



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

SIMONE SANTANA VIANA

**ANTICORPOS VACINAIS VIRAIS EM CRIANÇAS
PORTADORAS DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
APÓS QUIMIOTERAPIA**

**ARACAJU
2009**

SIMONE SANTANA VIANA

**ANTICORPOS VACINAIS VIRAIS EM CRIANÇAS
PORTADORAS DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
APÓS QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina como um dos pré-requisitos para a obtenção do título 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

V614a Viana, Simone Santana
Anticorpos vacinais em crianças portadoras de
leucemia linfóide aguda após quimioterapia / Simone
Santana Viana. – Aracaju, 2009.
00 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. Leucemia linfóide aguda 2. Crianças 3. Anticorpos
4. Quimioterapia 5. Hematologia I. Título

CDU 616.155.392-053.2-097.3

SIMONE SANTANA VIANA

**ANTICORPOS VACINAIS VIRAIS EM CRIANÇAS
PORTADORAS DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
APÓS QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina como um dos pré-requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Estudos Clínicos e Laboratoriais em Saúde

APROVADA EM:

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. ROSANA CIPOLOTTI
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr Luís Gonzaga Tone
Universidade de São Paulo Ribeirão Preto

2º examinador: Prof. Dr. Mário Adriano dos Santos
Universidade Federal de Sergipe

Dedico esse trabalho aos meus pais e às crianças do Centro de Oncologia, meus maiores estímulos para a realização dessa pesquisa.

*No fim, tu hás de ver que as coisas mais leves
são as únicas que o vento não conseguiu levar:
um estribilho antigo
um carinho no momento preciso
o folhear de um livro de poemas
o cheiro que tinha um dia o próprio vento...*

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente na minha vida. Sem ele nada seria possível.

Ao meu esposo Wilson, sempre pronto para ajudar em todos os momentos. Seu apoio foi essencial. Amo você!

Aos meus pais e a minha irmã que sempre entenderam meus momentos de ausência. O amor de vocês tornou esse caminho bem mais fácil.

A Rosana Cipolotti, muito mais que orientadora. Uma grande amiga e companheira de trabalho. Incansável, nunca se intimida ante os obstáculos. Apreendi muito com você!

Aos colegas Cacá, Priscila e Délio, pela valiosa ajuda na coleta de dados. Torço por vocês!

Um agradecimento especial à Lana Luisa, pela colaboração na construção desse trabalho. Hoje você é uma amiga querida!

À Núbia e a Elcir, bioquímicos que muito me ajudaram na realização dos exames.

A Kátia, pela paciência na coleta dos exames.

À enfermagem do ambulatório do Centro de Oncologia, pela colaboração com que sempre contei na minha pesquisa.

Às amigas Patrícia, Blicie e Márcia, que tornaram aquelas manhãs de aulas bem mais agradáveis

A todos da Liga de Onco Hematologia meu muito obrigada pelo apoio e carinho.

Aos pacientes que voluntariamente participaram do trabalho, meu agradecimento eterno.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para realização desse trabalho. Muito obrigada!

RESUMO

O papel da vacinação em crianças que receberam quimioterapia (QT) para neoplasias malignas, inclusive leucemia linfóide aguda (LLA), continua controverso. Tanto a doença quanto o tratamento afetam o sistema imune. As alterações podem ocorrer pela neutropenia, que leva ao risco imediato de infecções bacterianas e fúngicas, pela perda dos níveis protetores de anticorpos adquiridos por imunizações prévias, como também pela eficácia duvidosa das reimunizações. Por isso, diferentes abordagens são aplicadas em vários países e o melhor esquema de vacinação não está bem definido. Além disso, as recomendações existentes, construídas principalmente com baixos níveis de evidência, nem sempre são seguidas pelos oncologistas na prática clínica e as referências de literatura quanto ao tema são poucas. A escassez de dados de ensaios controlados, tanto para a imunidade residual contra antígenos vacinais no final do tratamento de crianças com LLA, como para a capacidade desses pacientes responderem aos reforços vacinais, não permitiu até o momento o desenvolvimento de diretrizes, sendo, então, necessárias novas avaliações. Foi realizado um estudo do tipo ensaio clínico controlado aberto, para avaliar as taxas de proteção contra antígenos vacinais virais em crianças tratadas para LLA após término da QT, e da aplicação de uma dose de reforço vacinal. O estado imunológico contra hepatite B, sarampo, rubéola e caxumba foi avaliado em 33 pacientes e comparado com um grupo controle. Para análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado e exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Observou-se uma elevada proporção de indivíduos não imunes ao sarampo (75,9%) à rubéola (51,7%) e à hepatite B (59,3%) ao final da QT para LLA. Após a administração de uma dose vacinal de reforço, ocorreu a recuperação para todos os antígenos testados sendo estatisticamente significativa para sarampo ($p = 0,0422$) e hepatite B ($p = 0,0357$). Recomenda-se, portanto, uma dose das vacinas tríplice viral e hepatite B após recuperação hematológica e posterior avaliação dos títulos de anticorpos vacinais para intervenções individualizadas.

PALAVRAS-CHAVE: Imunização; leucemia linfóide aguda; quimioterapia.

ABSTRACT

The role of vaccination in children, who received chemotherapy for malignancies, including acute lymphoblastic leukemia (ALL), remains controversial. Both the disease and treatment affect the immune system. Changes may occur by neutropenia, leading to immediate risk of bacterial and fungal infections, loss protective levels of antibody by previous immunizations, as well as the questionable efficacy of revaccination. Therefore, different approaches are applied in several countries and the best vaccination schedule is not well defined yet. Moreover, the existing recommendations, mainly built on low levels of evidence, are not always followed by oncologists in clinical practice and there are still few references to literature on the subject. The paucity of data from controlled trials on both residual immunity against vaccine antigens at the end of treatment of children with ALL and the ability of the patients to respond to vaccine boosters does not allow the development of guidelines, and then further evaluation are required. We conducted a study using open controlled clinical trial to assess the levels of protection against viral vaccine antigens in children treated for leukemia after completion of chemotherapy, and implementation of a booster dose vaccine. Serum antibody levels were evaluated for hepatitis B, measles, rubella and mumps in 33 patients and compared with a control group. Statistical analysis was performed using the Chi-square and Fisher exact tests for categorical variables and Mann-Whitney test for continuous variables. As a result, there was a high proportion of individuals not immune to measles (75.9%), to rubella (51.7%) and hepatitis B (59.3%) at the end of chemotherapy for ALL. After administration of one booster dose of vaccine, had a recovery for all antigens tested was statistically significant for measles ($p = 0, 0422$) and hepatitis B ($p = 0.0357$). It is recommended, therefore, administration of one dose of the MMR and evaluate vaccine antibody titers for individual interventions.

