

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 09/02/2018.



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

Élen Monteiro Adati

**VACINAÇÃO DE HEPATITE A EM RECEPTORES DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Clarisse Martins Machado

**Botucatu
2016**

Élen Monteiro Adati

VACINAÇÃO DE HEPATITE A EM RECEPTORES DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Clarisse Martins Machado

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Adati, Élen Monteiro.

Vacinação de Hepatite A em receptores de células tronco hematopoiéticas (TCTH) / Élen Monteiro Adati. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Clarisse Martins Machado

Capes: 21104000

1. Hepatite A - Vacinação. 2. Células-tronco hematopoiéticas. 3. Transplante de Células-Tronco.

Palavras-chave: hepatite A; transplante de células tronco hematopoiéticas; vacinação .

Élen Monteiro Adati

VACINAÇÃO DE HEPATITE A EM RECEPTORES DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Clarisse Martins Machado

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Botucatu, _____ de _____ de _____

DEDICATÓRIA

*Ao meu pai, **Sebastião**, pela educação, dedicação, amor e exemplo de vida. Sem sua persistência esse trabalho com certeza não seria concluído. Onde você estiver sei que estará orgulhoso.*

Amo você.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha vida, família e amigos.

*Ao Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica, corpo docente, direção e administração pela
oportunidade de aprimoramento profissional e de desenvolver este trabalho.*

*À Dra. Clarisse Martins Machado, minha orientadora, pela competência,
paciência, respeito e simplicidade em me ensinar. Agradeço por me guiar e
proporcionar novas oportunidades.*

*Ao Serviço de Transplante de Medula Óssea de Jaú, por permitir o
desenvolvimento deste trabalho. E ao Ambulatório de TMO pelo auxílio e
compreensão de toda a equipe.*

*Ao Laboratório de Citoquímica em especial a Marina, amiga que realizou
todos os exames.*

Aos pacientes e seus familiares, pela colaboração e confiança.

*Ao meu marido e filho pela compreensão, paciência e pelos momentos de
minha ausência.*

À minha mãe pelo apoio e confiança, Te amo.

*A minha irmã Tatiane e cunhado Reginaldo, pela força, incentivo e variados
“puxões” de orelha.*

*A minha amiga Paula, pela paciência, amizade, ajuda na realização e
conclusão desse trabalho.*

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para execução deste estudo.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

"Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância."

John F. Kennedy

ABSTRACT

Abstract

ADATI, E. M. **Hepatitis A vaccination in hematopoietic stem cell receptors (HSCT)**. 2016. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Serological studies have demonstrated that the prevalence of the hepatitis A virus infection (HAV) has decreased in Brazil. In these circumstances, the virus may circulate among a growing number of susceptible individuals causing outbreaks. Although the response to vaccination against HAV has not been evaluated in HSCT recipients, post-transplant immunization guidelines have indicated the vaccine after the 4th month of HSCT to susceptible recipients living or traveling to endemic areas. In the present study 46 HSCT recipients received two doses of HAV vaccine. The prevalence of anti-HAV antibody (IgG) immediately before the vaccine and the response to vaccination among HAV susceptible patients were evaluated, as well as the occurrence of adverse events to the vaccine. The prevalence of pre vaccine anti-HAV antibodies in adults HSCT recipients evaluated by a commercial immunoassay was 93.5%. Only 3 patients were considered susceptible and the response to the vaccine was assessed in two of them, both with more than two years after HSCT. There was no appearance of anti-HAV antibodies after two doses of vaccine. The boost effect of the vaccine among previously seropositive recipients could not be evaluated in the present study. The vaccine was well tolerated without any significant adverse events. We concluded that HAV serology should be recommended in HSCT recipients before the referral to vaccination. Although safe, the vaccine against HAV was ineffective in the evaluated patients. Other factors, in addition to the time after HSCT, may have contributed to the poor response to vaccination. Therefore, other approaches, such as increasing the concentration and / or the number of doses, pre-transplant donor immunization, the use of adjuvants, etc., should be investigated in this population to obtain better response to the vaccine.

