



**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 hematopoéticas. 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.

"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 consequente 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, causando 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 indivíduo (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. Consequentemente, 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; Geahrton, 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.

2 ARTIGO

VACINAÇÃO DE HEPATITE A EM RECEPTORES DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

2.1 Introdução

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. (1).

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 (2).

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(3). 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 (4).

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 em geral 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). Não há estudos sobre a resposta à vacina contra a hepatite A em receptores de TCTH.

2.2 Objetivos

2.2.1. Identificar a atual soroprevalência de hepatite A em receptores de TCTH em diferentes períodos pós TCTH.

2.2.2. Verificar a resposta vacinal pela soroconversão em indivíduos susceptíveis e o período onde a resposta vacinal foi mais eficaz.

2.2.3. Verificar a ocorrência de eventos adversos pós-vacina.

2.3 Metodologia

População. Foram incluídos 46 pacientes que foram transplantados no Serviço de TCTH da Fundação Doutor Amaral Carvalho e procedentes de todas as regiões do Brasil, no período de setembro a dezembro de 2014. A mediana do tempo de seguimento pós-TCTH foi de 442,5 dias, variando de 120 a 4.134 dias pós transplante. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 com 24 (52%) pacientes, no período de 120 a 365 dias pós TCTH; Grupo 2 com 22 (48%) pacientes com mais de 366 dias pós TCTH. A inclusão aconteceu após consulta médica no Ambulatório de Transplante, e acompanhados até julho de 2015. Trinta e sete pacientes foram acompanhados até o final do estudo. Foram excluídos os pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), anexo B, receptores de TCTH com menos de 120 dias pós-transplante, pacientes com recaída/recidiva da doença e indivíduos menores de 18 anos. As características dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Desenho do estudo. Estudo prospectivo, unicêntrico e não randomizado. Após assinatura do TCLE, foi coletada sorologia antes da primeira dose da vacina para avaliar a soroprevalência de anti-VHA antes da vacinação; antes da segunda dose da vacina e 30 a 45 dias após a segunda dose, como mostra a figura 1.

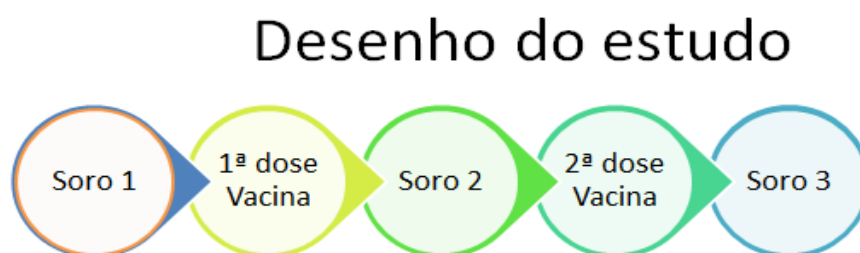


Figura 1. Desenho do estudo

Tabela 1 – Características dos receptores de TCTH (N=46)

Categoria		N	(%)
Idade dos pacientes	Mediana (variação)	42 (18-66)	
Idade dos doadores	Mediana (variação)	36 (0-59)	
Gênero	Masculino	24	52
	Feminino	22	48
Procedência	Centro Oeste	4	9
	Nordeste	6	13
	Norte	6	13
	Sudeste	20	43
	Sul	10	22
Doença de base	Leucemias agudas/MDS	26	56
	Leucemias crônicas	11	24
	AAS	4	9
	Outras	5	11
Condicionamento	Mieloablativo	36	78
	Não mieloablativo	10	22
Uso ATG	Sim	3	7
	Não	43	93
Tipos de TCTH	Autólogo	1	2
	Alogênico aparentado	40	87
	Alogênico não aparentado	5	11
Fonte de células tronco	MO	25	55
	CTP	20	43
	SCUP	1	2
Tipos de DECH	Aguda	6	13
	Crônica	24	52
	Sem DECH	16	35
Uso de Imunoglobulina	Sim	7	15
	Não	39	85

Vacina contra a hepatite A. Utilizou-se a vacina (HAVRIXTM, 1440, da GlaxoSmithKline), de lote único (AHAVB727AF), disponibilizada pelo Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) de Botucatu. Para todas as vacinas

solicitadas foram preenchidas as SIBES (Solicitação de Imunobiológicos Especiais), Anexo C.