KEY WORDS: Immunization; acute lymphoblastic leukemia; chemotherapy.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 11 |
| 2.1 Resposta Imune Normal | 11 |
| 2.1.1 Mecanismos básicos da resposta imune..... | 11 |
| 2.1.1.1 Imunidade passiva x ativa | 11 |
| 2.1.1.2 Mecanismos inespecíficos | 11 |
| 2.1.1.3 Mecanismos específicos | 12 |
| 2.1.1.4 Imunidade celular | 12 |
| 2.1.1.5 Imunidade humoral | 12 |
| 2.1.1.6 Complexo de histocompatibilidade | 13 |
| 2.2 Vacinação | 14 |
| 2.3 Esquemas Vacinais | 14 |
| 2.3.1 Vacina contra a tuberculose | 15 |
| 2.3.2 Vacina contra hepatite B | 16 |
| 2.3.3 Vacina oral atenuada contra poliomielite (VOP) | 17 |
| 2.3.4 Vacina contra rotavírus (RV) | 17 |
| 2.3.5 Vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche (DPT) e vacina dupla bacteriana (DT infantil)..... | 17 |
| 2.3.6 Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b (Hib) | 18 |
| 2.3.7 Vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) | 18 |
| 2.3.8 Vacina contra a febre amarela | 19 |
| 2.3.9 Vacina contra influenza (gripe) | 19 |
| 2.3.10 Vacina contra a varicela | 20 |
| 2.3.11 Vacina contra o pneumococo | 20 |
| 2.3.12 Vacina contra o meningococo | 21 |
| 2.3.13 Vacina contra a hepatite A | 21 |
| 2.4 Vacinação da Criança com Câncer | 21 |
| 2.5 Leucemia Linfóide Aguda | 23 |
| 2.5.1 Epidemiologia | 23 |
| 2.5.2 Fisiopatologia | 23 |
| 2.5.3 Apresentação clínica e diagnóstico | 25 |
| 2.5.4 Tratamento | 26 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.5.5 | Prognóstico | 28 |
| 2.5.6 | Comprometimento imunológico na LLA | 29 |
| 2.5.7 | Repercussões da quimioterapia sobre o sistema imune | 29 |
| 2.5.7.1 | Imunidade celular | 30 |
| 2.5.7.2 | Imunidade humoral | 31 |
| 2.5.7.3 | Imunidade humoral vacinal após quimioterapia para LLA | 31 |
| 2.5.8 | Propostas de imunização após quimioterapia para LLA | 33 |
| 2.5.9 | Dificuldades na eleição dos pacientes a serem imunizados | 34 |
| 2.5.10 | Momento ideal de imunização após quimioterapia para LLA | 34 |
| 2.5.11 | Possíveis estratégias de imunização | 35 |
| 3 | OBJETIVOS | 37 |
| 4 | MÉTODO | 38 |
| 4.1 | Modelo de Estudo | 38 |
| 4.2 | Local de Estudo | 38 |
| 4.3 | População de Estudo..... | 38 |
| 4.4 | Amostra | 38 |
| 4.4.1 | Critérios de inclusão do grupo <i>caso</i> | 39 |
| 4.4.2 | Critérios de inclusão do grupo <i>controle</i> | 39 |
| 4.5 | Coleta de Dados..... | 39 |
| 4.5.1 | Casos | 39 |
| 4.5.1.1 | Coleta das amostras | 40 |
| 4.5.2 | Controles | 40 |
| 4.6 | Considerações Éticas | 40 |
| 5 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 41 |
| 6 | RESULTADOS | 42 |
| 7 | DISCUSSÃO | 47 |
| 8 | CONCLUSÕES | 54 |
| | REFERÊNCIAS | 55 |
| | APÊNDICE A | 61 |
| | APÊNDICE B | 63 |
| | ANEXO A | 66 |

1 INTRODUÇÃO

O tratamento intensivo para leucemia linfóide aguda (LLA) na infância resultou em um aumento da sobrevida livre de doença, e em potencial de cura para um grande número de pacientes, que em muitos centros se aproxima de 90% (PUI; CAMPANA; EVANS, 2001). No entanto, o uso combinado de drogas quimioterápicas mais agressivas resulta em graves deficiências imunes (ALANKO; PELNIEMI; SALMI, 1992). Após o final do tratamento, a imunossupressão permanece por períodos variáveis (SMITH et al., 1995).

O papel da vacinação em crianças que receberam quimioterapia continua controverso (RIDGWAY; WOLFF; DEFOREST, 1991). Muitos estudos, analisando o estado imunológico e a resposta à vacinação contra doenças que podem ser evitadas por vacinas, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, podem ser encontrados na literatura, sendo que estratégias eficazes de imunização já foram estabelecidas para esses pacientes (ERCAN et al., 2005).

Não há dados epidemiológicos consistentes a respeito da incidência de doenças preveníveis por vacinas em crianças após quimioterapia, nem da eficácia de se identificar e revacinar as crianças susceptíveis. Certamente deve-se levar em conta a cobertura vacinal da região ou do país e a barreira protetora decorrente dessa cobertura, mas também os riscos individuais e coletivos advindos de viagens e migrações, o que reduz a proteção da barreira da comunidade. Tendo-se em conta estes aspectos, as crianças após quimioterapia, se susceptíveis, comportariam risco para si e para a comunidade (VAN TILBURG et al., 2006).

A decisão quanto à estratégia de imunização a ser adotada após quimioterapia pode variar por muitos motivos. Doenças subjacentes, protocolos terapêuticos, idade no início da doença, imunização prévia e os tipos de testes sorológicos que são utilizados para determinar o grau de imunidade podem ser variáveis, condicionando diferentes estratégias (FIOREDDA et al., 2009).

Diversas abordagens são aplicadas em vários países e o melhor esquema de vacinação após o final do tratamento ainda não está bem definido, sendo necessários novos estudos (ERCAN et al., 2005).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Resposta Imune Normal

A imunidade adquirida contra os patogénos se refere à capacidade de um organismo para reconhecer e se defender dos agentes infecciosos, podendo ser ativa ou passiva (BLACK, 2002).

2.1.1 Mecanismos básicos da resposta imune

2.1.1.1 Imunidade passiva x ativa

A imunidade passivamente adquirida é conferida ao recém-nascido pelos anticorpos que atravessaram a placenta durante a vida intra-uterina, por aqueles presentes no colostro e no leite materno e pelos anticorpos contidos nas imunoglobulinas heterólogas (soros) e nas imunoglobulinas humanas, administradas profilática ou terapêuticamente em determinadas situações clínicas (PARSLOW; BAINTON, 2004).

A imunidade específica adquirida ativamente exige estímulo prévio para se desenvolver, podendo resultar de infecções anteriores ou de estímulos provocados por antígenos específicos, que o organismo acometido reconhece como substâncias estranhas (PARSLOW; BAINTON, 2004).

2.1.1.2 Mecanismos inespecíficos

Os fatores inespecíficos da resposta imune são constituídos por mecanismos que dificultam a penetração, a implantação e/ou a multiplicação dos agentes infecciosos. Esses fatores são formados por uma barreira mecânica constituída pela integridade da pele e das mucosas, bem como pela sua microbiota; secreção cutânea (de glândulas sudoríparas e sebáceas); secreção mucosa e atividade das células ciliadas do epitélio das vias respiratórias; fluxo lacrimal, salivar, biliar e urinário; peristaltismo intestinal; acidez gástrica e urinária; alcalinidade do suco pancreático; ação mucolítica e bactericida da bile; ação da lisozima presente

na lágrima, na saliva e nas secreções nasais; fatores séricos e teciduais, constituídos por betalisina, complemento, interferon, fibronectina, lactoferrina, tuftisina, espermina e protamina; pelo processo inflamatório e pela fagocitose (PARSLOW; BAINTON, 2004).

2.1.1.3 Mecanismos específicos

A imunidade específica é aquela em que há a resposta específica contra o agente agressor ou proteína estranha, com estimulação de memória imunológica mediante a exposição subsequente ao mesmo antígeno. É constituída pela imunidade celular e humoral, tendo como células efetoras principais os linfócitos T e os linfócitos B, respectivamente (HAYNES; FAUCI, 2006).

2.1.1.4 Imunidade celular

Os linfócitos T são capazes de reconhecer antígenos peptídicos ligados aos complexos de histocompatibilidade na superfície de células apresentadoras de antígenos. O resultado é a ativação de linfócitos T e o aparecimento de suas diversas subpopulações: linfócitos T-auxiliares, linfócitos T-supressores, linfócitos T-citotóxicos, linfócitos T responsáveis pelas reações de hipersensibilidade tardia e linfócitos T-memória. A imunidade celular é responsável predominantemente pela proteção específica contra infecções intracelulares, causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários (PARSLOW, 2004).

2.1.1.5 Imunidade humoral

O estímulo antigênico dos linfócitos B determina a formação de clone de linfócitos B-memória e a transformação de outros linfócitos B em plasmócitos, responsáveis pela produção de imunoglobulinas - que recebem o nome de anticorpos quando são capazes de reagir com o antígeno responsável pelo seu aparecimento (imunidade humoral). Três classes de imunoglobulinas séricas (IgM, IgG e IgA) e as IgA-secretoras (liberadas na superfície das mucosas dos tratos respiratório, intestinal e genitourinário) atuam na imunidade contra os agentes infecciosos. Após um primeiro contato com o antígeno (resposta primária), há um

período de latência de alguns dias para que sejam detectados os primeiros anticorpos, geralmente da classe IgM e que desaparecem em semanas ou meses, seguidos do aparecimento de IgA e IgG. Os anticorpos da classe IgG permanecem no sangue durante longo período de tempo, indicando imunidade ou contato prévio com o antígeno em questão. A resposta imune humoral primária pode não depender da participação da imunidade celular, principalmente quando os antígenos são polissacárides, sendo por isso denominada de T-independente (DEF FRANCO, 2004).

