

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

CARLOS ARTUR DA COSTA MORAES

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE VACINAL RESIDUAL EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA, EM FORTALEZA-CE

FORTALEZA – CEARÁ

2012

CARLOS ARTUR DA COSTA MORAES

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE VACINAL RESIDUAL EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA,
EM FORTALEZA-CE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional da Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Área de Concentração: Saúde da criança e do adolescente

Orientador: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

FORTALEZA – CEARÁ
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Biblioteca Central Prof. Antônio Martins Filho
Bibliotecário Responsável – Francisco Welton Silva Rios – CRB-3 / 919

M827a Morais, Carlos Artur da Costa
 Avaliação da imunidade residual vacinal em pacientes
 pediátricos tratados para leucemia linfóide aguda, em Fortaleza-
 CE / Carlos Artur da Costa Morais. – 2012.
 CD-ROM. 66 f.; 4 ¾ pol.

 “CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho
acadêmico, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7
mm)”.

 Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual do Ceará,
Centro de Ciências da Saúde, Curso de Mestrado Profissional em
Saúde da Criança e do Adolescente, Fortaleza, 2012.

 Orientação: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima.

 1. LLA. 2. Imunidade Vacinal. 3. Crianças. I. Título.

CDD: 618.92


CARLOS ARTUR DA COSTA MORAES

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE VACINAL RESIDUAL EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA, EM
FORTALEZA-CE

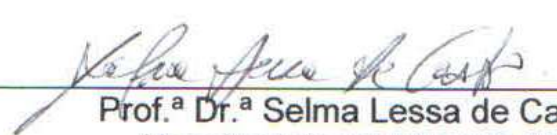
Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Profissional da Saúde da Criança e
do Adolescente do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Estadual do Ceará,
como requisito parcial para obtenção do Grau
de Mestre.

Defesa em: 5 de novembro de 2012

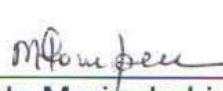
Banca Examinadora



Prof.ª Dr.ª José Wellington de Oliveira Lima (Orientador)
Universidade Estadual do Ceará



Prof.ª Dr.ª Selma Lessa de Castro
Hospital Infantil Albert Sabin



Prof.ª Dr.ª Margarida Maria de Lima Pompeu
Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Josemar e Izolda, alicerces de minha vida.
Por saber guiar os meus passos e estarem presentes mesmo na ausência.
Por cada ensinamento, por me fazerem andar no caminho da ética e,
sobretudo por cada gesto de amor incondicional.

Aos meus irmãos, Américo, Alberto e Isadora,
meus companheiros e incentivadores afetuosos
de minha carreira e claro de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Infantil Albert Sabin, cenário de minha pesquisa e principalmente de minha obra diária. Grandiosa escola de minha vida profissional e à qual dedico o retorno de meus estudos.

Aos meus pacientes, que não me doaram apenas amostras laboratoriais, mas desde o início me inspiraram a crescer, a crer que a medicina é uma ciência única e humana. Foi o livro mais completo da minha história.

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima, meu orientador, cujo papel nesta dissertação foi ímpar. Não apenas pelo seu talento e visão especializada, mas pelo modo como foi capaz de abrir meus olhos para um novo mundo – o da pesquisa. Seus ensinamentos vão além dessa obra.

À Prof.^a Dr.^a Maria Veraci Oliveira Queiroz, em cujo nome congratulo todos os professores e funcionários do Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente, pela maneira especial em lidar com os problemas e percalços. Tem uma capacidade brilhante em resolver conflitos e dedicação extrema ao curso como sua coordenadora.

À Prof.^a Dr.^a Selma Lessa de Castro, minha coorientadora e coordenadora do Centro Pediátrico do Câncer, por toda ajuda e pela idéia inicial da linha de pesquisa. Pessoa que tenho carinho especial, que cruza a linha do profissionalismo como forma de admiração pelo modo como cuida de seus colegas e pelo incentivo desde os meus primeiros momentos na Oncologia.

A todos os profissionais do Hospital Infantil Albert Sabin, desde os seus diretores, funcionários do Centro de Estudo e demais colegas, incluindo obviamente todos do Centro Pediátrico do Câncer, companheiros de uma labuta diária árdua, mas motivante.

Aos colegas do Mestrado, por seu apoio e companheirismo em todas as etapas deste trabalho.

When I find myself in times of trouble

Mother Mary comes to me

Speaking words of wisdom

Let it be.

And in my hour of darkness

She is standing right in front of me

Speaking words of wisdom

Let it be.

Let it be, let it be, let it be, let it be

Whisper words of wisdom

Let it be.

(JOHN LENNON; PAUL MCCARTNEY)

RESUMO

A LLA é a neoplasia mais comum da infância e seu tratamento consiste em quimioterapia cujo principal efeito colateral é a mielotoxicidade. Crianças submetidas a transplante de medula óssea necessitam ser revacinadas devido à perda de imunidade vacinal. Existem poucos estudos avaliando a imunidade de pacientes que concluíram terapia para LLA com quimioterapia convencional. O objetivo do estudo é determinar se a quimioterapia pode ser responsável por diminuição dos títulos de anticorpos vacinais e se sofre influência da idade ao diagnóstico, do tempo entre término e avaliação e da intensidade da quimioterapia. Foi realizado estudo caso-controle com 33 pacientes e seus pares saudáveis para avaliar parâmetros imunológicos e títulos vacinais para tétano, rubéola e hepatite B. Os mesmos parâmetros foram comparados ainda a um terceiro grupo com nove pacientes recém-diagnosticados. Dos pacientes submetidos a tratamento para LLA, 18/33 (54,6%) possuem imunidade contra o tétano, 29/33 (87,9%) contra rubéola e apenas 6/33 (18,2%) para Hepatite B, segundo os níveis considerados protetores. Para os controles, os valores respectivamente foram 29 (87,9%), 31 (93,9%) e 30 (90,9%). Os resultados são significantes para perda de imunidade contra Tétano e Hepatite B. No grupo dos pacientes, idade menor ou maior que cinco anos, classificação de risco em alto ou baixo e tempo de avaliação maior ou menos que um ano não foram significativos em relação à perda de imunidade. O grupo de pacientes recém diagnosticados mostrou perda de imunidade contra hepatite B.

Palavras Chaves: LLA, Imunidade vacinal, Crianças.

ABSTRACT

ALL is the most common childhood cancer and its treatment consists of chemotherapy whose main side effect is myelotoxicity. Children undergoing bone marrow transplantation need to be revaccinated due to loss of vaccinal immunity. There are few studies evaluating the immunity of patients who completed therapy with conventional chemotherapy for ALL. The objective of the study is to determine whether chemotherapy may be responsible for a decrease of antibody titers and vaccination is influenced by age at diagnosis, time between completion and evaluation of the intensity of chemotherapy. We conducted case-control study with 33 patients and their healthy peers to assess immunologic parameters and titles vaccine for tetanus, rubella and hepatitis B. The same parameters were also compared a third group with 9 newly diagnosed patients. 33 patients treated for ALL, 18 (54.6%) have immunity against tetanus, 29 (87.9%) against rubella and only 6 (18.2%) for hepatitis B, according to levels considered protective. Of patients treated for ALL, 18/33 (54.6%) have immunity against tetanus, 29/33 (87.9%) against rubella and only 6/33 (18.2%) for hepatitis B, according levels considered protective. For the controls, the values were respectively 29 (87.9%) 31 (93.9%) and 30 (90.9%). The results are significant for loss of immunity against tetanus and Hepatitis B.

In the group of patients, age less than or greater than 5 years, risk classification in high or low and evaluation time greater or less than 1 year were not significant in relation to loss of immunity. The group of newly diagnosed patients showed loss of immunity against hepatitis B.

Key Words: ALL, Vaccinal Immunity, Children.

ABREVIATURAS

AR – Alto Risco

BCG – Bacilo de Calmett-Guerin

BFM – Berlim Frankfurt Munsch (Grupo Colaborativo Europeu)

BR – Baixo Risco

DTP – Difteria Tétano Pertussis (Vacina tríplice bacteriana)

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Teste imunoenzimático)

GBTLLA – Grupo Brasileiro de Tratamento das Leucemias Linfóides Agudas

HIAS – Hospital Infantil Albert Sabin

HIB – Haemophilus Influenzae tipo B (vacina)

IgA – Imunoglobulina da Classe A

IgE – Imunoglobulina da Classe E

IgG – Imunoglobulina da Classe G

IgM – Imunoglobulina da Classe M

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LLA – Leucemia Linfóide Aguda

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, tempo decorrido até avaliação e classificação de risco, após tratamento para LLA em um hospital terciário de Fortaleza.....	33
2	Imunidade de crianças não submetidas e submetidas a tratamento de leucemia, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	34
3	Nível de Imunidade de crianças não submetidas e submetidas a tratamento de leucemia, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	35
4	Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a idade, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	36
5	Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo o tempo decorrido entre o final do tratamento e a avaliação, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	37
6	Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a classificação de risco, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	38
7	Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo uma classificação em grupos, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	39
8	Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a idade, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	40
9	Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo o tempo decorrido entre o final do tratamento e a avaliação, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	41
10	Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo classificação de risco, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	42
11	Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo uma classificação em grupos, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	44
12	Imunidade de crianças com diagnóstico de leucemia antes de serem submetidas a tratamento e crianças sem leucemia, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.....	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Leucemia Linfóide Aguda.....	14
1.2 Resposta imunológica após vacinação.....	16
1.3 Imunidade em pacientes pediátricos com câncer.....	16
2 JUSTIFICATIVA.....	20
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Geral.....	22
3.2 Específicos.....	22
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 Sujeitos e tipo de estudo.....	24
4.2 Local de estudo.....	24
4.3 Critérios de exclusão.....	25
4.4 Tratamento padrão para LLA no HIAS.....	25
4.5 Programa de Imunização e coleta de dados referentes.....	26
4.6 Coleta de dados.....	28
4.7 Determinação de anticorpos, imunidade humoral e celular.....	28
4.8 Definição das variáveis.....	29
4.9 Análise dos dados.....	29
4.10 Aspectos éticos.....	30
5 RESULTADOS	32
5.1 Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, intervalo até avaliação da imunidade e classificação de risco.....	32
5.2 Imunidade de crianças submetidas ou não ao tratamento da LLA	33
5.3 Comparação entre nível de imunidade entre casos e controles	34
5.4 Imunidade entre crianças submetidas a tratamento, segundo a idade.....	35
5.5 Imunidade vacinal residual entre crianças submetidas à quimioterapia segundo o tempo decorrido após terapia.....	36
5.6 Imunidade de Pacientes contra anticorpos vacinais de acordo com a classificação de risco.....	37
5.7 Imunidade de crianças segundo a classificação em grupos referente ao risco e tempo após fim do tratamento.....	38
5.8 Nível de Imunidade para crianças submetidas a tratamento segundo a faixa etária.....	39
5.9 Nível de imunidade de crianças que foram submetidas a tratamento para LLA segundo o tempo decorrido entre final da terapia e avaliação.....	40
5.10 Nível de Imunidade dos pacientes que foram submetidos à quimioterapia, segundo a classificação de risco.....	42
5.11 Avaliação da Imunidade segundo classificação em grupos de para pacientes submetidos a tratamento para LLA.....	43
5.12 Avaliação da Imunidade entre pacientes antes do tratamento e controles normais.....	45
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE A - FORMULÁRIO DA PESQUISA.....	62
APÊNDICE B – TCLE CRIANÇAS COM LEUCEMIA.....	63
APÊNDICE C - CRIANÇAS SEM LEUCEMIA.....	64
ANEXO A –ESQUEMA VACINAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	66

