



Avaliação da vacinação dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea em centro de referência

Evaluation of vaccination of patients undergoing bone marrow transplantation in a reference center

Evaluación de la vacunación de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en un centro de referencia

Maíra Carvalho Gallucci¹, Karin Regina Luhn, Juliane Cristine de Brito¹, Letícia Vasconcelos da Silva³, Maria Fernanda Risso³, Maria Julia Zafaneli³, Solena Ziemer Kusma Fidalski², Vaneuza Araújo Moreira Funke¹, Herberto José Chong-Neto².

RESUMO

Objetivo: Analisar a indicação e a realização de vacinas em pacientes pós Transplante de Medula Óssea (TCTH) segundo o calendário do CRIE, o perfil epidemiológico, de transplante, de vacinação completa ou incompleta e fatores associados à não vacinação dos pacientes adultos e pediátricos pós TCTH. **Métodos:** Estudo observacional de coorte não concorrente, realizado por meio de avaliação de prontuários médicos em um serviço de referência de 2012 a 2021. Coletaram-se dados sobre idade e sexo, tipo de transplante, doença que levou ao transplante, imunossupressão, imunoglobulina, presença de DECH agudo ou crônico, indicação de vacinas administradas e doses, contraindicações e motivos da não vacinação. **Resultados:** O principal achado foi a falta de registro sobre vacinação, com 64% dos adultos (110) e 61,2% das crianças (104) sem registro aos 6 meses. **Conclusão:** A indicação e aplicação de vacinas pós-TCTH conforme o calendário do CRIE não estão adequadas na instituição. Recomenda-se o treinamento da equipe e a inclusão de um enfermeiro especializado e um médico transplantador ou infectologista para organizar o controle da vacinação por meio de cartões, telefonemas ou mensagens de texto, além de notificar as razões para a não vacinação dos pacientes.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoiéticas, Terapia de imunossupressão, Vacinas, Perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the indication and administration of vaccines in post-Bone Marrow Transplant (HSCT) patients according to the CRIE calendar, the epidemiological profile, transplantation, complete or incomplete vaccination, and factors associated with non-vaccination of adult and pediatric post-HSCT patients. **Methods:** Observational non-concurrent cohort study, carried out through evaluation of medical records in a reference service from 2012 to 2021. Data were collected on age and sex, type of transplant, disease that led to the transplant, immunosuppression, immunoglobulin, presence of acute or chronic GVHD, indication of administered vaccines and doses, contraindications, and reasons for non-vaccination. **Results:** The main

¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PA.

finding was the lack of vaccination records, with 64% of adults (110) and 61.2% of children (104) without records at 6 months. **Conclusion:** The indication and application of post-HSCT vaccines according to the CRIE calendar are not adequate in the institution. It is recommended that the team be trained and that a specialized nurse and a transplant doctor or infectious disease specialist be included to organize vaccination control through cards, phone calls or text messages, in addition to notifying patients of the reasons for not being vaccinated.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, Immunosuppression therapy, Vaccines, Epidemiologic profile.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la indicación e implementación de vacunas en pacientes post-trasplante de Médula Ósea (TPH) según el calendario CRIE, el perfil epidemiológico, el trasplante, la vacunación completa o incompleta y los factores asociados a la no vacunación de pacientes adultos y pediátricos post-TPH. **Métodos:** Estudio de cohorte observacional no concurrente, realizado mediante la evaluación de historias clínicas en un servicio de referencia del 2012 al 2021. Se recogieron datos sobre edad y sexo, tipo de trasplante, enfermedad que motivó el trasplante, inmunosupresión, inmunoglobulina, presencia de EICH aguda o crónica, indicación de vacunas administradas y dosis, contraindicaciones y motivos de no vacunación. **Resultados:** El principal hallazgo fue la falta de registro sobre vacunación, siendo el 64% de los adultos (110) y el 61,2% de los niños (104) sin registro a los 6 meses. **Conclusión:** La indicación y aplicación de vacunas post-TCMH según el calendario CRIE no son adecuadas en la institución. Se recomienda que el equipo esté capacitado e incluya una enfermera especializada y un médico trasplantador o infectólogo para organizar el control de vacunación a través de tarjetas, llamadas telefónicas o mensajes de texto, además de notificar los motivos de no vacunar a los pacientes.

Palabras clave: Trasplante de células madre hematopoyéticas, Terapia de inmunosupresión, Vacunas, Perfil epidemiológico.

