%) pacientes tiveram uma resposta vacinal adequada, com aumento de 3 vezes dos títulos na dosagem pós-vacinação, além de uma média geométrica maior na pós-vacinação, em comparação com a pré-vacinação. Nas subanálises, não foram detectadas diferenças entre os grupos de adultos e crianças e entre os tipos de transplante, alogênico e autólogo.

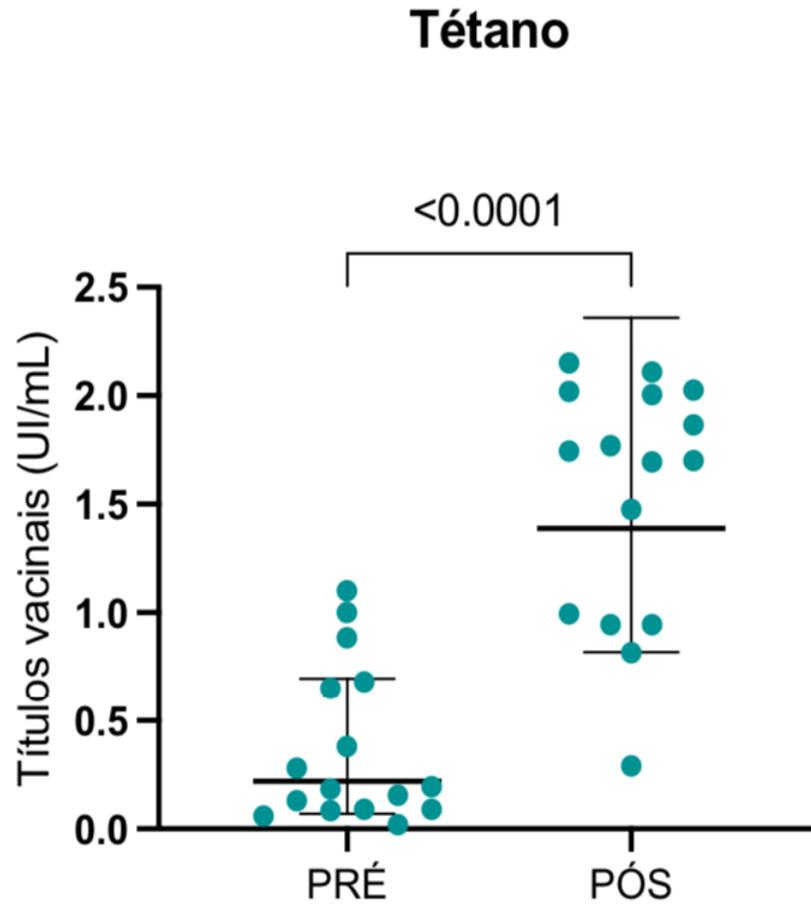


Figura 4. Box plot com títulos vacinais contra tétano (UI/mL), pré e pós vacinação. As barras horizontais indicam as médias geométricas e seus desvios-padrão. PRÉ e PÓS indicam os títulos vacinais antes e após a vacinação contra o tétano.

Tétano

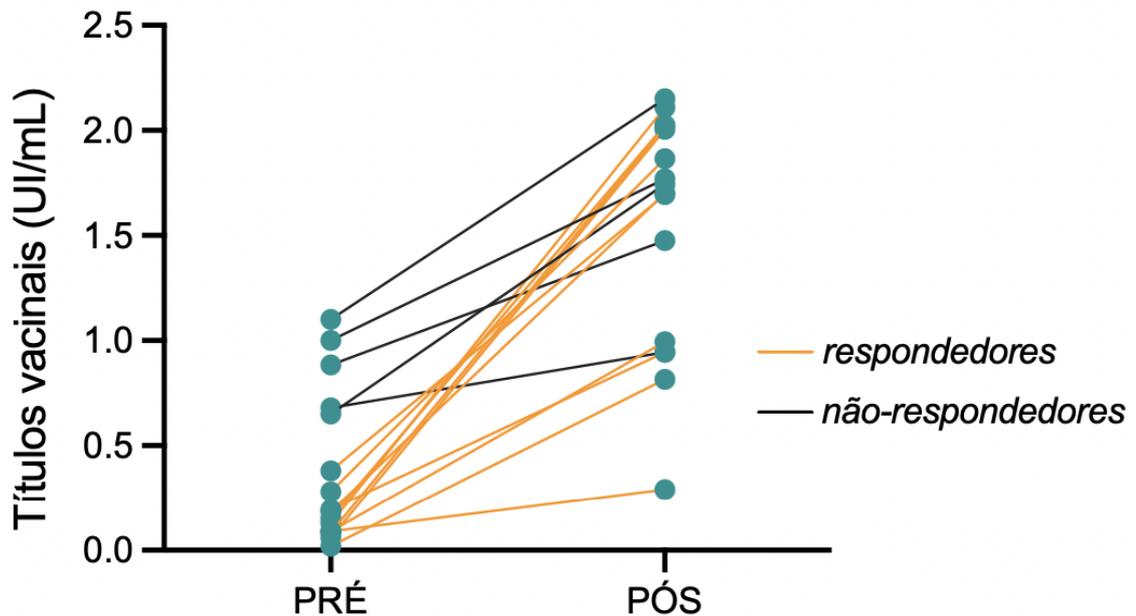


Figura 5. Evolução dos títulos vacinais contra tétano (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores. As linhas comunicantes indicam a evolução dos títulos vacinais entre os momentos PRÉ (antes da vacinação contra tétano) e PÓS (após a vacinação contra tétano).