Deteção de anticorpos anti-VHA. Para a detecção de anticorpos específicos utilizou-se o kit comercial ETI-AB-HAVK plus HAV-Total (DiaSorin, Saluggia, Itália), obtido com o patrocínio do Laboratório de Medicina Tropical da USP, o qual financiou toda esta pesquisa. Conforme descrito na bula, este é um ensaio competitivo, que utiliza placas de poliestireno revestido com anticorpo monoclonal de ratos anti-VHA e de um conjugado enzimático, constituído por anticorpo monoclonal de ratos anti-VHA conjugado com peroxidase de rábano. No ensaio as amostras/controles e o VHA contido na solução de neutralização são incubados com o tampão de incubação nos poços revestidos com anticorpo. Se existirem anticorpos anti-VHA em uma amostra/controle, estes competem com o anticorpo anti-VHA que reveste o poço. Após ciclos de lavagens, as amostras e reagentes em excesso são removidos e o conjugado enzimático é adicionado aos poços e incubado. O conjugado enzimático liga-se a qualquer complexo antígeno-anticorpo presente nos poços. A quantidade de conjugado enzimático ligado na fase sólida através do HAV e a consequente atividade enzimática indicam de maneira inversamente proporcional os anticorpos totais anti-HAV presentes na amostra/controle. O conjugado enzimático em excesso é removido por um ciclo de lavagem e uma solução de substrato é adicionada e novamente incubada. Se a amostra não contiver os anticorpos anti-HAV, a enzima ligada reduz quimicamente o substrato peróxido, que por sua vez oxida o substrato tetrametilbenzidina, em sua cor azul (650 nm). A cor azul transforma-se em amarelo (450nm) depois da adição da solução de interrupção da reação. Se uma amostra contiver os anticorpos anti-HAV, o poço é de cor menos intensa depois de adicionar a solução de substrato ou a solução de interrupção. A intensidade da coloração medida por um espectrofotômetro indica de maneira inversamente proporcional à presença de anticorpos anti-HAV. As leituras do valor de absorvância para amostra são comparadas com o valor limite determinado com base na absorvância média do calibrador.

Definições. Resposta à vacinação foi definida pela soroconversão de anticorpos anti-VHA. A soroconversão foi definida pelo aparecimento de anticorpos anti-VHA após a segunda dose da vacina, em indivíduos soronegativos no momento da vacinação.

Follow-up. Todas as informações fornecidas pelos pacientes e/ou prontuários

foram registradas na ficha de busca ativa (anexo A). Os pacientes foram acompanhados prospectivamente através de ligações telefônicas e pessoalmente em cada consulta médica no Ambulatório de TCTH. A cada dificuldade encontrada os pacientes foram orientados, inclusive sobre a realização completa do esquema vacinal.

Aspectos éticos. O estudo foi analisado pelo Comitê de Ética da Fundação Doutor Amaral Carvalho e está disponível em <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>. Os pacientes foram informados sobre os riscos e benefícios da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Análise estatística. As variáveis contínuas foram expressas como medianas. Comparação das variáveis qualitativas ou categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. (Software SPSS versão 19.0).

2.4 Resultados

A coleta da primeira amostra de sangue e aplicação da primeira dose da vacina foi realizada em 46 pacientes; a segunda amostra e segunda dose da vacina em 39 pacientes; e a terceira amostra de sangue foi coletada de 36 pacientes, totalizando 4 óbitos e 6 retiradas de consentimento (figura 2)



Figura 2. Algoritmo de coleta e perdas durante o seguimento

Após mediana de 442,5 dias pós-TCTH, a detecção de anticorpos anti-VHA pré-vacinação foi reagente em 43 receptores de TCTH (93,5%), não reagente em um paciente (2,2%) e indeterminada em dois pacientes (4,3%).

A resposta à vacina contra a hepatite A foi avaliada no paciente com resultado

não reagente e em um dos pacientes com resultado indeterminado. Após a primeira dose da vacina não houve alteração nos resultados da sorologia pré-vacinação. Após a segunda dose da vacina, o caso não-reagente tornou-se indeterminado. Este paciente encontrava-se no D+775 no momento da vacinação. Não houve alteração nos resultados no caso indeterminado. Este paciente encontrava-se no D+813 no momento da vacinação.

A prevalência de anticorpos anti-VHA pré-vacinação em receptores de TCTH foi alta (93,5%) após mediana de 442,5 dias pós-transplante. Não houve resposta às duas doses da vacina em dois pacientes susceptíveis avaliados. A vacina foi bem tolerada, sem eventos adversos significantes. Não foi possível avaliar se a vacina provocou aumento na concentração de anticorpos nos receptores previamente soropositivos.

2.5 Discussão

Esse estudo demonstrou que a prevalência de anticorpos anti-VHA em receptores de TCTH adultos permanece alta em nosso país (93,5%).