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leucemia Linfóide Aguda

As neoplasias são doenças raras na infância, embora já ocupem a principal causa de morte por doenças em países desenvolvidos. Perdem, apenas, quando se consideram as causas externas. Para cada criança com câncer, estima-se que haja 150 adultos com novo diagnóstico desta doença (MARGOLIN, 2005)

Ainda segundo Margolin, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia mais comum na faixa etária de zero a 19 anos, correspondendo a aproximadamente 70% das leucemias da infância. A sua incidência é de cinco casos para cada 100.000 indivíduos por ano nos Estados Unidos da América. Tem um pico de incidência dos dois aos cinco anos de idade, e ocorre predomínio no sexo masculino e raça branca em relação ao sexo e etnia, respectivamente.

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2008) apontaram uma incidência no Brasil, em 2008, de 22,46 casos por milhão de habitantes, na faixa etária de zero a 18 anos.

O quadro clínico da doença linfoproliferativa é variável, podendo o paciente apresentar-se com poucos sintomas até um número de complicações graves relacionadas à insuficiência da medula óssea. Os sintomas mais comuns descritos são febre, palidez, hemorragias, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, dor óssea, infiltração cutânea e do sistema nervoso central. (MARGOLIN, 2005)

O diagnóstico se baseia no estudo da medula óssea que mostrará a presença de mais de 25% de blastos com morfologia alterada nos elementos nucleados da medula. A imunofenotipagem, citogenética e a biologia molecular são utilizadas para auxiliar o diagnóstico, diferenciar populações celulares e identificar anormalidades genéticas específicas relacionadas à LLA (MARGOLIN, 2005).

O tratamento das leucemias e de outras neoplasias se baseia em protocolos clínicos que combinam quimioterapia e radioterapia. Esses protocolos são dirigidos por grupos cooperativos, cuja análise dos resultados é importante, pois se tratam de ensaios clínicos que definirão melhor prognóstico com menor toxicidade. Baseia-se na poliquimioterapia combinada com cuidados de suporte. Os pacientes são divididos por grupos de risco para recaída de acordo com determinados critérios, para receber um esquema quimioterápico e de prevenção do sistema nervoso central mais intensivo, ou não. A taxa de sobrevida livre de doenças em cinco anos é cerca de 70% (CHAN, 2002).

O tratamento anti-neoplásico consiste de vários cursos de drogas em combinação, em sua maioria, mielotóxicas, ou seja, com atividade anti-leucêmica, mas com seu principal efeito colateral, a mielossupressão, além de outros (PUI, 2006).

Muitos fatores prognósticos estão descritos na literatura, principalmente com relação ao risco de recaída ou recidiva da doença, sendo os mais importantes: a idade do paciente ao diagnóstico e contagem leucocitária inicial. Outros fatores relatados são: infiltração do SNC ao diagnóstico (presença de blastos no liquor do paciente ou sintomatologia neurológica), organomegalia (hepatoesplenomegalia, massa mediastinal e linfadenopatia), resposta a terapia inicial, entre vários. (PUI, 2006)

Hoje em dia, cerca de 60 a 70% das crianças com esse diagnósticos são potencialmente curáveis, devido a terapias mais agressivas e a melhor disposição de cuidados de suporte. Estima-se que uma em cada 5.000 crianças em 2030 será sobrevivente de uma neoplasia (PUI, 2006).

1.2 Resposta imunológica após vacinação

Após a imunização, um indivíduo imunocompetente pode ter títulos de anticorpos circulantes por décadas, através da imunidade adaptativa. De maneira geral, seguindo-se a uma exposição ao antígeno vacinal, há uma resposta imunitária, extrafolicular, que resulta num baixo título de IgG. Após a proliferação de células B no centro germinal, os títulos de IgG aumentam até um valor de pico, que pode ocorrer até 1 mês após a vacinação. A curta meia vida dos plasmócitos produtores dos anticorpos, resultam em queda de seus níveis para valores basais. Se reexposto ao antígeno, reativa a memória imunológica, através dos linfócitos B, que leva a produção de IgG em curto período de tempo. Para antígenos virais, após o processamento pela imunidade inata, há apresentação às células CD8 e desenvolvimento da imunidade citotóxica celular (FIOREDDA, 2009; SIEGRIST, 2008).

1.3 Imunidade em pacientes pediátricos com câncer

Atualmente observa-se grande número de estudos sobre seqüelas tardias dos efeitos do tratamento em pacientes pediátricos oncológicos. Mas poucos estudos têm focado seu interesse na avaliação da imunidade dos pacientes que sobreviveram ao câncer (ALANKO, 1992; MUSTAFA, 1998).

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, alguns centros já têm programas de revacinação no seu seguimento, porquanto é reconhecido o comprometimento do sistema imune após esta modalidade de terapia (LJUNGMAN, 1994; HENNING, 1997).

O sistema imune em pacientes pediátricos com câncer está comprometido tanto pela doença primária como secundariamente ao tratamento. O mecanismo responsável pela reconstituição imune pós-tratamento ainda não está definitivamente compreendido (NILSSON, 2002).

Sabe-se que os neutrófilos geralmente retornam ao seu nível normal em um curto período de tempo, seguidos pelas células NK, aproximadamente após um

mês. Contudo os linfócitos B e T demoram um tempo maior para se recuperar, podendo normalizar seus níveis até um ano após o fim da terapia. Mazur (2003) publicou trabalho mostrando que as alterações imunitárias podem ser transitórias e que 41 crianças recuperaram o número total de leucócitos e principalmente linfócitos em até 12 meses.

Existem conflitos na literatura em relação à preservação da imunidade de memória em crianças com câncer. Mackall (1994) estudando a população linfocítica de pacientes com câncer, evidenciou que a mesma estava diminuída e que havia perda do compartimento de memória. Contudo, Haining (2005) em sua tese, mostrou que crianças com LLA, apesar do número total de leucócitos permanecerem reduzidos no período pós-tratamento, tinham o compartimento de memória preservado. Essas diferenças podem ser causadas pela intensidade da quimioterapia utilizada.

Outros estudos mostraram que a regeneração de linfócitos de memória são mais efetivos em adultos que em crianças, o que pode implicar que a resposta efetiva de vacinas que requer uma memória imunológica poderia não ser completamente regeneradas em crianças (ERCAN, 2005; EK, 2004).

Nilsson (2002) criticou o prazo de avaliação da recuperação imunológica, após analisar vários trabalhos, segundo o qual não havia nenhum mostrando resultados há longo prazo.

Tilburg (2006) fez uma revisão sistemática para avaliar a perda da imunidade e a resposta à revacinação em crianças tratadas para LLA. Concluiu que afora os poucos trabalhos sobre o tema, há uma grande variação da perda de imunidade para cada vacina e que mesmo os títulos baixos não significam perda de memória.

Alguns dos relatos mostraram preservação ou perda para determinada vacina. Hardt (2000) analisou a sorologia para tétano e difteria em 61 crianças tratadas para LLA. Observou preservação de 87% da imunidade contra o tétano e apenas 13% contra a difteria.

No Brasil, identificamos apenas um trabalho sobre imunidade vacinal pós-terapia. Volc (2006) avaliou a imunidade para sarampo e rubéola em 22 crianças. Observou perda de imunidade maior para sarampo, recomendando revacinação.

Há poucas recomendações e Guidelines sobre imunidade e revacinação após quimioterapia padrão. Guidelines britânicos orientam revacinar todas as crianças após seis meses do fim do tratamento, enquanto a conduta em alguns centros americanos é para que se revacine após os três meses. Mas são baseados mais em opinião de *experts* do que em ensaios controlados (ZENGIN, 2009).

Fioredda publicou em 2009, uma revisão sobre o tema, e em sua conclusão, muitas perguntas deverão ainda ser respondidas ainda. Orienta considerar revacinar crianças após o tratamento a depender da doença de base, do tratamento utilizado, da situação epidemiológica local, da imunização prévia considerando a idade do início do tratamento e por último, da realização de sorologias.

De modo geral há críticas e falhas em alguns estudos sobre este tema, pois não existe uma linguagem uniforme, utilizam-se valores de corte diferentes para o que se considera imunidade, e não se considera o tempo entre o fim da terapia e o momento da avaliação (FIOREDDA, 2009; ZENGIN, 2009).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Após completar seu tratamento antineoplásico, crianças retornam para suas atividades normais. Reconhecer o estado imunológico desse grupo, particularmente para proteção individual e coletiva é de grande importância. Não há consenso sobre necessidade de revacinação dessas crianças, principalmente no nosso país, onde o esquema vacinal é mais ampliado que outros. Haveria importância de um estudo sobre a imunidade residual de nossas crianças, porquanto constituem um grupo diferenciado, tanto em relação à biologia da doença, ao seu estado nutricional ao diagnóstico, tanto como outros fatores que poderiam influenciar na resposta imunitária primária. Há de se considerar também o perfil epidemiológico de risco de cada país, por exemplo, não temos casos de sarampo registrados há mais de 3 anos e de pólio há mais de dez anos. Mas temos casos de rubéola e hepatite B acima da média.