9.4.3 Bordetella pertussis

Após o transplante, mas antes da vacinação, 87,5% dos pacientes mantinham concentrações de anticorpos >5 UI/mL. Além disso não houve diferenças na perda de anticorpos entre os grupos de crianças e adultos, e nem entre transplantes alogênicos e autólogos. Nas análises dos anticorpos contra bordetella pertussis, podemos observar que 8 (50%) pacientes tiveram uma resposta vacinal com aumento de 2 vezes dos títulos na pós-vacinação, apesar de uma média geométrica que não mostrou diferença pós-vacinação com relação à pré-vacinação. Nas subanálises não foram detectadas diferenças entre os grupos de adultos e crianças e entre os tipos de transplante alogênico e autólogo. As figuras 6 e 7 resumem os dados.

Bordetella

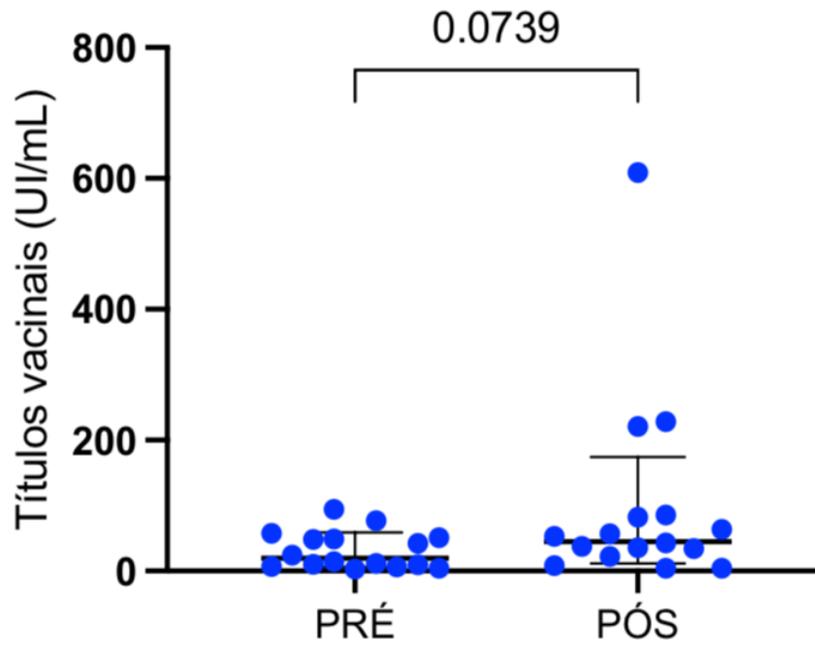


Figura 6. Box plot com títulos vacinais contra pertussis (UI/mL), pré e pós vacinação. As barras horizontais indicam as médias geométricas e seus desvios-padrão. PRÉ e PÓS indicam os títulos vacinais antes e após a vacinação contra pertussis.

Pertussis

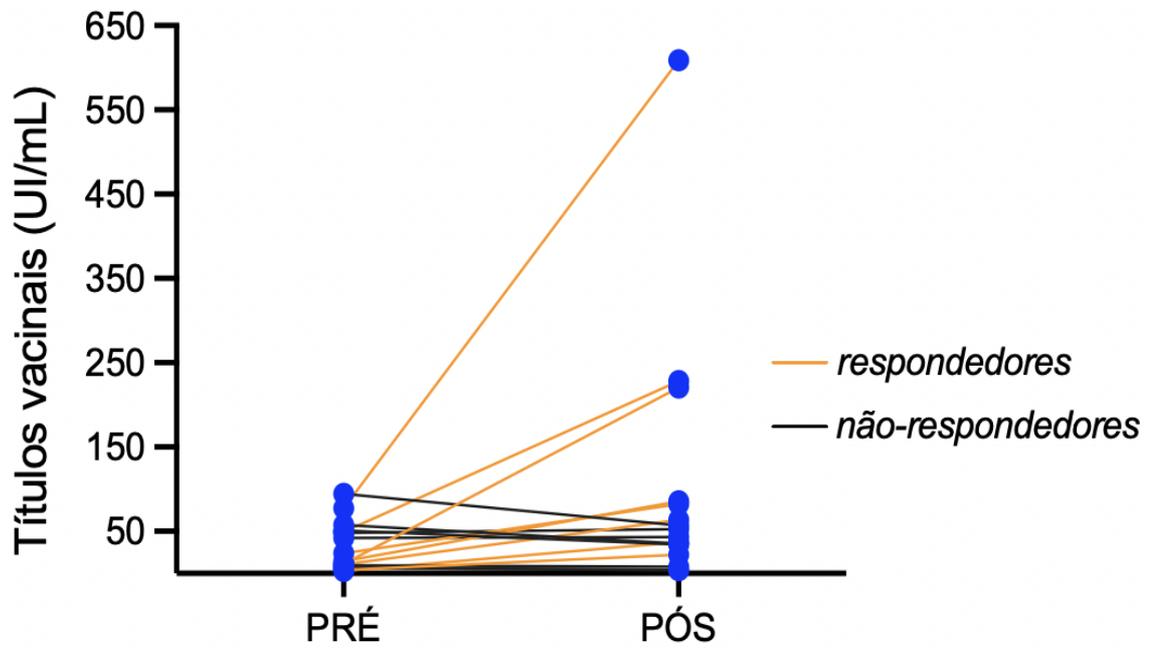


Figura 7. Evolução dos títulos vacinais contra pertussis (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores. As linhas comunicantes indicam a evolução dos títulos vacinais entre os momentos PRÉ (antes da vacinação contra pertussis) e PÓS (após a vacinação contra pertussis).

No grupo B, foram analisados os anticorpos contra o sarampo e apresentados em gráficos com títulos pré e pós vacinação.