Embora o Serviço de TCTH do Hospital Amaral Carvalho receba pacientes de todo o Brasil, a maioria incluída nesse estudo era proveniente da região Sudeste ou Sul, onde se esperaria uma menor soroprevalência em relação às demais regiões. No Maranhão, a soroprevalência de anticorpos anti-VHA já é de 50% em crianças com 8 anos de idade, e muito maior em alunos de escolas públicas (71,5%) em comparação com alunos de escolas privadas (36,5%) (2).

Não foi avaliada a ocorrência de aumento de anticorpos (*boost*) nos pacientes previamente soropositivos para o VHA por indisponibilidade da curva padrão de anticorpos anti-VHA para se quantificar os resultados. Tal reagente foi adquirido recentemente e as amostras poderão ser processadas quantitativamente em futuro próximo.

Não foram observados eventos adversos graves ou moderados na população estudada.

No Hospital Amaral Carvalho existe um programa público de transplante, onde a maioria dos pacientes não tem convênio médico e é de baixa renda. Tal fato, associado à maior faixa etária da população estudada (mediana de 44 anos) pode explicar a alta soroprevalência encontrada.

Na Turquia, a soroprevalência de anticorpos anti-VHA é de 71,3% em indivíduos menores de 30 anos(6). Outros autores, no mesmo país, encontraram soroprevalência de 75,5% no pré TCTH em população pediátrica com idade entre 2 e 17 anos (7).

Com relação à ocorrência de eventos adversos, todos os estudos indicam que a vacina é segura e muito bem tolerada, mesmo em pacientes imunocomprometidos (8–11). Em nosso estudo, também não foi observada a ocorrência de eventos adversos dignos de nota. Com relação a resposta à vacina através da soroconversão, a alta soroprevalência encontrada permitiu a avaliação em apenas um caso não-reagente e em um caso indeterminado, não havendo resposta.

A resposta à vacina pelo aumento de anticorpos em pacientes previamente soropositivos não foi possível pela indisponibilidade da curva padrão de anticorpos anti-VHA para comparação dos resultados encontrados. Como o ensaio comercial utilizado é um ensaio competitivo, a intensidade da coloração na reação imunoenzimática é inversamente proporcional à presença de anticorpos na amostra. Portanto, a ausência de coloração indica presença de anticorpos, mas o resultado é apenas qualitativo. Só a comparação com a curva padrão de anticorpos pode definir a concentração de anticorpos na amostra, e portanto, se a vacina foi capaz de estimular o sistema imune aumentando os anticorpos específicos (booster da vacina).

Pelos dados da literatura, as melhores respostas à vacina contra a hepatite A em imunocomprometidos foram observadas em indivíduos infectados pelo HIV. Segundo Gouvea (2015)(8), pacientes HIV positivos e crianças expostas ao HIV atingiram títulos de anticorpos acima de 20mUI/mL, tendo uma taxa de soroconversão de 100% após duas doses da vacina contra hepatite A. A vacina foi bem tolerada.

Resultados similares foram encontrados por Crisinel (2012) e Mena (2013) com taxas de resposta de 97% após duas doses da vacina e de 73,4%, respectivamente(9,10).

Aparentemente, os receptores de transplante apresentam menor resposta à vacinação quando comparados aos pacientes expostos ou infectados pelo HIV. Jeon (2014) realizou um estudo em pacientes pós-transplante renal, e observou taxa de soroconversão de 26,9% após a segunda dose da vacina(11).

Frente aos resultados encontrados, algumas considerações devem ser feitas:

Primeiro, sobre a indicação generalizada da vacina anti-VHA em receptores de TCTH no momento atual. Devido à alta soroprevalência do VHA e pobre resposta à vacina, talvez o custo-benefício seja maior se os pacientes realizarem a sorologia anti-VHA IgG antes do encaminhamento para a vacinação. Por exemplo, levando-se em conta que o preço da vacina (2 doses) em clínicas particulares de vacinação é de R\$ 260,00, teríamos gasto R\$ 11.050,00 só com a compra das vacinas. Por outro lado, o preço da sorologia (anti-VHA IgG) é de R\$45,00 em laboratórios privados. Portanto, caso fosse feita a sorologia para triagem dos susceptíveis, teríamos gasto R\$2.850,00 no total, sendo R\$2.070,00 referente às sorologias, somado ao custo da vacinação de três pacientes susceptíveis (R\$780,00).

Segundo, há evidências que a resposta à vacina em transplantados é pior que em indivíduos infectados pelo HIV. Portanto, estudos avaliando a utilização de doses maiores e/ou maior número de doses são necessários para otimizar esta resposta.