O estudo seria de valor para construção de um protocolo local de revacinação para crianças fora de tratamento. Assim, evitar-se-ia solicitar sorologias para todos os pacientes com um menor impacto nos custos dos cuidados do seguimento pós-terapia.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar se a quimioterapia imunossupressora pode ser responsável por diminuição dos títulos de anticorpos vacinais.

3.2 Específicos

- Determinar se a intensidade da quimioterapia (baixo risco versus alto risco) resulta em comportamentos diferentes sobre a imunidade vacinal para tétano, rubéola e hepatite B.
- Estudar se o tempo tem influência sobre a imunidade residual, estudando diferentes intervalos entre o fim do tratamento e a avaliação.
- Descrever a imunidade vacinal para tétano, rubéola e hepatite B de pacientes admitidos com diagnóstico novo.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Sujeitos e tipo de estudo

Trata-se de um estudo analítico caso-controle, onde os casos serão definidos como pacientes que tenham de um a 18 anos incompletos à admissão no serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), com diagnóstico inicial de LLA, e que tenham terminado o tratamento de janeiro de 2004 a outubro de 2011. Foram selecionados por atendimento consecutivo no ambulatório de seguimento. O grupo controle será constituído por crianças saudáveis pareados por idade, sexo e localidade de origem.

O terceiro grupo será constituído por crianças no momento do diagnóstico. Elas serão avaliadas em relação à sua imunidade vacinal.

4.2 Local de estudo

O estudo teve como base o HIAS, o único centro terciário e de referência no Estado do Ceará para o diagnóstico e tratamento de doenças oncológicas. Compõe-se um edifício anexo com enfermaria, ambulatórios, hospital dia e unidade de terapia intensiva, onde são realizados o diagnóstico e tratamento dos referidos pacientes. Semanalmente, dois ambulatórios de seguimento atendem cerca de 30 pacientes que concluíram tratamento para doenças neoplásicas.

4.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos os pacientes que:

- Foram ingressos após iniciar o tratamento em outro serviço ou que iniciaram o tratamento com outro protocolo, exceto o GBTLA-93.
- Que não tiverem história vacinal prévia ou cujo passado vacinal não possa ser comprovado.
- Tenham menos de um ano de idade ao início do tratamento, pois não completaram o esquema básico de imunização.
- Estejam no ambulatório após terapia para recidiva.
- Ter imunodeficiência primária ou síndrome da imunodeficiência adquirida.
- Ter sido submetido a transplante de medula óssea.
- Não morar em Fortaleza e região metropolitana.

4.4 Tratamento padrão para LLA no HIAS

Todas as crianças e adolescentes foram tratados com o protocolo para tratamento da LLA do Grupo Cooperativo Brasileiro GBTLA- LLA-93, que estratifica os pacientes portadores de LLA em três grupos de risco:

1. Risco Básico Verdadeiro (RBV): idade ao diagnóstico entre um e dez anos incompletos; contagem leucocitária inicial até 10.000/mm³; ausência de massa em mediastino e de envolvimento do SNC; hepatoesplenomegalia menor que cinco cm. Critérios recomendáveis: imunofenotipagem não T, na leucemia B com CD10 > 20%, hiperdiploidia > 50 e ausência de cromossoma Philadelphia – t (9;22).

2. Risco Básico (RB): idade ao diagnóstico entre um e dez anos incompletos; contagem leucocitária inicial entre 10.000 e 50.000/mm³; e/ou presença de massa mediastinal com hepato ou esplenomegalia maior que 5 cm. Critérios recomendáveis: imunofenotipagem não T e não B, citogenética com hiperploídia de 47 a 50 cromossomo e ausência do cromossoma Philadelphia.
3. Alto Risco (AR): idade ao diagnóstico menor que 12 meses ou maior que dez anos, e/ou contagem inicial de leucócitos acima de 50.000/mm³ e/ou envolvimento do SNC. Critérios recomendáveis: imunofenotipagem T derivada e/ou achados desfavoráveis de citogenética: hipodiploidia, pseudodiploidia, cromossoma Philadelphia positivo.

A partir da definição recebem quimioterapia menos ou mais intensiva. Para termos de nossa avaliação, a diferença entre a intensidade da quimioterapia entre o risco básico e risco básico verdadeiro é mínima, sendo agrupado globalmente como baixo risco.

Os principais quimioterápicos do protocolo são: daunoblastina, vincristina, asparaginase, metotrexate, dexametasona, prednisona, mercaptopurina e citarabina. O tempo total de quimioterapia imunossupressora é de 130 semanas, embora o primeiro ano de tratamento é que contenha regimes mais mielotóxicos.

4.5 Programa de Imunização e coleta de dados referentes

O Programa Nacional de Imunização da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde tem por objetivo de erradicar, eliminar e controlar as doenças imunopreveníveis no território brasileiro. Prevê a imunização contra tuberculose (BCG), hepatite B, hemófilos, difteria, tétano, coqueluche, pólio, rotavírus, sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela, pneumococo e meningococo tipo C.

Imunidade de crianças com diagnóstico de leucemia antes de serem submetidas a tratamento e crianças sem leucemia, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

A imunização contra hepatite B recombinante é recomendada aos zero, um e seis meses de idade. É uma vacina não infecciosa de subunidade viral, que consiste no antígeno de superfície (AgHBs) do vírus da hepatite B produzido em células de levedura. Os estudos clínicos estabeleceram que a Vacina hepatite B (recombinante) quando injetada no músculo deltóide induziu níveis de anticorpos em 96% dos 1.213 adultos sadios que receberam a dose recomendada no esquema de três doses.

A imunização contra rubéola através da vacina tríplice viral aos 12 meses de idade e reforçada aos quatro anos de idade. Esta vacina é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados Schwarz de sarampo, RIT 4385 de caxumba (derivada da cepa Jeryl Lynn) e Wistar RA 27/3 de rubéola, separadamente obtidas por propagação, em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha (caxumba e sarampo) ou células diplóides humanas MRC5 (rubéola). Em estudos clínicos, a Vacina Tríplice Viral demonstrou ser altamente imunogênica. Anticorpos contra o sarampo foram detectados em 98,0%, contra a caxumba em 96,1% e contra a rubéola em 99,3% dos vacinados anteriormente soronegativos.

A imunização contra tétano é realizada aos dois, quatro e seis meses e reforçada aos 15 meses e quatro anos. A Vacina Combinada contra DTP e Hib, atualmente a utilizada, consiste na combinação de vacinas distintas: vacina polissacarídica contra *Haemophilus influenzae* tipo b, conjugada com proteína tetânica, sob a forma de pó liofilizado, e vacina tríplice adsorvida contra Difteria, Tétano e Pertussis (Coqueluche), sob a forma de suspensão injetável. Estudos realizados com a Vacina Combinada contra DTP e Hib demonstraram alta imunogenicidade, com taxas de soroproteção equivalentes às da vacina de referência. As taxas de soroproteção anti-Hib (anti-PRP $\geq 0,15\text{mg/mL}$) foram de 98% após duas doses e 100% após três doses desta vacina. A soroproteção com níveis elevados de anticorpos contra Hib ($\geq 1\mu\text{g/mL}$), indicativa de soroproteção a longo prazo, foi obtida em 83% dos casos após duas doses e 98% após três doses. Após a administração de três doses, as taxas de soroproteção anti-Bordetella pertussis e anti-tétano obtidas foram de 100%, enquanto que a taxa de soroproteção anti-difteria foi de 98%.

4.6 Coleta de dados

Os dados da pesquisa foram coletados: por entrevista realizada unicamente pelo pesquisador com os responsáveis, pela revisão do cartão da criança para constatação de imunização completa ou incompleta de acordo com o calendário brasileiro e os demais dados referentes à situação e exames do diagnóstico pela revisão de prontuário médico.

4.7 Determinação de anticorpos, imunidade humoral e celular

A determinação de títulos de anticorpos foi realizada para rubéola, tétano e hepatite B. Coletou-se 10 ml de sangue e após centrifugação, e foi retirado o soro que foi armazenado a temperatura -20°C até processamento da amostra. O nível de corte para títulos considerados protetivos foi de acordo com determinações e critérios da Organização Mundial de Saúde para cada vacina (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2000).

O nível protetivo de IgG para tétano foi determinado pelo método ELISA para valores maiores que 1,1UI/mL.

A dosagem de anticorpo anti-HBs foi protetivo se maior que 10 UI/L pelo método de eletroquimioluminescência.

A dosagem do anticorpo IgG para rubéola é considerado positivo se maior que 10U/mL pelo método de quimioluminescência.

Dosou-se os níveis de imunoglobulinas séricas (IgM, IgG, IgE e **IgA** totais) dos pacientes e controles, pelo método de eletroquimioluminescência.

Os casos e controles realizaram hemograma completo para contagem total de linfócitos e monócitos pelo analisador hematológico multiparamétrico CELL-DYN®1700.

4.8 Definição das variáveis

1. Idade ao diagnóstico: variável contínua expressa em anos e meses.
2. Sexo: variável categórica dicotômica: masculino e feminino.
3. Classificação de Risco: variável dicotômica: alto e baixo risco.
4. Intervalo até avaliação: variável dicotômica: menor que 12 meses, maior que 12 meses.
5. Classificação em subgrupos: variável categórica nominal:
 - Subgrupo 1: Pacientes classificados como baixo risco e avaliados há menos de 1 ano após fim do tratamento.
 - Subgrupo 2: Pacientes classificados como baixo risco e avaliados há mais de um ano após fim do tratamento.
 - Subgrupo 3: Pacientes classificados como alto risco e avaliados há menos de um ano após fim do tratamento.
 - Subgrupo 4: Pacientes classificados como alto risco e avaliados há mais de um ano após fim do tratamento.