Keywords: hepatitis A, vaccination, hematopoietic stem cell transplantation.

RESUMO

Resumo

ADATI, E. M. **Vacinação de Hepatite A em receptores de células tronco hematopoiéticas (TCTH)**. 2016. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Estudos sorológicos têm demonstrado que a prevalência da infecção provocada pelo vírus da hepatite A (VHA) diminuiu no Brasil. Nessas circunstâncias, o vírus pode circular entre um número crescente de indivíduos suscetíveis provocando surtos. Embora a resposta à vacinação contra o VHA não tenha sido avaliada em receptores de TCTH, as orientações de imunização pós transplante tem indicado o uso da vacina após o 4º mês do TCTH em receptores suscetíveis vivendo ou viajando para áreas endêmicas. No presente estudo 46 receptores de TCTH receberam duas doses da vacina VHA. A prevalência dos anticorpos anti-VHA (IgG) imediatamente antes da vacina e a resposta a vacinação entre pacientes suscetíveis ao VHA foram avaliadas, assim como a ocorrência de eventos adversos da vacina. A prevalência de anticorpos anti-VHA em receptores de TCTH adultos avaliada por ensaio imunoenzimático comercial foi de 93,5%. Apenas 3 pacientes foram considerados suscetíveis e a resposta à vacina foi alcançada em dois deles, ambos com mais de dois anos após TCTH. Não houve aparecimento de anticorpos anti-VHA após duas doses da vacina. A resposta à vacina medida através do aumento da concentração de anticorpos anti-VHA entre receptores previamente soropositivos não pode ser avaliada no presente estudo. A vacina foi bem tolerada sem nenhum evento adverso significativo. Concluímos que a sorologia do VHA deveria ser recomendada a receptores de TCTH antes do encaminhando para a vacinação. Embora segura, a vacina contra HAV foi ineficaz nos indivíduos avaliados. Outros fatores, além do tempo pós-transplante, podem ter contribuído para a fraca resposta à vacinação. Portanto, outras abordagens, tais como o aumento da concentração e/ou o número de doses, imunização do doador pré-transplante, a utilização de adjuvantes, etc, devem ser investigados nesta população para se obter uma melhor resposta à vacina.

Palavras-chave: vacinação, Hepatite A, transplante de células tronco hematopoiéticas.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

VHA - vírus da hepatite A

TCTH – transplante de células tronco hematopoiéticas

DECH – doença do enxerto versus hospedeiro

PNI – plano nacional de imunização

HIV – vírus da imunodeficiência humana

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais

SIBEs – solicitação de imunobiológicos especiais

AAS – aplasia de medula óssea

ATG – globulina antitimócito

MO – medula óssea

CTP – células tronco periférica

SCUP – sangue de cordão umbilical e placentário

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Epidemiologia de Hepatite A no Brasil e no mundo	18
1.2 Avaliação pré-TCTH da infecção pelo VHA.....	19
1.3 Perda da imunidade pós-TCTH	20
1.4 Vacina contra Hepatite A	22
REFERÊNCIAS	25
2 ARTIGO	27
2.1 Introdução	28
2.2 Objetivos	29
2.3 Metodologia	29
2.4 Resultados	32
2.5 Discussão	33
2.6 Conclusão	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXO A.....	38
ANEXO B	39
ANEXO C	41

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia de Hepatite A no Brasil e no mundo

A hepatite A é uma infecção habitualmente benigna na infância, muito prevalente em países em desenvolvimento e que acomete precocemente populações de baixa renda que vivem em más condições de saneamento básico. A transmissão do vírus da hepatite A ocorre por via fecal-oral ou ingestão de água e alimentos contaminados. A transmissão vertical é rara, assim como a por via sanguínea, pois o vírus não causa doença crônica(1).

Entre populações de melhor situação sanitária, a infecção ocorre em indivíduos de faixa etária maior, nos quais a infecção é eventualmente grave. Taxas de mortalidade de até 2%, tem sido descritas em países industrializados e pacientes maiores de 40 anos(2).

