

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/02/2017.



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

Paula Moreira da Silva

**DIFICULDADES ENCONTRADAS NO PROGRAMA DE
REVACINAÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS**

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**

Paula Moreira da Silva

DIFICULDADES ENCONTRADAS NO PROGRAMA
DE REVACINAÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS

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

Silva, Paula Moreira da.

Dificuldades encontradas no programa de revacinação dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas / Paula Moreira da Silva. - Botucatu, 2016

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

Orientador: Clarisse Martins Machado

Capes: 90400003

1. Vacinas - Avaliação. 2. Imunização Secundária. 3. Células-tronco hematopoéticas. 4. Transplante de Células-Tronco.

Palavras-chave: dificuldades na revacinação; imunização; transplante de células tronco hematopoiéticas.

Paula Moreira da Silva

DIFICULDADES ENCONTRADAS NO PROGRAMA
DE REVACINAÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS

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

*Aos meus pais, **Sebastião e Bárbara**, pela dedicação, incentivo e pelo exemplo de vida. Sem vocês este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam.*

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus por 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.*

*Aos alunos do mestrado, que fizeram parte dessa trajetória, dividindo
momentos de descontração, estudo e conquistas.*

*À Dra. Clarisse Martins Machado, minha orientadora, pela competência,
paciência, respeito e generosidade 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.*

*Aos pacientes e seus familiares, pela colaboração. Agradeço por fornecerem
as informações necessárias.*

Aos meus pais, Sebastião e Bárbara, pela dedicação, amor e incentivo.

Ao meu irmão, Bruno, e meus familiares, pelo apoio e incentivo.

Ao meu namorado, Lucas, pelo companheirismo, paciência e respeito.

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

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*"É necessário estar sempre à espera de que um novo conhecimento surja,
superando outro que, já tendo sido novo, envelheceu."*

Paulo Freire

ABSTRACT

Abstract

SILVA, P. M. **Difficulties of revaccination program in hematopoietic stem cell transplantation recipients**. 2016. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

A revaccination program is recommended for all HSCT recipients. Despite the excellence of the Brazilian revaccination program, several pitfalls have been observed over the years. We evaluated such pitfalls and how a prospective and tailored follow-up may help to overcome these obstacles. HSCT recipients (n=122) were followed prospectively and categorized into Group 1 (n=72), recipients who had already started the revaccination program and Group 2 (n=50), recipients who were up to start the vaccines. Whenever a gap on the program was encountered or a difficulty was reported, interventions and subsequent evaluations were performed. Problems related to patient compliance were less frequent than those related to HSCT center modifications of previous recommendations, or to errors made by the vaccination center. Advisory intervention was needed in 64% and 46% of Group 1 and Group 2, respectively ($p=0.05$), and were partially successful in around 70% of the cases. Total resolution was achieved in more than 35% in both groups. Although the Brazilian revaccination program is excellent, it needs to be improved and all efforts should be made to guarantee a safe and complete revaccination schedule. HSCT centers should appoint nurses and transplant infectious disease physicians to organize and to monitor the progress of the program.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, immunization, difficulties in revaccination.

RESUMO

Resumo

SILVA, P. M. **Dificuldades encontradas no programa de revacinação dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas**. 2016. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Um programa de revacinação é recomendado para todos os receptores de TCTH. Apesar da excelência do programa de revacinação brasileiro, várias dificuldades têm sido observadas ao longo dos anos. Avaliamos essas dificuldades, e como um follow-up prospectivo e adaptado poderia ajudar a superar esses obstáculos. Receptores de TCTH (n=122) foram acompanhados prospectivamente e categorizados em Grupo 1 (n=72), receptores que já haviam iniciado o programa de revacinação e Grupo 2 (n=50), receptores que iniciaram a vacinação após inclusão no estudo. Sempre que uma falha no programa foi encontrada ou uma dificuldade informada, intervenções e subseqüentes avaliações foram realizadas. Problemas relacionados à adesão dos pacientes foram menos frequentes do que as relacionadas às modificações das recomendações anteriores do centro de TCTH, ou a erros cometidos pelo centro de vacinação. Intervenções foram necessárias em 64% e 46% nos Grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,05$), e foram parcialmente bem sucedidas em aproximadamente 70% dos casos. A total resolução foi alcançada em mais de 35% em ambos os grupos. Embora o programa de revacinação brasileiro seja excelente existe a necessidade de aperfeiçoá-lo, e todos os esforços deveriam ser feitos para garantir um programa de revacinação seguro e completo. Os Centros de TCTH deveriam indicar enfermeiros e infectologistas de transplante para organizar e monitorar o progresso do programa de revacinação.