9.4.4 Sarampo

As figuras 8 e 9 indicam que, antes da vacinação, 3 (50%) dos pacientes mantinham concentrações de anticorpos >120 UI/mL. Nas análises dos anticorpos contra o sarampo, podemos observar que 3 (50%) tiveram uma resposta vacinal com aumento de 4 vezes dos títulos na pós-vacinação, e uma média geométrica que não mostrou diferença pós-vacinação com relação às dosagens pré-vacinação. Nas sub análises não foram detectadas diferenças entre os grupos de adultos e crianças e entre os tipos de transplante alogênico e autólogo.

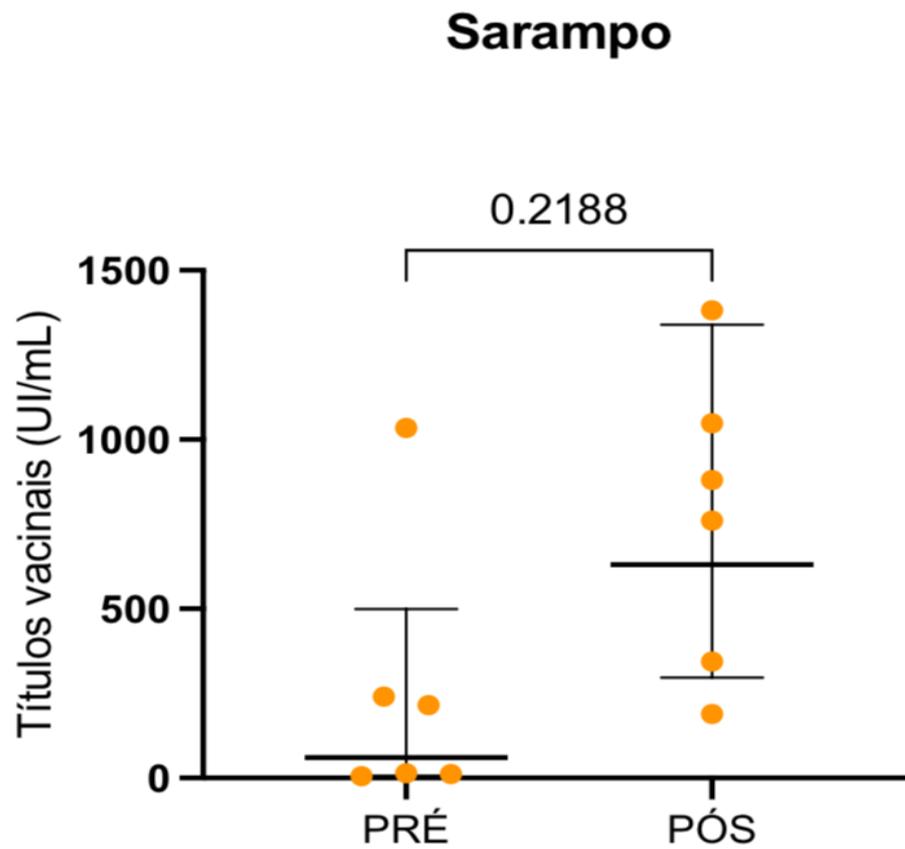


Figura 8. Box plot com títulos vacinais contra sarampo (UI/mL), pré e pós vacinação. As barras horizontais indicam as médias geométricas e seus desvios-padrão. PRÉ e PÓS indicam os títulos vacinais antes e após a vacinação contra o sarampo.

Sarampo

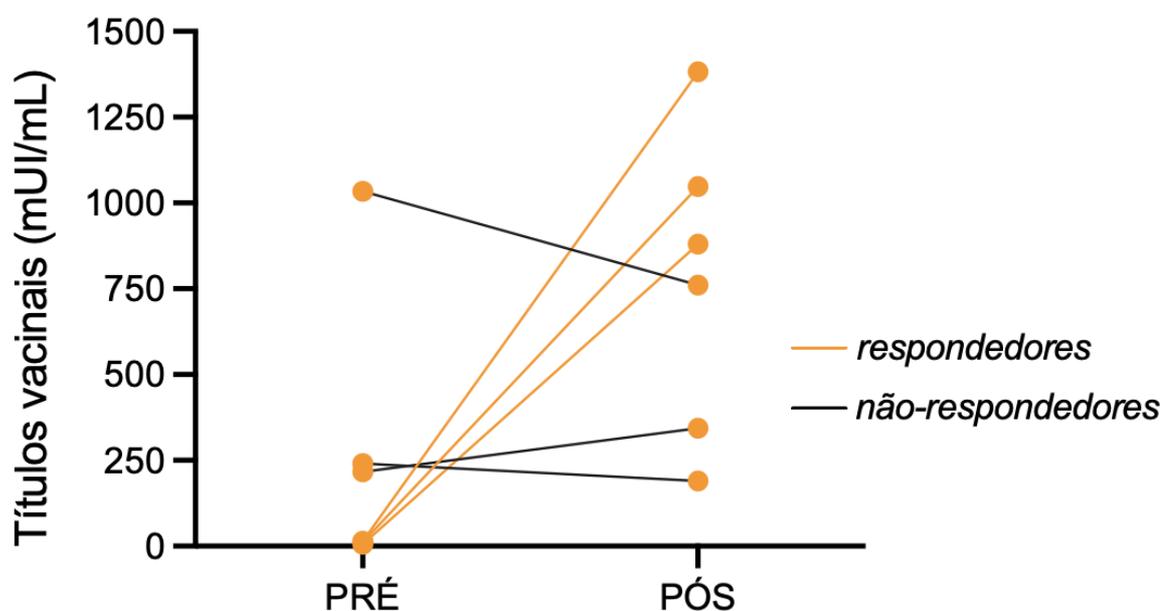


Figura 9. Evolução dos títulos vacinais contra o sarampo (UI/mL), diferenças pré e pós vacinação entre respondedores e não respondedores. As linhas comunicantes indicam a evolução dos títulos vacinais entre os momentos PRÉ (antes da vacinação contra sarampo) e PÓS (após a vacinação contra sarampo).