E finalmente, questiona-se o tempo da vacinação contra a hepatite A no transplante. De modo geral, a medida que passa o tempo, os pacientes vão recuperando as funções de seu novo sistema imune, e podem responder melhor às vacinas aplicadas mais tardiamente. Entretanto, os dois pacientes avaliados no presente estudo, tinham mais de 2 anos de transplante e ainda assim não responderam à vacina. Tal observação sugere outros fatores, além do tempo pós-TCTH, devem ser responsáveis pela baixa resposta. Portanto, outras abordagens tais como vacinação do doador pré-transplante, uso de adjuvantes, etc, poderiam favorecer a resposta no receptor após o TCTH.

Estudos prospectivos precisam ser realizados para comprovar essas hipóteses.

2.6 Conclusão

A prevalência de anticorpos anti-VHA pré-vacinação foi alta (93,5%). Não houve resposta à vacinação em dois pacientes avaliados. A vacina foi bem tolerada, sem eventos adversos. É necessário a continuação do trabalho com um número maior de pacientes soronegativos, e proceder a análise da resposta à vacina no grupo de pacientes soropositivos, após inclusão da curva de quantificação de anticorpos no ensaio sorológico.

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. 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.
3. 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>
4. Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation--current recommendations and perspectives. Braz J Med Biol Res. 2004;37(1):151–8.
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. 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>
7. 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>
8. 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.
9. 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.

10. 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>
11. 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.

ANEXO A

FICHA DE BUSCA ATIVA

____/____/____

NOME: _____

D.N.: ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: () Masculino () Feminino

CIDADE: _____ ESTADO: _____

DIAGNÓSTICO: _____ DATA TCPH: ____/____/____ D+: _____

TIPO TCPH: _____ FONTE: _____

CONDICIONAMENTO: _____

USO DE ATG: () SIM () NÃO

PROFILAXIA DA DECH: _____

DECH: () Crônica () Aguda _____

Anexo B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - PACIENTES

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. A seguir estão informações importantes. Leia com atenção as informações abaixo antes de confirmar sua participação nesse estudo.

1. Nome do Estudo

“RESPOSTA À VACINAÇÃO CONTRA À HEPATITE A EM RECEPTORES DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)”.

2. Introdução

A hepatite A é uma infecção muito comum no nosso país, principalmente em pessoas com baixa renda, que vivem em casas que não recebem água tratada ou que não tem esgoto. Nesta situação, a hepatite geralmente ocorre na infância.

Nas pessoas que tem melhores condições de moradia (banheiro dentro de casa, água tratada) a hepatite A é mais comum em adolescentes e adultos, e nestes casos pode ser grave.

A transmissão do vírus da hepatite A ocorre através da falta de higiene (não lavar as mãos após ir ao banheiro) ou ingestão de água e alimentos contaminados. A transmissão de mãe para filho é rara, assim como a por via sanguínea, pois o vírus não causa doença crônica.

Após o transplante o paciente perde a imunidade que foi adquirida ao longo da vida, tanto pela exposição a agentes infecciosos como pelas vacinas recebidas. Pesquisas têm mostrado que a deficiência da imunidade pode persistir por muitos anos após o transplante, e que a memória vacinal pode ser comprometida após o transplante.

A vacina contra a hepatite A é segura e altamente eficaz, apresentando taxas de eficácia de 94 a 100% em indivíduos imunocompetentes. Após a aplicação das duas doses sua proteção é de longa duração.

3. Descrição da Pesquisa

A. Objetivo do estudo

Identificar o atual número de indivíduos que já tiveram o vírus da hepatite A, verificar a resposta à vacina de Hepatite A e identificar o período onde a resposta vacinal é melhor.

B. Descrição do estudo

Incluir pacientes em diferentes tempos pós transplante de células tronco hematopoéticas. Constituído por dois grupos de transplantados. No Grupo 1, serão incluídos pacientes entre o D+ 120 e D+ 200, e no Grupo 2 entre o D+ 201 e D+ 365.

Todos os pacientes incluídos no estudo irão receber normalmente a sua vacina contra Hepatite A como já é recomendado pelo Ministério da Saúde.

Para ser feito o estudo serão colhidas duas amostras de sangue de uma veia periférica ou do cateter do paciente: a primeira no dia da aplicação da primeira dose da vacina e após 6 meses será aplicada a segunda dose da vacina, em um intervalo de 30 à 45 dias será realizada a segunda coleta de sangue. Esse sangue será enviado para o laboratório de Citoquímica do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, onde serão separados o soro.