É uma doença aguda, caracterizada como auto-imune. Cerca de 90% dos casos são assintomáticos na infância. Nos quadros sintomáticos, a infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) está associada à febre, mal estar, icterícia, anorexia e náusea, sendo que alguns pacientes podem desenvolver insuficiência hepática, com taxas de mortalidade ao redor de 60 a 80%. Casos de insuficiência hepática são raros, porém comuns em pessoas com doenças hepáticas prévias(2).

A prevalência de anticorpos IgG contra o vírus da hepatite A (anti-VHA IgG) é utilizada para discriminar áreas de alta, intermediária e baixa endemicidade. Alta endemicidade é encontrada em países com condições sanitárias e socioeconômicas desfavoráveis, as taxas intermediárias são tipicamente encontradas em países com economia em transição, e taxas baixas ou muito baixas são encontradas em países industrializados, onde a doença se restringe a grupos de risco ou ocorre em surtos(3).

Em estudos recentes realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tem-se observado exposição mais tardia ao vírus da hepatite A, decorrente da melhoria nas condições sanitárias naquelas regiões(3). A incidência anual da Hepatite A, em regiões de renda média da Ásia, América Latina, Europa Oriental e do Oriente Médio diminuiu entre 1990 e 2005, proporcional ao aumento do desenvolvimento econômico anual(4).

Na Turquia, o VHA prevalece em diferentes grupos etários e regiões, variando

de 7,8 a 98%. Taxas de soropositividade variam de 19,9% a 87,4% em crianças e estão em torno de 71% em indivíduos menores de 30 anos(2).

As estimativas de prevalência da Hepatite A no Brasil ainda são precárias. Dados epidemiológicos nacionais evidenciam um padrão de distribuição heterogêneo, com áreas de alta, média e baixa endemicidade, que atingem até 95% nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste, enquanto que nas regiões Sul e Sudeste as prevalências tendem a ser mais baixas (1,3).

Com relação aos fatores associados a maior soroprevalência de anticorpos anti-VHA IgG, em estudo realizado em São Luiz (MA) com 358 alunos de escola pública e 104 alunos de escola privada, a taxa de soroprevalência de anti-VHA IgG foi de 64%, sendo 71,5% em escolas públicas e 36,5% nas escolas privadas. Quando analisada a relação do número de moradores por domicílio, número de cômodos por residência e sexo, não houve associação com a prevalência de anti-VHA IgG. As maiores prevalências de anti-VHA IgG ocorreram onde havia mais de uma pessoa por dormitório, água não encanada no domicílio e menos de dois banheiros por domicílio. Entre os alunos de 11 a 14 anos observou-se maiores prevalências de anti-VHA IgG, indicando aumento progressivo da positividade com a idade. Aos 8 anos de idade, 50% dos escolares se encontravam imunes, demonstrando exposição precoce ao vírus da hepatite A. Por outro lado, maior renda (famílias com renda de quatro ou mais salários mínimos) e escolaridade dos pais (ensino médio incompleto ou completo ou ensino superior) se associaram a menor prevalência de anti-VHA IgG(3).

Portanto, com a melhoria das condições socioeconômicas e de saneamento básico no país, estima-se que a soroprevalência da Hepatite A esteja decrescendo no Brasil. Assim, a possibilidade de ocorrência de surtos de hepatite A aumenta em função do número crescente de indivíduos susceptíveis (3).

1.2 Avaliação pré-TCTH da infecção pelo VHA

A avaliação de candidatos ao transplante de medula óssea (TCTH) ou doadores para os anticorpos IgG anti-VHA geralmente não é recomendada, uma vez que a positividade na ausência de IgM indica exposição remota e não tem impacto no TCTH. Entretanto, o teste para IgM está indicado como parte dos exames exigidos para pacientes com sinais de hepatite aguda. Se o teste de um candidato

ao transplante for positivo para IgM VHA, o transplante deverá ser adiado devido o risco aumentado de síndrome de obstrução sinusoidal e toxicidade hepática em regimes de condicionamento mieloablativos. Caso o doador apresente teste positivo, o transplante também deverá ser adiado devido o alto risco de transmissão e o aumento da morbidade e mortalidade(5).