INTRODUÇÃO

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é atualmente um tratamento bem consolidado e que por vezes é a única opção de cura para muitos pacientes. Após o TCTH, o risco de doenças infecciosas oportunistas é alto, especialmente nos primeiros anos após o transplante, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade relacionadas ao TCTH.

Infecções causadas por pneumococo, vírus influenza, varicela-zoster e bordetella pertussis podem causar doenças graves, sendo que muitas dessas infecções ocorrem com mais frequência em receptores de TCTH, permanecendo uma causa significativa de morbidade, reinternação e mortalidade após o transplante bem-sucedido. (LJUNGMAN, P, et al., 2009; MAJEED, A, et al., 2020; BRASIL, 2019).

As estratégias para reduzir o risco de infecções relacionadas ao TCTH incluem, entre outros, a administração de vacinas contra patógenos esperados já que os pacientes transplantados alogênicos quanto autólogos, perdem a seroproteção pré-transplante e qualquer transferência de imunidade do doador é temporária, além disso, muitos fatores afetam a resposta imune à vacinação dos pacientes pós TCTH sendo principalmente a idade do paciente, imunidade do doador, tipo de transplante (autólogo ou alogênico), fonte de células-tronco, intervalo pós-transplante, uso de medicamentos imunossupressores e presença ou ausência de doença enxerto versus hospedeiro (DECH) e/ou recebimento de anticorpos monoclonais depletadores de células B, como o rituximabe (LJUNGMAN ET AL., 2009; LJUNGMAN ET AL., 2005; CONRAD ET AL., 2020).

Apesar de existirem extensas diretrizes de diversas sociedades, apenas 17% dos participantes de uma pesquisa anônima realizada em 2015 pela American Blood and Marrow estavam alinhados com a recomendação social abrangente de iniciar a vacinação aos 6 meses para pacientes sem doença enxerto versus hospedeiro (CARPENTER, PA e ENGLUND, JA, 2006). No Brasil, o Programa Nacional de

Imunizações, considerado uma política pública eficiente e que segue os princípios básicos do Sistema Único de Saúde (SUS), oferece através dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), um conjunto de imunobiológicos especiais para indivíduos portadores de quadros clínicos de maior vulnerabilidade e risco a doenças imunopreveníveis, incluindo os pacientes submetidos a transplantes (SBIM, 2022).

Atualmente as vacinas recomendadas pelo Ministério da Saúde na quinta edição do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos são: influenza, pneumocócica conjugada, *Haemophilus influenza*, meningocócica conjugada, tríplice bacteriana acelular (DTPa) ou dupla bacteriana dT, hepatite B, hepatite A, tríplice viral, varicela zoster, febre amarela, HPV e pólio inativada, (**Quadro 3**), sendo que cada vacina deve ser indicada e realizada de acordo com o quadro clínico atual do paciente e o tempo pós transplante (LJUNGMAN ET AL., 2009; BRASIL, 2019). A vacina da febre amarela passou a ser indicada a partir da quarta edição com a ressalva de que cada centro deveria avaliar os pacientes caso a caso, considerando-se o risco epidemiológico e o estado imunológico do paciente (BRASIL, 2014).

Como há poucos dados com relação a vacinação pós TCTH, e considerando que todos os pacientes pós TCTH devem ser revacinados, este trabalho teve como objetivo avaliar a indicação e a realização de vacinas em pacientes pós TCTH segundo calendário do CRIE assim como o perfil epidemiológico, de transplante, de vacinação completa ou incompleta e fatores associados à não vacinação dos pacientes adultos e pediátricos pós TCTH de um serviço de referência para TCTH.

MÉTODOS

O método da pesquisa consistiu em um estudo observacional, de coorte não concorrente para avaliação da vacinação dos pacientes adultos e pediátricos pós TCTH, atendidos na Unidade de Transplante de Medula Óssea adulta e pediátrica de um hospital de referência no período compreendido entre janeiro de 2012 e agosto de 2021. Conforme definido pelos serviços avaliados, considerou-se adulto todo paciente maior ou igual a 15 anos e pediátrico o paciente menor ou igual a 14 anos.

Foram excluídos pacientes que realizaram transplante autólogo, que foram a óbito antes dos 180 dias pós TCTH, que não tiveram seus prontuários encontrados, seja no arquivo geral do hospital ou específico do transplante. Optou-se por excluir os pacientes que realizaram transplante autólogo para manter a amostra uniforme visto a diferença entre os tipos de transplante.

