



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

BRASÍLIA MENDES DE MELO ALCANFÔR

**ANTICORPOS CONTRA SARAMPO E RUBÉOLA EM
CRIANÇAS PORTADORAS DE LEUCEMIA LINFÓIDE
AGUDA**

**Aracaju
2009**

BRASÍLIA MENDES DE MELO ALCANFÔR

**ANTICORPOS CONTRA SARAMPO E RUBÉOLA
EM CRIANÇAS PORTADORAS DE LEUCEMIA
LINFÓIDE AGUDA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Estudos Clínicos e Laboratoriais em Saúde

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti

**Aracaju
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

A347a Alcanfôr, Brasília Mendes de Melo
Anticorpos contra sarampo e rubéola em crianças
portadoras de leucemia linfóide aguda / Brasília Mendes de
Melo Alcanfôr. – Aracaju, 2009.
66 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) –
Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-
Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em
Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Rosana Cipolotti.

1. Sarampo 2. Rubéola 3. Leucemia linfóide aguda 4.
Crianças 5. Pediatria 6. Hematologia I. Título

CDU 616.155.392-053.2:616.915/.916.1-085.371

BRASÍLIA MENDES DE MELO ALCANFÔR

**ANTICORPOS CONTRA SARAMPO E RUBÉOLA
EM CRIANÇAS PORTADORAS DE LEUCEMIA
LINFÓIDE AGUDA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Dr.^a Rosana Cipolotti

1º Examinador: Prof. Dr. Ricardo L. C. de Albuquerque Jr.

2º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Fakhouri

PARECER

“O que não compreendemos não o possuímos”

Gothe

AGRADECIMENTOS

Agradeço a divindade por me permitir aperfeiçoamento através do Mestrado e concluir esta pesquisa.

A minha família, que mesmo distante me incentivou nesta etapa da vida.

A **Profa. Dra. Rosana Cipolotti**, a quem tenho grande admiração pela visão clara e objetiva de todas as coisas e pela grande profissional que sempre foi, que de forma simples e sábia me orientou no desenvolvimento deste trabalho.

Aos familiares dos pacientes que permitiram a participação dos seus filhos nesta pesquisa, em que espero contribuir com um grão, no futuro para melhora dos tratamentos.

As enfermeiras e técnicos de laboratório do Hospital de Urgência de Sergipe que em momentos difíceis da coleta colaboraram com boa vontade.

As médicas do Setor de Oncologia Pediátrica do Hospital de Urgência de Sergipe que permitiram o acompanhamento dos seus pacientes em consulta.

A Diagnose Médico Hospitalar e aos funcionários do laboratório que colaboraram em parceria com Laboratório Álvaro.

Ao Núcleo de Pós Graduação em Medicina da UFS.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ pelo apoio através da bolsa de estudos.

Ao **Dr. Enaldo Vieira de Melo** agradeço de coração ao grande estatístico pela paciência e apoio em toda pesquisa.

Aos amigos, colegas e colaboradores pelo apoio e incentivos constantes no decorrer desta jornada.

RESUMO

As Leucemias Linfóides Agudas (LLA) correspondem a um terço das doenças oncológicas na infância. As crianças, ao final do tratamento, podem apresentar comprometimento da resposta imune, secundário à própria doença e à quimioterapia, sendo importante a avaliação da imunidade humoral contra antígenos vacinais, com a finalidade de estabelecerem-se protocolos de vacinação adequados. Ainda que sob controle com vacinação, há registros de casos importados de sarampo no Brasil, procedentes da Europa e Ásia, com risco de reintrodução da doença, bem como recente surto de rubéola em território brasileiro. Com o objetivo de avaliar a persistência da proteção contra sarampo e rubéola em crianças com LLA previamente imunizadas, bem como a resposta a uma dose de vacina de reforço após o término da quimioterapia, foi realizado um estudo de corte transversal em pacientes com idade inferior a 19 anos, atendidos em serviço de Oncologia Pediátrica de referência do estado de Sergipe. Foram estudados 83 pacientes portadores de LLA, de ambos os gêneros, dos quais 30 encontravam-se em tratamento quimioterápico (fase de manutenção), 29 haviam terminado o tratamento, apresentavam recuperação hematológica, mas ainda não haviam recebido nenhuma dose adicional de vacina, e 24 haviam concluído o tratamento e recebido uma dose de reforço de vacina tríplice viral há pelo menos quatro semanas. Foram também avaliadas 30 crianças saudáveis e com vacinação completa. Foram dosados anticorpos de classe IgG contra sarampo e rubéola, sendo considerados “protegidos” os que apresentavam valores superiores ou igual a 0,275 UI/mL e maiores ou igual a 10 UI/ml, respectivamente para sarampo e rubéola. Os resultados mostraram que a menor frequência de pacientes protegidos contra sarampo ocorreu no grupo de pacientes após o término do tratamento e que não recebeu vacinação de reforço (41,4%), enquanto que a maior frequência foi no grupo que recebeu dose adicional (79,2%; $p=0,005$), porcentagem semelhante ao grupo controle (73%; $p=0,01$). Observou-se situação semelhante para rubéola, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Os níveis de anticorpos contra sarampo e rubéola dos pacientes que terminaram o tratamento e não receberam vacinação de reforço foram significativamente inferiores aos dos outros três grupos. Para os pacientes que terminaram o tratamento quimioterápico para LLA a fase crítica é imediatamente após o final do tratamento, sugerindo que os pacientes devem receber uma dose de reforço das vacinas para sarampo e rubéola assim que ocorra a recuperação hematológica. A dose vacinal de reforço parece ter sido capaz de reativar a memória imunológica, sugerindo que a mesma não foi comprometida pela doença ou tratamento.

Palavras-chave: leucemia linfóide aguda; sarampo; rubéola; quimioterapia; reforço vacinal.

ABSTRACT

The Acute Lymphoid Leukemias (ALL) represent one third of oncologic disease in childhood. Children, at the end of treatment, can present endangerment of immune response, secondary to the illness itself and the chemotherapy, so that it is important the evaluation of humoral immunity against vaccine antigens, with the purpose to establish suitable vaccination protocols. Despite being controlled by vaccination, there are registers of imported cases of measles in Brazil, originating of Europe and Asia, with risk of re-introduction of the illness, as well as recent outbreak of rubella in Brazilian territory. With the objective to evaluate the persistence of the protection against measles and rubella in children with ALL previously immunized, as well as the response to one dose of reinforcement vaccine after the end of the chemotherapy, it was realized an study of transversal cut in patients with younger than 19 years, assisted by a service of Pediatric Oncology of reference in state of Sergipe. It was studied 83 patients carriers of ALL, of both genders, of which 30 were on chemotherapy treatment (maintenance phase), 29 had ended the treatment, presented hematologic recuperation, but had received any additional vaccine dose yet, and 24 had concluded the treatment and received a reinforcement dose of vaccine MMR there were at least 4 weeks. There were either evaluated 30 healthy children and with complete vaccination. Antibodies of IgG class against measles and rubella were dosed, considering "protected" those that present higher or equal values than 0,275 UI/mL and higher or equal than 10 UI/mL respectively for measles and rubella. Results showed that the minor frequency of patients protected against measles occurred at group of patients after the end of treatment and that had not received vaccine reinforce (41,4%), while the highest frequency was in the group that received additional dose (79,2%; $p=0.005$), similar percentage of the control group (73%; $p=0,01$). It was observed similar situation for rubella, but the difference was not statistically significant. Antibodies levels against measles and rubella of patients that ended the treatment and did not receive enforcement vaccination were significantly lower than the other 3 groups. For patients that ended the chemotherapy treatment for ALL the critic phase is immediately after the final of treatment, suggesting that patients are supposed to receive a dose of enforcement of the vaccine for measles and rubella as soon as highest hematologic recovery occurs. The vaccination enforcement dose seems to have been capable of re-activate the immunologic memory, suggesting that the same was not compromised for the illness or treatment.

Key words: Acute Lymphoid Leukemia; measles; rubella, chemotherapy; vaccination enforcement.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Média das idades, desvio padrão (DP) e faixas etárias dos controles e demais fases do tratamento na amostra. Aracaju, 2009.....	39
Tabela 2. Distribuição de indivíduos que tiveram quantificados seus níveis de anticorpos vacinais específicos contra sarampo e rubéola, segundo o gênero e segundo a fase de tratamento. Aracaju, 2009.....	40
Tabela 3. Distribuição de indivíduos que tiveram quantificados seus níveis de anticorpos vacinais específicos contra sarampo e rubéola segundo o gênero em cada fase do tratamento. Aracaju, 2009.....	40
Tabela 4. Valores da mediana, primeiro e terceiro quartis para os níveis de anticorpos para sarampo nos grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009.....	41
Tabela 5. Distribuição da mediana, primeiro e terceiro quartis dos níveis de anticorpos para rubéola nos grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009.....	42
Tabela 6. Distribuição das frequências de indivíduos portadores de títulos protetores de anticorpos contra sarampo em relação ao gênero. Aracaju, 2009....	43
Tabela 7. Distribuição das frequências de indivíduos portadores de títulos protetores de anticorpos contra rubéola em relação ao gênero. Aracaju, SE.....	43
Tabela 8. Distribuição da frequência de pacientes protegidos contra sarampo entre os grupos manutenção, pós-tratamento, pós-reforço, controle e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Aracaju, 2009.....	44
Tabela 9. Comparação da proporção de indivíduos protegidos contra sarampo entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, SE.....	44
Tabela 10. Distribuição da frequência de indivíduos protegidos contra rubéola entre os grupos manutenção, pós-tratamento, pós-reforço, controle e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Aracaju, 2009.....	45
Tabela 11. Comparação da proporção de indivíduos protegidos contra rubéola entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009.....	45

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Distribuição dos níveis de anticorpos para sarampo entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju 2009..... **41**
- FIGURA 2.** Distribuição dos níveis de anticorpos para rubéola entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009..... **42**

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
DRM	Doença Residual Mínima
EAPS	Encefalite Aguda Pós-infecção do Sarampo
EICS	Encefalite por Inclusão Corporal do Sarampo
ELISA	Enzimaimunoensaio
FAB	French-American-British
GBTLI	Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda
IC	Intervalo de Confiança
Ig	Imunoglobulina
IMC	Índice de Massa Corporal
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
MEIA	Enzima Imunoensaio de Micropartículas
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MMR	Measles Mumps Rubella
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEES	Panencefalite Esclerosante Subaguda
QT	Quimioterapia
rpm	Rotação por minuto
SNC	Sistema Nervoso Central
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
UI	Unidade Internacional
\geq	Maior ou igual
$>$	Maior
$<$	Menor
μ	Microlitros

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Leucemia Linfóide Aguda.....	15
2.1.1 Conceito e fisiopatologia.....	15
2.1.2 Epidemiologia.....	16
2.1.3 Tratamento.....	17
2.1.3.1 Fase de indução-remissão.....	17
2.1.3.2 Fase de consolidação (intensificação).....	18
2.1.3.3 Fase de manutenção.....	18
2.1.3.4 Tratamento dirigido ao SNC	18
2.2 Imunidade humoral e celular.....	19
2.2.1 Células B.....	20
2.2.2 Células T.....	20
2.2.3 Respostas humorais primárias e secundárias.....	22
2.3 Sarampo.....	22
2.3.1 Conceito e fisiopatologia.....	22
2.3.2 Epidemiologia.....	23
2.4 Rubéola.....	26
2.4.1 Conceito e fisiopatologia.....	26
2.4.2 Epidemiologia.....	27
2.5 Resposta vacinal e quimioterapia.....	28
2.5.1 Protocolos de imunização para pacientes portadores de LLA após o término do tratamento.....	29
3 JUSTIFICATIVA.....	31
4 OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivo Geral.....	32
4.2 Objetivos Específicos.....	32
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
5.1 Casuística.....	33
5.1.1 Modelo do estudo.....	33

5.1.2 População e Local do Estudo.....	33
5.1.3 Critérios de inclusão.....	33
5.2 Métodos e coleta	35
5.2.1 Coleta.....	35
5.2.2 Exame imunológico para sarampo.....	35
5.2.3 Exame imunológico para rubéola.....	36
5.3 Aspectos éticos.....	37
5.4 Análise estatística.....	37
6 RESULTADOS.....	39
6.1 Dados gerais.....	39
7 DISCUSSÃO.....	46
8 CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido.....	60
APÊNDICE B - Consentimento da Parte da Pessoa como Sujeito da Pesquisa...	62
APÊNDICE C - Termo de Compromisso.....	63
APÊNDICE D – Questionário.....	64

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) representa 80% dos casos de leucemia em crianças. O decréscimo da mortalidade reflete o progresso conseguido nos tratamentos, como melhora dos esquemas de quimioterapia e transplante de medula óssea, com índices de sobrevivência superior a 80% (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

Estudos demonstram que quando a leucemia é diagnosticada, há aproximadamente um bilhão de células leucêmicas no organismo. A eliminação de 99% destas células é suficiente para se conseguir remissão, mas ainda se mantêm cerca de dez milhões destas células, justificando a utilização de intensificação com duração aproximadamente de seis meses depois da indução e um programa de manutenção durante dois anos. No entanto, a intensidade do tratamento pode afetar o sistema imune (BUSATO et al., 2003).