9.5 Correlação entre tipo de regime de condicionamento e resposta de anticorpos vacinais

A tabela 9 resume a correlação entre a resposta imunológica e a resposta de anticorpos vacinais. Com relação ao regime mieloablativo e o regime não mieloablativo-RIC não teve diferença entre a resposta vacinal com difteria, tétano, pertussis ou sarampo. O uso de ATG também não teve diferença entre a resposta vacinal com difteria, tétano, pertussis ou sarampo.

Tabela 10. Correlação entre tipo de regime de condicionamento e resposta de anticorpos vacinais

Regime	Mieloablativo					Não Mieloablativo ou RIC			
	Valor p	n	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Mediana	Mínimo	Máximo
Difteria	0,8749	6	0,5275	0,04	0,865	10	0,6075	-0,115	0,785
Tétano	0,1806	6	0,85	0,2	1,585	10	1,415	0,265	1,98
PT	0,3676	6	0,5725	-37,785	209,285	10	19,3	-2,63	531,99
Sarampo	0,5333	4	412,23	-273,69	1035,325	2	747,49	128,02	1366,97
Uso de ATG	COM ATG					SEM ATG			
	Valor p	n	Mediana	Mínimo	Máximo	n	Mediana	Mínimo	Máximo
Difteria	0,6000	14	0,57	-115	0,785	2	0,6525	0,44	0,865
Tétano	0,2000	14	1,205	0,265	1,98	2	0,5525	0,2	0,905
PT	0,3333	14	19,3	-22,045	531,99	2	-9,9875	-37,785	17,81
Sarampo	>0,999	4	128,02	-51,04	1035,325	2	546,64	-273,69	1366,97

n= número

10. DISCUSSÃO

A vacinação para os pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é recomendada em todo o mundo devido à perda de anticorpos e à suscetibilidade destes pacientes às infecções virais e bacterianas plausíveis de prevenção (BENNETT *et al*, 2015; TOMBLIN *et al*, 2009; HIBBERD, 2019). No Brasil, algumas destas infecções, como o sarampo, têm impacto clínico relevante, porque geram importante morbidade e mortalidade nestes pacientes comprometidos imunologicamente (MACHADO *et al*, 2002; MACHADO *et al*, 2009). Existem recomendações para a vacinação após o transplante no nosso país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; GARNICA *et al*, 2010; MACHADO, 2021), porém poucos estudos foram realizados para avaliar a implementação da vacinação (SILVA *et al*, 2017) e o que diz a respeito à resposta vacinal (MACHADO, 2004; MACHADO *et al*, 2002; ADATI *et al*, 2020).

Em nosso estudo, notamos alguns problemas com o seguimento do calendário vacinal. Observamos que muitas vacinas foram aplicadas com atraso. Notamos, também, alguns equívocos em situações específicas, como a aplicação da vacina contra febre amarela em uma paciente com 6 meses de seguimento pós-transplante, período em que a reconstituição imunológica ainda não é considerada madura o suficiente para ser desafiada com vacinas vivas atenuadas. Dificuldades semelhantes são descritas em outro estudo no Brasil, reportando atraso

na vacinação em 81,9% dos pacientes. Estas dificuldades podem ser explicadas por atrasos justificados na vacinação de pacientes com DECH, e pela aplicação de vacinas não autorizadas nos centros de vacinas (SILVA *et al*, 2017). Um estudo europeu relatou que, em crianças, a vacinação foi atrasada em 82,4% dos casos por razões médicas. Na maioria dos casos, o atraso foi secundário à reconstituição imunológica insuficiente (por exemplo, quantidade insuficiente de células B) (8/14; 57,1%), terapia imunossupressora em curso para tratamento de DECH (5/14; 35,7%) e fenômeno autoimune pós-transplante alogênico (1/14; 7,2%) (BAUTERS *et al*, 2016).

Apesar das dificuldades descritas anteriormente com relação à implementação da vacinação, nossos pacientes não apresentaram reações adversas graves que exigissem atendimento médico ou internação. Em outros estudos que analisaram imunização com dTpa ou tríplice viral no pós-transplante, a vacinação também foi bem tolerada e não houve efeitos adversos graves (SHAH *et al*, 2017; SHAH *et al*, 2015; VAN DER VELDEN *et al*, 2007; GANDHI *et al*, 2001). Em estudo que avaliou a segurança da vacina tríplice viral, dez reações adversas em sete pacientes (5%) foram identificadas dentro de 42 dias após a vacinação: seis infecções do trato respiratório (3 com febre) e uma erupção cutânea. Nenhuma outra reação adversa associada à vacina foi identificada na coorte acompanhada durante tempo médio de 676 dias (DESJARDINS *et al*, 2021).

De um modo geral, notamos resposta imunológica adequada à imunização, com algumas diferenças entre as vacinas avaliadas. Com relação à vacina dTpa, para difteria e tétano, observamos resposta satisfatória em 62,5% e 68,75% dos pacientes, respectivamente. Entretanto, detectamos uma importante proporção de pacientes sem níveis de proteção de longo prazo. A resposta à vacina contra pertussis foi menor do que 50%, tendência que também aparece em outros estudos, onde somente 7% dos pacientes tiveram uma resposta vacinal satisfatória após transplante autólogo (SMALL *et al*, 2009). Um segundo estudo em pacientes pós-transplante autólogo mostrou resposta adequada para tétano, difteria e pertussis (SHAH *et al*, 2017). Nesses dois estudos, os pacientes foram imunizados com vacinas Adacel® (Sanofi-Pasteur, França), enquanto em nosso estudo os pacientes receberam vacinas BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline Biologicals), justificando possíveis diferenças.