4.9 Análise dos dados

Os dados foram digitados em uma planilha eletrônica, e após checagem foram transferidos para o *software* estatístico STATA. A normalidade das variáveis contínuas foi testada através do Teste de Shapiro-Wilk. Aquelas, que apresentaram uma distribuição significativamente diferente de uma distribuição normal, foram analisadas através de testes não paramétricos (Teste de Mann-Whitney ou Teste de Kruskal-Wallis). Por outro lado, as variáveis contínuas que apresentaram uma distribuição aproximadamente normal, foram analisadas através do Teste de T Student e Análise de Variância (ANOVA). Proporções foram comparadas através do Teste do Qui-quadrado ou do Teste Exato de Fisher. Quando todas as células apresentaram um valor igual ou maior que cinco, foi usado o primeiro teste. Quando

pelo menos uma célula apresentou um valor esperado menor que cinco, foi então usado o segundo teste.

4.10 Aspectos éticos

Atendendo às normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), para a pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/ MS), o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS em dezembro/2010.

Os responsáveis pelas crianças participantes do estudo, tanto casos, como controles, foram informados do teor e objetivo da pesquisa, que a mesma não envolvia risco para a criança, e após informações orais e escritas expressaram sua autorização por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ao fim da avaliação, todos os participantes do estudo receberam os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações e encaminhamentos apropriados.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

No período de outubro de 2011 a junho de 2012 foram selecionados por amostragem simples 38 pacientes que concluíram o tratamento para LLA com o protocolo GBTLA-93.

Foram excluídos da amostra cinco pacientes. Dois não tinham imunização completa para idade no início do tratamento. Não foi possível ter certificação da imunização completa em outros dois pacientes segundo o cartão de imunização e um paciente não coletou exames em tempo hábil para análise.

5.1 Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, intervalo até avaliação da imunidade e classificação de risco

Os casos estavam distribuídos quanto ao sexo em 16 pacientes do sexo masculino (48,5%) e 17 do sexo feminino (51,5%).

A idade média ao diagnóstico foi de 5,9 anos, variando de um a 15 anos. A distribuição segundo a idade está listada na tabela abaixo. A idade média à avaliação da imunidade foi de 10,9 anos, variando de cinco a 22 anos.

Segundo a classificação de risco, 16 (48,5%) pacientes estavam no baixo risco e 17 (51,5%), no alto risco. Treze pacientes avaliados terminaram o tratamento há menos de um ano (39,3%) e 20 pacientes há mais de um ano (60,7%).

Dos pacientes avaliados antes de iniciar o tratamento, totalizando 11 indivíduos, seis (54,5%) eram do sexo masculino e cinco (45,5%) do sexo feminino. Dois (18,2%) tinham entre um e quatro anos, cinco (45,5%) entre cinco e oito anos, três (27,2%) entre nove e 12 anos e um (9,1%) tinha entre 13 e 15 anos. Seis (54,5%) eram de baixo risco e cinco (45,5%) eram de alto risco. A tabela 1 resume os dados.

Características	Total	
	Tratados	Récem Diagnosticados

Sexo	N	%	N	%
M	16	48,5	6	54,5
F	17	51,5	5	45,5
Idade ao Diagnóstico				
1 – 4	16	48,5	2	18,2
5 – 8	10	30,3	5	45,5
9 - 12	4	12,1	3	27,2
13 – 15	3	9,1	1	9,1
Classificação de Risco				
Baixo	16	48,5	6	54,5
Alto	17	51,5	5	45,5
Intervalo até avaliação				
< 1 ano	13	39,3%	-	-
> 1 ano	20	60,7%	-	-

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade ao diagnóstico, tempo decorrido até avaliação e classificação de risco, após tratamento para LLA no Hospital Infantil Albert Sabin

5.2 Imunidade de crianças submetidas ou não ao tratamento da LLA

A imunidade das crianças em relação aos níveis protetores de anticorpos contra tétano, rubéola e hepatite B está listada na tabela 2. Dos 33 pacientes submetidos a tratamento para LLA, 18 (54,6%) possuem imunidade contra o tétano, 29 (87,9%) contra rubéola e apenas seis (18,2%) para Hepatite B, segundo os níveis considerados protetores. Para os controles, os valores respectivamente foram 29 (87,9%), 31 (93,9%) e 30 (90,9%). Os resultados são significantes para perda de imunidade contra Tétano e Hepatite B para pacientes que foram submetidos à quimioterapia convencional em relação aos controles, com valores de p de 0,003 e 000, respectivamente. Para Rubéola, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,336$).

Doença: Imunidade	Total	Submetida a tratamento		Valor-p
		Sim	N (%)	

Tétano				
-Não imunizado	19	4(12,1)	15(45,4)	
-Imunizado	47	29(87,9)	18(54,6)	0,003
Rubéola				
-Não imunizado	6	2(6,1)	4(12,1)	
-Imunizado	60	31(93,9)	29(87,9)	0,336
Hepatite B				
-Não imunizado	30	3(9,1)	27(81,8)	
-Imunizado	36	30(90,9)	6(18,2)	<0,001

TABELA 2 – Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia e seus controles saudáveis, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.3 Comparação entre nível de imunidade entre casos e controles

A tabela 3 expõe os valores comparativos para parâmetros hematológicos e imunológicos de crianças e adolescentes após o fim do tratamento para LLA e seus controles saudáveis. Observa-se que pacientes que foram submetidos à quimioterapia tem valores abaixo da população normal apenas em relação ao número total de monócitos e anticorpos anti-Hepatite B (valores de $p = 0$ e 0 respectivamente). Para os outros parâmetros (níveis de imunoglobulinas IgM, IgA; anticorpo anti-tétano e anticorpo anti-rubéola) não houve diferença significativa entre as duas populações. Diferentemente, os indivíduos que foram submetidos a tratamento tinham número total de leucócitos; número de linfócitos; nível de IgG e IgE maiores que indivíduos não tratados significativamente.

Indicador de imunidade	N	Soma dos postos	Valor-p
-Tratamento			
Leucócitos			
-Não tratado	33	922,5	
-Tratado	33	1288,5	0,018
Linfócitos			

-Não tratado	33	910	
-Tratado	33	1301	0,012
Monócitos			
-Não tratado	33	1406,5	
-Tratado	33	804,5	<0,001
IgM			
-Não tratado	33	1021,5	
-Tratado	33	1189,5	0,281
IgG			
-Não tratado	33	830	
-Tratado	33	1381	0,001
IgA			
-Não tratado	33	1021	
-Tratado	33	1190	0,279
IgE			
-Não tratado	33	899	
-Tratado	33	1312	0,008
Anticorpos anti tétano			
-Não tratado	33	1227,5	
-Tratado	33	983,5	0,118
Anticorpos anti rubéola			
-Não tratado	33	1004,5	
-Tratado	33	1206,5	0,195
Anticorpos anti hepatite B			
-Não tratado	33	1533	
-Tratado	33	678	<0,001

TABELA 3 – Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia e seus controles saudáveis, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará (n=33)

5.4 Imunidade entre crianças submetidas a tratamento, segundo a idade

No grupo de pacientes submetidos a tratamento, observamos que não houve diferença entre os níveis de anticorpos considerados protetivos para tétano, rubéola e hepatite B segundo a classificação etária. Para tétano, 8/18 pacientes menores de cinco anos não tinham imunidade e 7/15 pacientes maiores que cinco anos não tinham (valor $p = 0,588$). Quanto à rubéola, 2/18 pacientes menores que cinco anos tinham perdido a imunidade, segundo os níveis protetores e dos maiores que cinco anos, 2/15 pacientes tinham na perdido. Em relação à imunidade para Hepatite B, 14/18 pacientes menores que cinco anos tinham títulos inferiores ao nível de proteção e 13/15 maiores que cinco anos também não tinham imunidade. (TABELA 4).

Doença: Idade	Total	Imunidade presente		Valor-p
		Não N (%)	Sim N (%)	
Tétano: Idade				
- Idade ≤ 5 anos	18	8(53,3)	10 (55,6)	0,588
- Idade > 5 anos	15	7 (46,7)	8 (44,4)	
Rubéola: Idade				
- Idade ≤ 5 anos	18	2 (50)	16 (55,2)	0,626
- Idade > 5 anos	15	2 (50)	13 (44,8)	
Hepatite B: Idade				
- Idade ≤ 5 anos	18	14 (51,9)	4 (66,7)	0,423
- Idade > 5 anos	15	13 (48,1)	2 (33,3)	

TABELA 4 –. Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a idade, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.5 Imunidade vacinal residual entre crianças submetidas à quimioterapia segundo o tempo decorrido após terapia

Não houve diferença entre os níveis de anticorpos para tétano, rubéola e hepatite B para os pacientes que terminaram o tratamento há menos de um ano ou mais de um ano. Para o Tétano, a imunidade estava presente em 9/13 pacientes com menos de 12 meses após tratamento e também em 9/20 pacientes com mais de 12 meses (Valor p = 0,157). 12/13 pacientes tinham imunidade contra rubéola e terminado o tratamento há menos de 12 meses, contra 17/20 que tinham terminado há mais de um ano (valor p = 0,481). E para hepatite B, 4/13 pacientes tinham imunidade contra hepatite B e terminado o tratamento há menos de um ano, enquanto 2/20 que terminaram tratamento há mais de 1 ano tinham imunidade (valor p = 0,147) (TABELA 5).

Doença: Tempo decorrido	Total	Imunidade presente		Valor-p
		Sim N (%)		
Tétano: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	4(26,7)	9(50)	0,157
Tempo ≥ 12 meses	20	11(73,3)	9(50)	
Rubéola: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	1(25)	12(41,4)	0,481
Tempo ≥ 12 meses	20	3(75)	17(58,6)	
Hepatite: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	9(33,3)	4(66,7)	0,147
Tempo ≥ 12 meses	20	18(66,7)	2(33,3)	

TABELA 5 – Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo o tempo decorrido entre o final do tratamento e a avaliação, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.6 Imunidade de Pacientes contra anticorpos vacinais de acordo com a classificação de risco

A classificação de risco, ou seja, determinação da intensidade de quimioterapia que o paciente recebe durante seu tratamento, não modificou significativamente os títulos de anticorpos protetivos para tétano, rubéola e hepatite B, como exposto na tabela 6. Para pacientes de alto risco, 7/16 tinham imunidade contra tétano, 15/16 contra rubéola e 1/16 para Hepatite B. Dos pacientes de baixo risco, 11/17 tinham imunidade contra tétano, 14/17 contra rubéola e 5/17 contra hepatite B. O valor de p para as três sorologias foram respectivamente 0,196; 0,324 e 0,101. A tabela 6 expõe os dados.