Embora crianças que terminem o tratamento quimioterápico com sucesso raramente tenham infecções graves ou recorrentes, elas podem exibir uma ou mais alterações imunes. A extensão e a duração destas alterações não estão bem definidas. Alguns autores citam as grandes perdas de títulos de anticorpos protetores após a quimioterapia para LLA e consideram a revacinação como forma de reconstituição imune, mas essa posição ainda é alvo de controvérsias. (SMITH et al., 1995; MUSTAFA et al., 1998; LAWS; CALAMINUS; GOBEL, 2004).

Considerando que a LLA é o câncer infantil mais freqüente e que, após tratamento, os pacientes podem apresentar perda da imunidade adquirida por vacinas administradas antes da doença, a identificação de eventual vulnerabilidade às infecções imunopreveníveis é importante após conclusão do tratamento. Pesquisas nacionais e internacionais têm mostrado grande variabilidade nas medidas de anticorpos protetores para sarampo e rubéola destes pacientes, o que justifica este estudo, o qual poderá colaborar na definição de futuros protocolos de revacinação.

(FELDMAN et al., 1998; NILSSON et al., 2002; ZIGNOL et al., 2004; VOLC et al., 2006).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

2.1.1 Conceito e fisiopatologia

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna dos linfócitos caracterizada pelo acúmulo de células sanguíneas imaturas (blastos) na medula óssea (MO), com posterior disseminação para o restante do organismo (LICHTMAN et al., 2003; EMERENCIANO et al., 2004; IKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006). Estas células anormais são capturadas no estágio linfoblástico no percurso normal de maturação. Aberrações na proliferação e diferenciação destas células são comuns e a hematopoiese normal é suprimida (KEBRIAEI; ANASTASI; LARSON, 2003). A LLA atinge não apenas a MO, como o sangue periférico, podendo acometer gânglios e sítios extranodais (WHITLOCK; GAYNON, 1999).

O critério diagnóstico da LLA é a presença de pelo menos 25% de blastos na contagem diferencial das células nucleadas na medula óssea. Segundo o grupo French-American-British (FAB), as LLAs são classificadas morfológicamente em três categorias: L1, L2, e L3. Os tipos L1 e L2 diferem entre si por características citomorfológicas. O tipo L3 está relacionado a células B com expressão de imunoglobulina de superfície (GUIMARÃES, 2004). Aproximadamente 85% das LLAs são do tipo L1, 14% são classificadas como L2 e 1% são L3. O subtipo mais comum é a LLA de células B, que representa em torno de 85% dos casos. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001)

A pesquisa de antígenos celulares expressos pelos blastos leucêmicos (imunofenotipagem) permite diferenciar LLA de Leucemia Mielóides Aguda (LMA) e ainda linhagem B ou T e possibilita a detecção de doença residual mínima (DRM). Dentre as leucemias derivadas de precursores B há três estágios de maturação: pró-B, pré-B e B maduro, de acordo com a expressão de imunoglobulina citoplasmática e de superfície. O antígeno CD10 (CALLA: antígeno comum na LLA) está presente em

90% das leucemias pró-B e 95% das pré-B e sua presença determina bom prognóstico (GUIMARÃES, 2004).

2.1.2 Epidemiologia

As leucemias são o tipo mais freqüente de câncer em crianças e adolescentes em todo o mundo, correspondendo a 15% a 45% de todos os tumores pediátricos (REIS; SANTOS; THULER, 2007). A cada ano são diagnosticados cerca de 75.000 novos casos de LLA em todo o mundo, dos quais cerca de 2500 no Brasil. O acesso ao tratamento não é uniformemente distribuído, estimando-se que 80% dos pacientes diagnosticados não têm acesso às formas modernas de tratamento, o que leva a LLA a ocupar uma das cinco principais causas de morte infantil no mundo. (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002; CHAN, 2002; MARÍN, 2005; BRASIL, 2007)

A incidência da LLA na infância aumentou nas duas últimas décadas, uma mudança que demonstra afetar mais as crianças brancas (CHAN, 2002). Nos EUA, a incidência global por idade é de 1,5/100.000 brancos e 0,8/100.000 negros, correspondendo à proporção de 1,8:1 entre brancos e negros, e é mais comum no gênero masculino (1,3:1) (KEBRIAIEI; ANASTASI; LARSON, 2003; MARÍN, 2005). Pombo de Oliveira et al. (2005), em análise multivariada, demonstraram que crianças negras e hispânicas possuem piores resultados quando comparadas às brancas e asiáticas, mesmo após ajustados os fatores de risco prognóstico.

Segundo dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), a leucemia destaca-se como a neoplasia mais comum entre crianças e adolescentes brasileiros, variando entre 15% em Belo Horizonte e 50% em Palmas. Em Aracaju a freqüência relativa do número de casos novos no período de 1996 foi 2,09%, em Goiânia (1996 a 2000) foi de 1,34% e em Salvador (1997 a 2001) foi de 3,85% (REIS; SANTOS; THULER, 2007). Estimativas para 2008 apontaram uma

incidência de novos casos de leucemia na ordem de 9.540, sendo que 70 destes ocorrerão no estado de Sergipe e 30 em Aracaju (BRASIL, 2007).

Um desafio consiste em tornar a LLA curável para crianças que vivem em países menos desenvolvidos, onde as taxas de sobrevivência são menores. Em El Salvador, a taxa de sobrevida subiu de 5 para 50%, enquanto em Recife passou de 29 para 75% a partir dos anos 80, após a adoção de protocolos nacionais intensivos (PEDROSA; LINS, 2002).

2.1.3 Tratamento

Com exceção dos pacientes com LLA de células B maduras, que são tratados com quimioterapia intensiva em curto prazo, incluindo altas doses de metotrexate, citarabina e ciclofosfamida (WOESSMANN et al., 2005), o tratamento para LLA consiste em uma fase de remissão-indução, uma fase de intensificação (ou consolidação) e terapia de manutenção para eliminar doença residual. O tratamento é também direcionado precocemente para o sistema nervoso central para prevenir recaídas atribuídas a células leucêmicas seqüestradas neste local (PUI; EVANS, 2006). As drogas atualmente em uso para estas fases foram em sua maioria desenvolvidas e testadas entre os anos 50 e 70.

2.1.3.1 Fase de indução-remissão

O objetivo dessa fase é erradicar mais que 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal. Esta etapa tipicamente inclui a presença de glicocorticóide (prednisona ou dexametasona), vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (em geral L-asparaginase e antraciclina). É necessário quantificar os níveis da leucemia residual após duas semanas da fase de indução-remissão e intensificar o tratamento em pacientes com grande quantidade de blastos residuais (mais de 1%). Remissão clínica pode, hoje em dia, ser induzida em 96-99% das crianças e 78-93% dos adultos (PUI; EVANS, 2006). Embora nenhum regime de indução tenha sido demonstrado claramente ser melhor que os outros, a adição de ciclofosfamida e o tratamento intensivo com L-asparaginase são indiscutivelmente

considerados benéficos para pacientes com LLA de células T (LANDAU; LAMANA, 2006) e o mesilato de imatinib tem aumentado as taxas de indução-remissão, a duração de tempo livre da doença e a qualidade de vida dos pacientes com LLA cromossomo Ph positivo. (LABARTHE et al., 2007)

2.1.3.2 Fase de consolidação (intensificação)

Com a restauração da hematopoiese normal e do funcionamento sistêmico normal, a fase de intensificação é geralmente usada para erradicar células leucêmicas residuais droga-resistentes, reduzindo o risco de recaída. Embora a importância desta fase do tratamento não seja questionada, não existe consenso sobre os melhores regimes e duração do tratamento. As estratégias usadas frequentemente incluem altas doses de metotrexate associado com mercaptopurina, tratamento de re-indução com as mesmas drogas que foram usadas na fase de indução-remissão, pulsos freqüentes de vincristina e glicorticóide por 20 a 30 semanas (LANGE et al., 2002; KARTARJIAN et al., 2004; PUI; EVANS, 2006).

2.1.3.3 Fase de Manutenção

Embora cerca de dois terços dos casos infantis possam ser tratados com sucesso por regimes com 12 meses de duração, o terço restante, que necessitaria de tempo maior de tratamento, ainda não pode ser seguramente identificado (TOYODA et al., 2000). Por isso, todos os pacientes recebem quimioterapia por 2 a 2,5 anos. Mercaptopurina diária e metotrexate semanal constituem a base do regime de tratamento contínuo. Muitos pesquisadores advogam que as doses das drogas sejam ajustadas para manter a contagem de leucócitos abaixo de 3000/ mm³ e contagem de neutrófilos entre 500 e 1.500/mm³, para assegurar dose adequada durante a fase de manutenção. (PUI; EVANS, 2006)

2.1.3.4 Tratamento dirigido para o Sistema Nervoso Central

Recaída no sistema nervoso central (SNC) é um grande obstáculo para a cura, contribuindo para 30-40% das recaídas iniciais em alguns estudos (LANGE;

BOSTROM; CHERLOW, 2002). Administração de quimioterapia intratecal transversalmente durante todo o tratamento é o esquema mais aceito atualmente para erradicar células leucêmicas no SNC.

2.2 IMUNIDADE HUMORAL E CELULAR

Os fatores de defesa são classificados em dois sistemas funcionais, a imunidade inata (ou natural) e a imunidade adquirida. Tanto o sistema imunológico inato quanto o adquirido são constituídos de numerosos fatores solúveis e diversos tipos celulares que desempenham papéis específicos na defesa do hospedeiro. Ambos os sistemas são essenciais para a saúde; em geral, atuam em conjunto e dependem muito um do outro para a sua eficácia máxima.

O corpo humano do adulto normal contém aproximadamente um trilhão de linfócitos. Os linfócitos são classificados em duas linhagens principais: células T, (derivadas do timo) e células B (derivadas da medula óssea), que são as células envolvidas na maioria dos tipos de resposta imunológicas. As proporções relativas de células T e B variam entre tecidos; no sangue periférico, representam cerca de 75 e 10% de todos os linfócitos, respectivamente. Em geral, os linfócitos são produzidos e liberados pela medula óssea e timo numa taxa mais ou menos constante, independentemente da necessidade de células para uma resposta imunológica em determinado momento. Os linfócitos maduros que surgem do timo ou da medula óssea encontram-se num estado quiescente ou de “repouso”, são mitoticamente inativos e, embora sejam potencialmente capazes de sofrer divisão celular e desempenhar funções imunológicas, ainda não foram estimulados a fazê-lo. Quando dispersos na corrente sanguínea, migram eficientemente para vários órgãos linfóides secundários como o baço, os linfonodos ou as tonsilas. Possuem sobrevida muito curta, sendo programados a morrer dentro de poucos dias após terem abandonado a medula óssea ou o timo. Entretanto, se algumas destas células receberem sinais indicando a presença de uma substância estranha ou patógeno específico, podem ser ativadas e sofrer vários ciclos sucessivos de divisão celular no decorrer de vários dias. Algumas células-filhas retornam ao estado de repouso, tornando-se linfócitos de memória que podem sobreviver durante muitos anos. (STITES; TERR; PARSLOW, 2000).

2.2.1 Células B

Os linfócitos B caracterizam-se pela capacidade de sintetizar imunoglobulinas (Ig). Quando o linfócito B sofre divisão, algumas das células filhas transformam-se em células B de memória, enquanto o restante diferencia-se em plasmócitos. Células B maduras podem expressar (Igs) em duas formas diferentes cada uma com funções peculiares. Nos linfócitos B em repouso as Igs são expressas apenas na superfície celular, onde atuam como receptores de antígenos T independentes ligados a sua membrana, para antígenos específicos. Os plasmócitos são células B especializadas na secreção de Igs, que mantêm sua capacidade de reconhecer seus ligantes específicos e se ligar a eles, e constituem cerca de 25% da quantidade total de proteínas séricas.