1.3 Perda da imunidade pós TCTH

Após o regime de condicionamento, o receptor da medula óssea perde a memória imunológica adquirida ao longo da vida, tanto pela exposição a agentes infecciosos como pelas vacinas recebidas. Pesquisas têm mostrado que a deficiência da imunidade humoral e celular pode persistir por muitos anos após o transplante, e que a memória sorológica vacinal primária pode ser comprometida pós TCTH(6).

A perda da imunidade protetora contra agentes como o tétano, pólio e sarampo tem sido demonstrada em pacientes submetidos a transplante autólogo e alogênico. Daí a necessidade dos programas de revacinação pós TCTH para garantir a imunidade (7–9).

Como nenhum caso de VHA foi relatado em recipientes de TCTH, a morbidade e os riscos de um curso fulminante de hepatite A nestes pacientes é desconhecido. Entretanto, o VHA pode causar complicações hematológicas. Um defeito de maturação dos monócitos do sangue periférico humano foi relatada após infecção pelo VHA *in vitro*, o que poderia contribuir para anormalidades funcionais do estroma da medula óssea, com conseqüente perturbação da imunorregulação e hematopoiese observada durante a infecção aguda do VHA *in vivo*(2).

Estudos sorológicos têm demonstrado que a prevalência de infecção de VHA tem diminuído no Brasil, e, nestas situações, o vírus pode circular entre um número crescente de indivíduos suscetíveis, causado um surto. Guias de reimunização pós TCTH têm indicado a vacina inativada da hepatite A, para recipientes suscetíveis vivendo ou viajando para áreas endêmicas(3).

Existem poucas informações a respeito da perda de imunidade específica para VHA pós-TCTH.

No estudo realizado por Godoi et al (2006)(10) foram analisadas amostras armazenadas de soro de 77 pacientes submetidos ao TCTH, entre 1994 à 1997,

com o objetivo de determinar a prevalência de infecção pré TCTH pelo VHA e a probabilidade de perda de anticorpos específicos ao longo do seguimento. Neste período, as vacinas contra hepatite A inativadas não eram disponíveis no Brasil, portanto, a detecção de anticorpos IgG específicos refletiram uma infecção VHA naturalmente adquirida, ou anticorpos passivos pelo uso de imunoglobulina endovenosa ou transfusões. Para diferenciar infecção aguda dos anticorpos adquiridos passivamente através da transfusão de sangue e/ou infusão de imunoglobulina, pesquisa de anticorpos IgM foi realizada naqueles pacientes soronegativos pré TCTH, que mostraram soroconversão transitória de IgG durante o acompanhamento. Foi possível observar que 92,2% dos pacientes apresentaram anticorpos contra VHA antes do TCTH. Durante o seguimento, 11,2% perderam anticorpos específicos em uma média de 467 dias após TCTH. Pela análise de incidência cumulativa ajustada para riscos competitivos, a perda de anticorpos para hepatite A foi significativamente maior nos pacientes com acompanhamento mais longo, idade mais jovem e doença do enxerto versus hospedeiro (DECH) aguda. Quatro dos pacientes soronegativos pré TCTH mostraram uma soroconversão transitória durante o acompanhamento. Os pacientes eram assintomáticos, com níveis normais de transaminases hepáticas e anticorpos IgM persistentemente negativos durante os episódios, sugerindo transferência passiva de anticorpos por transfusão sanguínea, ao invés da infecção natural. Entre os oito pacientes previamente soropositivos que perderam VHA durante o seguimento, dois mostraram soroconversão transiente, coincidindo com administração de imunoglobulina intravenosa, voltando ao status de soronegativo após 3-5 meses.