Outros estudos também relatam bons resultados na revacinação pós-transplante, embora poucos descrevam sucesso em todos os pacientes vacinados. Em estudo com as vacinas de DT, Diftavax® (Pasteur Merieux, França), 50% dos pacientes apresentaram algum tipo de resposta,

sendo que 13% tiveram incrementos de 2 a 3,9 vezes em relação aos títulos pré-vacinação, e 38% chegaram a aumentos de 4 vezes (GANDHI *et al*, 2001). Dois estudos avaliaram crianças tratadas com transplantes alogênicos, um deles usando a vacina hexavalente com DTPa–VIP–Hib conjugada (Infanrix- pólio + Hib / tetravac + (Hib)) e o outro difteria-tétano–pertussis acelular (DTPa; Infanrix®; GlaxoSmithKline). O primeiro estudo mostrou uma resposta completa à vacina contra difteria (OIKINUORA *et al*, 2012; PATEL *et al*, 2007), e ambos mostraram resposta adequada de todos os pacientes à vacina contra tétano.

No nosso estudo, as crianças tiveram melhor resposta contra difteria do que os adultos, porém essa diferença não se manteve com as vacinas contra tétano e pertussis. Em um estudo que comparou a resposta vacinal entre crianças e adultos, as crianças tiveram melhores respostas às vacinas contra tétano (93% versus 53%, $p = 0,005$) e pertussis (100% versus 54%, $p = 0,002$), respectivamente, usando a mesma vacina do nosso estudo, BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline Biologicals) (SHAH *et al*, 2015).

Com relação à resposta vacinal da vacina tríplice viral especificamente contra o sarampo, nossos pacientes tiveram uma resposta vacinal de 50%, porém devido ao baixo número de pacientes não conseguimos identificar uma diferença estatisticamente detectável com relação à resposta. Em um estudo com adultos e crianças, 65% dos pacientes responderam (idade média de 16 anos, intervalo 1 a 51 anos) (SHAH *et al*, 2015). Em dois estudos em crianças em paciente alogênicos entre 83-100% dos revacinados atingiram níveis considerados protetores com a vacina tríplice viral (Priorix®, GlaxoSmithKline UK) e MMR II® (AventisPasteur) respectivamente (OIKINUORA *et al*, 2012; PATEL *et al*, 2007).

A recuperação imunológica no pós-transplante depende de muitos fatores e pode ser avaliada de forma prática por subpopulações de linfócitos e imunoglobulinas (VAN DEN BRINK; VELARDI; PERALES, 2015). No nosso estudo, a recuperação celular e humoral foi adequada nos dois grupos, com médias de CD4+ e imunoglobulinas que sugerem uma recuperação imunológica com limites próximos à normalidade. Também não detectamos diferenças na resposta vacinal entre pacientes agrupados conforme regime de condicionamento ou uso de ATG. Em um estudo que correlacionou a resposta vacinal com a recuperação imunológica, o número total de linfócitos T aos 3 meses pós transplante encontrava-se na faixa da normalidade (VAN DER VELDEN *et al*, 2007). Entretanto, a média da razão CD4/CD8 foi de 0,43 aos 3 meses após o TCTH e, embora aumentando gradualmente, permaneceu abaixo do normal durante todo o seguimento. Em paralelo, o número médio de linfócitos B CD19+

aumentou significativamente durante o período do estudo, desde os períodos iniciais pós-transplante. Os pacientes que tiveram baixa contagem de CD19+ tiveram menor resposta à vacina Hib, que não foi avaliada no nosso estudo. Esses resultados podem sugerir que aqueles pacientes com recuperação imunológica mais retardada possam ter menor resposta às vacinas (VAN DER VELDEN *et al*, 2007).

O presente estudo teve algumas limitações, como o número reduzido de pacientes, a variabilidade de pacientes com relação ao tipo de transplante e idade, além de frequentes atrasos no calendário vacinal, que comprometeram as coletas de amostras e análises dos resultados. Porém, o estudo tem um importante valor, porque aponta diversas diferenças entre o que é proposto e o que realmente ocorre na vida real com relação a implementação do esquema vacinal nos pacientes pós-transplante. Estes desafios abriram oportunidades para melhorar o esquema vacinal dos pacientes na nossa instituição, destacando que no decorrer do estudo introduzimos um protocolo de vacinação para os pacientes pós-TCTH que permitiu a uniformização e estandardização das vacinas indicadas e o seguimento da vacinação nos pacientes da nossa instituição.

11. CONCLUSÕES

No Brasil há poucos estudos avaliando a resposta imunológica às vacinas no pós-TCTH. Portanto, torna-se importante a avaliação da resposta pós-vacinação, assim como sua correlação com a reconstituição imunológica pós-transplante.

De modo geral, os pacientes mantiveram concentrações detectáveis de anticorpos vacinais após o transplante, mesmo antes da vacinação.

Identificamos que a vacina dTpa tem uma adequada resposta vacinal no pós-transplante para difteria e tétano. Porém, uma proporção importante de pacientes não atinge níveis adequados de proteção a longo prazo. Além disso, a resposta vacinal à imunização contra pertussis mostrou-se deficiente, sugerindo que acréscimos de doses de reforço da vacina dTpa ao calendário vacinal poderiam beneficiar este grupo especial de pacientes. Com relação à resposta contra o sarampo, metade do grupo respondeu, porém com um número muito pequeno de pacientes para definirmos uma resposta adequada à vacinação.