Palavras-chave: transplante de células tronco hematopoiéticas, imunização, dificuldades na revacinação.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ALL – acute lymphoid leukemia
AML – acute myeloid leukemia
CML - chronic myeloid leukemia
CPH – células progenitoras hematopoiéticas
CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
CTP – células tronco periféricas
DECH – doença do enxerto contra hospedeiro
G-CSF - Granulocyte colony-stimulating factor
GVHD - graft versus host disease
HAC - Hospital Amaral Carvalho de Jaú
HLA - antígenos leucocitários humanos
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation
IDSA – Infectious Diseases Society of America
MM – multiple myeloma
MO – medula óssea
PBSC - Peripheral blood stem cell
TCTH – transplante de células tronco hematopoiéticas
TID – transplant infectious diseases

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas	18
1.2 Perda de imunidade	19
1.3 Reconstituição imunológica	20
1.4 Programa de revacinação pós TCTH	21
REFERÊNCIAS	24
2 PAPER.....	26
2.1 Introduction	27
2.2 Objectives	27
2.3 Methods	28
2.4 Results	31
2.5 Discussion	36
2.6 Conclusions	41
REFERENCES	42
ANNEX A	45
APPENDIX A – FICHA DE COLETA DE DADOS	47

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido amplamente utilizado no tratamento de doenças oncológicas e hematológicas. Consiste na infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas (CTH) com o objetivo de restabelecer a hematopoese após regimes de radioterapia e/ou quimioterapia imunossupressora (1–3).

As CTH residem em pequenos números na medula óssea dos mamíferos adultos, e são necessárias ao longo da vida para repor as células sanguíneas maduras das diversas linhagens hematopoiéticas. As células tronco são definidas como células indiferenciadas capazes de se dividirem por períodos indefinidos de auto renovação e de gerar descendência de células altamente especializadas (4).

O TCTH pode ser realizado de três diferentes formas, através do transplante singênico, alogênico e autólogo. O TCTH singênico consiste na infusão de CTH de um irmão gêmeo idêntico saudável. O TCTH alogênico consiste na infusão de CTH de um doador compatível aparentado ou não. Esta modalidade de transplante é indicada no tratamento de doenças como leucemias, linfomas, mielodisplasias, síndrome de falência medular, imunodeficiências congênitas, deficiências enzimáticas e hemoglobinopatias. A compatibilidade entre doador e receptor é definida pelo estudo dos antígenos leucocitários humanos (HLA). O TCTH autólogo é realizado com as CTH do próprio paciente, indicada no tratamento de doenças neoplásicas e autoimunes. A indicação do tipo de transplante depende da doença de base, buscando sempre a infusão de CTH em qualidade e quantidades adequadas e sem contaminação com células malignas (1,5,6).

Existem, atualmente, três opções de fontes de CTH para transplante, medula óssea (MO), células tronco do sangue periférico (CTP) mobilizadas, e sangue do cordão umbilical. Há 30 anos, aproximadamente, utilizava-se apenas a MO como fonte de CTH, coletada da crista ilíaca posterior do doador, sob anestesia geral. Com a constatação da presença de CTH no sangue periférico, investigou-se seu uso como alternativa para o fornecimento destas células, podendo ser utilizadas tanto

em transplantes autólogos quanto alogênicos. A mobilização das CTH pode ser alcançada através do uso de fatores de crescimento, como G-CSF, e/ou quimioterapia. O uso desta estratégia aumenta o número de CTH circulante em 100 vezes ou mais. Outra opção são as células do sangue do cordão umbilical não manipulada e criopreservada ao nascimento (7,8).

O sistema imune do receptor deve sofrer uma ablação praticamente total, com o objetivo de prepará-lo para receber as CTH e não estabelecer uma resposta de rejeição. Este processo é denominado regime de condicionamento pré-transplante. Os pacientes são submetidos a doses elevadas e potencialmente curativas de drogas quimioterápicas, associadas ou não à radioterapia, tendo como resultado uma intensa depleção de todas as células hematopoiéticas do sistema imunológico, particularmente os linfócitos (3,9).

O principal objetivo do regime de condicionamento é o controle da doença a longo prazo. A necessidade de imunossupressão aumenta com o aumento da disparidade nos principais antígenos de histocompatibilidade. Os desejáveis resultados alcançados através do condicionamento são acompanhados por complicações relacionadas à alta toxicidade deste tratamento, como toxicidade cardíaca, toxicidade pulmonar, mucosite, toxicidade hepática, toxicidade da bexiga, toxicidade renal e toxicidade neurológica. A completa enxertia do receptor de TCTH acontece quando o sistema linfohematopoiético do paciente é totalmente substituído pelo enxerto recebido (6,10).