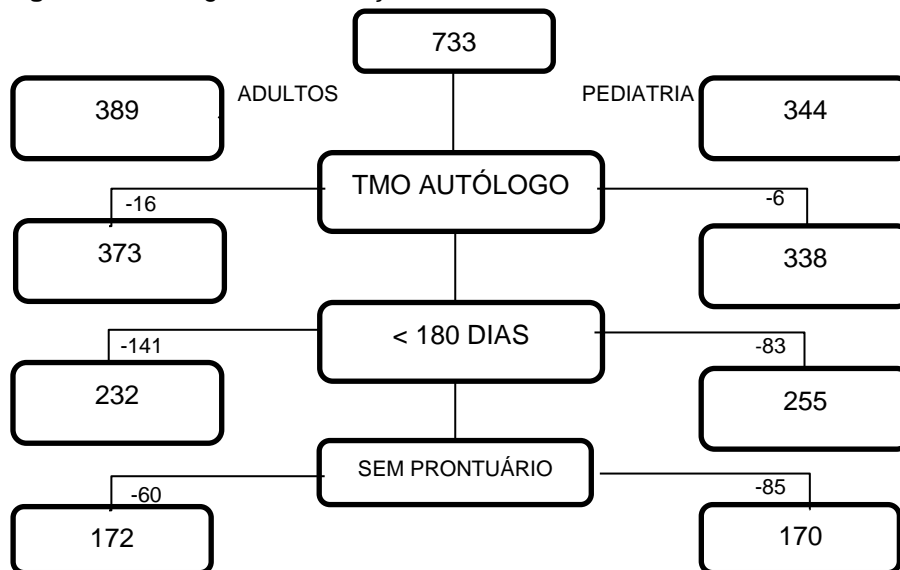
A coleta de dados ocorreu no período compreendido entre julho de 2021 e dezembro de 2022 em prontuários físicos dos pacientes que realizaram TCTH para doenças malignas e não malignas. Cada serviço possui um formulário próprio com as vacinas indicadas e seu registro é feito ao longo da anamnese. Esses prontuários ficam armazenados no setor de arquivos geral do hospital e possui todos os documentos do paciente com relação às suas avaliações médicas de cada especialidade.

Foram coletadas informações sobre idade e sexo dos pacientes, tipo do transplante, doença que levou ao transplante, realização de imunossupressão e imunoglobulina, presença de doença enxerto versus hospedeiro (DECH) agudo ou crônico e dados sobre indicação, quais vacinas realizou, quantas doses e o motivo da não vacinação ou contra indicação a vacinação.

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel®. Os resultados descritivos foram expressos por variáveis categóricas e apresentados em distribuição de frequência (n) e percentuais (%). A análise estatística foi realizada pelo programa computacional Statistical Package for the Social Science - SPSS® (IBM® SPSS® Statistics v. 25.0, SPSS Inc, Chicago, EUA).

Foram incluídos 733 pacientes, sendo que 344 (46,9%) eram pacientes pediátricos e 389 (53,1%) adultos. Foram excluídos 24 pacientes que haviam realizado transplante autólogo, 224 pacientes foram a óbito antes dos 180 dias pós transplante e não chegaram na primeira data de indicação das vacinas de 6 meses. Foram excluídos 145 pacientes cujos prontuários não foram encontrados no arquivo do hospital ou não tiveram seu prontuário específico do TMO encontrados (**Figura 1**).

Figura 1 – Fluxograma da seleção da amostra.



Fonte: Gallucci, MC et al., 2024

Para avaliar fatores associados à contraindicação de vacinas, as variáveis independentes foram: idade (avaliados em grupos de 0 a 4 anos, 5 a 14 anos, 15 a 29 anos, sendo este último a base para as análises), 30 a 49 anos e 50 anos ou mais), sexo, tipo de transplante, doença que levou ao transplante (maligna e não maligna), realização de imunossupressão, realização de imunoglobulina, presença de DECH agudo e crônico.

A variável dependente foi existir contraindicação de vacina em qualquer um dos três momentos em que as vacinas são indicadas (seis, doze e vinte e quatro meses). A categoria de referência foram os pacientes que tinham no prontuário registro de indicação ou de aplicação de vacina, sendo excluídos, portanto, todos os pacientes que não possuíam nenhum tipo de registro de vacinação.

Considerou-se contraindicação à vacinação aqueles pacientes que não foram vacinados devido recidiva de doença que o levou a transplantar, ou presença de outras doenças, como por exemplo doenças infecciosas, que não permitissem a vacinação naquele momento. Análises prévias testaram a relação entre a variável dependente e independentes. Após o teste, foram excluídas as variáveis independentes sexo e tipo de transplante, já que embora o p tenha resultado $< 0,20$ o modelo não ajustou ao realizar a análise multivariada. Foram retiradas também as variáveis de imunossupressão e imunoglobulina por não terem apresentado um p significativo.