Em estudo realizado na Argentina entre janeiro de 1997 e março de 2001, a detecção de anticorpos anti-VHA foi realizada antes e após o TCTH, utilizando o ELISA. Foram testados 201 pacientes, sendo que 136 (68%) eram positivos para anti-VHA antes do TCTH. A investigação subsequente de anti-VHA foi feita com mediana de 12 meses (1-51) após o TCTH em 36 pacientes (31 TCTH autólogos e 5 alogênicos) com mediana de idade de 47 anos. Um total de 31 (86%) dos 36 pacientes permaneceram com anticorpos anti-VHA e 5 (14%) perderam tais anticorpos com mediana de 358 dias pós-transplante. As variáveis idade, sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, e número de CD34 infundidas não foram significativas na perda de anticorpos anti-VHA(11).

Mais recentemente, outro estudo realizado na Unidade de Transplante

Pediátrico da Universidade de Ankara, Turquia, entre janeiro de 1997 a dezembro de 2006, avaliou as sorologias de VHA prévias ao TCTH em 49 pacientes pediátricos. A vacina contra hepatite A não estava no calendário no momento do estudo e não havia histórico de vacinação prévia, todos os pacientes VHA IgG positivos foram considerados com sendo naturalmente imunes. A mediana de idade da população estudada foi de 7 anos, variando de 2 a 17 anos de idade. A soropositividade do VHA foi de 75,5% no período pré-TCTH. A perda de anticorpos foi detectada em 43,5% dos pacientes após mediana de tempo de 12 meses (12-32 meses). A proporção de pacientes que se tornaram soronegativos aumentou para 60% aos 12 meses após o transplante. A perda de anticorpos foi maior no grupo cujo doador era seronegativo para o VHA (75 vs 26%)(12).

Estes estudos justificam a recomendação de vacinação contra a hepatite A pós TCTH, especialmente em pacientes pediátricos. Além da perda dos anticorpos ao longo do transplante, a possibilidade da transferência da imunidade do doador ao receptor diminui com o aumento do número de doadores susceptíveis na população em geral.

A vacina contra a Hepatite A atualmente faz parte do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde. Portanto, a proteção oferecida à população estende-se ao receptor de TCTH. Embora não haja até o momento evidências que a hepatite A possa ser mais grave nesses pacientes, recomenda-se que os mesmos sejam vacinados, já que existe uma vacina efetiva e com baixa taxa de eventos adversos (5).

1.4 Vacina contra Hepatite A

Atualmente as vacinas são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. Tem como adjuvante hidróxido de alumínio e não contém antibióticos. Na dependência da apresentação, pode ter o fenoxietanol como conservante. No mercado ela está disponível combinada com a vacina hepatite B recombinante em apresentação única(1).

A vacina contra a hepatite A é segura e altamente eficaz, apresentando taxas de soroconversão de 94 a 100% em indivíduos imunocompetentes. Após a aplicação das duas doses sua proteção é de longa duração, estudos realizados na Argentina mostram sua eficácia em dose única. Em 2014, foi preconizado pelo Ministério da

Saúde a alteração no número de doses, passando a ser indicada dose única (1).

Em pacientes imunocomprometidos, a vacina contra a hepatite A foi avaliada em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos.

A imunogenicidade e tolerabilidade da hepatite A vacina de vírus inativado foi avaliada num grupo de 32 crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em 27 crianças expostas ao HIV que apresentaram sororeversão. Após 2 doses de vacina, 100% das crianças apresentaram soroconversão, com boa tolerância à vacina. Os autores ainda observaram que não houve diferenças na variação da carga viral do HIV nas crianças que receberam a vacina em comparação com grupo controle de 31 crianças soropositivas com semelhantes características que não receberam a vacina (13).

Estudo realizado em 5 hospitais pediátricos na Suíça, envolvendo crianças infectadas pelo HIV, analisou a resposta à vacina em 45 pacientes susceptíveis ao VHA. A soroconversão foi de 86% após uma dose de 97% e após 2 doses, com uma concentração média geométrica de 962 mUI/mL após a segunda dose. Os autores observaram também uma redução significativa da resposta à segunda dose da vacina nos pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 750/ μ L. Apesar de uma elevada taxa de soroconversão, esses dados sugerem que pacientes com contagem de células T CD4 abaixo de 750/ μ L e que recebem a vacina podem ter um tempo de proteção mais curto. Assim, a monitorização da imunidade humoral específica pode ser necessária para se indicar doses suplementares da vacina, conforme necessário(14).