Atualmente, os principais marcadores utilizados na identificação de células B humanas são CD19, CD20, e CD22. Outras moléculas que também identificam células B são os marcadores CD72 a CD78. A molécula CD40 é importante nas células B e está envolvida nas interações cognitivas entre células T e B. Os plasmócitos caracterizam-se pela presença dos antígenos CD45+, CD19+, CD20+, /CD38++, CD56-/fraco, CD138++, ausência de imunoglobulina de membrana (mIg) e a presença de imunoglobulina citoplasmática policlonal (cIg.) CD19 não é essencial para o desenvolvimento das células B, mas é importante para a diferenciação de células B de memória e produção de plasmócitos. (STITES; TERR; PARSLOW, 2000; ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; VAN ZELM et al., 2006)

2.2.2 Células T

Os linfócitos T não expressam Igs, mas detectam a presença de substâncias estranhas através de proteínas de superfície, denominadas receptores de células T. Estes receptores constituem uma classe heterogênea de proteínas de membrana que, na maioria das células T, consistem em um par de polipeptídios transmembrânicos, conhecidos como cadeias alfa e beta. Os receptores de células T estão relacionados com as Igs na sua evolução e compartilham com elas propriedades

estruturais e funcionais, incluindo a capacidade de detectar pequenos ligantes moleculares, denominados de antígenos. Juntamente com os macrófagos as células T são responsáveis pela imunidade mediada por células.

Os linfócitos T, só podem detectar substâncias estranhas, se ela for inicialmente clivada de pequenos peptídeos que são então distribuídos na superfície de uma segunda célula do hospedeiro, denominada célula apresentadora de antígeno. Praticamente todos os tipos de células do hospedeiro são capazes de apresentar antígenos. A apresentação depende, em parte, de proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), existentes na superfície das células apresentadoras.

Os receptores de células T superficiais estão sempre expressos em associação com cinco outros polipeptídios de superfície transmembrânicos, coletivamente conhecidos como complexo CD3, servem para transmitir sinais dos receptores para o citoplasma e devem estar presentes para que os receptores sejam transportados para a superfície celular. Quase todos os linfócitos T maduros encontrados no sangue periférico e em órgãos linfóides secundários expressam CD2 e CD3 em sua superfície, e constituem subpopulações distintas com funções imunológicas muito diferentes e expressam seus próprios marcadores de superfície distintos, sendo CD4 e CD8 as mais importantes. A maioria dos linfócitos T que expressa a proteína de superfície CD8 possui atividade citotóxica. Os linfócitos que expressam a proteína CD4 não são citotóxicos, mas atuam como células T auxiliares (Th) promovendo a proliferação, maturação e função imunológica de outros tipos celulares. Os linfócitos T virgens permanecem em repouso, mas quando ativados, podem sofrer vários ciclos de divisão mitótica, produzindo múltiplas células filhas. Algumas retornam ao estado de repouso como células de memória, enquanto outras se transformam em células efetoras que expressam atividades auxiliar ou citotóxica. As células efetoras exibem vários tipos de proteínas de superfície como CD25, CD28, CD29, CD40L, receptores de transferrina e um grupo de proteínas que integram o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), as proteínas de classe II do MHC, que não são encontrados nas células T em repouso, além disso, expressam quantidades aumentadas de alguns marcadores de células T, como CD2 (STITES; TERR; PARSLOW, 2000).

2.2.3 Respostas humorais primárias e secundárias

O primeiro contato com um antígeno, por exposição natural ou vacinação, leva a ativação de linfócitos B virgens que se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos e em células de memória, resultando na produção de anticorpos específicos contra antígeno indutor. Na resposta primária, após contato com o antígeno, ocorre um período de latência, que compreende ao intervalo entre o contato e o aparecimento de níveis detectáveis de antígenos. Esse período varia de cinco dias a várias semanas, necessário para que as concentrações séricas de anticorpos alcancem o seu pico numa resposta primária. As respostas subsequentes são cada vez mais dominadas por células de memória antígeno-específicas, cujo número aumenta tanto a velocidade quanto a intensidade da resposta. As células B de memória podem atuar como as principais células apresentadoras de antígenos nas respostas secundárias, permitindo ativação das células T auxiliares na presença de concentrações muito baixas de antígeno (STITES; TERR; PARSLOW, 2000).

2.3 SARAMPO

2.3.1 Conceito e Fisiopatologia

O sarampo é uma doença aguda, provocada por vírus RNA de filamento único, pertencente ao gênero *Morbillivirus* e família *Paramyxoviridae*. O vírus apresenta apenas um sorotipo, logo pode ser prevenido por dose única de vacina monovalente. Contudo, a análise do genoma viral tem mostrado a existência de várias linhagens do tipo selvagem. Já são conhecidas oito classes e ao menos 20 genótipos para o sarampo, dos quais alguns estão inativos enquanto outros, em determinadas áreas do mundo, são classificados como endêmicos. (DUKE; MGONE, 2003)

O sarampo é transmitido de indivíduo para indivíduo por meio das secreções nasofaríngeas. A transmissibilidade ocorre de quatro a seis dias antes do surgimento do exantema e dura até cinco dias após. A maior transmissibilidade está

entre os dois dias que antecedem e os dois dias que sucedem o exantema e o quadro clínico é caracterizado pela presença de tosse, febre, coriza, conjuntivite, eritema e enantema na mucosa oral (manchas de Koplik), posteriormente sobrevivendo exantema maculopapular generalizado. Pode ainda causar pneumonia grave, inabilidade em deglutir, vômito, diarréia, desidratação, convulsão, desnutrição grave, redução do estado de consciência, úlceras orais extensas ou turvação da córnea (SOUZA, 1999; BRASIL, 2000; SES, 2006).

Durante um período de dez a 12 dias de incubação o vírus atinge os linfonodos próximos, replica-se e pode ser identificado na corrente sanguínea, baço, fígado, medula óssea (MO) e demais órgãos. O exantema surge devido à interação entre as células T e as infectadas pelo vírus. A partir do surgimento das Igs IgG e IgM, o vírus livre desaparece de circulação. Pacientes com graves deficiências de imunidade celular, congênicas ou adquiridas, podem apresentar ausência do exantema, contudo manifestam pneumonia grave, taxas mais altas de encefalite e elevados índices de mortalidade. A resposta humoral surge devido à vacinação ou infecção natural e previne tanto infecções como reinfecções. Em condições normais, a imunidade persiste ao longo de toda a vida. Os anticorpos estimulados pela vacinação atingem um pico de menor concentração e não persistem tanto quanto a imunidade, depois de uma infecção natural. Quando o indivíduo é exposto novamente ao tipo selvagem ou cepas de vacinais, a memória celular é estimulada e produz respostas determinadas em que os anticorpos IgG elevam-se rapidamente, até atingir o pico em 12 dias após a re-exposição.(DUKE; MGONE, 2003).

2.3.2 Epidemiologia

O sarampo apresenta distribuição universal e variação sazonal. Em climas temperados, o aumento da incidência se dá entre o final do inverno e o início da primavera. Já nas áreas tropicais a transmissão se eleva após o período chuvoso. O comportamento endêmico ou epidêmico do sarampo varia de uma região para outra, dependendo da relação entre a imunidade populacional e a susceptibilidade da mesma, assim como da circulação do vírus no local. Áreas com cobertura vacinal inferior a 80% e não homogêneas tendem a ser endêmicas, com surtos epidêmicos a

cada dois ou três anos. Na zona rural os intervalos cíclicos da doença são mais longos. A incidência do sarampo, evolução clínica e taxa de letalidade dependem das condições sócio-econômicas, estado imunológico e nutricional do indivíduo, condições favorecidas pela aglomeração de pessoas, seja em locais públicos ou em residências. O número de casos pode se elevar a cada cinco a sete anos, quando os susceptíveis se acumulam e atingem um número suficiente para sustentar transmissão ampla, além de eventuais surtos esporádicos (BRASIL, 2001).

De acordo com Martins (2002), as taxas de letalidade são de 10 a 1000 vezes superiores nos países em desenvolvimento se comparados aos desenvolvidos, provavelmente em virtude da intensidade da exposição, que tem relação direta com o risco de mortalidade. Países em desenvolvimento possuem estimativas de incidência entre dois a 56 casos por 1000.000 indivíduos com idade inferior a 20 anos. Os locais de maior incidência e agrupamento de casos são o sul da Índia e da África, Papua Nova Guiné, Romênia e Turquia. Em países desenvolvidos a mortalidade varia de 0,1 a 1:1000 casos. Nos países em desenvolvimento a taxa está entre três a 6% dos casos, sendo mais elevada entre lactentes de seis a 11 meses, especialmente os desnutridos. Contudo, estes índices podem estar subestimados, já que em populações de alto risco a letalidade varia entre 20 a 30% nos menores de um ano de idade (DUKE; MGONE, 2003).

A elevada mortalidade em lactentes com idade inferior a nove meses é observada principalmente nos países em desenvolvimento, por estas crianças serem mais jovens que a idade recomendada para receber a vacina contra a doença conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde (OMS). O sarampo também é o responsável pelo maior número de mortes infantis evitáveis por vacina, com índices mais elevados nas áreas pobres, onde o acesso aos serviços básicos de saúde é limitado (DUKE, MGONE, 2003; LOGULLO et al., 2008).

O sucesso das estratégias de imunização e vigilância epidemiológica fez com que entre 2000 e 2005 nenhum caso autóctone de sarampo tenha sido registrado no Brasil (SES, 2005). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2005), o surto de 2000 ocorreu no Acre e representou 15 casos. Na mesma época, um caso

autóctone foi registrado em Mato Grosso do Sul. Entretanto, o país não está livre da doença, já que casos importados ou relacionados com importação continuam ocorrendo (SES, 2005). Os doentes tendem a ser indivíduos não vacinados que contraíram o vírus em outro país, onde a doença continua como epidêmica ou endêmica, ou são infectados por terceiros que viajaram ao exterior, conforme foi identificado no surto ocorrido no estado da Bahia em 2006, com 47 casos confirmados (SES, 2006; BRASIL, 2007). Entre 2001 e 2006 foram registrados no Brasil 67 casos importados da Europa e Ásia (BRASIL, 2009).

Os EUA notificaram 131 casos de sarampo entre janeiro e abril de 2008, número muito superior aos 63 no período entre 2000 e 2007, sendo 89% importados ou relacionados à importação, principalmente da Europa, que apresenta vários surtos da doença incluindo Inglaterra e País de Gales, onde o sarampo voltou a ser endêmico após 14 anos sem a doença (EUROSURVEILLANCE, 2008; ORENSTEIN; PAPANIA; WHARTON, 2008). Entre 2006 e 2007 foram registrados 12.132 casos de sarampo em 32 países europeus, sendo os mais atingidos Romênia (39%), Alemanha (28%), Reino Unido, Suíça e Itália. A maioria dos casos ocorreu em crianças não vacinadas ou com vacinação incompleta, mas um quinto dos doentes tinha idade de 20 anos ou mais. Os índices de vacinação estavam entre 89% em 2006 e 92% em 2007, abaixo, portanto, dos 95% preconizados pela OMS. Além disso, há casos de sarampo em imigrantes, guardando correlação inversa com os países nos quais a vacinação contra o sarampo continua obrigatória, como Eslovênia, Eslováquia e Hungria, incluindo a vacinação antes de viagens para locais endêmicos (MUSCAT et al., 2009).

2.4 RUBÉOLA

2.4.1 Conceito e Fisiopatologia

A rubéola é uma doença aguda, provocada por RNA vírus pertencente à família *Togoviridae* e gênero *Rubivirus*. Apresenta maior incidência no final do inverno e início da primavera e após surtos epidêmicos. O hospedeiro exclusivo é o homem e a transmissão ocorre diretamente por meio de gotículas de secreções nasofaríngeas dos indivíduos infectados. A transmissão menos freqüente é a indireta, através do contato com objetos contaminados com secreções nasofaríngeas, sangue ou urina. Atinge especialmente crianças entre cinco e nove anos, e em geral apresenta evolução benigna. A importância epidemiológica consiste na possibilidade de se desenvolver a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que acomete o feto ou o recém-nascido quando a mãe se infecta durante o período gestacional. O vírus é transmitido da mãe ao feto pela placenta, promovendo importantes complicações para o concepto, incluindo surdez, malformações cardíacas e retardo mental. (BARROS; LACAVAL; LIMA, 2001; BRASIL, 2001; ZAMBONATO; BEVILACQUA; LAVANTINI, 2006; STEIBEL et al., 2007).