C. Potenciais benefícios para o transplantado

Em primeiro lugar, este estudo vai permitir que os pacientes no pós transplante de medula recebam a vacina contra Hepatite A no melhor momento de resposta vacinal. Além disso, poderemos identificar os fatores que melhoram ou que pioram a resposta à vacinação, e a partir disso orientar melhor o paciente.

D. Riscos e Efeitos Desagradáveis

Os riscos deste estudo são mínimos para o transplantado. A vacina de Hepatite A é a distribuída pelo Ministério da Saúde e disponível nos CRIEs (Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais). Ela é feita com vírus da hepatite A inativados, ou seja, vírus mortos, e que não causam doença. Portanto, a vacina é segura e pode ser feita em qualquer pessoa, mesmo no transplantado. Após a injeção da vacina alguns efeitos leves podem aparecer como dor muscular, dor nas juntas, febre baixa, dor no local da injeção da vacina, sem maiores complicações e que podem ser aliviados com medicamentos comuns para dor e febre. A coleta de sangue da veia pode causar dor, inchaço e hematoma (mancha roxa) no local.

E. Alternativas

Você será orientado a receber a vacina mesmo que não queira participar do estudo, porque ela faz parte do seu tratamento pós-transplante. Se você escolher não participar deste estudo, isto não acarretará qualquer problema para o seu tratamento. Não haverá perda dos benefícios aos quais você tem direito.

F. Participação voluntária

Se você escolher fazer parte deste estudo você pode decidir abandoná-lo a qualquer momento, sem que isto acarrete perdas ou danos dos benefícios a que você tem direito.

G. Confidencialidade

Suas informações e seus dados pessoais serão mantidas em segredo, ou seja, não serão revelados em nenhuma hipótese. As amostras serão identificadas apenas pelas iniciais dos nomes dos pacientes, mantendo assim sigilo de qualquer informação. Esta pesquisa segue todos os cuidados éticos previstos para pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional da Saúde. No final do trabalho os resultados serão apresentados na forma de publicações em revistas científicas.

H. Custo de participação

Você não precisará pagar por nenhum dos exames ou vacinas relacionados à pesquisa. Não haverá nenhum pagamento pela sua participação no estudo.

I. Contato pessoal

O médico responsável por este estudo é a Dra. Clarisse Martins Machado. Ela poderá ser encontrada para responder suas dúvidas referentes ao estudo no Laboratório de Virologia da Universidade de São Paulo pelo telefone: (11) 30618667. As enfermeiras responsáveis por este estudo são as Enf. Élen Monteiro da Silva e Enf. Paula Moreira da Silva e a bióloga responsável é a Marina de Oliveira e Souza, no telefone (14) 3602-1257, além disso você pode obter mais informação diretamente no Comitê de Ética do Hospital Amaral Carvalho de Jaú no endereço: Rua Dona Silvéria, 150 e telefone (14) 3602-1200.

J. Consentimento

Eu, _____ concordo em participar deste estudo de pesquisa voluntariamente. Após ter lido este termo de compromisso ou ter ouvido através de meu representante legal, tive oportunidade de discutir e esclarecer as minhas dúvidas com o responsável. Todas as questões foram respondidas adequadamente. Recebi uma das vias originais deste documento para guardar comigo.

Paciente ou responsável legal

Data

Membro da equipe que aplicou o TCLE

Data

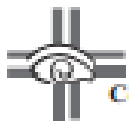
ANEXO C



unesp

**NÚCLEO DE
VIGILÂNCIA
EPIDEMIOLÓGICA**

☎ (14) 3811-6080 - CEP 18618-970 Botucatu-SP - E-mail: nvehc@fmb.unesp.br



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

CRIE

Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais

SOLICITAÇÃO DE IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS - SIBE

Nome do paciente: _____

Data Nascimento: ____/____/____ Raça: () negra () branca () parda () indígena

Sexo: () M () F Peso(obrigatório): _____

Mãe: _____

Pai: _____

Endereço - Rua: _____ no. _____

Bairro: _____ CEP: _____ Telefone: _____ Estado: _____

Cidade: _____ Profissão: _____

Local que solicita: _____ Telefone: _____

Diagnóstico principal: _____

Indicação: _____

Imunobiológico(s) solicitado(s): _____

Observações: _____

Data: ____/____/____

Nome do médico: _____

Assinatura (carimbo, CRM): _____

Imunobiológico Solicitado	Autorizado	Dose	Via	Data
1. _____	☐ SIM ☐ NÃO	_____	_____	____/____/____
2. _____	☐ SIM ☐ NÃO	_____	_____	____/____/____
3. _____	☐ SIM ☐ NÃO	_____	_____	____/____/____

Observações: _____

Médico Autorizador (nome e CRM): _____

Data: ____/____/____