Para análises inferenciais (comparações entre variáveis preditoras e de desfecho) foram utilizados os Teste do Qui Quadrado e Teste Exato de Fisher, sendo considerado significativo um valor de $p < 0,05$. Para avaliar os fatores associados a contraindicação de vacinas e considerando que a fonte dos dados foi o registro em prontuário, foram realizadas análise bivariada e multivariada. Para análise multivariada foram avaliadas as variáveis independentes que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise bivariada. Foi utilizada a regressão Log-Binomial para estimar os riscos relativos ajustados (RRa) e IC95% através do programa computacional STATA versão 15.1 (StataCorp, College Station, Texas,USA).

RESULTADOS

Entre os adultos, quando analisadas as doenças que levaram os pacientes a transplantar, encontramos um predomínio de doenças malignas, 56,4% (97), sendo que 49,4% foram submetidos a um transplante aparentado (85). Diferente dos pediátricos onde houve um predomínio de doenças não malignas, sendo que 51,8% foram submetidas a um transplante não aparentado (88). Mais da metade dos pacientes adultos, 65,3%, não possuíam descrição ou não estavam em imunossupressão (111) ($p < 0,01$), tanto os pacientes

adultos quanto os pediátricos apresentaram um predomínio de ausência de registro de realização de imunoglobulina 88,8% (150) e 78,2% (133) respectivamente e 41,9% dos pacientes adultos apresentaram DECH crônico (72) em algum momento nos pós transplante. (**Tabela 1**)

Com relação ao perfil de vacinação descrito na **Tabela 2**, nos pacientes adultos, nos 3 meses estudados (6, 12 e 24 meses) mais da metade dos pacientes não possuíam dados informando a indicação ou a realização das vacinas indicadas diferente dos pacientes pediátricos que apresentam esse padrão apenas nos 6 e nos 24 meses. Dos pacientes que possuíam registro de não vacinação, verificou-se que os adultos tiveram uma correlação maior de não realização de vacinas decorrente de doenças ou recidiva aos 24 meses e o serviço pediátrico teve uma correlação maior de não realização de vacinas aos 06 meses.

Na **Tabela 3**, analisamos os fatores relacionados à não vacinação, considerando a faixa etária de adultos jovens entre 15 a 29 anos como referência, verificou-se que os pacientes com mais de 50 anos possuem 6,2 vezes mais chance de possuírem uma contraindicação. Quando realizado o risco ajustado, percebemos que a faixa etária de 0 a 4 anos passa a ser um fator de risco, a faixa etária de 50 anos ou mais mantém-se como fator de risco com significância estatística e a faixa de 30 a 49 anos mantém-se como fator de risco, porém sem significância, já que o $p > 0,05$, sendo que esse dado pode ter ocorrido devido ao tamanho da amostra.

Já a malignidade, o DECH agudo e o DECH crônico mantêm-se sendo um fator de risco (**Tabela 3**). Portanto, observa-se que nas duas populações avaliadas houve um predomínio da falta de registro com relação a indicação, realização ou contraindicação vacinal sendo que apenas aos 12 meses no serviço pediátrico este dado ficou abaixo de 50%. Já com relação a contraindicação, observamos que transplante por doenças malignas, apresentar DECH agudo ou crônico são as principais causas de contraindicação.

DISCUSSÃO

Considerando que todos os pacientes pós TCTH devem ser revacinados, este trabalho teve como objetivo avaliar a indicação e a realização de vacinas em pacientes pós TCTH segundo calendário do CRIE assim como, o perfil epidemiológico, de transplante, de vacinação completa ou incompleta e fatores associados à não vacinação dos pacientes pós TCTH adultos e pediátricos.