Detectamos uma melhor resposta vacinal contra difteria nas crianças, resultado que precisa ser comprovado por estudos com maior número de pacientes, mas que demonstra especificidades do sistema imunológico infantil.

Acreditamos que novos estudos poderão dar continuidade a esses achados iniciais, contribuindo para melhorar e padronizar a assistência vacinal aos pacientes transplantados. Os transplantes são uma área da saúde em franco progresso, com cada vez maior sobrevida do paciente transplantado, portanto torna-se importante garantir a adequada proteção contra infecções.

REFERÊNCIAS

- ADATI, ELEN MONTEIRO, SILVA, PAULA MOREIRA SUMITA, LAURA MASSAMI et al. Poor response to hepatitis A vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, v. 22, n. 3, 2020.
- ARIZA-HEREDIA, E.J., GULBIS, A.M.STOLAR, K.R. et al. Vaccination guidelines after hematopoietic stem cell transplantation: practitioners' knowledge, attitudes, and gap between guidelines and clinical practice. *Transplant Infectious Disease*, v. 16, n. 6, p. 878-886, 2014.
- BAUTERS, TIENE, BORDON CUETO DE BRAEM, VICTORIA SCHELSTRAETE, PETRA et al. Evaluation of timing of first vaccination in children after hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 21, p. 212-214, 2016.
- BENNETT, JOHN E, DOLIN, RAPHAEL BLASER, MARTIN J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.
- BERGER, M, FIGARI, OBRUNO, B et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplantation*, v. 41, n. 1, p. 55-62, 2007.
- CARPENTER, PAUL A.ENGLUND, JANET A. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*, v. 127, n. 23, p. 2824-2832, 2016.
- CHAUDHRY, MOHAMMED S VELARDI, ENRICO MALARD, FLORENT et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Time To T Up the Thymus. *The Journal of Immunology*, v. 198, n. 1, p. 40-46, 2016.
- CORDONNIER, CATHERINE, EINARSDOTTIR, SIGRUN CESARO, SIMONE et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 6, p. e200-e212, 2019.
- DESJARDINS, MICHAËL, MITRE, XHOI SHERMAN, AMY C et al. Safety of Live-Attenuated Measles, Mumps, and Rubella Vaccine Administered Within 2 Years of Hematopoietic Cell Transplant. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. 12, 2021.
- GANDHI, MK, EGNER, WSIZER, L et al. Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, v. 28, n. 8, p. 775-781, 2001.
- GARNICA MARCIA, MACHADO CLARISSE CAPPELLANO, PAOLA et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, p. 140-162, 2010.
- HIBBERD, PATRICIA. UpToDate. Uptodate.com. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-hematopoietic-cell-transplant-candidates-and-recipients?sectionName=COVID->

19+vaccine&topicRef=129849&anchor=H353773383&source=see_link#!>. Acesso em: 12 mar. 2022.

INABA, HIROTO, HARTFORD, CHRISTINE M. PEI, DEQING et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, v. 156, n. 1, p. 109-117, 2011.

JOHNSTON, B LYNN ONLY, JOHN M. Immunization for Bone Marrow Transplant Recipients. *Canadian Journal of Infectious Diseases*, v. 13, n. 6, p. 353-357, 2002.

KIM, D H, SOHN, S KWON, D I et al. Rapid helper T-cell recovery above $200 \times 10^6/l$ at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, v. 37, n. 12, p. 1119-1128, 2006.

L'HUILLIER, ARNAUD GKUMAR, DEEPALI. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 11, n. 12, p. 2852-2863, 2015.

MACHADO, C.M. Reimmunization after bone marrow transplantation: current recommendations and perspectives. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, n. 1, p. 151-158, 2004.

MACHADO, CLARISSE MARTINS. Revaccination Program Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation and COVID-19 Vaccine: Current Challenges. *JBMTCT*, v. 2, n. 2, p. 93, 2021.

MACHADO, CLARISSE M., GONÇALVES, FLÁVIO B. PANNUTI, CLÁUDIO S. et al. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood*, v. 99, n. 1, p. 83-87, 2002.

MACHADO, CLARISSE MARTINS, MARTINS, TALITA CHAVES COLTURATO, IAGO et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients: review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 51, n. 6, p. 309-324, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais 5a edição. Brasília : Ministério da Saúde, 2019.

OLKINUORA, HELENA, KÄYHTY, HELENA DAVID KIN, IRJA et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatrica*, v. 101, n. 8, p. e373-e377, 2012.

PATEL, S. R., ORTIN, M. COHEN, B. J. et al. Revaccination with Measles, Tetanus, Poliovirus, Haemophilus influenzae Type B, Meningococcus C, and Pneumococcus Vaccines in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, n. 5, p. 625-634, 2007.

RUBIN, LORRY G., LEVIN, MYRON J.LJUNGMAN, PER et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*, v. 58, n. 3, p. e44-e100, 2013.

SHAH, GUNJAN L., SHUNE, LEYLA PURTILL, DUNCAN et al. Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 21, n. 12, p. 2160-2166, 2015.

SHAH, GUNJAN, PALAZZO, MEIGHAN COPELAN, OLIVIA et al. Re-immunization following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Auto HCT) is Safe and Effective in Patients with Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Maintenance. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, v. 17, n. 1, p. e82-e83, 2017.

SHEARER, WILLIAM T., FLEISHER, THOMAS A.BUCKLEY, REBECCA H. et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 133, n. 4, p. 961-966, 2014.

SHETTY A.K., WINTER M.A. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. *The Ochsner journal*. vol. 12,3,p. 228-43, 2012.

SILVA, P. et al. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 59, n. 0, 2017.