O vírus da rubéola é formado por três proteínas, duas embudadas no envelope de lipoproteína com projeções espiculares (glicoproteínas E1 e E2) e uma formando a cápsula, fundamentais para a promoção da infecção. Possui apenas um tipo antigênico, de relativa instabilidade, podendo ser inativado por baixo pH, radiação ultravioleta e agentes químicos. Apesar de o hospedeiro ser o homem, o vírus pode se replicar em várias células de mamíferos analisados *in vitro*. A resposta humoral e a mediada por células são produzidas contra as proteínas estruturais E1 (SÁ, 2007).

A transmissão ocorre entre os cinco a sete dias de pródromos inespecíficos que precedem o exantema e entre o mesmo período que o sucede. Todos são susceptíveis à infecção pelo vírus da rubéola. A imunidade passiva é adquirida quando os anticorpos da mãe imunizada são transmitidos ao bebê,

permanecendo entre os seis e nove meses de vida da criança. Já a imunidade ativa, pela vacinação ou pela infecção viral, é duradoura, tendendo a permanecer por toda a vida em condições habituais (BRASIL, 2001).

O vírus infecta as vias áreas superiores. A entrada nas células se dá por endocitose, se dissemina, replica no tecido linfóide da nasofaringe e trato respiratório superior, acarretando infecção sistêmica em vários órgãos. O organismo tenta combater a infecção bloqueando o vírus na própria mucosa ou por meio de anticorpos produzidos, passiva ou ativamente, cerca de uma semana dentro do período de incubação, que dura de 14 a 21 dias. Na segunda semana, linfadenite pode ser identificada e a cultura já pode ser positiva. Febre baixa, astenia, conjuntivite leve podem se manifestar seguidos pelo exantema. (SÁ, 2007)

2.4.2 Epidemiologia

O vírus selvagem ocorre com maior frequência entre dois e três anos na Gâmbia, oito e nove anos nos EUA e entre nove e dez anos na Holanda. Na África e na Ásia praticamente todas as mulheres jovens adquirem a doença na infância, mas em locais onde a média etária da infecção é mais elevada, como na Holanda, muitos jovens chegam à puberdade soronegativos, o que torna os adolescentes mais susceptíveis (REY et al., 2000).

Em 1996 a rubéola e a SRC foram acrescentadas à lista de notificação compulsória no Brasil e a sua vacinação foi introduzida de forma progressiva até 2000, com o uso da tríplice viral (caxumba, rubéola e sarampo) aos 15 meses de idade (SES, 2001). Anteriormente à aplicação da vacina contra a rubéola a doença era predominantemente infantil, com uma média de idade de infecção de seis anos e com epidemias a cada seis a nove anos nas áreas urbanas (LANZIERI; PINTO; PREVOTS, 2007).

Durante o período de 1998 a 2006 foi registrada queda de 98% nos casos de rubéola nas Américas. Em 2007 foram registrados 13.014 casos dos quais 96 ocorreram na Argentina, 4235 no Chile e 8683 no Brasil, sendo considerado surto (MMWR, 2008). Em episódios de surto eleva-se o risco de ocorrência da SRC (COLARES, 2007).

2.5 RESPOSTA VACINAL E QUIMIOTERAPIA

Volc et al. (2006) avaliaram a proteção vacinal contra sarampo e rubéola em crianças portadoras de LLA previamente imunizadas e verificam que após completar o tratamento antineoplásico 65% possuíam níveis satisfatórios de anticorpos contra sarampo e 88,9% para rubéola. Os autores recomendaram, ao final do tratamento quimioterápico, reforço vacinal para sarampo após e avaliação do nível de anticorpos específicos contra rubéola, com aplicação de dose de reforço se necessário.

Nilsson et al. (2002) observaram que, após a quimioterapia para LLA 60% das crianças mantiveram níveis protetores de anticorpos para sarampo e 72% para rubéola, e que 98% apresentaram níveis de anticorpos protetores após uma dose de reforço. Os autores chamam atenção para o risco aumentado de infecção viral para crianças com LLA após a quimioterapia, se não receberem reforço vacinal, as quais podem contribuir para a reintrodução e expansão do sarampo e rubéola na comunidade.

Tilburg et al. (2006), em uma revisão sistemática das pesquisas publicadas entre 1980 e 2005 sobre títulos de anticorpos protetores contra sarampo, rubéola e resposta a vacinação de reforço em crianças tratadas para LLA, encontraram proporções de indivíduos protegidos que variaram entre 29% a 60% para sarampo e 72% a 92% para rubéola, e sugeriram que a quimioterapia afeta reversivelmente a produção de anticorpos vacinais, recomendando a vacinação de reforço. Patel et al. (2007) avaliaram os níveis de anticorpos específicos contra vários

antígenos vacinais, incluindo sarampo e rubéola, em crianças após quimioterapia para LLA e LMA previamente imunizadas, antes da aplicação de uma dose de reforço, e repetiu a avaliação duas semanas e 12 meses após. Observaram aumento significativo da proporção de imunizados após a dose de reforço, a taxa que se manteve estável após 12 meses, sugerindo que a recuperação é duradoura.

De acordo com estudos de Amnna, Carlson e Slifka (2007) foi encontrada associação entre os níveis das células B de memória e os níveis de anticorpos para sarampo, caxumba e rubéola, o que pode sugerir que níveis de anticorpos séricos e células B de memória são igualmente mantidos estáveis após período de imunossupressão pela quimioterapia.

2.5.1 Protocolos de imunização para pacientes portadores de LLA após término do tratamento

Embora a re-imunização completa após transplante de medula óssea seja amplamente aceita, não está claro qual a melhor estratégia para a condução de crianças submetidas à quimioterapia para LLA.

As opções incluem (FIOREDDA et al., 2005):

- Administrar outro programa de vacinas completo;
- Administrar um simples reforço para todas as vacinas;
- Administrar imunização de reforço após avaliar os níveis de anticorpos vacinais específicos;
- Apenas continuar o programa regular de vacinações já iniciado.

Essa incerteza é fruto da falta de consenso sobre a imunidade residual para anticorpos vacinais em crianças portadores de LLA após o tratamento. A perda de imunidade humoral para antígenos vacinais virais ocorre em um percentual significativo dos pacientes pós-QT, sugerindo, segundo Ercan et al. (2005), a necessidade de re-imunização ao final do tratamento para LLA, embora uma boa resposta à vacina não seja atingida em todos os indivíduos.

Fioredda et al. (2005) demonstraram níveis protetores de anticorpos contra tétano em torno de 85% dos pacientes 6 meses após o término da QT e 84% após 12 meses do fim da QT. Esses dados são semelhantes ao percentual de indivíduos imunocompetentes, que se tornaram protegidos após imunização para tétano. A taxa de imunização contra tétano em crianças italianas submetidas ao mesmo programa de vacinação que as do estudo de Fioredda et al. (2005) foi de 81%, segundo Stroffolini et al. (1997). Nesse mesmo estudo de Fioredda et al. (2005), níveis protetores de anticorpos contra hepatite B foram encontrados em 84% dos pacientes seis meses pós o término da quimioterapia, e em 80% quando avaliados 12 meses após o final do tratamento. Este percentual corresponde ao encontrado na literatura para pacientes imunocompetentes submetidos ao mesmo programa vacinal, cujo percentual de proteção variou de 74 a 90% (WEST; CALANDRA, 1996; BELLONI et al., 2000). Esses dados sugerem que os percentuais de proteção contra antígenos vacinais em pacientes tratados para leucemia são satisfatórios e, em alguns estudos, valores percentuais de proteção em indivíduos saudáveis foram até mesmo menores que os de pacientes após quimioterapia, indicando que a administração de novo programa vacinal completo para cada crianças tratada para LLA poderia ser excessivo. Em relação à opção de se pesquisar os níveis de anticorpos circulantes contra os antígenos vacinais antes de se administrar novas imunizações, foi demonstrado que a triagem de todos os pacientes portadores de LLA ao final do tratamento implicaria em custos, além do fato de que 10 a 20% crianças não se tornam protegidas com o esquema vacinal básico (FIOREDDA et al., 2005).

A avaliação, pelo ponto de vista econômico, levando-se em consideração apenas o custo das vacinas e dos *kits* laboratoriais para avaliação sorológica, mostra que uma ação mais adequada seria continuar o programa regular de vacinação iniciado antes da quimioterapia (FIOREDDA et al., 2005).

Estudos adicionais para estabelecer qual a melhor conduta em relação à imunização para pacientes após o término da quimioterapia para LLA necessitam ser realizados. De preferência, estes estudos devem ser multicêntricos para evitar que aspectos culturais e étnicos interfiram nos resultados que já são tão conflitantes.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando que após tratamento para LLA os pacientes podem apresentar perda da imunidade adquirida por vacinas administradas antes da doença, a identificação de eventual vulnerabilidade às infecções imunopreveníveis é importante após conclusão do tratamento. Pesquisas têm mostrado grande variabilidade na quantificação de anticorpos contra sarampo e rubéola destes pacientes. A ausência de dados conclusivos também sobre a resposta vacinal em crianças com LLA após tratamento antineoplásico justifica este estudo, o qual poderá colaborar na definição de futuros protocolos de revacinação.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar os níveis de anticorpos vacinais contra sarampo e rubéola em crianças com LLA previamente imunizadas.

4.2 ESPECÍFICOS

- Estimar a defasagem entre os níveis de anticorpos vacinais contra sarampo e rubéola de crianças com Leucemia Linfóide Aguda em relação a crianças sem doença.

- Comparar as diferenças de títulos de imunoglobulinas G contra sarampo e rubéola em crianças com Leucemia Linfóide Aguda durante e após o término do tratamento.

- Verificar a resposta à vacinação de reforço após o término da quimioterapia.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

5.1.1 Modelo do Estudo

O estudo realizado foi do tipo corte transversal com grupo controle.

5.1.2 População e Local de estudo

O estudo foi realizado no período de setembro de 2007 a setembro de 2008. Participaram da coleta crianças e jovens de ambos os gêneros com idade inferior a 19 anos atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Osvaldo Leite, do Hospital de Urgência em Aracaju. O grupo controle foi composto por escolares de ambos os gêneros, sem histórico de doença crônica e sem doença aguda em atividade, recrutadas em escolas públicas da cidade de Aracaju.

5.1.3 Critérios de Inclusão

Foram considerados como critérios de inclusão na pesquisa:

I - Casos

- a) Possuir até 19 anos incompletos;
- b) Não ter nenhuma doença congênita ou adquirida exceto LLA, que pudesse provocar imunossupressão.
- c) Ter recebido imunização básica conforme o Plano Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde e ter os dados correspondentes anotados no Cartão da Criança. (12 meses: primeira dose da vacina tríplice viral – Sarampo, Rubéola, Caxumba e uma dose de reforço entre quatro e seis anos), conforme a idade do diagnóstico da LLA.
- d) Não apresentar desnutrição moderada ou grave.

II – Controle

a) Não ter LLA e nenhuma outra doença congênita ou adquirida que cause imunossupressão.

b) Não ter usado droga imunossupressora nos últimos seis meses.

c) Ter recebido imunização básica conforme o Plano Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde e ter os dados correspondentes anotados no Cartão da Criança. (12 meses: dose única tríplice viral – Sarampo, Rubéola, Caxumba e dose de reforço entre quatro e seis anos).

A avaliação do estado nutricional foi feita através dos dados antropométricos sendo então calculado o Índice de Massa Corporal IMC para idade através da razão: peso em Kg/ estatura² (m).

Todas as crianças e jovens foram pesados descalços com roupas leves, utilizando-se balança mecânica de plataforma e a estatura foi mensurada com antropômetro vertical.

Os pontos de corte de IMC (BRASIL, 2008):

Abaixo do percentil 3 = desnutrido

Entre os percentis 3 e 85 = eutrófico

Entre os percentis 85 e 97 = Sobrepeso

Acima do percentil 97 = Obesidade

Foram estudados 113 pacientes, sendo 30 controles e 83 pacientes com LLA, subdivididos de acordo com a fase do tratamento em que se encontravam por ocasião da coleta dos exames, a saber:

- Manutenção: a partir da 22^a e até a 106^a semana de quimioterapia.