Doença: Risco	Total	Imunidade presente		Valor-p
		Não N (%)	Sim N (%)	
Tétano: Risco				
-Alto risco	16	9(60)	7(38,9)	0,196
-Baixo risco	17	6(40)	11(61,1)	
Rubéola: Risco				
-Alto risco	16	1(25)	15(51,7)	0,324
-Baixo risco	17	3(75)	14(48,3)	
Hepatite: Risco				
-Alto risco	16	15(55,6)	1(16,7)	0,101
-Baixo risco	17	12(44,4)	5(83,3)	

TABELA 6 – Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a classificação de risco, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.7 Imunidade de crianças segundo a classificação em grupos referente ao risco e tempo após fim do tratamento

Os pacientes que pertenciam ao baixo risco e tinham menos de 1 ano após fim do tratamento não mostraram alterações em sua imunidade vacinal quando comparados com aqueles de baixo risco e mais de 1 ano após tratamento ou de alto risco e menos de 1 ano após terapia ou mesmo aqueles de alto risco com mais de 1 ano após tratamento. O valor de p para os 4 grupos em relação ao tétano, rubéola e Hepatite B foram 0,318; 0,814 e 0,102, respectivamente. A tabela 7 resume os dados.

Doença: Subgrupos	Total	Imunidade presente		Valor-p
		Não N (%)	Sim N (%)	
Tétano: Subgrupos				
-1	6	1(6,7)	5(27,8)	0,318
-2	11	5(33,3)	6(33,3)	
-3	7	3(20)	4(22,2)	
-4	9	6(40)	3(16,7)	
Rubéola: Subgrupos				
-1	6	1(25)	5(17,2)	0,814
-2	11	2(50)	9(31)	
-3	7	0(0)	7(24,2)	
-4	9	1(25)	8(27,6)	
Hepatite: Subgrupos				
-1	6	3(11,1)	3(50)	0,102
-2	11	9(33,3)	2(33,3)	
-3	7	6(22,3)	1(16,7)	
-4	9	9(33,3)	0(0)	

TABELA 7 – Imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo uma classificação em grupos, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.8 Nível de Imunidade para crianças submetidas a tratamento segundo a faixa etária

Não houve diferença entre os grupos de pacientes que tinham 5 anos ou menos daqueles maiores que 5 anos em relação a todos os parâmetros analisados: linfócitos (valor P = 0,073), Monócitos (valor p =0,356), IgM (valor p = 0,828), IgG (valor p 0,199), IgE (valor p = 0,426), IgA (valor p = 0,899), Anticorpo para tétano (p = 0,814), anticorpo para rubéola (p = 0,690), anticorpo para hepatite B (p = 0,064). A tabela 8 resume os achados.

Indicador de Imunidade: -Idade	N	Soma dos postos	Média dos postos	Valor-p
Leucócitos				
- Idade ≤ 5 anos	18	330,5	18,4	
- Idade > 5 anos	15	230,5	15,4	0,375
Linfócitos				
- Idade ≤ 5 anos	18	355,5	19,8	
- Idade > 5 anos	15	205,5	13,7	0,073
Monócitos				
- Idade ≤ 5 anos	18	280,5	15,6	
- Idade > 5 anos	15	280,5	18,7	0,356
IgM				
- Idade ≤ 5 anos	18	300	16,6	
- Idade > 5 anos	15	261	17,4	0,828
IgG				
- Idade ≤ 5 anos	18	270,5	15	
- Idade > 5 anos	15	290,5	19,3	0,199
IgA				
- Idade ≤ 5 anos	18	302,5	16,8	
- Idade > 5 anos	15	258,5	17,2	0,899
IgE				
- Idade ≤ 5 anos	18	328	18,2	
- Idade > 5 anos	15	233	15,5	0,426
Anticorpos anti tétano				
- Idade ≤ 5 anos	18	312,5	17,3	
- Idade > 5 anos	15	248,5	16,6	0,814
Anticorpos anti rubéola				
- Idade ≤ 5 anos	18	317	17,6	
- Idade > 5 anos	15	244	16,2	0,690
Anticorpos anti hepatite				
- Idade ≤ 5 anos	18	301	16,7	
- Idade > 5 anos	15	260	17,3	0,837

TABELA 8 – Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo a idade, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará

5.9 Nível de imunidade de crianças que foram submetidas a tratamento para LLA segundo o tempo decorrido entre final da terapia e avaliação

A tabela 9 mostra os níveis de imunidade para pacientes tratados para LLA segundo o tempo decorrido entre o fim da terapia e a avaliação da imunidade. Para pacientes que terminaram a quimioterapia há menos de um ano, o nível de IgA e IgM foram estatisticamente menores que aqueles que terminaram há mais de 1 ano (valor $p = 0,001$ e $0,041$ respectivamente). Para todos os outros parâmetros

comparados, não houve diferença significativa: número total de leucócitos (valor $p = 0,985$); número de linfócitos ($p = 0,065$); número de monócitos ($p = 0,985$); IgG ($p = 0,484$); IgE ($p = 0,740$); anticorpo contra tétano ($p = 0,210$); anticorpo contra rubéola ($p = 0,825$); anticorpo contra hepatite B ($p = 0,063$).

Indicador de Imunidade: Tempo decorrido	N	Soma dos postos	Média dos postos	Valor-p
Leucócitos: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	220,5	16,9	
Tempo ≥ 12 meses	20	340,5	17	0,985
Linfócitos: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	271	20,8	
Tempo ≥ 12 meses	20	290	14,5	0,065
Monócitos: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	221,5	17	
Tempo ≥ 12 meses	20	339,5	16,9	0,985
IgM: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	165,5	12,7	
Tempo ≥ 12 meses	20	395,5	19,7	0,041
IgG: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	202	15,5	
Tempo ≥ 12 meses	20	359	17,9	0,484
IgA: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	129	9,9	
Tempo ≥ 12 meses	20	432	21,6	0,001
IgE: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	212	16,3	
Tempo ≥ 12 meses	20	349	17,4	0,740
Anticorpos anti tétano: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	255	19,6	
Tempo ≥ 12 meses	20	306	15,3	0,210
Anticorpos anti rubéola: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	227	17,4	
Tempo ≥ 12 meses	20	334	16,7	0,825
Anticorpos anti hepatite B: Tempo decorrido				
Tempo < 12 meses	13	265,5	20,4	
Tempo ≥ 12 meses	20	295,5	14,7	0,063

TABELA 9 –. Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo o tempo decorrido entre o final do tratamento e a avaliação, no Hospital Infantil Albert Sabin

5.10 Nível de Imunidade dos pacientes que foram submetidos a quimioterapia, segundo a classificação de risco

Não houve diferença significativamente estatística em relação aos pacientes classificados como baixo e alto risco para nenhum dos parâmetros analisados: leucócitos (valor P = 0,913), linfócitos (valor p = 0,377), Monócitos (valor p = 0,900), IgM (valor p = 0,280, IgG (valor p = 0,493), IgA (valor p = 0,759), IgE (valor p = 0,517), Anticorpo para tétano (p = 0,460), anticorpo para rubéola (p = 0,914), anticorpo para hepatite B (p = 0,136). A tabela 10 apresenta os achados.

Indicador de Imunidade: Risco	N	Soma dos postos	Média dos postos	Valor-p
Leucócitos: Risco				
-Alto risco	16	269	16,8	0,913
-Baixo risco	17	292	17,1	
Linfócitos: Risco				
-Alto risco	16	296,5	18,5	0,377
-Baixo risco	17	264,5	15,5	
Monócitos: Risco				
-Alto risco	16	275,5	17,2	0,900
-Baixo risco	17	285,5	16,7	
IgM: Risco				
-Alto risco	16	302	18,8	0,280
-Baixo risco	17	259	15,2	
IgG: Risco				
-Alto risco	16	291	18,1	0,493
-Baixo risco	17	270	15,8	
IgA: Risco				
-Alto risco	16	280,5	17,5	0,759
-Baixo risco	17	280,5	16,5	
IgE: Risco				
-Alto risco	16	290	18,1	0,517
-Baixo risco	17	271	15,9	
Anticorpos anti tétano: Risco				
-Alto risco	16	251,5	15,7	0,460
-Baixo risco	17	309,5	18,2	
Anticorpos anti rubéola: Risco				
-Alto risco	16	269	16,8	0,914
-Baixo risco	17	292	17,1	
Anticorpos anti hepatite: Risco				
-Alto risco	16	235,5	14,7	0,136
-Baixo risco	17	325,5	19,1	

TABELA 10 –. Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo classificação de risco, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.11 Avaliação da Imunidade segundo classificação em grupos de para pacientes submetidos a tratamento para LLA

A tabela 11 expõe a avaliação de crianças tratadas para LLA segundo classificação baseada em grupo de risco e tempo decorrido entre fim de quimioterapia e avaliação da imunidade.

Não houve diferença significativa entre os grupos para a maioria dos parâmetros avaliados: leucócitos ($p = 0,0,907$), linfócitos ($p = 0,223$), Monócitos ($p = 0,494$), IgG ($p = 0,789$), IgE ($p = 0,896$), Anticorpo para tétano ($p = 0,498$), anticorpo para rubéola ($p = 0,940$), anticorpo para hepatite B ($p = 0,055$).

Entretanto para níveis de IgM observou-se pacientes de alto risco que foram avaliados há menos de um ano após tratamento, os valores encontravam-se significativamente menores em relação à quem foi avaliado posteriormente a este prazo ($p = 0,041$), não ocorrendo o fenômeno no grupo de baixo risco. Em relação aos níveis de IgA, observou diferenças significativas à ambos os grupos em relação ao prazo avaliado ($p = 0,008$).