Os linfócitos B de memória, em um próximo contato com o mesmo agente (resposta secundária), produzem imunoglobulinas de forma rápida, intensa e duradoura, sendo dependente da participação da imunidade celular (T-dependente). A imunidade humoral e os mecanismos de defesa anti-infecciosos inespecíficos com que se associa (particularmente a fagocitose e a ativação do sistema complemento por via clássica) são responsáveis pela neutralização de toxinas e de alguns vírus, pela opsonização de bactérias capsuladas e pela lise de bacilos gram-negativos entéricos (DEF FRANCO, 2004).

2.1.1.6 Complexo de histocompatibilidade

Antígenos produzidos extracelularmente são processados por células especializadas, como as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, denominadas células apresentadoras de antígenos. Essas células apresentam os antígenos processados, por intermédio de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe 2 (MHC-II), aos linfócitos T-auxiliares, que secretam citocinas, responsáveis por estimular todo o sistema imune. A resposta imune a esses antígenos de produção extracelular é basicamente de natureza humoral (BRODSKY, 2004).

Quando os antígenos são produzidos intracelularmente (através de infecções virais ou de vacinas virais vivas), todas as células que forem infectadas poderão processá-los e apresentá-los ao sistema imune, sendo os antígenos apresentados principalmente pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe 1 (MHC-I) . Este último evoca resposta imunológica celular de tipo citotóxica, pela qual linfócitos especializados (CD8) destroem as células infectadas, além da ativação da imunidade humoral. Desse modo, os antígenos produzidos intracelularmente induzem resposta imunológica muito

intensa, pois são apresentados tanto pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe 1 quanto pelas de classe 2. Por essa razão, as vacinas vivas, em geral, provocam imunidade mais potente e duradoura com apenas uma dose. A repetição das doses da vacina oral contra a poliomielite deve-se ao fato de que são três os tipos de vírus contidos na vacina, e em geral não se consegue imunizar com apenas uma dose contra os três tipos. No caso da repetição de outras vacinas virais vivas, como a contra sarampo, essa medida serve basicamente para corrigir falhas vacinais primárias, decorrentes de não-imunização com a primeira dose da vacina. Falhas secundárias, decorrentes de diminuição da imunidade ao longo dos anos, podem ocorrer com as vacinas virais vivas, mas são raras. Já as vacinas não-vivas precisam de repetição das doses para que se obtenha a imunidade desejável e muitas delas precisam ser repetidas periodicamente durante toda a vida, como as vacinas contra difteria e tétano (BRODSKY, 2004)

2.2 Vacinação

O processo imunológico pelo qual se desenvolve a proteção conferida pelas vacinas compreende o conjunto de mecanismos através dos quais o organismo humano reconhece uma substância como estranha, para, em seguida, metabolizá-la, neutralizá-la e/ou eliminá-la (PEREIRA, 2006).

Os mecanismos de ação das vacinas são diferentes, variando segundo seus componentes antigênicos, que se apresentam sob a forma de suspensão de bactérias vivas atenuadas, suspensão de bactérias mortas ou avirulentas, componentes das bactérias, toxinas obtidas em cultura de bactérias, vírus vivos atenuados, vírus inativados e frações de vírus. Vários fatores, inerentes ao organismo, podem interferir na capacidade de resposta adequada à vacina que se administra. Entre eles a idade, a doença de base ou intercorrente e uso de medicamentos imunossupressores (PEREIRA, 2006).

2.3 Esquemas Vacinais

Antes de estabelecer um calendário vacinal, é necessário considerar os aspectos fundamentais da vacinação, ou seja, características individuais e sociais,

perfil epidemiológico das doenças regionais, assim como as condições de infraestrutura disponíveis. Essas questões divergem quando se compara países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, questões socioeconômicas, sanitárias, caráter endêmico das doenças e insuficiência de infraestrutura devem direcionar o enfoque para campanhas de vacinação em massa. A possibilidade de associações de vacinas terá sua maior indicação nesses locais, viabilizando um menor número de atendimentos (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

Nos Estados Unidos da América (EUA) existe um calendário de imunização utilizado de rotina na infância e adolescência que representa um consenso da *American Academy of Pediatrics* (AAP), do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e da *American Academy of Family Physicians* (AAFP). A Organização Mundial da Saúde (OMS) disponibiliza um calendário recomendado pelo programa expandido de imunização, e modificações podem ser realizadas individualmente pelos ministérios de saúde de países interessados, considerando peculiaridades locais (PICKERING, 2009). No Brasil, existem dois calendários de vacinação da infância e adolescência vigentes. Um, publicado pelo o Ministério da Saúde (MS) em 2004, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI); e outro, da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), publicado em 2005, elaborado pelo Departamento Científico de Infectologia (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006). O calendário de vacinação do MS oferece para crianças até 10 anos prevenção contra 12 doenças: tuberculose, hepatite B, poliomielite, rotavírus, difteria, tétano, coqueluche, doença invasiva causada pelo hemófilos, sarampo, caxumba, rubéola e febre amarela. Outras vacinas estão disponíveis apenas em situações especiais pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), sendo, no entanto, as vacinas contra hepatite A, meningococo tipo C, pneumocócica, varicela e influenza recomendadas de rotina pela SBP.

2.3.1 Vacina contra a tuberculose

A vacina contra a tuberculose é o bacilo de Calmette & Guérin (BCG) liofilizado, obtido por atenuação do *Mycobacterium bovis*. Apresenta, no primeiro ano de vida, eficácia de 46 a 100%, principalmente na prevenção da disseminação hematogênica e suas manifestações mais graves, como a meningoencefalite

(FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001). A eficácia contra a tuberculose pulmonar é questionável (0 a 80%), segundo Girard, Fruth e Kieny (2005). O MS e a SBP indicam a vacina BCG ao nascer como rotina.

2.3.2 Vacina contra a hepatite B

Utilizada para prevenção de hepatite B, é preparada por método de engenharia genética e obtida por tecnologia de recombinação do ácido desoxirribonucléico (ADN) segundo a Fundação Nacional de Saúde (2001). Apresenta eficácia de até 95% em crianças e adolescentes, mas alguns fatores podem diminuí-la: imunodepressão, diabetes, obesidade, tabagismo, insuficiência renal, local da aplicação e aumento da idade (PICKERING, 2009). A profilaxia pós-exposição de recém-nascido (RN) de mães com antígeno da superfície capsular do vírus (HBsAg) e antígeno oriundo do *core* viral (HBeAg) positivos dentro das primeiras 12-24 horas do nascimento, com administração de imunoglobulina humana contra a hepatite B (HBIG) associada à vacina, é 85 a 95% eficaz em prevenir infecção aguda e crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) nesses recém-nascidos. Essa proteção apenas é alcançada se o RN receber as outras duas doses de vacina contra a hepatite B até os seis meses de idade. Já com a vacina utilizada sem associação com HBIG, nessa mesma situação, a eficácia é de 70 a 95% (FARHAT et al., 2007).

O MS, a SBP e o ACIP indicam a vacina contra a hepatite B como rotina, precocemente, dentro das primeiras doze horas de vida, ou antes da alta hospitalar. Segundo a Fundação Nacional da Saúde (2001), o esquema básico constitui-se de três doses, com intervalos de 30 dias da primeira para a segunda dose e de 180 dias da primeira para a terceira dose. A vacina está disponível na rede pública para crianças e adolescentes sem comprovação de vacinação anterior. Em caso de vacinação incompleta, deve-se completar o esquema já iniciado. Está disponível também, para pessoas de qualquer idade, em situações especiais como, por exemplo, contatos sexuais de pessoa com hepatite B aguda. O teste sorológico anti-HBs (anticorpo presente em indivíduos com resposta imunológica, isto é, vacinados ou com infecção passada) é recomendado após o término do esquema vacinal em pessoas com situações de risco, como os usuários de drogas e os profissionais da saúde (PICKERING, 2009).