- Final de tratamento: após o término da quimioterapia, após a normalização da contagem de leucócitos e antes da vacinação de reforço.

- Reforço: quatro semanas após administração de uma dose de reforço das vacinas contra sarampo e rubéola.

A concordância com a participação no estudo foi expressa pelos pais ou responsáveis, a partir da apreciação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.2 MÉTODOS E COLETA

Inicialmente foi feita a busca ativa de pacientes elegíveis através dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) comprovado por mielograma.

Os pais ou responsáveis responderam a um questionário sobre o estado vacinal dos participantes, e foi solicitada comprovação através do cartão de vacinação.

Os pacientes selecionados foram divididos nos três grupos descritos, conforme a fase do tratamento e procedeu-se a coleta do sangue.

5.2.1 Coleta

Foram coletados cinco mililitros de sangue por punção venosa e colocados em tubos a vácuo, sem anticoagulante. O sangue foi centrifugado a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos, separando o soro a ser analisado, em seguida acondicionado em caixas térmicas especiais para transporte e monitoramento por dispositivo que mede a temperatura eletronicamente, e enviados para dosagem de anticorpos.

Os anticorpos contra antígenos vacinais específicos contra sarampo e rubéola foram dosados no Laboratório Álvaro – Centro de Análises e Pesquisas Clínicas que se localiza em Cascavel, no estado do Paraná. As técnicas empregadas são descritas a seguir.

5.2.2 Exame Imunológico para Sarampo

O teste utilizado para detecção de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo baseia-se na técnica clássica de ELISA Imunoensaioenzimático em Leitora de Microplacas ELX 800.

Procedimentos: As amostras foram diluídas na proporção de 1:100 (10 µL soro para 990 µL do diluente); posteriormente foram dispensadas 100 µL das amostras diluídas e controles (não diluídos) em cada poço de reação e a placa foi incubada por 30 minutos a 37°C; em seguida foi lavada por quatro vezes em lavador automático com a solução de lavagem, e após vertida sobre papel absorvente; posteriormente dispensado em cada poço de reação 100 µL do conjugado peroxidase-IgG anti-humano em seus respectivos poços; a placa foi incubada por 30 minutos a 37°C e a seguir lavada por quatro vezes em lavador automático com a solução de lavagem; novamente a placa foi vertida sobre papel absorvente; foi dispensado 100 µL de substrato tetrametilbenzidina em cada poço de reação e a placa foi incubada por 30 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo da luz; foram adicionados 100 µL da solução de parada em cada poço de reação e feita a leitura das absorbâncias dos testes e controles em 450 nm.

Valor de referência: maior ou igual a 0,275 UI/mL

5.2.3 Exame Imunológico para Rubéola

O estudo imunológico foi procedido no Equipamento AxSYM Abbott Systems, série 3834, que utiliza o Método de Quimioluminescência, com tecnologia enzima imunoensaio de micropartículas (MEIA).

Procedimentos: As amostras e os reagentes necessários para o ensaio foram pipetados pela sonda de preparação de amostras que os dispensa nos distintos tubos de reação situados no centro de preparação de amostras. O tubo de reação foi imediatamente transportado ao centro de processamento, onde se realizaram pipetagens restantes mediante a sonda de processamento. As micropartículas recobertas com anti-rubéola IgG e as amostras foram misturadas em um dos poços do tubo de reação; posteriormente, uma alíquota da mistura da reação foi transferida para a célula matriz. As micropartículas ligaram-se irreversivelmente na superfície da célula matriz; o conjugado anti-biotina fosfatase alcalina dispensada sobre a célula matriz e se uniu ao complexo antígeno-anticorpo das micropartículas; foi adicionado o substrato 4-metil umbeliferol fosfato. O conjugado marcado com fosfatase alcalina

catalizou a dissociação do grupo fosfato do substrato, formando a 4-metil umbeliferona, que é fluorescente e foi medido pelo sistema ótico MEIA. A presença ou ausência da IgG na amostra foi determinada pela comparação da fluorescência emitida com o valor de valor de corte, o qual foi determinado medindo um índice de calibração AxSYM Rubéola IgG. Se o valor de formação do produto fluorescente da amostra foi maior ou igual a 10 UI/mL, a amostra foi considerada reagente ou positiva para rubéola AgG.

Valor de referência: maior ou igual a 10 UI/ml

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe sob o número CAAE 736.0.000.107-07 em 03/08/2007.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados e analisados através do programa SPSS versão 13.0.

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e primeiro e terceiro quartil quando mais adequado.

As variáveis categóricas foram sumarizadas como frequências simples e relativas e seus respectivos intervalos de confiança, quando necessário.

A avaliação do pressuposto de normalidade para as variáveis quantitativas foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk.

A comparação entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós vacinação de reforço para as variáveis numéricas que não obedeceram ao pressuposto da normalidade foi realizada através do teste de Kruskal Wallis e quando observado diferença significativa procedeu-se o pós-teste pelo método de Dunn para detectar entre quais grupos estava presente a diferença.

Para as variáveis categóricas utilizou-se para comparação entre os grupos o teste qui-quadrado ou exato de Fisher quando mais adequado.

O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$, o poder= 0,80 e os testes de hipóteses foram considerados como bicaudais.

6 RESULTADOS

6.1 DADOS GERAIS

A amostra estudada consistiu de 83 pacientes com LLA e 30 controles. A idade média dos pacientes com LLA ao diagnóstico foi de $5,9 \pm 3,6$ anos variando entre 5 meses e 15,3 anos. Por ocasião da coleta a idade média foi de $8,9 \pm 3,6$ anos com variação de 1,3 a 18,6 anos. No grupo controle obteve-se idade média de $8,4 \pm 1,3$ anos com mínimo de 6,6 e máximo de 10,8 anos (TABELA1).

Tabela 1. Média das idades, desvio padrão (DP) e faixas etárias dos controles e demais fases do tratamento na amostra. Aracaju, 2009

CARACTERÍSTICAS	Médias \pm DP (mínimo e máximo)
IDADE (anos)	
Diagnóstico	$5,9 \pm 3,6$ (0,5 - 15,3)
Coleta	$8,9 \pm 3,6$ (1,3 - 18,6)
Controle	$8,4 \pm 1,3$ (6,6 - 10,8)

$p < 0,05$

Verificou-se frequência significativamente mais elevada de pacientes do gênero masculino (61,1%; 69 de 113; $p=0,02$). Houve distribuição homogênea do número de pacientes entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço ($p=0,70$) conforme consta da Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição de indivíduos que tiveram quantificados seus níveis de anticorpos vacinais específicos contra sarampo e rubéola, segundo o gênero e segundo a fase de tratamento. Aracaju, 2009

CARACTERÍSTICAS	N	%	p
Gênero			
Masculino	69	61,1	0,02
Feminino	44	38,9	
Total	113		
Indivíduos por grupo			
Controle	30	26,5	0,70
Manutenção	30	26,5	
Pós-tratamento	29	25,7	
Pós-reforço	24	21,2	
Total	113	100,0	

Teste de qui-quadrado

Observou-se um maior número de pacientes do gênero masculino nos grupos pós-tratamento ($n_1=23$; 79,3%), revacinados ($n_2=15$; 62,5%) e manutenção ($n_3=17$; 56,7%), mas não se verificou diferença significativa quanto ao gênero entre os grupos ($p=0,07$; $n=113$).

Tabela 3. Distribuição de indivíduos que tiveram quantificados seus níveis de anticorpos vacinais específicos contra sarampo e rubéola segundo o gênero em cada fase do tratamento. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	Controle n=30 %	Manutenção n=30 %	Pós- tratamento n=29 %	Pós-reforço n=24 %	p
Gênero					
Masculino	46,7 (14)	56,7 (17)	79,3 (23)	62,5 (15)	0,07
Feminino	53,3 (16)	43,3 (13)	20,7 (06)	37,5 (09)	

Teste de qui-quadrado

A distribuição dos níveis de anticorpos para sarampo diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,0003$; $n=113$). De acordo com o método de Dunn para comparação múltipla das medianas entre os grupos, verificou-se diferença significativa entre o grupo pós-tratamento em relação a todos os outros grupos ($p<0,05$) como pode ser observado na Tabela 4 e Figura 1.

Tabela 4. Valores da mediana, primeiro e terceiro quartis para os níveis de anticorpos para sarampo nos grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	MEDIANA	Primeiro quartil	Terceiro quartil
1. Controle	0,550	0,247	2,025
2. Manutenção	0,575	0,208	1,625
3. Pós-tratamento	0,250	0,140	0,415
4. Pós-reforço	1,345	0,510	2,125

Teste de Kruskal-Wallis (Pós-teste pelo método de Dunn)

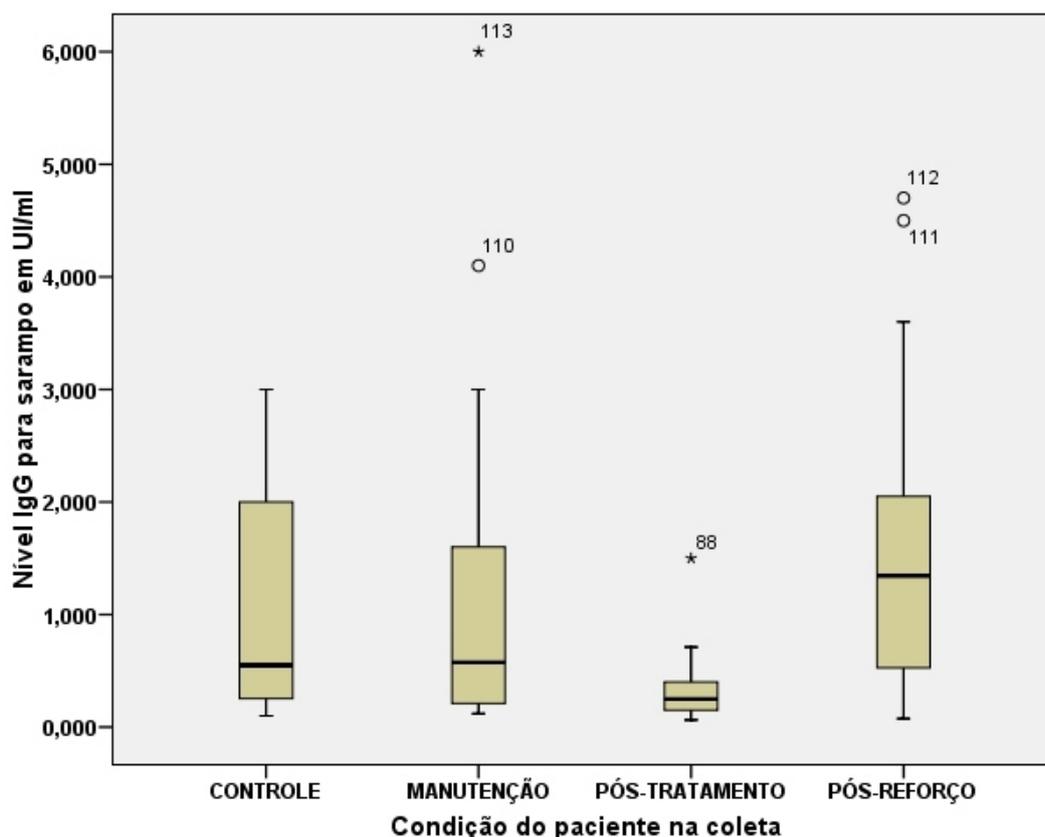


Figura 1. Distribuição dos níveis de anticorpos para sarampo entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Observam-se “outliers” representados por pequenos círculos e valores extremos representados por asteriscos. Aracaju 2009

A distribuição dos níveis de anticorpos para rubéola diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,001$; $n=113$). De acordo com o método de Dunn para comparação múltipla das medianas entre os grupos, verificou-se diferença significativa entre o grupo pós-tratamento em relação aos grupos controle e pós-reforço ($p<0,05$) e entre revacinados vs pós-tratamento ($p<0,05$), o que pode ser observado pelos valores da mediana, primeiro e terceiro quartil. (TABELA 5 e FIGURA 2).