Avaliar a indicação e a realização das vacinas indicadas é importante visto que os pacientes pós TCTH são imunossuprimidos e com o transplante perdem a memória imunológica deixando-os mais suscetíveis a complicações como doenças infecciosas sendo, portanto, relevante identificar possíveis falhas no ciclo de indicação, disponibilidade da vacina, adesão do paciente e vacinação, visando corrigir qualquer falha que possa existir. (LJUNGMAN, P, et al., 2009; MAJEED, A, et al., 2020; BRASIL, 2019; LJUNGMAN ET AL., 2005; CONRAD ET AL., 2020)

Tabela 1 – Perfil dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea alogênico entre janeiro de 2012 a agosto de 2021.

| Variáveis | | Adulto | | Pediatria | | Valor de p |
|------------------|-----------------|--------|---------------|-----------|------|------------|
| | | n | % | n | % | |
| Sexo | Masculino | 94 | 54,7 | 113 | 66,5 | 0,027 |
| | Feminino | 78 | 45,3 | 57 | 33,5 | |
| Média Idade | 30,12 (12,47) * | | 7,38 (4,04) * | | | |
| Tipo Transplante | Haploidêntico | 18 | 10,5 | 44 | 25,9 | <0,01 |
| | Aparentado | 85 | 49,4 | 38 | 22,4 | |
| | Não Aparentado | 69 | 40,1 | 88 | 51,8 | |
| Doença | Malignidade | 97 | 56,4 | 33 | 19,4 | <0,01 |
| | Não Malignidade | 75 | 43,6 | 137 | 80,6 | |
| Imunossupressão | Não | 111 | 65,3 | 85 | 50 | <0,01 |
| | Sim | 59 | 34,7 | 85 | 50 | |
| Imunoglobulina | Não | 150 | 88,8 | 133 | 78,2 | 0,01 |
| | Sim | 19 | 11,2 | 37 | 21,8 | |

| | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|------|-----|------|-------|
| DECH Agudo | Não | 133 | 77,3 | 124 | 72,9 | 0,38 |
| | Sim | 39 | 22,7 | 46 | 27,1 | |
| DECH Crônico | Não | 100 | 58,1 | 142 | 83,5 | <0,01 |
| | Sim | 72 | 41,9 | 28 | 16,5 | |

Nota: * Desvio padrão.

Fonte: GALLUCCI, MC et al., 2024.

A falta de alguns prontuários devido a um problema no arquivo do hospital impossibilitou a análise de 60 prontuários adultos e 85 prontuários pediátricos. Apesar de termos encontrado a descrição de vacinas, não foi possível comprovar em todos a realização de todas as doses preconizadas ou até mesmo de todas as vacinas recomendadas, assim como de possíveis atrasos e motivo delas. Isso provavelmente se deve ao fato de não haver até o momento da análise um espaço específico no prontuário para registro da indicação e posterior confirmação com data e vacina realizada já que o registro se dá por meio de descrição ao longo da anamnese.

De acordo com um estudo realizado por Silva PM, et al. (2017), a falta de adesão do paciente contribuiu menos para as armadilhas da revacinação (cerca de 20%) do que as questões relacionadas à unidade de TCTH ou aos centros de vacinação (mais de 50%) o que reforça que um protocolo bem estruturado é de extrema importância para o sucesso da revacinação. Ainda no mesmo estudo, os pacientes acompanhados prospectivamente por enfermeiro treinado necessitam significativamente menos intervenção do que o grupo que já havia iniciado o processo de revacinação (46% e 64%, respectivamente, $p=0,05$) sendo que a intervenção consultiva da enfermeira e o médico resultou na resolução parcial ou total dos problemas, em torno de 65% e 37%, respectivamente (SILVA PM, et al., 2017).

Uma pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) mostrou que 76% das pessoas nunca haviam ouvido falar do CRIE, 68% das pessoas com alguma doença crônica ou com o sistema imunológico debilitado afirmam nunca ter recebido do médico ou do profissional de saúde a orientação para se vacinar (SBIM, 2020).

Tabela 2 – Perfil de vacinação dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea alogênico entre janeiro de 2012 e agosto de 2021.