Indicador de Imunidade: Subgrupos	N	Soma dos postos	Média dos postos	Valor-p
-----------------------------------	---	-----------------	------------------	---------

Leucócitos: Subgrupos				
-1	6	93	15,5	
-2	11	199	18,1	
-3	7	127	18,1	
-4	9	141	15,6	0,907
Linfócitos: Subgrupos				
-1	6	108	18	
-2	11	156,5	14,2	
-3	7	163	23,2	
-4	9	133,5	14,8	0,223
Monócitos: Subgrupos				
-1	6	80	13,3	
-2	11	205	18,6	
-3	7	141	20,1	
-4	9	134	14,8	0,494
IgM: Subgrupos				
-1	6	84	14	
-2	11	175	15,9	
-3	7	81,5	11,6	
-4	9	220,5	24,5	0,041
IgG: Subgrupos				
-1	6	85	14,1	
-2	11	185	16,8	
-3	7	117	16,7	
-4	9	174	19,3	0,789
IgA: Subgrupos				
-1	6	51	8,5	
-2	11	229,5	20,8	
-3	7	78	11,1	
-4	9	202,5	22,5	0,008
IgE: Subgrupos				
-1	6	88	14,6	
-2	11	183	16,6	
-3	7	124	17,7	
-4	9	166	18,4	0,896
Anticorpos anti tétano: Subgrupos				
-1	6	123	20,5	
-2	11	186,5	16,9	
-3	7	132	18,8	
-4	9	119,5	13,2	0,498
Anticorpos anti rubéola: Subgrupos				
-1	6	114	19	
-2	11	178	16,1	
-3	7	113	16,1	
-4	9	156	17,3	0,940
Anticorpos anti hepatite: Subgrupos				
-1	6	124,5	20,7	
-2	11	201	18,2	
-3	7	141	20,1	
-4	9	94,5	10,5	0,055

TABELA 11 –. Nível de imunidade de crianças submetidas a tratamento de leucemia, segundo uma classificação em subgrupos, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

5.12 Avaliação da Imunidade entre pacientes antes do tratamento e controles normais

A imunidade de crianças recém-diagnosticadas e crianças normais em relação aos níveis protetores de anticorpos contra tétano, rubéola e hepatite B está listada na tabela 12. Dos 11 pacientes recém-diagnosticados com LLA, 9 (81,8%) possuem imunidade contra o tétano, 11 (100%) contra rubéola e 6 (54,2%) para Hepatite B, segundo os níveis considerados protetores. Para os controles, os valores respectivamente foram 29 (87,9%), 31 (93,9%) e 30 (90,9%). Os resultados são significantes para perda de imunidade para Hepatite B para pacientes que ainda não iniciaram quimioterapia convencional em relação aos controles, com valores de p de 0,016 . Para Rubéola e Tétano, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,558$ e $0,473$).

Doença: Imunidade	Total	Leucemia		Valor-p
		Não N (%)	Sim N (%)	
Tétano				
-Não imunizado	6	4 (12,1)	2 (18,2)	0,473
-Imunizado	38	29 (87,9)	9 (81,8)	
Rubéola				
-Não imunizado	2	2 (6,1)	0 (0)	0,558
-Imunizado	42	31 (93,9)	11 (100)	
Hepatite B				
-Não imunizado	8	3 (9,1)	5 (45,4)	0,016
-Imunizado	36	30 (90,9)	6 (54,6)	

TABELA 12 –. Imunidade de crianças com diagnóstico de leucemia antes de serem submetidas a tratamento e crianças sem leucemia, no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza, Ceará.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a imunidade residual vacinal de crianças após término da terapia para LLA. Avaliou-se comparativamente a crianças normais e a seguir entre elas mesmas categoricamente. Procurou-se diferenças entre a manutenção da imunidade entre pacientes que tinham faixas etárias distintas no início do tratamento; entre pacientes que tinham classificação de risco diferentes, pois receberam quimioterapia de intensidade maior ou menor; e entre pacientes que tinham terminado tratamento há menos de 1 ano contra mais de 1 ano.

Os programas de vacinação da OMS têm sido implementados desde os anos 1970 e 1980, e os progressos que se verificaram na cobertura da vacinação levaram a uma redução substancial do número de doenças infecciosas nas crianças (ROUSH, 2007).

Há estudos mostrando que ao diagnóstico a maioria das crianças tem imunidade comparáveis a população normal, exceto por um déficit leve na função das células T (MACKALL, 1994).

Doenças imunopreveníveis são mais prevalentes no período do tratamento oncológico, segundo Katsimpardi (2006). Após terapia antineoplásica, crianças e adolescentes retornam a sua atividades cotidianas e inclusive ao risco da exposição a agentes imunopreveníveis.

Faz parte da prática do oncologista pediátrico reavaliar rigorosamente o seu paciente e indicar reabilitação dos efeitos tardios do seu tratamento. Portanto, reavaliar a imunidade deveria ser rotina e um programa de revacinação, se necessário, ser indicado. Poucos estudos substanciais avaliaram a imunidade residual vacinal de crianças submetidas à quimioterapia convencional para leucemia linfóide aguda. Em contraste, sabe-se que terapias agressivas como o transplante de medula óssea exigem revacinação.

O tempo de recuperação do sistema imune após o tratamento quimioterápico parece ser diferente para cada setor celular conforme apontam estudos prévios realizados. (MACKALL, 1994; ALANKO, 1994 – 1995). Na verdade, alguns estudos têm mostrado reconstituição imune final acontecendo dos seis meses a um ano após terapia (ALANKO, 1994, ZENGIN, 2009).

Estudos epidemiológicos em pacientes oncológicos mostraram que esta população não tem aumento de mortalidade devido às infecções imunopreveníveis. Isto pode ser explicado pela preservação de um compartimento de memória (células T CD45RO), embora a mesma população tenha deficiência nas células naïve CD45RA+. Estas últimas podem ser responsáveis por baixas taxas de conversão após revacinação de pacientes após tratamento (MACKALL, 1995 – 1997; YETGIN, 2001). Neste estudo, não houve registro de infecções graves ou doença exantemática pós-terapia nos 33 pacientes analisados. (Dados não mostrados).

A imunidade humoral tende a ser reduzida (nível de imunoglobulinas) durante todo tratamento até seis meses após o fim. (MUSTAFA, 1998). O nível de anticorpos para antígenos vacinais como tétano difteria e coqueluche pode persistir baixo até um ano após terapia, quando retornam para níveis protetores. Entretanto para antígenos virais como hepatite B e sarampo pode ocorrer perda definitiva da imunidade. (MUSTAFA, 1998; NILSSON 2002).

Ek (2005) mostrou em seu trabalho, que muitas crianças com LLA tinham proteção contra tétano no início do tratamento e que havia perda importante após terapia. Patel (2007) analisando pacientes sete meses após tratamento observou que mantinham títulos protetivos para tétano. Nilsson (2002) encontrou perda de imunidade contra pacientes previamente vacinados para rubéola seis meses após fim de quimioterapia intensiva.

Os resultados do presente estudo mostram que as crianças submetidas ao tratamento perderam imunidade para tétano e hepatite B após tratamento para LLA com o protocolo GBTLA-93.

Vários outros estudos mostram variáveis níveis de proteção ao tétano pós tratamento: 33% (EK, 2004), 69% (BRODTMAN, 2005), 80% (ERCAN, 2005), 83% (FIOREDDA, 2009), 83,3% (ZENGIN, 2009), 100% (PATEL, 2007).

A correlação entre idade ao diagnóstico e avaliação da imunidade foi significativa para o tétano, segundo estudo de Brodtman (2005). Crianças mais velhas ao diagnóstico mantêm títulos maiores que as mais jovens. O mesmo autor também avaliou imunidade logo após tratamento e em intervalo maior e evidenciou que houve maiores títulos para tétano e hepatite B em quem foi avaliado em um intervalo maior.

Em relação ao tétano são valores discordantes uma vez que não houve uniformidade na maioria das publicações: alguns autores compararam várias neoplasias pediátricas, outros não esperaram a reconstituição imune, avaliando imediatamente após tratamento; alguns não levaram em conta a idade do paciente ao diagnóstico, pois alguns não tinham recebido o reforço recomendado no segundo ano e no quinto ou sexto.

Neste estudo comparando diversas épocas de avaliação e a idade da criança, não se observou alterações em relação a tais parâmetros. A população recém-diagnosticada avaliada para tétano mostrou que não havia perda de imunidade ainda, mas o número de pacientes avaliados foi pequeno para chegar a conclusões com maior poder estatístico.

Um único estudo brasileiro tratou deste assunto. Volc (2006) avaliou imunidade contra sarampo e rubéola de 22 crianças que realizaram o mesmo protocolo de tratamento dos nossos pacientes. Doze pacientes foram classificadas como alto risco e dez como baixo risco. Houve perda de imunidade contra sarampo e rubéola, respectivamente de 35% e 11,5%. Entretanto, o status vacinal não estava completo para todos antes do início do tratamento. Para Rubéola, não houve perda significativa de títulos vacinais no presente estudo.

A intensidade da quimioterapia e a idade ao início do tratamento parecem ser variáveis importantes em alguns estudos. (EK, 2005; DE VANN, 1982; GREEN, 1973; MACKALL, 1994; KOSMIDIS, 2008). Crianças mais jovens tendem a persistir com defeitos imunes. Observa-se, entretanto esta falta de estratificação na maioria dos estudos analisados.

Este estudo não encontrou diferenças entre títulos protetores para as diversas categorias, entretanto modernos protocolos utilizados hoje para tratamento de LLA têm um gradiente de intensidade de quimioterapia maior que o utilizado no serviço analisado para os diferentes riscos, além de classificação de risco um pouco modificada baseada na doença residual mínima. Por exemplo, doses maiores que 2g/m^2 de metotrexato, doses de corticoterapia maiores e por tempo mais prolongado, além da combinação em bloco de drogas mais intensivas. Entretanto, o paciente classificado como baixo risco no GBTLI-LLA 93 tem em sua fase de manutenção um período maior de mercaptopurina, droga conhecida por seu efeito imunossupressor importante.