Tabela 5. Distribuição da mediana, primeiro e terceiro quartil dos níveis de anticorpos para rubéola nos grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	Mediana	Primeiro quartil	Terceiro quartil
1. Controle	41,5	20,9	71,1
2. Manutenção	25,1	10,0	63,2
3. Pós-tratamento	13,1	8,1	28,5
4. Pós-reforço	37,6	17,4	72,2

Teste de Kruskal-Wallis (Pós-teste pelo método de Dunn)

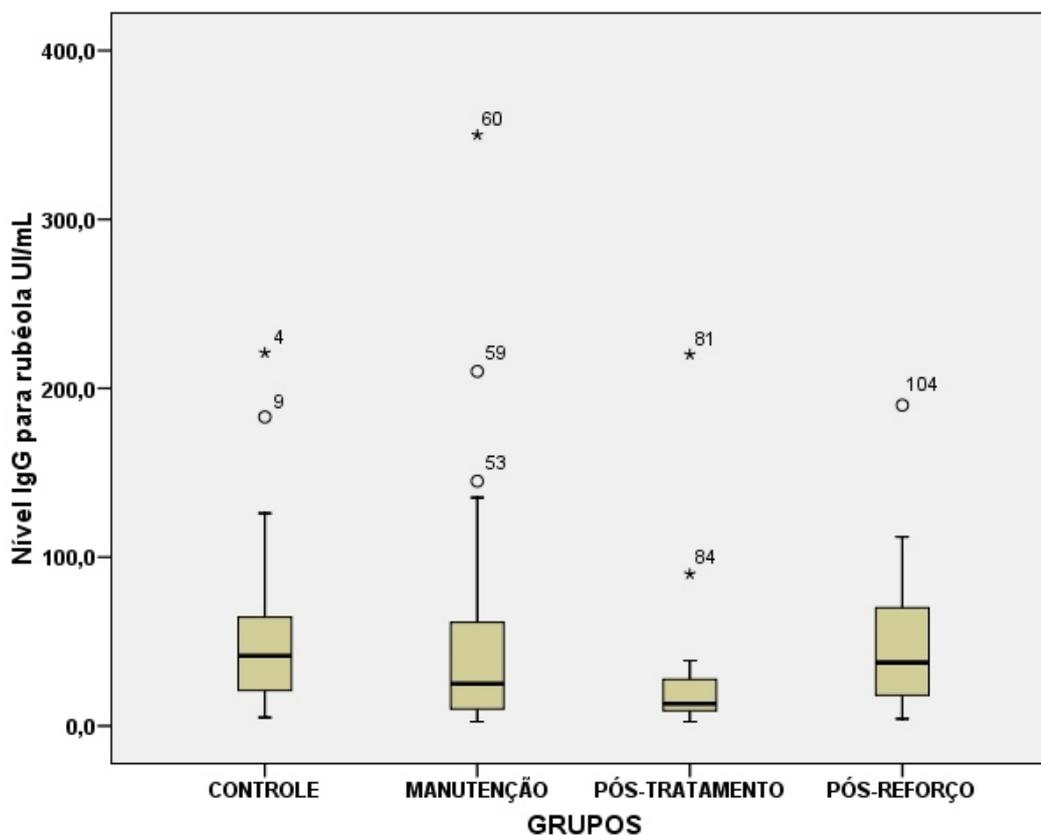


Figura 2. Distribuição dos níveis de anticorpos para rubéola entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Observam-se “outliers” representados por pequenos círculos e valores extremos representados por asteriscos. Aracaju, 2009

Observou-se maior freqüência de imunizados do gênero masculino entre aqueles cujo título de anticorpos vacinais específicos contra sarampo e rubéola não atingiu níveis protetores ao final do tratamento e antes da vacinação de reforço, mas sem diferença estatisticamente significativa, como pode ser visto nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Distribuição das freqüências de indivíduos portadores de títulos protetores de anticorpos contra sarampo em relação ao gênero. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	Protegidos	Não	p
	% (N/n)	Protegidos % (N/n)	
Gênero			
Masculino	66,3 (31/49)	70,6 (24/34)	0,35
Feminino	36,7 (18/49)	29,4 (10/34)	

Teste de qui-quadrado

Tabela 7. Distribuição das freqüências de indivíduos portadores de títulos protetores de anticorpos contra rubéola em relação ao gênero. Aracaju, SE

VARIÁVEL	Protegidos	Não Protegidos	p
	% (N/n)	% (N/n)	
Gênero			
Masculino	65,2 (43/66)	70,6 (12/17)	0,67
Feminino	34,8 (23/66)	29,4 (5/17)	

Teste de qui-quadrado

Observou-se maior frequência de indivíduos protegidos contra sarampo no grupo de pós-reforço ($n_1= 19$; 79,2%) e grupo controle ($n_2= 22$; 73,3%) comparativamente ao grupo pós-tratamento ($n_3=12$; 41,4%), sendo observada uma diferença significativa entre os grupos pós-reforço e pós-tratamento em relação ao controle ($p=0,02$; $n=113$), conforme as Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Distribuição da frequência de pacientes protegidos contra sarampo entre os grupos manutenção, pós-tratamento, pós-reforço, controle e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	IgG Sarampo	
	% (N/n)	IC 95%
Controle	73,3 (22/30)	54,1 - 87,7
Manutenção	60,0 (18/30)	40,6 - 77,3
Pós-tratamento	41,4 (12/29)	23,5 - 61,1
Pós-reforço	79,2 (19/24)	57,8 - 92,9

Teste de qui-quadrado

Tabela 9. Comparação da proporção de indivíduos protegidos contra sarampo entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, SE

VARIÁVEL	%	%	p
Pós tratamento vs pós-reforço	41,4	79,2	0,005
Controle vs pos tratamento	73,3	41,4	0,01
Controle vs pós-reforço	73,3	79,2	0,62
Controle vs manutenção	73,3	60	0,27
Pós tratamento vs manutenção	41,4	60	0,15
Manutenção vs pós-reforço	60	79,2	0,13

A menor frequência de indivíduos protegidos contra rubéola foi verificada no grupo pós-tratamento ($n_1=21$; 72,4%) e a maior no grupo pós-reforço ($n_2=22$; 91,7%), comparativamente ao grupo pós-tratamento ($n_3= 21$; 72,4%), porém sem significância estatística. X^2 exato de Fisher= 5,034; $p=0,16$ como pode ser observado nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Distribuição da frequência de indivíduos protegidos contra rubéola entre os grupos manutenção, pós-tratamento, pós-reforço, controle e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Aracaju, 2009

VARIÁVEL	IgG Rubéola	
	% (N/n)	IC 95%
Controle	90,0 (27/30)	73,5 - 97,9
Manutenção	76,7 (23/30)	57,7 - 90,1
Pós-tratamento	72,4 (21/29)	52,7 - 87,3
Pòs-reforço	91,7 (22/24)	73,0 - 98,9

Teste de qui-quadrado

Tabela 11. Comparação da proporção de indivíduos protegidos contra rubéola entre os grupos controle, manutenção, pós-tratamento e pós-reforço. Aracaju, SE

VARIÁVEL	%	%	p
Pós tratamento vs pós-reforço	72,4	91,7	0,07
Controle vs pos tratamento	90,0	72,4	0,08
Controle vs pós-reforço	90,0	91,7	0,83
Controle vs manutenção	90,0	76,7	0,16
Pós tratamento vs manutenção	72,4	76,7	0,71
Manutenção vs pós-reforço	76,7	91,7	0,14

7 DISCUSSÃO

As crianças e adolescentes portadores de LLA, ao terminarem o tratamento antineoplásico, em geral possuem boa qualidade de vida, no entanto persistem dúvidas quanto à plena recuperação de sua competência imunológica. (STALFELD; WADMAN, 1993; SMITH et al., 1995; MUSTAFA et al., 1998; LAWS; CALAMINUS; GOBEL, 2004). Por essa razão é importante que se estabeleçam protocolos de vacinação que combinem oportunidade e eficácia, uma vez que o risco de adquirir doenças preveníveis por vacinas varia, entre outros fatores, conforme as políticas de imunização de cada país, o fluxo de viajantes e a integridade da barreira protetora oferecida pela comunidade.

Mustafa et al. (1998) relataram que 89% das crianças com câncer estudadas apresentaram alterações da resposta imune durante nove a 12 meses após o tratamento quimioterápico, e as alterações mais prolongadas ocorreram nos pacientes mais jovens. Além disso, a proporção de indivíduos que ao término do tratamento estão susceptíveis a infecções específicas varia amplamente segundo os vários autores, assim como a presteza da resposta à vacinação de reforço (NILSSON et al., 2002; ZIGNOL et al., 2004; FIOREDDA et al., 2005; VOLC et al., 2006; PATEL et al., 2007). Possivelmente uma razão para a ampla variação dos resultados, além das diferenças de métodos e de tamanho de amostras, seja a especificidade epidemiológica de cada país, tanto em relação ao protocolo de imunização básica adotado, quanto ao risco de entrada do microrganismo selvagem e à presença de indivíduos desprotegidos. (TILBURG; SANDERS; ROVER; WOLFS; BIERINGS, 2006).

As características da amostra estudada são semelhantes às aquelas citadas classicamente na literatura como as mais freqüentes, que são a idade pré-escolar no diagnóstico e o predomínio do gênero masculino, observado na razão de 1,56 meninos para cada menina. Além de mais freqüente, a LLA é mais grave nos meninos (KEBRIAIEI; ANASTASI; LARSON, 2003; MARÍN, 2005).

Os resultados apresentados neste estudo apontam para a fase imediatamente após o final do tratamento como aquela em que as crianças e adolescentes com LLA exibem as menores concentrações de anticorpos protetores de anticorpos contra sarampo e rubéola, menores inclusive que as observadas no grupo que ainda estava em uso de quimioterapia (fase de manutenção) sugerindo que a quimioterapia, mais até que a própria doença seja a responsável pelo dano ao sistema imune. Já foi demonstrado que alguns pacientes portadores de LLA apresentam, antes da QT, redução dos níveis de Ig A, Ig G e, principalmente, Ig M, ao serem comparados com controles da mesma idade (RAUER; FREUND, 1969). Entretanto, paradoxalmente, muitos desses pacientes possuíam níveis protetores contra antígenos vacinais referentes a imunizações prévias e, além disso, aproximadamente metade dos pacientes apresentavam resposta imune primária satisfatória contra antígenos aos quais nunca haviam sido expostos (HITZIG et al., 1976). Mais da metade dos portadores de LLA possui níveis anormais de linfócitos B. E mesmo os que possuem níveis considerados normais destas células, aparentemente apresentavam algum defeito funcional das células B, representado por redução dos níveis de imunoglobulinas acompanhados de complicações como infecções e morte. O mesmo raciocínio serve para explicar o comportamento das células T na LLA, entretanto a repercussão sobre a funcionalidade destas células parece ser menos intensa que sobre os linfócitos B (HITZIG et al., 1976). Sabe-se, no entanto, que dois terços das crianças com LLA que têm um evento fatal morrem de infecção durante ou imediatamente após o término do tratamento quimioterápico (YOUNG, 1994).

Observou-se que os pacientes que já haviam concluído o tratamento e recebido uma dose de reforço de vacina contra sarampo e rubéola apresentavam valores de imunoglobulinas específicas contra esses antígenos vacinais semelhantes aos do grupo controle, composto de crianças saudáveis. Esse achado sugere que, ainda que a resposta imune aos antígenos vacinais testados esteja temporariamente comprometida pela quimioterapia (e eventualmente pela própria doença), as células de memória devem estar preservadas, respondendo a uma dose vacinal de reforço. Linfócitos B são quase completamente depletados do sangue periférico durante a quimioterapia para LLA (MACKALL et al., 1994). Em estudos realizados sob regimes de quimioterapia menos intensos, detectou-se recuperação completa dos

linfócitos B já no primeiro mês depois do término da quimioterapia para LLA em crianças (ALANKO; PELLINIEMI; SALMI, 1992). Estudos realizados com pacientes tratados com regimes de quimioterapia mais agressivos observaram que 72% dos pacientes apresentavam redução do total de células B, os quais exibiram aumento da sub-população de linfócitos B-1 aos seis meses, enquanto a sub-população de linfócitos B-2 estava reduzida até o término do estudo (EK et al., 2005). A proporção de linfócitos do subtipo B-1 está proporcionalmente e absolutamente aumentada durante a fase precoce da regeneração de células B, o que pode ser explicado pela combinação de longa expectativa de vida destas células e pela capacidade de auto-replicação associadas com o fato de que os linfócitos B-1 podem multiplicar depois de estimuladas por antígenos próprios (MARTIN; KEARNEY, 2001).