| | Vacinas | Adulto | | Pediatria | | Valor de p |
|----------|---|---------------|----------|------------------|----------|-------------------|
| | | n | % | n | % | |
| 6 meses | Registrou | 14 | 8,1 | 26 | 1,3 | 1,00 |
| | Doses completas | 3 | 21,4 | 6 | 23,1 | |
| | Doses parcialmente completas | 11 | 78,6 | 20 | 76,9 | |
| | Indicou, mas não registrou | 25 | 14,5 | 14 | 8,2 | |
| | Não registrou a indicação | 110 | 64,0 | 104 | 61,2 | |
| | Não fez a Vacina | 23 | 13,4 | 26 | 15,3 | |
| | Registrou, indicou ou não fez a vacina por outros motivos | 11 | 47,8 | 3 | 11,5 | 0,03 |
| | Contraindicou por doenças/recidivas | 12 | 52,2 | 23 | 88,5 | |
| 12 meses | Registrou | 14 | 8,1 | 37 | 21,8 | 0,18 |
| | Doses completas | 2 | 14,3 | 1 | 2,7 | |
| | Doses parcialmente completas | 12 | 85,7 | 36 | 97,3 | |
| | Indicou, mas não registrou | 51 | 29,7 | 58 | 34,1 | |
| | Não registrou a indicação | 89 | 51,7 | 61 | 35,9 | |
| | Não fez a Vacina | 18 | 10,5 | 14 | 8,2 | |
| | Registrou, indicou ou não fez a vacina por outros motivos | 7 | 38,9 | 4 | 28,6 | 0,34 |
| | Contraindicou por doenças/recidivas | 11 | 61,1 | 10 | 71,4 | |
| 24 meses | Registrou | 2 | 1,2 | 23 | 13,5 | <0,01 |
| | Doses completas | 2 | 100,0 | 0 | 0,00 | |
| | Doses parcialmente completas | 0 | 0,0 | 23 | 100,00 | |
| | Indicou, mas não registrou | 21 | 12,2 | 27 | 15,9 | |

| | | | | | | |
|--|---|-----|------|-----|------|------|
| | Não registrou a indicação | 129 | 75,0 | 111 | 65,3 | 0,20 |
| | Não fez a Vacina | 20 | 11,6 | 9 | 5,3 | |
| | Registrou, indicou ou não fez a vacina por outros motivos | 6 | 30,0 | 2 | 22,2 | |
| | Contraindicou por doenças/recidivas | 14 | 70,0 | 7 | 77,8 | |

Fonte: Gallucci, MC et al., 2024.

Tabela 3 – Fatores associados à não vacinação dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea alogênico entre janeiro de 2012 a agosto de 2021.

| Variável | RR | IC 95% | | valor de p | RR Ajustado | IC 95% | | valor de p | |
|------------------------|-----------------|--------|------|------------|-------------|--------|------|------------|-------|
| Serviço | Adulto | 1,00 | - | | | | | | |
| | Pediatria | 0,99 | 0,60 | 1,65 | | 0,99 | | | |
| Sexo | Masculino | 1,00 | - | | | | | | |
| | Feminino | 1,45 | 0,87 | 2,40 | | 0,14 | | | |
| Imunoglobulina | Não | 1,00 | - | | | | | | |
| | Sim | 1,22 | 0,66 | 2,25 | | 0,52 | | | |
| Imunossupressão | Não | 1,00 | - | | | | | | |
| | Sim | 1,47 | 0,89 | 2,44 | | 0,13 | | | |
| Malignidade | Não | 1,00 | - | | | 1,00 | - | | |
| | Sim | 1,65 | 1,00 | 2,73 | | 0,04 | 2,12 | 1,39 | 3,23 |
| Faixa Etária | 15 a 29 anos | 1,00 | - | | 1,00 | - | | | |
| | 0 a 4 anos | 1,72 | 0,60 | 4,94 | 0,31 | 3,87 | 1,37 | 10,96 | 0,01 |
| | 5 a 14 anos | 2,22 | 0,94 | 5,21 | 0,06 | 3,66 | 1,70 | 7,88 | <0,01 |
| | 30 a 49 anos | 2,79 | 1,11 | 7,05 | 0,03 | 2,33 | 0,96 | 5,68 | 0,06 |
| | 50 anos ou mais | 6,20 | 2,48 | 15,45 | <0,01 | 3,66 | 1,70 | 7,89 | <0,01 |
| DECH Crônico | Não | 1,00 | - | | 1,00 | - | | | |
| | Sim | 2,39 | 1,47 | 3,91 | <0,01 | 2,55 | 1,60 | 4,04 | <0,01 |
| DECH Agudo | Não | 1,00 | - | | 1,00 | - | | | |
| | Sim | 1,86 | 1,12 | 3,08 | 0,01 | 1,72 | 1,14 | 2,58 | <0,01 |

Fonte: Gallucci, MC et al., 2024.

Levando em consideração que pacientes com DECH agudo ou crônico mantêm uso prolongado de medicações imunossupressores, e que o DECH crônico ainda é uma das maiores causas de morbimortalidade pós transplante, não é surpreendente o fato de que na análise multivariada termos encontrado um aumento de cerca de 1,86 e 2,39 vezes, respectivamente, de contra-indicação a vacinação. No estudo realizado no Hospital Amaral Carvalho (SILVA PM, et al., 2017) foi relatado que DECH foi um dos motivos mais frequentes de adiamento das vacinas.