Em estudo realizado com pacientes infectados pelo HIV maiores de 18 anos Menna e colaboradores observaram uma taxa geral de soroconversão de 73,4% em estudo que com três esquemas vacinais diferentes, dependente da avaliação sorológica de cada individuo (15).

Em receptores de transplantes, as taxas de soroconversão variam de 0 a 97,7%, sendo menores em indivíduos submetidos a transplante de fígado (1). Em receptores de transplante renal, Jeon e colaboradores observaram que 26,9% dos pacientes apresentaram soroconversão após a segunda dose da vacina (16).

Não há estudos sobre a resposta a vacina contra o VHA em receptores TCTH. Conseqüentemente, a taxa de soroconversão pós-vacinação nesse grupo de pacientes é desconhecida, assim como o número de doses ou o melhor período

para iniciar a vacinação.

O presente estudo foi proposto com o objetivo de preencher esta lacuna de informação tão importante para o receptor de TCTH.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2014;160. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf>
2. Yalçın SS, Kondolot M, Göker H, Kuşkonmaz B, Karacan Y, Çetin M, et al. Naturally acquired hepatitis A antibodies after haematopoietic stem cell transplantation. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2011;139:683–7. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79957706006&partnerID=40&md5=9d783bddfc0358408667ba1537b1d94b>
3. A. Gomes, M. Ferreira AS, R. Souza E. Hepatite A : soroprevalência e fatores associados em escolares de São Luís (MA), Brasil Hepatitis A : seroprevalence and associated factors among Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(4):548–55.
4. Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2013;17(11):939–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.04.012>
5. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2009;15(10):1143–238. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
6. Dean HF, Cazaly A, Hurlock C, Borrás J, Williams AP, Johnson PW, et al. Defects in lymphocyte subsets and serological memory persist a median of 10 years after high-dose therapy and autologous progenitor cell rescue for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;47(12):1545–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2012.73>
7. Ljungman, P; Fridell, E; Lonnqvist, B; Bolme, P.; Bottiger, M; Gearhron, G; Linde, A; Ringden, O; Wahren B. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *Jornal of Infectious Diseases*. 1989;610–5.
8. Machado, C M; Gonçalves, F B; Pannuti, C S; Dulley, F L; Souza VAUF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood*. 2002;83–7.
9. Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation--current recommendations and perspectives. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):151–8.

10. Godoi ER, de Souza V a UF, Cakmak S, Machado a F, Vilas Boas LS, Machado CM. Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):37–40.
11. Dignani MC, Miceli MH, Rosa CM, Gatica J, Martinez-Rolon J, Pizzolato M. Loss of hepatitis A virus (HAV) antibodies after peripheral stem cell transplantation (PSCT). *Bone Marrow Transpl* [Internet]. 2003;31(9):809–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732889>
12. Unal Ince E, Ertem M, Ileri T, Sayili a, Belgemen T, Uysal Z. Significant loss of hepatitis A Ab after allogeneic hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(1):171–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465941>
13. Gouvea AFTB, De Moraes-Pinto MI, Ono E, Dinelli MIS, Machado DM, Weckx LY, et al. Immunogenicity and tolerability of hepatitis A vaccine in HIV-infected children. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):544–8.
14. Crisinel PA, Posfay-Barbe KM, Aebi C, Cheseaux JJ, Kahlert C, Rudin C, et al. Determinants of hepatitis a vaccine immunity in a cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(11):1751–7.
15. Mena G, García-Basteiro AL, Llupià A, Díez C, Costa J, Gatell JM, et al. Factors associated with the immune response to hepatitis A vaccination in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;31(36):3668–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.012>
16. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC, Koo TY, Han M, Min SI, et al. Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(3):511–5.