Imunoglobulinas parecem estar reduzidas durante a quimioterapia para LLA e aumentam durante os meses que se seguem ao término do tratamento (ALANKO; PELLINIEMI; SALMI, 1992). Até mesmo hipergamaglobulinemia, principalmente à custa de IgG3 e IgM, pode ocorrer, devido ao aumento de linfócitos B-1 (MARTIN; KEARNEY, 2001), ainda que muitos destes linfócitos não sejam funcionalmente capazes de reagir a estimulação *in vitro* a determinados antígenos por períodos superiores a um ano após terminada a quimioterapia (MUSTAFÁ et al., 1998). O presente estudo reforça que as células B de memória exibem capacidade de ativação duradoura, resultado que confirma os achados de Manz et al. (1998), que sugerem que os plasmócitos produzem anticorpos continuamente, preservando assim a memória imunológica. Em estudo conduzido por Bernasconi, Traggial e Lanzavecchia (2002), observa-se que os plasmócitos podem ser gerados a partir de estimulação policlonal de linfócitos B de memória, contribuindo assim para a durabilidade da resposta imune. Amna, Carlson e Slifka (2007) encontraram associação entre os níveis das células B de memória e os níveis de anticorpos para sarampo, caxumba e rubéola, sugerindo que níveis de anticorpos séricos e células B de memória são mantidos estáveis. No entanto, Ahuja et al. (2008) sugerem que o sistema imune apresenta duas estratégias independentes para manutenção da memória de longa vida, que são plasmócitos e células B de memória, cada um com seus próprios sinais para formação e seus nichos de sobrevivência, o que representa a

mais sólida defesa imunossupressora contra intervenções mediadas por patógenos ou iatrogênica.

Os resultados observados sugerem que haja comprometimento da resposta imune aos antígenos vacinais estudados nas crianças e adolescentes com LLA, comprometimento este que é mais expressivo nas fases mais tardias do tratamento. A verificação de níveis protetores de anticorpos contra antígenos vacinais estudados após dose vacinal de reforço sugere manutenção da memória imunológica, recomendando-se que a prática seja incluída nos protocolos de seguimento das crianças e adolescentes após o final do tratamento.

Crianças que terminaram o tratamento quimioterápico para LLA têm uma fase crítica que é imediatamente após o final do tratamento, quando os pacientes apresentaram as menores taxas de anticorpos específicos, sugerindo-se recebam uma dose de reforço das vacinas contra sarampo e rubéola. É provável que a dose de reforço seja capaz de reativar a imunidade humoral e células B de memória, indicando que possivelmente as mesmas não tenham sido comprometidas pela doença ou pelo tratamento. Garantir a disponibilidade de anticorpos contra antígenos vacinais para sarampo e rubéola é importante por haver, no Brasil, registros de casos importados ou relacionados com importação de sarampo e rubéola, bem como ocorrência recente de surtos de sarampo na Europa e Ásia.

8 CONCLUSÕES

- Crianças que terminaram o tratamento para LLA apresentaram baixos níveis protetores de anticorpos contra antígenos vacinais de sarampo e rubéola, ao final do tratamento quando comparadas ao grupo controle.

- As menores taxas de imunoglobulinas de classe G foram observadas no grupo ao final do tratamento

- O grupo que recebeu a dose vacinal de reforço apresentou níveis de imunoglobulinas de classe G semelhantes aos do grupo controle.

REFERÊNCIAS

AHUJA, A; ANDERSON, S. M.; KHALIL, A; SHLOMCHIK, M. J. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. **Pnas**, v.105, n.12, p. 4802-4807, mar. 2008

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.

AMNNA, J. I.; CARLSON E. N.; SLIFKA M. K.; Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens **N England Journal of Medicine**, v. 357, p. 1903-1915, Nov. 2007.

BARROS, S. M. O.; LACAVA, R. M. V. B.; LIMA, M. B. O. Susceptibilidade à rubéola entre gestantes: prevalência e intervenções de enfermagem. **Acta Paul Enf**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 54-61, jan./abr., 2001.

BELLONI, C.; PISTORIO, A.; TINELLI, C.; KOMAKEC, J.; CHIRICO, G.; RIVELLI, D.; GULMINETTI, R.; COMOLLI, G.; ORSOLINI, P.; RONDINI, G. Early immunization with hepatitis B vaccine; a Five year study. **Vaccine**, v.19, p.1307-1311, 2000.

BERNASCONI, N. L.; TRAGGIAL, E.; LANZAVECCHIA. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory b cells. **Science**, v. 298, 13 Dec., 2002.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M. R. D. O.; CURADO, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevivência em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 33-44, fev. 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria executiva. Programa vacinação doenças imunopreveníveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. p. 25, 60p. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vacunacao.pdf> . Acesso em: 15 dez. 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância para erradicação do sarampo, controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita**. 1 ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde/MS. p. 10-15, 136p. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc.tec/guiasaru/src.pdf](http://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc.tec/guiasaru/src.pdf). Acesso em: 17 dez. 2008. (Texto adaptado para o Estado de São Paulo em 2001).

Brasil. Ministério da Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação – Acre**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ac1_2007>. Acesso em: 05 fev.2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007. p. 39-43.

Brasil. Ministério da Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação – Sergipe**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. p. 12 Disponível em: <http://189.28.128.100/portal/arquivos/pdf/caderno_se_2007>. Acesso em: 07 out.2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Geral de Política de Alimentação e Nutrição. Vigilância alimentar e nutricional: orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Brasília, 2008. p. 4-5. (Norma Técnica-SISVAN).

Brasil. Ministério da Saúde. Vacinação contra sarampo: Orientação ao viajante para Gales e Inglaterra: Nota técnica. Brasília, 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21463> .Acesso em: 04 fev. 2009.

BUSATO, M.; CERESÉR, K. M. M.; ONSTEN, T. G. H.; FEIJÓ, C. S.; SCHOSTACK, N. Protocolo mais utilizado no tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância em hospitais de Porto Alegre. **Pediatria Moderna**, v.11, p.432-445, 2003.

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

COLARES, S. M. Rubéola congênita – um risco prevenível. **Scientia Medica**, Rio Grande do Sul, v. 17, n. 3, p. 114, 2007.

DUKE, T.; MGONE, C. S. Measles: not Just another viral exanthem. **Lancet**, v.361, p.763-773, Mar. 2003.

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 Câncer**, v. 44, p.461-468, 2005.

EMERENCIANO, M.; BOSSA, Y.; ZANROSSO, C.W.; ALENCAR, D.M.; CAMPOS, M.M.; DOBBIN, J. Frequência de imunofenótipos aberrantes em leucemias agudas. **Rev Bras Cancerologia**, [S.l.], v. 50, n. 3, p. 183-189, jul./set., 2004.

ERCAN, T. E.; SOYCAN, L. Y.; APAK, H.; CELKAN, T.; OZKAN, A.; AKDENIZLI, E.; KASAPCOPUR, 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**, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 273-277, May 2005.

EUROSURVEILLANCE editorial team: Measles once again endemic in the United. **Eurosurveillance**, v.13, p.1, 2008. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?=18919>>. Acesso em: 02 fev. 2009.

FELDMAN, S.; ANDREW, M.; NORRIS, 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**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 388-390, July 1998.

FIOREDDEA, F.; PLEBANI, A.; HANAU, G.; HAUPT, R.; GIACCHINO, M.; BARISONE, E.; BALBO, L.; CASTAGNOLA, E. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. **Eur J Haematol**, v. 74, p. 20-23, 2005.

GUIMARÃES, J. **Manual de oncologia**. São Paulo: BBS Editora, Libbs Farmacêutica, 2004. p. 661-613.

HITZIG, W. H.; PLUSS, H. J.; JOLLER, P.; PILGRIM, U.; TACIER-EUGSTER, H.; JAKOB, M. Studies on the immune status of children with acute lymphocytic leukemia. **Clin Exp Immunol**, v.26, p. 414-418, 1976.

IKEUTI, P. S.; BORIM, L. N. B.; LUPORINI, R. L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, p. 45-48, jan./mar. 2006.

KARTARJIAN, H.; THOMAS, D.; O'BRIEN, S.; CORTES, J.; GILES, F.; JEHA, S.; BUESO-RAMOS CE; PIERCE, S.; SHAN, J.; KOLLER, C.; BERAN, M.; KEATING, M.; FREIREICH, E. J. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. **Cancer**, v.101, n.12, p.2788-2801, Dec. 2004.

KEBRIAIEI, P.; ANASTASI, J.; LARSON, R. A. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. **Best Pract Res Clin Haematol**, Canada, v. 15, n. 4, p. 597-621, Dec. 2003.

LABARTHE, A.; ROUSSELOT, P.; HUGUET-RIGAL, F.; DELABESSE, E.; WITZ, F.; MAURY, S.; RÉA, D.; CAYUELA, J. M.; VEKEMANS, M. C.; REMAN, O.; BUZYN, A.; PIGNEUX, A.; ESCOFFRE, M.; CHALANDON, Y.; MACLNTYRE, E.; LHÉRITIER, V.; VERNANT, J. P.; THOMAS, X.; IFRAH, N.; DOMBRET, H. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. **Blood**, v.109, n.4, p.1408-1413, Feb. 2007.

LANDAU, H.; LAMANNA, N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. **Curr Hematol malig Rep**, v.1, p. 142-146, 2006.

LANGE, B. J.; BOSTROM, B. C.; CHERLOW, J. M.; et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. **Blood**, v.99, p.825-833, 2002.

LANZIERI, T. M.; PINTO, D.; PREVOTS, D. R. Impact of rubella vaccination strategy on the occurrence of congenital rubella syndrome. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 415-421, Sept./Oct., 2007.

LAWS, H. J.; CALAMINUS, G.; GOBEL, U. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. **Cancer**, v.103, p.1759, 2004.

LICHTMAN, M. A.; BEUTLHER, E.; KIPPS, T. J.; WILLIAMS, W. J. The acutelymphocytic leukemias. In: STRAUSS, M.; NOUJAIM, S. R.; EDMONSON, K. G. **Williams manual of hematology**. 6th ed. United States of America: Mc Graw Hill, 2003. p. 303- 314.

LOGULLO, P.; CARVALHO, H. B.; SACONI, R.; MASSAD, E. Factors affecting compliance with the measles vaccination schedule in a Brazilian city. **São Paulo Med J**, v.126, n.3, p.166-171, May 2008.

MACKALL, C.; FLEISHER, T.; BROWN, M., MAGRATH, I. T.; SHAD, A. T.; HOROWITZ, M. E.; WEXLER, L. H.; ADDE, M. A.; McCLURE, L.; GRESS, R. E. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. **Blood**, v. 84, p.2221-2228, 1994.

MANZ, R. A.; LOHNING, M.; CASSESE, G.; THIEL, A.; RADBRUCH, A. Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. **Internacional Immunology**, v. 10, n. 11, p.1703-1711, 1998.

MARÍN, L. M. **Aportación del análisis inmunofenotípico em la caracterización de la leucemia aguda y en la identificación de subgrupos moleculares**. 2005. Tese (Doutorado) – Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, Barcelona, 2005.

MARTIN, F.; KEARNEY, J. F.; B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets. **Curr Opin Immunol**, v.13, p.195-201, 2001.

MARTINS, C. L. **Níveis de anticorpos contra o sarampo entre as mulheres em idade fértil na população da Guiné Bissau expostas a sarampo natural e a imunização contra sarampo**. 2002. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

MMWR. Progress Toward Elimination of Rubella and Congenital Syndrome ---the Américas, 2003-2008. v.57, n.43, p.1176-1179. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrmm5743 a 4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrmm5743a4.htm)>. Acesso em: 03 fev. 2009.

MUSCAT, M.; BANG, H.; WOHLFAHRT, J.; GLISMANN, S.; MOLBAK, K. Measles in Europe: an epidemiological assessment. **Lancet**, v.373, p.383-389, 2009.

MUSTAFA, M. M.; BUCHANAN, G. R.; WINICK, N. J.; MCCRACKEN, G. H.; TKACZEWSKI, I.; LIPSCOMB, M.; ANSARI, Q.; AGOPIAN, M. S. Immune Recovery in Children With Malignancy After Cessation of Chemotherapy. **Journal Pediatric Hematol Oncol**, v. 20, p. 451-457 (MEDLINE), 1998.