2.3.3 Vacina oral atenuada contra poliomielite (VOP)

Indicada para prevenção da poliomielite. Apresenta soroconversão em 95% dos vacinados após duas doses e em 99 a 100% após três doses. Possui imunidade prolongada, talvez por toda a vida (PICKERING, 2009).

O MS, a SBP e o ACIP indicam a vacina contra a poliomielite como rotina. Segundo a Fundação Nacional da Saúde (2001), o esquema da VOP é de três doses a partir dos dois meses de idade, obedecendo a um intervalo de 60 dias entre as vacinações, sendo que o intervalo mínimo entre as doses é de 45 dias. Uma quarta dose deve ser aplicada aos 15 meses de idade.

2.3.4 Vacina contra rotavírus (RV)

Utilizada para prevenir a diarreia por RV. Após a administração de duas doses de vacina, a eficácia para gastroenterite grave causada por RV varia entre 68,5 e 90,0% e, para hospitalização em consequência de doença causada por RV, entre 65,4 e 93,0% (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

O MS e a SBP indicam a vacina contra o RV como rotina, sendo que o ACIP aprovou seu uso em 2006. Segundo a Fundação Nacional da Saúde (2001) a vacina deve ser administrada em duas doses, com uso exclusivamente oral. A primeira dose entre seis e 14 semanas de vida e a segunda entre 14 e 24 semanas, com intervalo mínimo de quatro semanas entre elas. A segunda dose não deve ser aplicada após o sexto mês de vida (PICKERING, 2009).

2.3.5 Vacina tríplice bacteriana contra a difteria, tétano e coqueluche (DTP) e vacina dupla bacteriana (DT infantil)

A vacina tríplice DTP contém toxóide diftérico, toxóide tetânico e *Bordetella pertussis* inativada em suspensão. Confere proteção contra difteria, tétano e coqueluche. A eficácia de cada componente é variável. As três doses preconizadas conferem para a coqueluche proteção superior a 80%, declinando com o tempo (FARHAT et al., 2007); para o tétano, conferem uma proteção na maioria das pessoas por, no mínimo, 10 anos; e para difteria, existem apenas evidências

epidemiológicas mostrando a eficácia da vacina (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006). O reforço após seis e até 12 meses com as vacinas DPT/DT provoca efeito de amplificação (*booster*) em relação a todos os seus componentes, com níveis persistentes que geralmente excedem os 10 anos. O MS, a SBP e o ACIP indicam a vacina contra a difteria, tétano e coqueluche como rotina. A Fundação Nacional da Saúde (2001) recomenda um esquema de três doses da vacina tetravalente DTP/vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b aos dois, quatro e seis meses de idade, dois reforços com a DTP, o primeiro aos 15 meses e o segundo, entre quatro e seis anos.

2.3.6 Vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib)

Utilizada para prevenção das doenças invasivas causadas pelo Hib, tem importante impacto epidemiológico, pois diminui o estado de portador do Hib por inibição da colonização, reduzindo a transmissão (BRICKS, 2003). Sua eficácia clínica é estimada em 95 a 100% (FARHAT et al., 2007).

O MS, a SBP e o ACIP recomendam a vacina contra o Hib como rotina. A Fundação Nacional da Saúde (2001) indica um esquema de três doses da vacina combinada DTP/Hib aos dois, quatro e seis meses de idade.

2.3.7 Vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR)

Vacina combinada de vírus vivos atenuados contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR - tríplice viral), utilizada para a prevenção dessas doenças. Apresenta via de administração subcutânea (FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2001). A eficácia, quando aplicadas as duas doses preconizadas, a primeira após um ano de idade, e a segunda com intervalo mínimo de um mês, é superior a 99% para o sarampo. Uma dose a partir dos 12 meses de idade induz proteção de 95% para rubéola e caxumba (PICKERING, 2009).

O MS, a SBP e o ACIP indicam a vacina tríplice viral como rotina. A Fundação Nacional da Saúde (2001) recomenda duas doses da vacina, a primeira com um ano de idade e a segunda entre os quatro e seis anos. A vacina dupla viral (sarampo e rubéola) ou a tríplice viral são recomendadas para mulheres de 12 a 39

anos, e para homens até os 39 anos de idade que não tiverem comprovação de vacinação anterior. Em situação de surto de sarampo ou viagem para região de risco, pode-se aplicar a vacina (monovalente ou combinada) já a partir dos seis meses de idade, embora nessa faixa etária possa não ser eficaz pela interferência dos anticorpos maternos.

A SCR e a dupla viral são contra-indicadas nas gestantes e em pessoas portadoras de imunodeficiências. As mulheres vacinadas devem evitar gestação por 28 dias, mas se a vacina for aplicada inadvertidamente durante a gravidez, não é recomendada interrupção da gravidez (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

2.3.8 Vacina contra a febre amarela

É constituída de vírus vivos atenuados, com administração subcutânea, sendo utilizada na prevenção da febre amarela. Aproximadamente 90% das pessoas vacinadas apresentam anticorpos neutralizantes no soro já a partir do 10º dia de vacinação, os quais podem permanecer por mais de 10 anos (FARHAT et al., 2007).

O MS e a SBP indicam a vacina contra a febre amarela como rotina, não fazendo parte do calendário vacinal da ACIP. Segundo a Fundação Nacional de Saúde (2001), a vacina é indicada para pessoas a partir dos nove meses de idade, que residam em áreas endêmicas, de transição, de risco potencial ou que viajarão para as mesmas. Deve-se vacinar com pelo menos 10 dias de antecedência da viagem. A vacina é contra-indicada para crianças menores de seis meses (risco aumentado de encefalite), pessoas com alergia grave a ovo, na gestação e para pessoas com imunossupressão, exceto se houver alto risco de transmissão e se o estado clínico do paciente permitir. Reforços são necessários a cada 10 anos (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

2.3.9 Vacina contra influenza (gripe)

São vacinas trivalentes, obtidas a partir de culturas em ovos embrionados de galinha, para prevenção da doença causada pelo vírus influenza. A proteção conferida pelas vacinas contra influenza em indivíduos saudáveis contra cepas homólogas é de aproximadamente 75%, com uma variação de 50% a 95%. A

duração da proteção é curta, menos de um ano, obrigando a revacinações anuais (PEREIRA, 2006).

2.3.10 Vacina contra a varicela

É indicada de rotina pela SBP e pelo ACIP. A SBP indica a vacina para todas as crianças a partir dos 12 meses de idade e para adolescentes suscetíveis (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

A Fundação Nacional da Saúde (2001) só a indica em situações especiais: imunodeprimidos; profissionais de saúde; pessoas e familiares suscetíveis à doença e imunocompetentes que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos; doadores e candidatos a transplante de órgãos sólidos; doadores e transplantados de medula óssea; pessoas que serão submetidas à quimioterapia; pacientes com nefropatias crônicas; síndrome nefrótica; infectados pelo HIV; doenças dermatológicas crônicas graves; usuárias de ácido acetilsalicílico; asplenia; portadores de trissomias. Na pós-exposição, a indicação da vacina é para pessoas imunocompetentes comunicantes de casos em enfermarias (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

2.3.11 Vacina contra o pneumococo

A SBP e o ACIP recomendam a vacina contra o pneumococo como rotina. A vacina anti-pneumococo heptavalente (PCV-7) é indicada pela SBP para todas as crianças entre dois e 23 meses de idade. O MS disponibiliza essa vacina no CRIE em situações especiais: síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); imunodeprimidos; asplenia; hemoglobinopatias; doença pulmonar crônica; cardiopatias; nefropatias e hepatopatias crônicas; diabetes mellitus; transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea; fístula liquórica; doenças neurológicas crônicas incapacitantes; doenças de depósito; trissomias e implante de cóclea (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

2.3.12 Vacina contra o meningococo

Utilizada para prevenção da doença meningocócica causada pelo sorogrupo C. O MS e a SBP não indicam a vacina contra o meningococo como rotina. Pelo CRIE, o MS disponibiliza essa vacina nas seguintes situações: asplenia; imunodeficiências congênitas; pessoas com indicação de implante de cóclea; transplantados de medula óssea e portadores de doenças de depósito. O ACIP indica a vacina meningocócica conjugada quadrivalente em seu calendário (PEREIRA, 2006).