A recuperação de linfócitos T se dá de maneira diversa, em adultos e crianças que tem uma função tímica normal. Além disso, devido ao desenvolvimento do sistema imunológico existem outras alterações em parâmetros de imunidade de acordo com a faixa etária. Por exemplo, poucos estudos avaliaram especificamente a faixa etária até 6 anos quando existe o pico da maturação tímica dos linfócitos T (MACKALL 2000).

Por volta desta idade, a maioria das crianças também recebe doses de reforços de vacinas bacterianas, que podem potencializar a memória imunológica nos anos seguintes. Dos pacientes avaliados neste estudo, 15 tinham recebido a dose do reforço antes de iniciar QT. Conquanto não se verificou diferença estatisticamente entre as faixas etárias analisadas.

Este estudo avaliou a imunidade para Hepatite B em crianças após fim da terapia e em um grupo de pacientes recém-diagnosticados antes de iniciar terapia imunossupressora. Em ambos os grupos observou-se perda de imunidade em relação a controles normais significativamente, o que pode levar a hipótese de que a própria doença altera a imunidade contra determinados antígenos vacinais.

A ausência de imunidade ao diagnóstico é significativa do ponto de vista clínico, uma vez que durante o tratamento estes pacientes são submetidos a variáveis riscos biológicos, entre eles hemotransfusões. Sabe-se que testes cada vez mais sensível reduzem estes riscos, mas ainda não é nulo. Conquanto um grupo maior de pacientes deve ser analisado para chegar a uma conclusão mais significativa.

Van Tilburg (2012) publicou um estudo que demonstra a diminuição dos títulos de Imunoglobulinas e antígenos antitétano e sua evolução durante o período de quimioterapia para pacientes estratificados por risco. Para pacientes que receberam tratamento menos intensivo, o nível de IgG começa a se recuperar já durante a fase de manutenção, embora o título de anticorpos para tétano continue a cair. Os níveis de IGA se recuperaram na fase de manutenção para os dois grupos. Para o alto risco, a avaliação ficou prejudicada pelo uso de imunoglobulina humana durante o tratamento, enquanto os níveis de anticorpos vacinais contra tétano continuavam baixo até o fim do tratamento.

Ek (2005) evidenciou após estudos em crianças nórdicas com LLA que os níveis de IgM e IgA estavam normais após 1 mês em crianças de baixo risco e após 6 meses no alto risco. Para IgG, algumas subclasses permaneciam baixas no alto risco mesmo após 6 meses.

Kristinsson (2001) estudando 20 crianças que terminaram tratamento para neoplasias diversas, observou o nível de imunoglobulinas após o tratamento. Ele verificou que três pacientes tinham níveis de IgA acima dos valores de referência e quatro tinham IgE elevada. Houve diminuição das subclasses de IgG em 12 dos 20 pacientes. Kosmidis (2008) encontrou níveis elevados de IgA e IgG após quimioterapia e níveis baixos de IgM. Neste estudo, não houve alterações dos níveis de IgA de acordo com os valores de referência e sete tinham valores de IgE e IgG acima da normalidade. O número de pacientes é pouco expressivo para chegar a conclusões definitivas, e não há uma explicação formal para níveis mais elevados dessas classes de imunoglobulinas.

Feldman (1998) questiona se o método utilizado para aferir imunidade pode interferir com as conclusões. Cita trabalhos que utilizou imunofluorescência

que mostraram negatividade para anticorpos contra sarampo e que no método neutralização por redução de placa foram positivos.

Van Tilburg (2006) fez uma revisão sistemática sobre a imunidade residual vacinal em pacientes oncológicos pediátricos mostrando que a quimioterapia realmente diminui os títulos vacinais, mas que a maioria mostra boa resposta a revacinação, ou seja, possivelmente devido imunidade de memória intacta.

A conduta básica ao iniciar o tratamento quimioterápico é suspender o esquema de imunização por vários motivos. Pacientes imunodeprimidos podem não responder satisfatoriamente a imunização ou vacinas de vírus vivos podem levar a morbidade. Existem exceções, como a indicação de vacinas contra influenza durante tratamento adotada em alguns serviços.

Ainda não há consenso na literatura para crianças que completaram seu tratamento com quimioterapia convencional sobre a necessidade de reimunização. Encontram-se várias abordagens na literatura: reimunizar com todas as vacinas desconsiderando o esquema prévio, imunizar apenas com uma dose de reforço para cada vacina, continuar o esquema vacinal de onde cessou, ou avaliar a imunidade de cada criança, imunizando apenas aquelas em que houve perda de títulos protetores (RUGGIERO 2011).

Fioredda (2009) analisou crianças italianas tratadas para LLA um ano após o fim da terapia, cujo desenho de protocolo se assemelha aos do grupo BFM, blocos de quimioterapia, e encontrou títulos de anticorpos para tétano e hepatite B semelhantes à população normal e por isso indica continuar o esquema de onde houve parada. Dados contrastam com o trabalho produzido por Zignol (2004), cujas crianças tratadas necessitaram ser reimunizadas. A autora acredita que só um estudo tipo caso controle com idades pareadas responderia a questão.

Poderia se pensar em uma avaliação sistemática da imunidade de todas as crianças que terminarem tratamento. Mas sorologias para sarampo, meningococo C e poliomielite são de alto custo e pode tornar-se inviável economicamente.

Os resultados do presente estudo mostram queda dos níveis de títulos vacinais, mas não houve intervenção sobre revacinação, o que seria adequado para chegar à conclusão sobre a necessidade de reimunizar os pacientes.

Este tipo de estudo é essencial para que se conheça a imunidade de crianças que foram submetidas à imunossupressão temporária, uma vez que cada protocolo utilizado pode determinar um grau variado de efeitos sobre o sistema imune e sua reconstituição pode ser diferente para cada tratamento específico. Um estudo que avalie a resposta a reimunização após o final da terapia com nosso protocolo torna-se necessário, para conclusão sobre a necessidade e resposta de revacinação desta população.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Pacientes que concluíram tratamento para LLA mostraram perda significativa de imunidade para tétano e Hepatite B.

A idade, o tempo decorrido entre fim do tratamento e avaliação da imunidade e a classificação de risco não foram significativos em relação à perda da imunidade humoral para pacientes que concluíram tratamento para LLA.

Pacientes recém diagnosticados mostraram perda de imunidade contra Hepatite B e mantinham contra rubéola e Tétano.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALANKO, S., PELLINIEMI, T. T.; SALMI, T. T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 69, p.1481–1486, 1992.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. **Red book**: report of the committee on infectious diseases. 25 ed. Elk Village: American Academy of Pediatrics; 2000.

BRODTMAN, D. H.; ROSENTHAL, D. W.; REDNER, A.; LANZKOWSKY, P.; BONAGURA, V. R. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. **J Pediatr**, v. 146, n. 5, p. 654-661, may, 2005.

CHAN, K. W. Acute lymphoblastic leukemia. **Curt Probl Pediatr**, v. 32, p. 40-49, 2002.

EK, T.; MELLANDER, L.; ANDERSSON, B.; ABRAHAMSSON, J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. **Pediatr Blood Cancer**, v. 44, n. 5, p. 461-468, may. 2005.

_____. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 26, n.2 11, p. 727-734, nov. 2004.

ERCAN, T. E.; SOYCAN, L. Y.; APAK, H.; CELKAN, T.; OZKAN, A.; AKDENIZLI, E.; KASAPÇOPUR, O.; YILDIZ, I. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 27, n. 5, p. 273-277, may. 2005.

FELDMAN, S.; ANDREW. M.; NORRIS, M.; MCINTYRE, B.; IYER, R. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. **Clin Infect Dis**, v. 7, n. 2, p. 388-390, aug. 1998.

FIORREDDA, F.; CAVILLO, M.; BANOV, L.; PLEBANI, A.; TIMITILLI, A.; CASTAGNOLA, E. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. **Pediatr Blood Cancer**, v. 52, n. 2, p.165-168, fev. 2009.

HAINING, W. N.; NEUBERG, D. S.; KECZKEMETHY, H. L.; EVANS, J. W.; RIVOLI, S.; GELMAN, R. Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 106, n. 5, p. 1749-1754. Sep. 2005.

HENNING, K. J.; WHITE, M. H.; SEPKOWITZ, K. A. et al. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. **JAMA**, v. 277, p. 1148–1151, 1997.

KATSIMPARDI, K.; PAPADAKIS, V.; PANGALIS, A. et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 277–284, 2006.

KOSMIDIS, S.; BAKA, M.; BOUHOUTSOU, D.; DOGANIS, D.; KALLERGI, C.; DOULADIRIS, N. Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. **Pediatr Blood Cancer**, v. 50, n. 3, p. 528-532, mar. 2008.

KRISTINSSON, V. H.; KRISTINSSON, J. R.; JONMUNDSSON, G. K.; JONSSON, O. G.; THORSSON, A. V.; HARALDSSON, A. Immunoglobulin class and subclass concentrations after treatment of childhood leukemia. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 18, n. 3, p. 167-172, apr./may, 2001.

LJUNGMAN, P.; LEWENSOHN-FUCHS, I.; HAMMARSTROM, V. et al. Long-term immunity to measles, rubella and mumps in patients after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, v. 84, p. 657–663, 1994.

MACKALL CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. **Stem Cells**, v. 18, n. 1, p. 10-18, 2000.

MACKALL, C. L.; FLEISHER, T. A.; BROWN, M. R. et al. Age, thymopoiesis, and CD4 β T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. **N Engl J Med**, v. 332, p.143–144, 1995.

_____. Distinctions between CD8 β and CD4 β T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. **Blood**, v. 89, p. 3700–3707, 1997.

MACKALL, C. L.; FLEISHER, T. A.; BROWN, M. R. et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. **Blood**, v. 84, p. 2221-2228, 1994.

MARGOLIN, J. F.; STEUBER, C. P.; POPLACK, D. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in: PHILIP, A.; PIZZO, D. G. **Poplack** - Principles and practice of pediatric oncology. 5. Ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2005. p 538-590

MAZUR, B.; OLEJNIK, I.; WYLEZOL, I.; SONTA-JAKIMCZYK, D.; SZCZEPANSKI, T. KARPE, J. Assessment of chosen parameters of the immune system in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 20, n. 4, p. 303-308, jun, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE E SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. **Câncer na criança e no adolescente do Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

MUSTAFA, M. M.; BUCHANAN, G. R.; WINICK, N. J. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 20, p. 451–457, 1998.