Estudos relatam que os motivos mais comuns para suspender ou atrasar as vacinas foram o uso atual de esteróides (70%) e DECH (87%) sendo que 30% dos médicos entrevistados relataram que atrasariam todas as vacinas nesses pacientes, enquanto 39% afirmaram que atrasariam todas as vacinas, exceto influenza e/ou vacinas pneumocócicas (ARIZA-HEREDIA EJ, et al., 2014; HUDSPETH MP, et al., 2010).

Sabendo que atualmente a recomendação da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea é realizar vacinas de vírus vivos atenuados apenas a partir dos 24 meses pós transplante, estando contra-indicada apenas em pacientes com DECH crônico, não se justifica atrasar as demais vacinas neste contexto visto que assim como dito anteriormente pacientes com DECH possuem uma maior morbimortalidade estando também mais sujeitos a infecções (LJUNGMAN P, et al., 2009; FUNKE M et al., 2023).

O tipo de transplante realizado assim como seu condicionamento são importantes visto que os regimes de condicionamento realizados durante o pré-transplante atrasam a reconstituição do sistema imunológico em receptores de TCTH possibilitando então um cenário de maior vulnerabilidade a doenças infecciosas. A

escolha do condicionamento depende da idade do paciente, doença que o levou a transplantar, comorbidades existentes e tipo do transplante proposto. Neste estudo não conseguimos avaliar o tipo de condicionamento utilizado (mieloablativo, não mieloablativo ou intensidade reduzida) mas avaliamos qual tipo de transplante foi realizado (haploidêntico, aparentado e não aparentado). (MIKULSKA ET AL., 2019; JANSSEN ET AL., 2021; FUNKE M et al., 2023).

De acordo com um estudo realizado por Wieduwilt MJ, et al. (2022) o transplante haploidêntico apresenta uma sobrevida similar aos transplantes aparentados compatíveis e não aparentados compatíveis porém com menos incidência de DECH crônico. Este dado é relevante visto que o DECH crônico se apresenta como um fator importante de atraso vacinal além de aumentar a morbimortalidade pós transplante.

Observamos uma relação entre o aumento de contraindicação por doenças ou recidiva e a realização das vacinas em pacientes que foram transplantados devido à malignidade. Essa relação pode se dar devido ao tratamento quimioterápico prévio ao qual os pacientes são expostos antes de serem encaminhados ao transplante, além de que apenas os pacientes com doenças malignas se enquadram na contraindicação de recaída já que pacientes que transplantaram por doenças não malignas não recaem.

Somado a isso, sabemos que de forma geral o tipo de condicionamento escolhido para este tipo de doença é mais mieloablativo aumentando dessa forma a demora na recuperação imune do paciente (SAHIN U et al., 2016). Já com relação às doenças não malignas, no centro estudado há um predomínio de pacientes com anemia aplásica sendo que esses pacientes permanecem com imunossupressão por dois anos, o que também pode ser um fator de atraso na vacinação.

Além disso, observou-se que a idade é um fator de risco já que pacientes mais velhos apresentaram 2,79 e 6,2 vezes mais chances de apresentarem uma recidiva ou doença que impossibilita a realização da vacinação. Isso provavelmente se dá devido às comorbidades preexistentes dos pacientes mais velhos, além de que as crianças apresentam menos complicações e menos recaídas de doenças, assim como infecções. Notamos também que a cartilha utilizada para indicar a vacinação foi atualizada no ano de 2019 pelo serviço de pediatria adotando a indicação das vacinas vivas atenuadas como exemplo a da febre amarela (FA).

Tal fator é relevante já que foram documentados um aumento nos casos de FA e sarampo nos últimos anos (MACHADO CM, 2005; MACHADO CM et al., 2002; TESTA LHA et al., 2023). Estudos mostraram que existe uma variabilidade na adesão das vacinas vivas atenuadas sendo que a maior causa de não indicação/adesão é o medo dos efeitos adversos. Ainda neste estudo, um dado interessante é que o DECH crônico não foi um problema para a não vacinação (TESTA LHA et al., 2023). Outro dado a ser considerado é a variedade de diretrizes com relação a vacinação (MAJEED A, et al., 2020; MILLER PDE, et al., 2023; SABAINI PMS e MACHADO CM, 2023).