2.3.13 Vacina contra a hepatite A

A SBP e o ACIP indicam a vacina contra a hepatite A como rotina. A SBP indica a vacina para todas as crianças a partir dos 12 meses de idade. Pelo MS a vacina é disponibilizada nas seguintes situações: pessoas com antígeno do vírus da hepatite B positivo cronicamente; outras hepatopatias crônicas; transplantados e doadores de medula óssea e órgãos sólidos; imunodeficiência em função de neoplasia ou terapêutica; crianças (menores de 13 anos) HIV positivos; portadores de trissomias; portadores de doenças de depósito (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

2.4 Vacinação da Criança com Câncer

O paciente com câncer deve ser avaliado de forma rigorosa para verificar as condições de imunossupressão dependentes da própria doença, do tratamento quimioterápico e dos riscos da doença que se quer prevenir. Vacinas de bactérias ou vírus vivos estão formalmente contra-indicadas, podendo ser aplicadas as vacinas inativadas, subunitárias, recombinantes, polissacarídicas e de toxóides, embora se saiba que a eficácia da resposta vacinal pode estar substancialmente reduzida. Três meses a um ano após a suspensão da QT, a resposta imune costuma estar adequada. Quando a doença de base está em remissão e a terapia imunossupressora foi suspensa por um período superior a três meses, o uso de vacinas de vírus vivos pode ser considerado (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 1993).

Pode-se aplicar a vacina contra a varicela em pacientes com leucemia linfóide aguda nas seguintes condições: remissão por pelo menos um ano, contagem de linfócitos e plaquetas no sangue periférico superiores respectivamente a $700/\text{mm}^3$ e $100.000/\text{mm}^3$. Duas doses devem ser aplicadas com intervalo de oito semanas entre elas (*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION*, 1999).

A vacina contra influenza deve ser aplicada pelo menos três a quatro semanas após a interrupção da QT e quando os granulócitos e linfócitos periféricos estiverem superiores a 1.000 células/ mm^3 . As recomendações para vacinação dos contatos são as mesmas feitas para as imunodeficiências congênitas (SUCCI; FARHAT, 2006).

De acordo com o CDC (1993), as crianças com câncer têm um risco maior de desenvolver doença invasiva por Hib do que as crianças imunocompetentes. Como a resposta vacinal é tanto pior quanto mais intensa e prolongada for a quimioterapia, aconselha-se que tais pacientes recebam a vacina o mais precocemente possível após o diagnóstico e, de preferência, antes da quimioterapia.

Para crianças com menos de cinco anos de idade não vacinadas previamente ou que receberam apenas uma dose de vacina antes dos 12 meses de idade, recomenda-se duas doses de vacina conjugada com intervalo de dois meses entre as doses; aquelas que receberam duas doses da vacina antes dos 12 meses deverão receber apenas uma dose adicional da vacina. Crianças com mais de cinco anos de idade, não vacinadas previamente, deverão receber duas doses da vacina conjugada separadas por um intervalo de um ou dois meses (SUCCI; FARHAT, 2006).

Apesar do risco aumentado de desenvolver doença invasiva por pneumococo, a vacinação antipneumocócica de pacientes com neoplasias hematológicas pode resultar em resposta protetora subótima; com a finalidade de obter níveis protetores de anticorpos após a vacinação, a vacina deve ser aplicada o mais precocemente possível após o diagnóstico, antes que a radioterapia ou a quimioterapia sejam iniciadas. Crianças com idade inferior a cinco anos devem receber vacina conjugada 7-valente; crianças com dois a cinco anos nunca vacinadas recebem duas doses da vacina conjugada com seis a oito semanas de intervalo entre elas e, depois, duas doses de vacina polissacarídica: a primeira, seis

a oito semanas após a vacina conjugada, e a segunda, três a cinco anos após a primeira vacina polissacarídica (FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2002).

Crianças com esquema vacinal completo para a idade devem receber uma dose de reforço da vacina conjugada e duas doses da vacina polissacarídica com o mesmo intervalo anterior. Crianças na faixa etária entre cinco e 10 anos recebem duas doses de vacina polissacarídica com intervalo de três anos entre as doses; idade superior a 10 anos requer duas doses da vacina com intervalo de cinco anos entre as doses (FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 2002).

Os títulos de anticorpos contra tétano, difteria e poliomielite podem estar baixos em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia; doses de reforço dessas vacinas devem ser aplicadas ao término do tratamento quimioterápico em crianças e adolescentes com o esquema básico de vacinação completo contra essas doenças (SUCCI; FARHAT, 2006).

2.5 Leucemia Linfóide Aguda

2.5.1 Epidemiologia

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma doença maligna de células progenitoras linfóides que afeta crianças e adultos. O risco de uma criança desenvolver LLA é cerca de 1:2.000, com 400 a 450 casos novos por ano no Reino Unido (GREAVES, 2002). Já nos EUA, cerca de 4.000 casos por ano de LLA são diagnosticados, sendo aproximadamente dois terços em crianças e adolescentes, fazendo da LLA o câncer mais comum desta faixa etária (PUI; EVANS, 2006). O pico de prevalência está entre dois a cinco anos, com incidência maior em brancos numa proporção de 1,8:1, sendo um pouco mais comum em meninos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

2.5.2 Fisiopatologia

Segundo Pui, Robinson e Look (2008), os eventos patogénéticos exatos que lideram o desenvolvimento da LLA são desconhecidos. Menos de 5% dos casos estão associados com fatores genéticos, com radiações ionizantes ou à exposição específica a drogas quimioterápicas. Vários fatores de risco têm sido relacionados

ao desenvolvimento dessa doença, entre eles, o alto peso ao nascer, o uso de tabaco ou álcool pelos pais, dieta materna, uso de complexo vitamínico no pré-natal, exposição a pesticidas ou solventes, entre outros, o que faz os autores considerá-los como uma lista de relatos isolados.

A LLA na infância não é uma doença homogênea. A principal divisão morfológica em leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda (LMA) depende da identificação de uma série de subgrupos baseados em expressão genética, antígenos que delineiam o tipo de célula ou nível de diferenciação e anormalidades cromossômicas e moleculares. Estas incluem translocações cromossômicas e mudanças no número de cromossomos (hiperdiploidia ou hipodiploidia). Pode haver também deleção de gene ou alteração na base de um único nucleotídeo (GREAVES, 2002).

Acredita-se que o desenvolvimento de LLA, tal como outras neoplasias de origem hematológicas, envolve um evento de transformação que ocorre em uma única célula progenitora que sofre expansão clonal. Acomete células linfóides da linhagem B ou T ou seus precursores, que dão origem aos diferentes subtipos de LLA, conforme a fase de diferenciação das células linfóides em que ocorreu o evento. Em cerca de 80% de todos os casos de LLA, as células expressam marcadores de superfície indicativos de uma linhagem de células B precursoras. Apenas 1% a 2% dos casos expressam um fenótipo típico de uma célula B madura. A LLA de células-T é responsável por 15 a 20% dos casos e é comumente associada a características presentes desde o diagnóstico, tais como idade (maiores de nove anos), predomínio do gênero masculino, alta contagem de células brancas do sangue periférico e doença extramedular, as quais indicam pior prognóstico e necessitam de intensificação da quimioterapia, pelo alto risco de recaída (PIZZO; POPLACK, 2005).