2.6 Conclusions

The study demonstrated that no matter the problem identified, the result to the patient will always be the delay in the revaccination program. The refusal in administering the vaccine by the vaccination center was identified as the major reason for delays.

The conjugate pneumococcal vaccine should be urgently made available to adult HSCT recipients since there is scientific evidence of its safety and effectiveness.

Vaccination guidelines have been developed and updated, however, the Brazilian revaccination program needs to be adjusted and the Basic Health Units needs to improve the relationship with the CRIE, because many HSCT recipients remains unvaccinated, are vaccinated late, or undergo an incomplete schedule of vaccination.

All efforts should be made to assure that HSCT recipients have access to a safe and complete revaccination program. Our study showed that tailored follow-up performed by nurses and TID doctors helped to overcome the difficulties faced in this process.

REFERENCES

1. 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*. American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2009;15(10):1143–238.
2. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2009;44(8):521–6.
3. Machado CM. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4(2):219–28.
4. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *Can J Infect Dis*. 2002;13(6):353–7.
5. Hudspeth MP, Hill TN, Lewis JA, Van Meter E, Ragucci D. Post-hematopoietic stem cell transplant immunization practices in the pediatric blood and marrow transplant consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):970–5.
6. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;84(2):657–63.
7. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden P, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(7):589–93.
8. Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, De Souza V a UF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood*. 2002;99(1):83–7.
9. Prager J, Thilo W, Hermann J, Fuchs D, Zintl F. [Kinetics of vaccination antibodies against tetanus toxoid, diphtheria toxoid, measles virus, poliomyelitis virus and pneumococcus after allogenic and autologous bone marrow transplantation and booster vaccination. 2: Kinetics of vaccination antibodies ag. *Kinderarztl Prax*. 1992;60(7):195–8.
10. Lee D-G. Vaccination of hematopoietic stem cell transplantation recipients: perspective in Korea. *Infect Chemother*. 2013;45(3):272–82.
11. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged ≥2 Years: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis*. 2015;1–11.

12. Ariza-Heredia EJ, Gulbis AM, Stolar KR, Kebriaei P, Shah DP, McConn KK, et al. Vaccination guidelines after hematopoietic stem cell transplantation: practitioners' knowledge, attitudes, and gap between guidelines and clinical practice. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):878–86.
13. Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais [Internet]. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 160 p. Available from: http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco_blog/wp-content/uploads/2014/11/manual_CRIE_7out14.pdf
14. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3).
15. Lerchenfeldt SM, Cronin SM, Chandrasekar PH. Vaccination adherence in hematopoietic stem cell transplant patients: A pilot study on the impact of vaccination cards and reminder telephone calls. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(6):634–8.
16. Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, Einsele H, Locasciulli a, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(8):737–46.
17. Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation--current recommendations and perspectives. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):151–8.
18. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):625–34.
19. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29(16):2825–33.
20. Molina AC, De Godoy I, De Carvalho LR, Caldas AL. Situação vacinal infantil e características individuais e familiares do interior de São Paulo. *Acta Sci - Heal Sci*. 2007;29(2):99–106.
21. Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Imunizações C-G do PN de. Comunicado nº : 201/2015 Data: 18/06/15. 2015.
22. Klok RM, Lindkvist R, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-Effectiveness of a 10- Versus 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Denmark and Sweden. *CLITHE*. Elsevier Inc.; 2013;35(2):119–34.

23. Roux A, Schmöele-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults : Conjugate Vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. 2008;1015–23.
24. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1392–401.
25. Ljungman P, Small TN. Update to Vaccination Guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2010;16(11):1608–9.
26. Menezes APDO, Campos LC, Santos MS, Azevedo J, Santos R, Carvalho GS, et al. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae prior to Introduction of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Brazil, 2000-2007. 2012;29(6):1139–44.
27. Fundação Oswaldo Cruz, BIO-MANGUINHOS I de T em I-. VACINA PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE (CONJUGADA).
28. Santos ACF dos. Viroses respiratórias em receptores de células tronco hematopoiéticas e pacientes oncohematológicos [Internet]. Universidade Estadual Paulista; 2009. Available from: http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/88101/santos_acf_me_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y
29. Nelson JC, Bittner RCL, Bounds L, Zhao S, Baggs J, Donahue JG, et al. Compliance with multiple-dose vaccine schedules among older children, adolescents, and adults: Results from a vaccine safety datalink study. Am J Public Health. 2009;99(SUPPL. 2):389–98.