Várias sociedades possuem suas indicações de vacinação pós transplante. No Brasil as diretrizes de vacinação foram desenvolvidas e vem sendo atualizadas como descrito; no entanto a programação de revacinação de pacientes especiais como os imunossuprimidos precisa ser conhecida e as Unidades Básicas de Saúde assim como os centros de transplante, precisam melhorar a relação com os CRIE já que muitos receptores de TCTH permanecem não vacinados, são vacinados tardiamente ou têm esquema vacinal incompleto. Como limitações da pesquisa encontramos: a falta de acesso a alguns prontuários o que acabou por excluir o paciente do estudo, a falta de detalhamento com relação a vacinação nas descrições das consultas assim como os motivos que levaram o paciente a não se vacinar ou atrasar a vacina.

CONCLUSÃO

A indicação e a realização de vacinas em pacientes pós TCTH segundo calendário do CRIE na instituição analisada não está sendo realizada de forma adequada. Sugere-se a organização de uma equipe treinada dentro dos serviços de transplante para que sejam atualizados os dados faltantes nos prontuários além de manter os dados em dia de forma a captar problemas com a não vacinação de forma precoce. O treinamento da equipe envolvida no TCTH, assim como a possibilidade de um enfermeiro treinado somado a um médico transplantador ou infectologista do transplante, podem ser a chave para organizar o programa de controle da

vacinação através de cartões, telefonemas ou mensagens de texto além de também ser uma forma de notificar as causas que levam os pacientes a não realizarem as vacinas recomendadas. Além disso, outra função seria alinhar qual a melhor estratégia vacinal para o serviço já que possuímos diversas recomendações entre os diversos guidelines existentes. Por fim, acreditamos que futuras pesquisas podem contribuir significativamente ao levantar dados sobre a eficácia dessas estratégias de organização e monitoramento vacinal, além de investigar a implementação de prontuários eletrônicos padronizados, que poderiam facilitar o acompanhamento e registro das vacinas administradas, minimizando as lacunas observadas.

REFERÊNCIAS

1. ARIZA-HEREDIA EJ, 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): 878-886.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação- Geral do Programa Nacional de Imunizações. Brasília: Ministério da Saúde, 2019; 5.
3. CARPENTER PA e ENGLUND JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood Adv*, 2016; 127(23): 2824-2832.
4. CONRAD, A. et al. Efficacy and safety of revaccination against tetanus, diphtheria, Haemophilus influenzae type b and hepatitis B virus in a prospective cohort of adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2020; 26(9): 1729–1737.
5. FUNKE M, et al. VI Consensus of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation (SBTMO) - Consensus on Graft-versus-Host Disease (GVHD). *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*, 2023; 4(1): 188–188.
6. HILGENDORF I, 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.
7. HUDSPETH MP, et al. Post-hematopoietic stem cell transplant immunization practices in the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(7): 970-975.
8. JANSSEN M, et al. Vaccine Responses in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Comprehensive Review. *Cancers*, 2021; 13(23): 6140.
9. LEE DG. Vaccination of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Perspective in Korea. *Infect Chemother*, 2013; 45(3): 272-282.
10. LJUNGMAN P, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2009; 44(8): 521-526.
11. LJUNGMAN P, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 2005; 35(8): 737–746.
12. MACHADO CM, et al. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. 2002; 99(1): 83–87.
13. MACHADO CM. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Vaccines*. 2005; 4(2): 219-28.
14. MAJEED A, et al. Revisiting Role of Vaccinations in Donors, Transplant Recipients, Immunocompromised Hosts, Travelers, and Household Contacts of Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020; 26(2): 38-50.
15. MIKULSKA M, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, 2019; 19(6): 188–199.

16. MILLER PDE, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect*, 2023; 86(1): 1-8.
17. SABAINI PMS e MACHADO, et al. Use of live viral vaccines after HCT: Still a lot to learn. *Transpl Infect Dis.* 2023; 25(2): 14044.
18. SAHIN U, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 2016, 22(8): 505-514.
19. SBIM. Calendários de Vacinação pacientes especiais. 2021-2022. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acessado em: 14 de setembro de 2023.
20. SBIM. Pacientes de risco: o conhecimento da população sobre os CRIE e o calendário de vacinação. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/acoes/campanhas-apoio/1344-campanha-crie-mais-protecao>. Acessado em: 14 de setembro de 2023.
21. SILVA PM, et al. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2017; 59: 69.
22. TESTA LHA, et al. Compliance with yellow fever and measles vaccines in the revaccination program post-hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2023; 14098.
23. WIEDUWILT MJ, et al. Haploidentical vs sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*, 2022; 6(1): 339–357.