NILSSON, A.; MILITO, A. D.; ENGSTROM, P.; NORDIN, M.; NARITA, M.; GRILLNER, L.; CHIODI, F.; BJORK, O. Current chemotherapy protocols for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination. **Pediatrics**, v.109, p. 91, June 2002.

ORENSTEIN, W. A; PAPANIA, M. J.; WHARTON, M. E. Measles elimination in the United States. **J Infect Dis**, v.189 (suppl 1), p.S1-3.2, 2004.

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

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, Recife, v. 2, n. 1, p. 63-68, jan./abr., 2002.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; CORDOBA J. C.; ALENCAR, D. M.; CAMPOS, M. M.; CARRIÇO, K.; DOBBIN, J.; DOREA, M. D.; FERREIRA, R.; MENDONÇA, N.; MAGALHÃES, I. Q. Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil: contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 1, p. 21-26, jan./mar., 2005.

PUI, C. H.; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v.354, 166-178, 2006

PUI, C. H.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, [S.l.], v. 371, n. 9617, p. 1030-1043, Mar. 2008.

RAUER. U.; FREUND, R. Normalwerte von Immunoglobulins in childhood. **Monatsschr kinderheilkd**, v.117, n. 9, p.559-563, Sep. 1969.

REIS, R. S.; SANTOS, M. O.; THULER, L. C. S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Rev Bras Cancerol**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 1, p. 5-15, 2007.

REY, L. C.; BARBOSA, L. M. M.; OSTERNO, C. L.; RAMALHO, I. L. C.; VILAR, D. C. L. F.; MEMÓRIA, A. M. F.; VIEIRA, L. C.; GONÇALVES, V. F. Inquérito sorológico de rubéola na era pré-vacinação, em creches, escolas e maternidades de Fortaleza (Brasil). **Rev Chil Pediatr**, [S.l.], v. 71, n. 6, p. 507-512, nov. 2000.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Imunologia. São Paulo: Editora Manole, 2003. p. 29.

SÁ, G. R. S. **Estudo prospectivo das gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola e resultados da gravidez. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.** Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ, Fundação Oswaldo Cruz, Ciências da Saúde, 2007.

SECRETARIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SES). Informe técnico. **Campanha Vacinação Contra Rubéola para Mulheres.** São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. “Alexandre Vranjac”, 2001. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/bol_bepa4107.pdf.>. Acesso em: 07 out. 2008.

SECRETARIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SES). Informes técnico institucionais: Investigação de casos de sarampo no Estado de São Paulo na era pós-controle. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.39, n. 5, p. 857-860, out. 2005. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=5003489-89102005000500024. Acesso em: 10 out. 2008.

SECRETARIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SES). Informes técnico institucionais. Alerta de sarampo **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n. 4, p. 751, ago. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?prd=5003489102006000500031&script=sci_arttex >Acesso em: 15 out. 2008.

SMITH, S.; SCHLFFMAN, G.; KARAYALCLN, G.; BONAGURA, V. Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster therapy. **J Pediatric**, v. 127, p. 68-75, 1995.

STALFELD, A. M.; WADMAN, B. Assessing quality of life in leukemia: presentation of an instrument for assessing quality of life in patients with blood malignancies. **Qual Assur Health Care**, v. 5, n. 3, p. 201-211, 1993.

STEIBEL, G.; MILAN, C.; STEIBEL, J. A. P.; CUNHA, F. E. V.; TORRENS, M. C.; STUCKY, J. M. Prevalência de anticorpos IgG para rubéola em gestantes do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. **Scientia Medica**, Rio Grande do Sul, v. 17, n. 3, p. 115-118, 2007.

STITES, D. P.; TERR A. I.; PARSLow T. G. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.33 – 99.

STROFFOLINI, T.; GIAMMANCO, A.; GIAMMANCO, G.; TAORMINA, S.; MAGGIO, M.; GENOVESE, M.; DE MATTIA, D.; CHIARAMONTE, M.; SCARPA, B.; GENOVESE, R. Immunity to tetanus in the 3-20 year age group in Italy. **Public Health**, v. 111, p. 19-21, 1997.

TILBURG, C. M. V.; SANDERS, E. A.; ROVER, 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, p. 1717-1722, 2006.

TOYODA, Y.; MANABE, A.; TSUCHIDA M; HANADA, R.; IKUTA, K.; OKIMOTO, Y.; OHARA, A.; OHKAWA, Y.; MORI, T.; ISHIMOTO, K.; SATO, T.; KANEKO, T.; MAEDA, M.; KOIKE, K.; SHITARA, T.; HOSHI, Y.; HOSOYA, R.; TSUNEMATSU, Y.; BESSHO, F.; NAKAZAWA, S.; SAITO, T. Six months of

maintenance chemotherapy alter intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. **J. Clin. Oncol**, v.18, n.7, p.1508-1516, Apr. 2000.

VAN Z. M. C.; REISLI, I.; VAN DER, B. M.; CASTAÑO, D.; VAN, N. C. J.; VAN, T. M. J.; WOESLLNER, C.; GRIMBACHER, B.; PATIÑO, P. J.; VAN, D. J. J.; FRANCO, J. L. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. **N. Engl J. Med**, v.354, n.18, p.1901-1912, May 2006.

VOLC, M. S.; ALMEIDA, M. T. A.; ABADI, M. D.; CORNACCHIONI, A. L.; FILHO, O. V.; CHISTOFANI, L. M. Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatric**., v. 82, n. 6, p.481-484 June 2006.

WEST, D. J.; CALANDRA, G. B.; Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. **Vaccine** v. 11, p.1019-1027, 1996.

WHITLOCK, J. A.; GAYNON, P. S. Acute lymphocytic leukemia. In: LEE, G. R.; FOERSTER, J.; LUKENS, J. PARASKEVAS, F.; GREER, J. P.; RODGERS, G. M.; WINTROBE, S. **Wintrobe's clinical hematology**. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 2241-2271.

WOESSMANN, W.; SEIDEMANN, K.; MANN, G.; ZIMMERMANN, M.; BURKHARDT, B.; OSCHLIES, I.; LUDWIG, W. D.; KLINGEBIEL, T.; GRAF, N.; GRUHN, B.; JUERGENS, H.; NIGGLI, F.; PARWARESCH, R.; GADNER, H.; RIEHM, H.; SCHRAPPE, M.; REITER, A.; BFM GROUP. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. **Blood**, v.105, n.3, p.948-958, Feb. 2005.

YOUNG, L. Management of infections in leukemia and lymphoma. In: RUBIN, R. YUNG, L. eds. **Clinical Approach to infection in the Compromised Host**. 2nd ed New York: Plenum Publisher, 1994. p.551-580.

ZAGO, M. A.; FALCÃO R. P.; PASQUINI R. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001. p.420-488.

ZAMBONATO, T. C. F.; BEVILACQUA, M. C.; AMANTINI, R. C. B. Síndrome da rubéola congênita relacionada ao período gestacional de aquisição da doença: características audiológicas. **Acta ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia**, [S.l.], v. 24, n. 4, p. 268-271, 2006.

ZIGNOL, M.; PERACCHI, M.; TRIDELLO, G.; PILLON, M.; FREGONERESE, 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, p. 635-641, 2004.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor pai ou responsável pelo paciente, você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa para verificar a capacidade de defesa do organismo da criança com Leucemia, o que poderá ser útil no futuro e poderá contribuir para uma melhora no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda em nosso estado.

Meu nome é: Dra. Brasília Mendes de Melo Alcanfôr, sou a pesquisadora responsável e minha área de atuação é a Biomedicina.

Após ler com atenção este documento, ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável nos telefone (79) 3041-8055.

Em caso de dúvida sobre seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe – UFS.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA

TÍTULO: **Análise de Anticorpos contra Sarampo e Rubéola em crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda.**

PESQUISADORA RESPONSÁVEL:
Dra. Brasília Mendes de Melo Alcanfôr
Biomédica – CRBM: 652 (PE).

OBJETIVOS DA PESQUISA:
Verificar se os pacientes que terminaram o tratamento para Leucemia Linfóide Aguda estão protegidos contra os vírus do Sarampo e Rubéola durante após o tratamento com quimioterapia.

DETALHAMENTO DA PESQUISA:
Será colhida uma amostra de sangue durante e/ou após tratamento em pacientes com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda, para determinar a dosagem de Anticorpos contra Sarampo e Rubéola.

ESPECIFICAÇÃO DOS RISCOS, PREJUÍZOS, DESCONFORTO, LESÕES QUE PODEM SER PROVOCADOS PELA PESQUISA:
Haverá a necessidade de coleta de sangue, utilizando uma seringa e agulha descartável. Dependendo de fatores, como vasos venosos muito delicados, de difícil coleta, podem ser necessários mais de uma tentativa de picada com a

agulha. Alguns pacientes podem apresentar desconforto ou ficar com mancha roxa no local da picada, a qual desaparece com o tempo.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE:

Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação.

BENEFÍCIOS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:

Se você participar deste estudo estará contribuindo para aumentar o conhecimento sobre esta doença em nosso Estado, o que poderá contribuir para uma melhora no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda.

PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO E TÉRMINO:

Aproximadamente 02 (dois) anos.

GARANTIA DE SIGILO:

A divulgação dos resultados será realizada com total anonimato de todos os pacientes e familiares envolvidos na pesquisa, ou seja, se você participar da pesquisa não terá em nenhuma hipótese seu nome ou seus dados pessoais divulgados.

Todos os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

GARANTIA DE LIBERDADE:

Sua participação é voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você ou o paciente. A sua recusa não terá qualquer influência sobre qualquer tratamento ou conduta em qualquer serviço público. A sua aceitação em participar da pesquisa também não terá influência sobre o tratamento instituído.

Aracaju, _____ / _____ / 200....

Dra. Brasília Mendes de Melo Alcanfôr
Biomédica – CRBM: 652

APÊNDICE B - CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “**Análise de Anticorpos contra Sarampo e Rubéola em crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda**”, sob a responsabilidade da Dra. Brasília Mendes de Melo Alcanfôr, Biomédica, CRBM 652 (PE), COMO SUJEITO VOLUNTÁRIO.

Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora sobre os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento / assistência / tratamento.

Aracaju, _____ / _____ / 200....

Nome do Paciente: _____.

Nº do Prontuário: _____.

Nome do Responsável: _____.

RG: _____ ou CPF: _____.

Grau de Parentesco: _____.

Assinatura: _____.

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do paciente e seu responsável em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____.

RG: _____.

Assinatura: _____.

Nome: _____.

RG: _____.

Assinatura: _____.

APÊNDICE C - TERMO DE COMPROMISSO

A INVESTIGADORA PRINCIPAL, Dra. Brasília Mendes de Melo Alcanfôr, compromete-se a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com os termos do presente Consentimento Livre e Informado.

Assinatura

Aracaju, ___/___/___

APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO

Data: / /

Aspectos demográficos

1. Nome:..... DN:..... Idade:.....
 Peso:..... Altura.....
2. Prontuário n°:..... 3. Sexo: Feminino Masculino
4. Nome responsável:.....
5. Grau de Parentesco:.....
6. Endereço:.....
7. Telefone residencial:..... Celular:.....

História vacinal

1. Tomou a vacina tríplice na infância sim não Idade: _____
-
2. Recebeu a 2ª dose de reforço sim não Idade: _____
3. Recebeu a dose de reforço vacinal após fim do tratamento: sim não
4. Trouxe o cartão de vacina: sim não

Fatores de gravidade da doença – tipo de tratamento

1. Data do diagnóstico de LLA...../...../..... LLA- B LLA- T

2. Data terminou o tratamento/...../.....

3. Qual o padrão utilizado Baixo risco Alto risco

4. Fase do Tratamento: Indução: Semana do tratamento:.....
- Consolidação:
- Intensificação:
- Manutenção:
- Pós-tratamento:
- Pós-reforço

5. Dosagem de Anticorpos IgG contra Sarampo

6. Dosagem de Anticorpos IgG contra Rubéola

Depois da quimioterapia teve alguma infecção? sim não Qual?

7. História familiar

1. Sabe se na família tem história de leucemia.....
2. Tem alguma Síndrome de imunodeficiência congênita ou adquirida sim não
- a) Diabetes b) Desnutrição moderada/grave c) Anemia falciforme d) HIV
- d) Outra