A identificação de anormalidades cromossômicas específicas desempenha papel importante na escolha terapêutica e no prognóstico, em certos subtipos de LLA. Algumas das mais comuns anormalidades cromossômicas na LLA incluem a fusão do gene TEL-AML1, que, por técnicas moleculares, pode ser encontrada em 25% dos casos de LLA pré-B (PIZZO; POPLACK, 2005). A presença desta translocação carrega um prognóstico mais favorável. A translocação BCR-ABL t(9,22) p180 (cromossomo *Philadelphia*) é encontrada em apenas cerca de 3% a 5% dos casos de LLA na infância, sendo a translocação mais comum em adultos. A

presença desta translocação está associada a uma elevada contagem de glóbulos brancos no momento do diagnóstico e a má resposta terapêutica (GREAVES, 2002). Rearranjos do gene MLL em banda cromossômica 11q23 são encontrados em 80% dos casos de LLA em lactentes. Crianças com esta anormalidade genética têm prognóstico muito ruim e sobrevida de menos de 20%, apesar do tratamento intensivo (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

2.5.3 Apresentação Clínica e Diagnóstico

As primeiras manifestações clínicas da LLA podem ser de forma aguda ou insidiosa sendo, às vezes, indistinguíveis de um processo infeccioso inespecífico ou de uma doença reumatológica (GONZÁLEZ; CASAS; CALEROS, 1999). As crianças com LLA desenvolvem sintomas relacionados com a infiltração de blastos na medula óssea, sistema linfóide, além de locais extramedulares, tais como o sistema nervoso central (SNC). Sintomas constitucionais comuns incluem febre (60%), fadiga (50%), palidez (25%) e perda de peso (26%). Infiltração de células na cavidade medular e periosteio levam frequentemente a dor óssea (23%) e falência da hematopoiese normal. Trombocitopenia com contagem plaquetária inferior a 100.000/mL são vistas em cerca de 75% dos pacientes. Aproximadamente 40% dos pacientes com LLA apresentam-se com hemoglobina inferior a 7g/dL. Embora leucócitos com contagem superior a 50.000/mm³ possam ocorrer em 20% dos casos, a neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500mm³) é comum na apresentação, e está associada com um aumento do risco de infecção (SILVERMAN; SALLAN, 2003).

Infiltração do sistema linfóide pode causar linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, mas o envolvimento do SNC encontra-se em menos de 5% das crianças ao diagnóstico. Quando presentes, os sinais e sintomas incluem cefaléia, vômitos, papiledema e compressão do sexto par craniano (DOWNING; SHANNON, 2002).

Embora a presença de blastos em sangue periférico, associados à anemia e trombocitopenia, sejam fortemente sugestivas de LLA, o diagnóstico definitivo é feito pelo achado de mais de 25% linfoblastos no aspirado de medula óssea (mielograma). Em pacientes com alta contagem celular, a bioquímica sérica pode revelar sinais de lise tumoral, incluindo hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia e acidose láctica. Ácido úrico sérico pode estar elevado devido ao aumento da

replicação celular. A lise tumoral é uma emergência metabólica grave que pode ocorrer no início do tratamento (TURTUREANU, 2002).

Feito o diagnóstico de LLA, a análise citogenética, a imunofenotipagem por citometria de fluxo e a coloração imunohistoquímica são realizadas para melhor caracterizar o subtipo de LLA e orientar o tratamento. A punção lombar e exame de líquido cefalorraquidiano são realizados para determinar a presença de envolvimento oculto do SNC (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é essencial tanto para o diagnóstico correto como para definir a linhagem celular. Embora a LLA possa ser facilmente subclassificada de acordo com as várias etapas da diferenciação normal das células B e T, os únicos achados com importância terapêutica é saber se são fenótipos de células T, células B maduras ou células B imaturas (PUI; ROBISON, 2008).

A expressão do antígeno associado à linhagem mielóide pode ser detectada em pelo menos metade dos casos de LLA. Entretanto, com o tratamento atual, esta expressão antigênica aberrante não tem implicações prognósticas, mas pode ser usada para distinguir células leucêmicas de células progenitoras normais, permitindo assim a detecção de leucemia residual mínima (PUI; ROBISON, 2008).

2.5.4 Tratamento

O reconhecimento de que a LLA é uma doença heterogênea levou a um tratamento direcionado de acordo com o fenótipo, genótipo e risco de recaída. Assim, a LLA de célula B madura é o único subtipo tratado com curto período de intensificação na quimioterapia (PUI; EVANS, 2006). Todos os outros pacientes são tratados de acordo com uma estratégia similar. Esta terapia consiste de várias fases, com objetivos diferentes: a indução da remissão, durante quatro a cinco semanas; a terapia direcionada ao SNC, para evitar progressão medular ou recaídas; a intensificação da remissão, para reduzir a leucemia residual; e a fase de manutenção, que proporciona uma redução do risco de recaída (TUCCI; ARICÒ, 2008).

O objetivo da terapia de indução é erradicar mais que 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal (PUI; EVANS, 2006). A remissão pode ser definida como ausência de doença evidente, que inclui ausência

de doença no SNC ou testicular e um mielograma com celularidade normal, com menos de 5% de blastos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). Esta etapa inclui a presença de glicocorticóide (prednisona ou dexametasona), vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (L-asparaginase, antraciclina ou ambas). Um regime de indução com três drogas parece suficiente para a maioria dos casos de baixo risco (sem fatores de prognóstico desfavorável) contanto que eles recebam tratamento de intensificação pós-remissão. Crianças com LLA de alto risco (com fatores de prognóstico desfavorável) e todos os casos em adultos são tratados com quatro ou mais drogas nesta fase. É necessário quantificar os níveis da doença residual após duas semanas da fase de indução-remissão e intensificar o tratamento em pacientes com grande quantidade de blastos residuais. Remissão clínica pode, atualmente, ser induzida em 96-99% das crianças e 78-93% dos adultos (PUI; EVANS, 2006).

A terapia intratecal (admistração de quimioterápicos no canal raquidiano) aumentou a sobrevida livre de doença, impedindo recidiva no SNC. A irradiação do SNC é utilizada em alguns protocolos, mas, geralmente é restrita à terapia de alto risco e a pacientes com LLA com doença no SNC, devido às significativas sequelas neurotóxicas (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). A quimioterapia intratecal com metotrexato é padrão para todos os pacientes, pelo menos durante os primeiros seis a 12 meses de tratamento. A duração da terapia intratecal também deve ser ajustada dependendo do uso de radioterapia e de alguns agentes em alta dose (TUCCI; ARICÒ, 2008). No entanto, alta dose de metotrexato não é completamente isenta de toxicidade. Os pacientes que recebem doses mais elevadas e mais cursos de metotrexato intravenoso têm maior risco de desenvolver leucoencefalopatia (neurotoxicidade que afeta a substância branca do SNC) (PUI; ROBISON, 2008).

Com a restauração da hematopoiese normal e do funcionamento sistêmico normal, a fase de intensificação é geralmente usada para erradicar células leucêmicas residuais resistentes à QT, reduzindo o risco de recaída. Embora a importância desta fase do tratamento não seja questionada, não existe consenso sobre os melhores regimes e a duração do tratamento. As estratégias usadas frequentemente incluem altas doses de metotrexato associadas com mercaptopurina, tratamento de reindução com as mesmas drogas usadas na fase de indução-remissão, pulsos frequentes de vincristina e glicocorticóide associados com altas doses de L-asparaginase por 20 a 30 semanas. Para pacientes com LLA de alto risco, a incorporação de altas doses de metotrexato associadas com

mercaptopurina dentro de um regime baseado na terapia intensiva com L-asparaginase poderia ser benéfica (PUI; ROBISON, 2008).

Por razões ainda pouco conhecidas, pacientes com LLA precisam de tratamento para prevenir recaídas. Embora cerca de dois terços dos casos infantis possam ser tratados com sucesso por regimes de 12 meses, o restante, que necessitaria de tempo maior de tratamento, não pode ser seguramente identificado (TOYODA et al., 2000). Mercaptopurina diária e metotrexato semanal são 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 3.000/mL e a contagem de neutrófilos entre 500 e 1.500/mm³ para assegurar dose adequada durante a fase de manutenção (PUI; EVANS, 2006). A duração do tratamento varia entre os centros e os protocolos, mas, em média, dura aproximadamente dois anos e seis meses (CHESSELLS et al., 2003).