SMALL, TRUDY N., ZELENETZ, ANDREW D.NOY, ARIELA et al. Pertussis Immunity and Response to Tetanus-Reduced Diphtheria-Reduced Pertussis Vaccine (Tdap) after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 15, n. 12, p. 1538-1542, 2009.

TALMADGE, J E. Lymphocyte subset recovery following allogeneic bone marrow transplantation: CD4+-cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplantation*, v. 41, n. 1, p. 19-21, 2007.

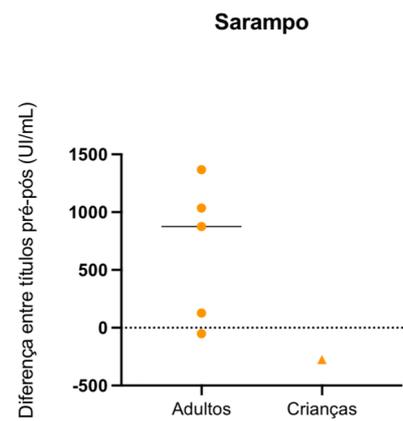
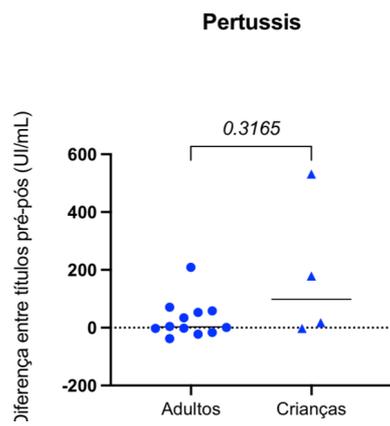
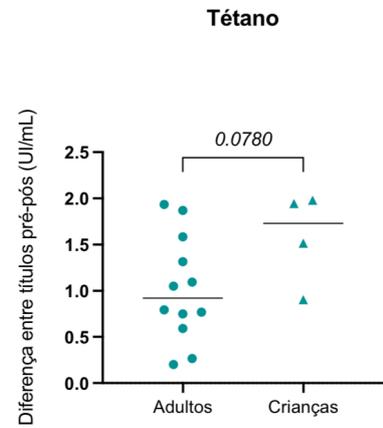
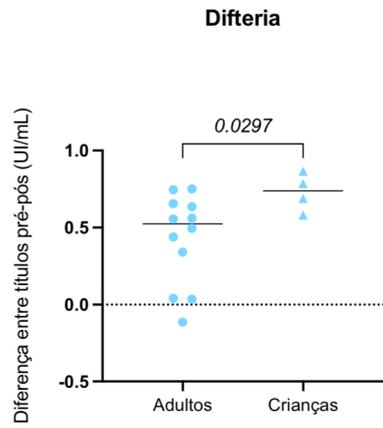
TOMBLYN, MARCIE, CHILLER, TOMEINSELE, HERMANN et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 15, n. 10, p. 1143-1238, 2009.

VAN DEN BRINK, MARCEL R. M., VELARDI, ENRICO PERALES, MIGUEL-ANGEL. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Hematology*, v. 2015, n. 1, p. 215-219, 2015.

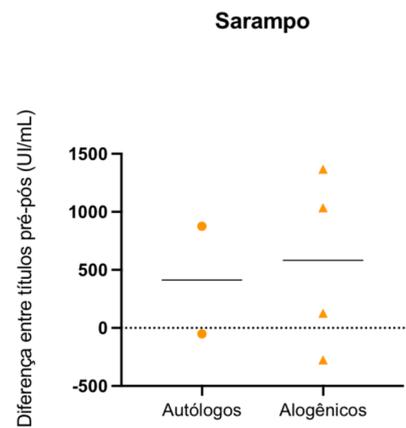
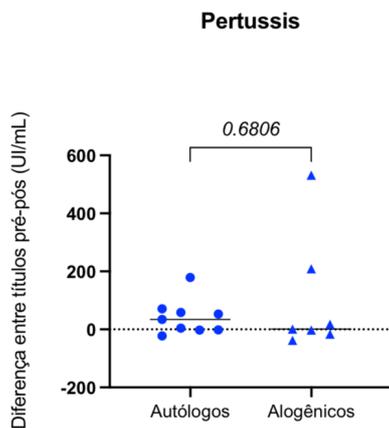
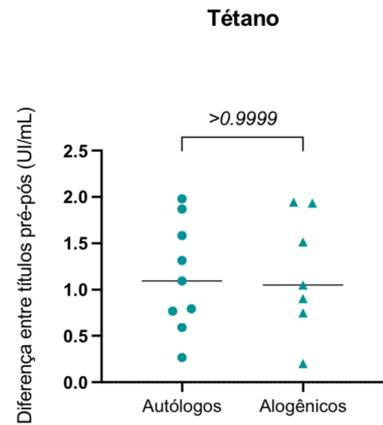
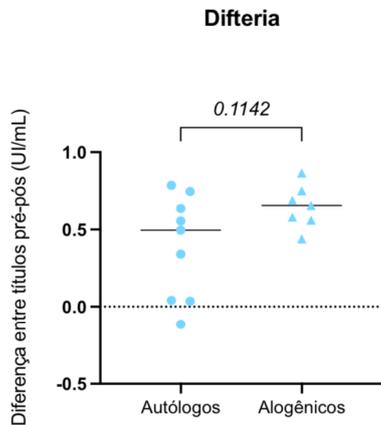
VAN DER VELDEN, A.M.T., CLAESSEN, A.M.E.VAN VELZEN-BLAD, H. et al. Vaccination responses and lymphocyte subsets after autologous stem cell transplantation. *Vaccine*, v. 25, n. 51, p. 8512-8517, 2007.