NILSSON, A.; D. E.; MILITO, A.; ENGSTRÖM. P.; NORDIN. M.; NARITA, M.; GRILLNER, L. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. **Pediatrics**, v. 109, n. 6, p. 91 jun. 2002.

PATEL, S. R.; ORTÍN, M.; COHEN, B. J.; BORROW, R.; IRVING, D.; SHELDON, J.; HEATH, P. T. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 5, p. 635-642, marc. 2007.

PUI, C. H. **Childhood leukemia**. 2. ed. London: Cambridge University Press; 2006.

QUADROS, C. A.; OLIVÉ, J. M.; HERSH, B. S.; STRASSBURG, M. A.; HENDERSON, D. A.; BRANDLING-BENNET, D. Measles elimination in the Americas. **JAMA**, v. 275, n. 3, p. 224-229, 1996.

ROUSH, S. W.; MURPHY, T. V. Vaccine-PREVENTABLE DISEASE TABLE WORKING GROUP. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. **JAMA**, v. 298, n. 18, p.2155-2163, nov. 2007.

RUGGIERO, A.; BATTISTA, A.; COCCIA, P.; ATTINÀ, G.; RICCARDI, R. How to manage vaccinations in children with cancer. **Pediatr Blood Cancer**, v. 57 , n. 7, p. 1104-1108, dec. 2011.

SIEGRIST, C. A. Vaccine immunology. In: STANLEY, A.; PLOTKIN, W. A. ORENSTEIN, P. I. A. **Offit**. Philadelphia: Saunders, 5. ed. 2008.

VAN T. C. M.; BIERINGS, M. B.; BERBERS, G. A.; WOLFS, T. F.; PIETERS, R.; BLOEM, A. C.; SANDERS, E. A. Impact of treatment reduction for childhood acute lymphoblastic leukemia on serum immunoglobulins and antibodies against vaccine-preventable diseases. **Pediatr Blood Cancer**, v. 58, n. 5, p. 701-707, may. 2012.

VAN TILBURG, C. M.; SANDERS, E. A; ROVERS, M. M.; WOLFS, T. F.; BIERINGS M. B. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. **Leukemia**, v. 20, n. 10, p. 1717-1722, out. 2006.

VOLC, S. M.; ALMEIDA, M. T.; ABADI, M. D.; CORNACCHIONI, A. L.; ODONE FILHO, V.; CRISTOFANI, L. M. Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 6, p. 481-484, nov./dez. 2006.

VON DER HARDT, K., JUNGERT, J.; BECK, J. D. et al. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents: a retrospective analysis. **Vaccine**, v. 18, p. 2999–3004, 2000.

YETGIN, S.; TUNC, B.; KOC, A. et al. Two booster dose hepatitis B virus vaccination in patients with leukemia. **Leuk Res**, v. 25, p.647–649, 2001.

ZENGIN, E.; SARPER N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. **Pediatr Blood Cancer**, v. 53, n. 6, p. 967-972, Dec. 2009.

ZIGNOL, M.; PERACCHI, M.; TRIDELLO, G.; PILLON M.; FREGONESE F.; D'ELIA R.; ZANESCO L.; CESARO S. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. **Cancer**, v. 101, n. 3, p. 635-641, Aug. 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE A

FORMULÁRIO DA PESQUISA

QUESTIONÁRIO – IMUN RES LLA	NUM:	CASO	CONTROLE
-----------------------------	------	------	----------

NOME:		PRONT:
SEXO:	DN: ____/____/____	IDADE:
	LOCAL:	FONE:
ENDEREÇO:		

DATA DIAG: ____/____/____	IDADE DIAG:	TEMPO:
---------------------------	-------------	--------

RISCO:	BAIXO	ALTO
--------	-------	------

LEUCO:	LDH:	
INTERNAMENTOS NEUTROPENIA:		
HEMAC	PLAQ	PLASMA

VACINAS
VPO
HIB
DPT
MMR
HEP B
LEUCOCITOS:
LINFOCITOS:
MONOCITOS:
IGM
IGG
IGA
IGE
SOROLOGIA SARAMPO
SOROLOGIA TETANO
SOROLOGIA HEPATITE B

APÊNDICE B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARA CRIANÇAS COM LEUCEMIA**

EU, Carlos Artur da Costa Moraes, estou desenvolvendo uma pesquisa intitulada: *Avaliação da imunidade vacinal residual em pacientes pediátricos tratados para leucemia linfóide aguda, em Fortaleza-CE*, cujo objetivo é saber se crianças, após o tratamento para leucemia, permanecem com os anticorpos que deveriam ter formado após ter sido vacinadas durante a sua infância. A quimioterapia pode ter diminuído ou excluído a presença destes anticorpos. Medir-se-á, por meio de coleta de sangue a quantidade de anticorpos presentes, além de uma avaliação melhor da imunidade do seu filho(a) e, você será entrevistado(a) com perguntas sobre sua vacinação. Como benefício, sabemos que crianças com títulos baixos de anticorpos podem ser revacinadas, e com isto, ficarem protegidas das doenças imunopreveníveis. Asseguro-lhe total sigilo dos dados coletados e o direito de se retirar o seu ficho em qualquer momento da pesquisa se assim desejar, sem que isso lhe traga prejuízos. Os riscos serão mínimos e em caso de alguma alteração no quadro do seu filho tomaremos as providências cabíveis e o senhor(a) será comunicado. Você receberá os resultados dos exames realizados no seu filho, recomendações e encaminhamentos apropriados se necessário. Os dados coletados serão utilizados para fins de trabalhos científicos e retorno ao HIAS. Espero contar com sua colaboração, pois ela é muito importante para que seja possível aprimorar as ações relacionadas à imunidade residual vacinal após tratamento para crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. Este termo de consentimento será elaborado para você em duas vias, uma para você e outra para os arquivos do projeto. Caso tenha dúvidas entre em contato com comigo pelo telefone (85) 99110450. O Comitê de Ética e Pesquisa do HIAS encontra-se disponíveis para maiores esclarecimentos pelo telefone. (85) 31014200.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) compreendi os objetivos deste estudo e qual o procedimento a que meu filho será submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo.

Fortaleza, ___/___/___

Assinatura do professor

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS SEM LEUCEMIA

EU, Carlos Artur da Costa Moraes, estou desenvolvendo uma pesquisa intitulada: *Avaliação da imunidade vacinal residual em pacientes pediátricos tratados para leucemia linfóide aguda, em Fortaleza-CE*, cujo objetivo é saber se crianças, após o tratamento para leucemia, permanecem com os anticorpos que deveriam ter formado após ter sido vacinadas durante a sua infância. Para tanto, precisamos comparar a imunidade das crianças com leucemia e de crianças sem a doença. A participação voluntária do seu(a) filho(a) será por meio da coleta de sangue para medirmos a quantidade de anticorpos presentes para avaliar a imunidade do seu filho(a) e, você será entrevistado(a) com perguntas sobre sua vacinação. Como benefício, sabemos que crianças com títulos baixos de anticorpos podem ser revacinadas, e com isto, ficarem protegidas das doenças imunopreveníveis. Asseguro-lhe total sigilo dos dados coletados e o direito de se retirar o seu ficho em qualquer momento da pesquisa se assim desejar, sem que isso lhe traga prejuízos. Os riscos serão mínimos e em caso de alguma alteração no quadro do seu filho tomaremos as providências cabíveis e o senhor(a) será comunicado. Você receberá os resultados dos exames realizados no seu filho, recomendações e encaminhamentos apropriados se necessário. Os dados coletados serão utilizados para fins de trabalhos científicos e retorno ao HIAS. Espero contar com sua colaboração, pois ela é muito importante para que seja possível aprimorar as ações relacionadas à imunidade residual vacinal após tratamento para crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. Este termo de consentimento será elaborado para você em duas vias, uma para você e outra para os arquivos do projeto. Caso tenha dúvidas entre em contato com comigo pelo telefone (85) 99110450. O Comitê de Ética e Pesquisa do HIAS encontra-se disponíveis para maiores esclarecimentos pelo telefone. (85) 31014200.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) compreendi os objetivos deste estudo e qual o procedimento a que meu filho será submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo.

Fortaleza, ___/___/___

Assinatura do pesquisador

ANEXO

ANEXO A

ESQUEMA VACINAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
A o nascer	BCG-ID ⁽³⁾ vacina BCG	Dose única	Formas graves da tuberculose (principalmente nas formas miliar meningea)
	Hepatite B ⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	Hepatite B ⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
2 meses	Tetraivalente (DTP + Hib) ⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Vacina oral poliomielite (VOP) ⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH) ⁽⁵⁾ vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarréia por rotavírus
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada) ⁽⁶⁾		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
3 meses	Vacina Meningocócica C (conjugada) ⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)	1ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 meses	Tetraivalente (DTP + Hib) ⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Vacina oral poliomielite (VOP) ⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina oral de rotavírus humano (VORH) ⁽⁵⁾ vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarréia por rotavírus
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada) ⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
5 meses	Meningocócica C (conjugada) ⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)	2ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
6 meses	Hepatite B ⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	Vacina oral poliomielite (VOP) ⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
9 meses	Tetraivalente (DTP + Hib) ⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	Dose inicial	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada) ⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i> .
12 meses	Febre amarela ⁽⁸⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Dose inicial	Febre amarela
	Tríplice viral (SCR) ⁽⁹⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada)	1ª dose	Sarampo, caxumba e rubéola
15 meses	Vacina pneumocócica 10 (conjugada) ⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)	Reforço	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
	Tríplice bacteriana (DTP) vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	1º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	Vacina oral poliomielite (VOP) ⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)	Reforço	Poliomielite ou paralisia infantil
4 anos	Meningocócica C (conjugada) ⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)	Reforço	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
	Tríplice bacteriana (DTP) vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	2º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
10 anos	Tríplice viral (SCR) ⁽⁹⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola	2ª Dose	Sarampo, caxumba e rubéola
	Febre amarela ⁽⁸⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela

Fonte: Ministério da Saúde, Brasil