Devido às relativas altas taxas de sobrevida livre de doença, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é reservado para pacientes que não respondem à indução terapêutica, para os que recaem durante o tratamento, ou para aqueles que recaem no prazo de um ano após o fim da quimioterapia. A estratificação de risco para recaída tem sido baseada em dois fatores prognósticos que foram mais consistentes em análise retrospectiva: idade ao diagnóstico e contagem inicial de glóbulos brancos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

2.5.5 Prognóstico

Ao longo da última década, os avanços no tratamento da LLA na infância resultaram em sobrevida livre de doença em cerca de 80% dos casos. Apesar do bom prognóstico global, alguns dos subtipos menos comuns têm alto risco de recaída. Não existe nenhum método universalmente aceito para estratificar os pacientes em grupos de risco, mas existem características clínicas de todos os que são geralmente reconhecidos como fatores prognósticos, tais como idade, gênero e contagem inicial de leucócitos (PUI et al., 2000).

Os doentes com idades entre os dois e nove anos tendem a ter um prognóstico mais favorável. Crianças com LLA que têm um elevado risco de recaída precoce, apesar de quimioterapia intensiva, tendem a ter altas contagens iniciais de leucócitos (mais de 50.000/mm³), envolvimento do SNC na apresentação,

trombocitopenia, maciça organomegalia e características cariotípicas desfavoráveis, sugerindo que esta doença possa ser biologicamente diferente da LLA típica (ISAACS, 2003). Na maioria dos estudos as meninas têm prognóstico mais favorável do que os meninos. A LLA de células T comumente apresenta elevada contagem de leucócitos e alta taxa de proliferação linfoblástica (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

2.5.6 Comprometimento imunológico na LLA

A maioria das crianças diagnosticadas com leucemia não tem imunodeficiência prévia. No entanto, o desenvolvimento da leucemia em si é uma evidência de que houve uma falha no seu sistema imune. Desordens imunológicas associados com o câncer são variadas, e alterações quantitativas e qualitativas foram descritas. Entre as quantitativas destacam-se: diminuição do número de linfócitos, da hipersensibilidade tardia, da síntese de imunoglobulinas (Ig), da resposta oxidativa dos monócitos, da resposta das citocinas e aumento da atividade supressora dos monócitos. No que diz respeito às mudanças qualitativas, destacam-se as deficiências na quimiotaxia, na fagocitose e na atividade bactericida (RIDGWAY; WOLFF; DEFOREST, 1991). Por outro lado, alterações imunológicas nessas crianças também são secundárias ao tratamento que recebem: cirurgia (quebra da integridade da pele e mucosas), radioterapia (linfopenia), quimioterapia (granulocitopenia) e tratamentos com imunossupressores, como os corticóides, que modificam as respostas inflamatórias (IBÁÑEZ et al., 2003).

2.5.7 Repercussões da quimioterapia sobre o sistema imune

Anormalidades na resposta imunológica específica, tanto celular quanto humoral, têm sido detectadas em cerca de 80% das crianças após o tratamento convencional para neoplasias malignas, inclusive LLA (SMITH et al., 1995). Tanto a doença de base, como o próprio tratamento, promovem importante imunossupressão, que pode permanecer mesmo após a recuperação dos valores leucocitários no sangue periférico (MACLENNAN; LIU; JONHSON, 1992).

Os defeitos da imunidade humoral e celular decorrentes da doença e do tratamento habitualmente se resolvem entre seis a 12 meses após o fim da quimioterapia. Entretanto, defeitos isolados podem permanecer por até cinco anos.

Vários estudos levantaram importantes questionamentos sobre a possibilidade de essas crianças serem susceptíveis a infecções, embora não se tenha conseguido associar estes defeitos específicos da imunidade com um aumento da incidência de doenças infecciosas (SMITH et al., 1995). No entanto, dois terços dos óbitos em crianças com LLA acontecem por infecção, durante ou após a quimioterapia (YOUNG, 2002). Conseqüentemente, a determinação da integridade imune dos pacientes tratados para LLA é importante na identificação das crianças que possam apresentar risco aumentado de adquirir infecções graves (SMITH et al., 1995).

2.5.7.1 Imunidade celular

Terapia mieloablativa, altas doses de agentes alquilantes, de análogos nucleosídeos purínicos e de corticosteróides aumentam substancialmente o risco de imunossupressão induzida pelo tratamento. A imunodeficiência induzida pela terapia antineoplásica citotóxica relaciona-se principalmente à depleção de células T, com comprometimento de linfócitos CD4, geralmente mais intenso que a de CD8 (MACKALL, 2000).

A regeneração de células T CD4 nem sempre ocorre seis meses após o tratamento (EK et al., 2005), sendo que cerca de 25% dos pacientes apresentam redução persistente mesmo após um ano (MUSTAFA et al., 1998). A recuperação eficiente dessas células requer uma via dependente do timo, que sofre declínio com a idade, confirmando que a reconstrução completa da imunidade celular pode levar um longo período (MACKALL, 2000; EK et al., 2005).

As células T CD8 e as NK se recuperam mais rápido que as células T CD4. As células T CD8 recuperam-se em menos de três meses e primariamente através de uma via extra-tímica, não se correlacionando com a idade tão claramente como os linfócitos CD4. As células NK se recuperam dentro de seis meses após QT intensiva, e podem até atingir valores maiores que os encontrados no grupo controle (EK et al., 2005).

Entretanto, a intensidade do tratamento é um importante fator para o grau e duração da imunossupressão, pois crianças com LLA de alto risco apresentam uma grave imunossupressão mesmo após seis meses do tratamento. Nesses pacientes, o número de células T, tanto CD4 quanto CD8, estavam diminuídos (EK et al., 2005).

Apesar da imunodepressão de células T, muitos pacientes tratados com QT não são acometidos por infecções. A razão desta imunidade protetora residual nestes pacientes não é conhecida, porém sabe-se que o comportamento das células T remanescentes é afetado pela experiência antigênica do organismo, formando as células T de memória. Este aumento relativo de células T de memória pode, em parte, contribuir para a manutenção da imunidade protetora nos pacientes linfopênicos tratados para LLA. A expansão destas células T de memória pode servir de base para a estratégia de induzir imunidade contra antígenos tumorais e de patógenos (HAINING et al., 2005).

2.5.7.2 Imunidade humoral

Crianças submetidas à quimioterapia para o tratamento de LLA apresentam depleção importante de linfócitos B no sangue periférico (MACKALL et al., 1995). Embora sua completa recuperação possa ser detectada já no primeiro mês após o fim da QT, os níveis de IgG se mantêm próximos ou ligeiramente inferiores ao percentil 10 e só alcançam os valores normais dentro de seis meses após o término do tratamento (FIOREDDA et al., 2005; MUSTAFA et al., 1998), sugerindo defeito na função das células B (ALANKO, 1992). Segundo Ek e colaboradores (2005), 72% dos pacientes apresentavam linfopenia de células B.

2.5.7.3 Imunidade humoral vacinal após quimioterapia para LLA

Os pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia podem perder a proteção dos títulos séricos de anticorpo adquiridos em vacinações prévias, sendo que a perda da proteção imune varia de acordo com o tipo de vacina. A razão dessa perda não é totalmente esclarecida e foi relacionada a uma maior susceptibilidade à quimioterapia e ao tempo de recuperação dos linfócitos B (ZIGNOL; PERACCHI; TRIDELLO, 2004). Além disso, esse fenômeno ocorre mais frequentemente em lactentes e pré-escolares (NILSSON et al., 2002).

Não foi observada diferença estatística nos títulos de anticorpos entre crianças com LLA ao diagnóstico e crianças saudáveis. Esse dado levou a impressão de que a LLA em si não produz qualquer efeito supressivo nos títulos de anticorpos adquiridos em imunizações anteriores (ERCAN et al., 2005).

Feldman e colaboradores (1998) avaliaram 39 crianças com LLA, previamente vacinadas, antes e após o tratamento quimioterápico. No início do quadro da leucemia, a positividade de IgG específica para sarampo era acima de 90% e, para rubéola, de 85%, semelhantes às taxas da população sadia. Entretanto, após o tratamento, as taxas de soropositividade para sarampo caíram em 13% (de > 90 para 77%) e as de rubéola em 21% (de 85 para 64%). Para Zignol, Peracchi e Tridello (2004), a QT induziu à perda de proteção dos títulos séricos de anticorpos para rubéola, caxumba e sarampo em 18%, 21% e 25% dos pacientes, respectivamente.