APÊNDICES

Apêndice 1. Títulos vacinais diferenças entre adultos e crianças



Apêndice 2. Títulos vacinais diferenças entre transplante alogênico e autólogo



Apêndice 3.

Critérios de inclusão para transplante alogênico

Para doenças malignas foram incluídos pacientes com LMA, leucemia linfóide aguda (LLA), Leucemia linfocítica crônica (LMC) e linfomas, que não responderam ao primeiro ciclo de quimioterapia e/ou com algum fator de alto risco para recaída.

Para doenças benignas, foram incluídos a pacientes com anemia aplásica grave, síndrome mielodisplásica e doença falciforme com complicações como Acidente cérebro vascular(AVC), aloimunização eritrocitária ou crises álgicas de repetição.

Crítérios de exclusão universais. Outros critérios mais específicos encontram-se listados sob os tópicos de cada doença.

- Gestação vigente
- Incapacidade de contracepção efetiva
- Incapacidade de aceitar infertilidade como uma consequência possível após o transplante.
- Doença psiquiátrica grave
- Infecção aguda ou crônica vigente
- Neoplasia maligna prévia, exceto neoplasia localizada e tratada de colo de útero ou tireoide.
- Disfunção de órgãos específicos:

Fígado: aumento de enzimas hepáticas (TGO e TGP) maior que 3x da taxa normal ou de bilirrubina sérica 3x maior que o normal, exceto se doença de Gilbert presente.

Rins: clearance de creatinina abaixo de 40ml/min, ou creatinina maior que 2 mg/dl.

Pulmões: capacidade vital forçada abaixo de 45% do valor predito ou difusão de monóxido de carbono com hemoglobina ajustada abaixo de 40% do predito.

Coração: fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 50%

Esclerose sistêmica

Crítérios de inclusão:

– Diagnóstico estabelecido de ES de acordo com os critérios de classificação

ACR/EULAR de 2013, e um dos seguintes:

– Pacientes com forma difusa da doença, com escore de Rodnan modificado

maior ou igual a 16, e piora de ao menos 25% nos últimos 6 meses, em vigência de tratamento imunossupressor ou

- Pacientes com doença pulmonar intersticial com redução na capacidade vital forçada predita e da difusão de monóxido de carbono corrigida maior que 10% nos últimos 6 meses, em vigência de tratamento imunossupressor.

Critério de exclusão

- Coração: TAPSE menor ou igual a 16, pericardite constrictiva, arritmia ventricular, fibrose miocárdica extensa, pressão sistólica na artéria pulmonar maior que 40mmHg (ecocardiograma) ou pressão média na artéria pulmonar maior que 25mmHg (cateterismo) em condições basais ou 35mmHg após sobrecarga de volume, resistência vascular pulmonar maior que 3 Wood, evidência de disfunção diastólica ou dissinergia septal.
- Renal: crise renal esclerodérmica prévia ou vigente
- Condições que, na opinião da equipe médica, coloquem o paciente sob risco adicional. Por exemplo, doença gastrointestinal avançada com evidências de mal absorção, gastroparesia, proliferação bacteriana intestinal.

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios de Poser, e
- Forma surto-remissiva inflamatória (com presença de imagens de hipercaptação de gadolínio à Ressonância Nuclear Magnética e de surtos clínicos tratados com metilprednisolona) refratária (1 ou mais surtos clínicos dentro de 1 ano), com deterioração neurológica mesmo em uso de uma ou mais linhas de tratamentos aprovados, e
- EDSS de 2,0 a 6,0.

Critérios de exclusão específicos:

- Terapia prévia com mitoxantrone
- Implantes metálicos no corpo que comprometem a realização da RM.

ANEXOS

Anexo 1. Documento de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TÍTULOS DE ANTICORPOS VACINAIS NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO **Pesquisador:** Rolando Andres Paternina De la Ossa **Área Temática:**

Versão: 3

CAAE: 97644818.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP **Patrocinador**

Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.975.603

Apresentação do Projeto:

Nos pacientes que realizam transplante de medula óssea, a morbidade e mortalidade estão em grande parte correlacionadas com doenças infecciosas, muitas delas passíveis de prevenção imunológica. Rotineiramente, esquemas de revacinação são aplicados após transplante, mas seu potencial imunogênico nesses pacientes é pouco avaliado. O presente estudo visa avaliar a resposta imunológica de pacientes submetidos a transplante de medula óssea a vacinas inativadas e de vírus vivos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o nível de imunidade para vacinas contra pertussis, difteria, tétano, hepatite b, sarampo, rubéola e febre amarela em pacientes póstransplante de células-tronco hematopoiéticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Presentes no corpo do projeto e TCLE

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Pesquisa relevante. Estudo transversal de pacientes em seguimento pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foram adequados

Página 01 de

Continuação do Parecer: 2.975.603

Recomendações:

As inadequações foram corrigidas:

- 1) cronograma adequado
- 2) TCLE explicando todos os procedimentos de forma clara

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 11/09/18, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 09/10/18, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1185371.pdf	10/10/2018 14:47:56		Aceito

Outros	cartarespostadocomitedeeticaatualizado.docx	10/10/2018 14:47:10	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoconsentimentoinformado.docx	10/10/2018 14:40:39	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/10/2018 14:39:51	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoparacomitedeeticavacinasemtrasnplantedemedulaoseaactualizado.docx	03/10/2018 13:45:22	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	04/09/2018 17:59:54	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta.jpg	04/09/2018 17:53:30	Rolando Andres Paternina De la Ossa	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	04/09/2018	Rolando Andres	Aceito

Página 02 de

Continuação do Parecer: 2.975.603

Folha de Rosto	Folharosto.pdf	17:51:36	Paternina De la Ossa	Aceito
----------------	----------------	----------	----------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 22 de Outubro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))