A imunidade contra a hepatite B foi a mais significativamente afetada pela quimioterapia. A perda dos títulos séricos de anticorpos protetores foi registrada em 52% dos pacientes que foram avaliados antes e depois da quimioterapia. Este achado sugere que, após a quimioterapia, esses pacientes podem ser susceptíveis à infecção pelo vírus da hepatite B, mesmo em áreas em que extensos programas de vacinação para população pediátrica tenham sido realizados (ZIGNOL; PERACCHI; TRIDELLO, 2004). Esses dados divergem dos de Fioredda e colaboradores (2005), que encontraram níveis protetores de anticorpos contra hepatite B em 84% dos pacientes seis meses após quimioterapia e em 80% após 12 meses de tratamento quimioterápico. Este percentual corresponde ao encontrado na literatura para pacientes imunocompetentes (entre 74 a 90%) submetidos ao mesmo programa vacinal (BELLONI et al., 1997). Os pacientes analisados por Zignol, Peracchi e Tridello (2004) tinham idade mais avançada, o que dificultaria uma reconstituição imune (FIOREDDA et al., 2005).

Os estudos realizados quando o tratamento quimioterápico era menos intensivo demonstraram que a imunidade contra difteria e tétano, após terapia para LLA, era considerada bem preservada, com 70 a 100% dos pacientes protegidos contra essas doenças (EK et al., 2004). Um estudo mais recente mostrou que a imunidade para o tétano estava mais bem preservada (87% de proteção) do que para a difteria (13% de proteção) entre os pacientes após o tratamento de LLA (VON DER HARDT et al., 2000).

Os estudos realizados por Ercan e colaboradores (2005) mostraram que os pacientes que recebiam terapia de manutenção para LLA tinham significativamente um baixo título de anticorpos anti-pertussis, quando comparados com crianças

saudáveis e com crianças recém-diagnosticadas e ainda não tratadas para LLA (ERCAN, 2005).

As crianças imunocomprometidas estavam sob risco de infecções invasivas pelo *Haemophilus influenzae* do tipo b, o que foi reduzido pela introdução da vacina. Estudos têm mostrado que 50 a 84% dos pacientes com LLA respondem à imunização com a vacina conjugada contra Hib, com níveis de proteção por curtos ou longos períodos (RIDGWAY; WOLFF; DEFOREST, 1991). De acordo com Ek e colaboradores (2004), os anticorpos contra Hib diminuíram significativamente durante a terapia, mas encontravam-se recuperados após o final do tratamento.

Em relação aos anticorpos contra a poliomielite, as taxas de proteção foram em torno de 70% (VAN TILBURG et al., 2006). Entretanto, Patel e colaboradores (2007) mostraram que títulos protetores para os sorotipos 1, 2 e 3 estavam presentes em 67%, 60% e 14,5% dos pacientes, respectivamente, mas apenas 11% dos pacientes tinham títulos protetores para todos os sorotipos da poliomielite, apesar da vacinação prévia (PATEL et al., 2007).

2.5.8 Propostas de imunização após quimioterapia para LLA

Ao completar o tratamento quimioterápico, a criança portadora de câncer retoma todas as atividades pertinentes à sua faixa etária. Nessa fase, o reconhecimento da situação imunológica em que essas crianças se encontram, principalmente em relação à proteção contra doenças comuns na infância, torna-se relevante (VOLC et al., 2006). Além disso, há basicamente duas razões para imunizar essas crianças: a interrupção do programa de vacinação devido ao aparecimento do câncer e o seu tratamento e a perda de proteção devido às características intrínsecas da doença e do tratamento (FIOREDDA, 2009). Uma revisão sistemática de estudos sobre proteção vacinal de crianças tratadas com quimioterapia para LLA mostrou uma redução temporária dos níveis de anticorpos específicos, mesmo quando a memória imunológica estava preservada (VAN TILBURG, 2006).

2.5.9 Dificuldades na eleição dos pacientes a serem imunizados

É difícil definir quem é o paciente “não protegido”. Muitas vacinas têm um nível de anticorpos protetores padronizados, mas outras não, como por exemplo, as vacinas contra difteria e contra *Haemophilus influenzae* tipo b, para os quais a proteção é definida pela presença de anticorpos com alta avidéz (FIOREDDA et al., 2009). Deve-se considerar que a imunidade mediada por células também desempenha um papel protetor contra antígenos vacinais (MACKALL, 2000), o que levou Fioredda e colaboradores (2009) a considerarem que níveis de anticorpos protetores reduzidos ou ausentes podem não significar, necessariamente, total falta de proteção.

As grandes diferenças observadas nos títulos de proteção podem ser devido a uma série de variáveis. Em primeiro lugar, o tipo dos testes dos laboratórios e dos valores de corte dos títulos de anticorpos utilizados influencia a definição de presença ou ausência de proteção contra um determinado antígeno. Uma segunda variável pode ser a cobertura vacinal da população geral, que difere de um país para outro (ERCAN et al., 2005).

O momento da determinação dos títulos de anticorpos após o término da terapia pode também influenciar na percentagem de indivíduos protegidos (FIOREDDA et al., 2005; ZIGNOL; PERACCHI; TRIDELLO, 2004). Outra razão para as diferenças nos títulos de proteção pode estar relacionada com os regimes de tratamento. Protocolos de quimioterapia utilizados na década de 1980 foram menos intensivos que os utilizados 20 anos depois e, portanto, proporcionaram menor comprometimento da imunidade (BRODTMAN et al., 2005). Pacientes que receberam tratamento mais agressivo apresentaram baixa proteção residual contra as vacinas (EK et al., 2005). Também se deve considerar o tamanho da amostra estudada (FIOREDDA et al., 2009).

2.5.10 Momento ideal de imunização após quimioterapia para LLA

Os reforços vacinais administrados após o término da quimioterapia podem fornecer resposta protetora na maioria dos casos. Alguns antígenos, como o do tétano, parecem ser mais imunogênicos que o de outros, como por exemplo, o do sarampo, da hepatite B, do *S.pneumoniae*, e do *H.influenzae* tipo b (FELDMAN et

al., 1998; ZIGNOL; PERACCHI; TRIDELLO, 2004 ; PATEL et al., 2007); casos de ausência de sensibilização ao reforço de antígenos contra o sarampo foram relatados (NILSSON et al., 2002).

As regras gerais para administração de vacinas em pacientes imunocomprometidos incluem evitar administrar vacinas vivas atenuadas (poliomielite, febre amarela, sarampo, rubéola, caxumba e tuberculose) na presença de imunossupressão, ou seja, em pacientes que ainda recebem tratamento ou dentro de seis meses após o término da terapia, bem como evitar reimunização, mesmo com vacinas de vírus inativados, antes de três a seis meses após o final do tratamento, devido a possíveis respostas fracas ou ausentes. No caso de alto risco de contágio, a imunização pode ser realizada ainda durante a quimioterapia, sabendo que a resposta imunológica pode ser fraca. Vacinações contra Influenza e bactérias encapsuladas são recomendadas, sendo que imunização sazonal contra a gripe é recomendada durante as fases menos agressivas do tratamento, e até mesmo dentro dos primeiros seis meses após o término da quimioterapia. Em casos de disfunção esplênica, vacinas contra pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b e meningococo são indicadas sob a forma de vacinas polissacarídicas não-conjugadas (FIOREDDA et al., 2009).

2.5.11 Possíveis estratégias de imunização

Não há consenso na literatura quanto às medidas a serem tomadas (VOLC et al., 2006), mas existem várias estratégias que podem ser utilizadas, entre as quais realizar reimunização completa, administrar reforços vacinais para todos os pacientes, independentemente da imunidade residual, avaliar os anticorpos protetores contra os diversos antígenos, reimunizar apenas pacientes não protegidos e completar o calendário de acordo com a idade, sem realizar testes sorológicos (FIOREDDA et al., 2009).

Existem poucas diretrizes para revacinação de crianças tratadas para LLA com QT padrão. As diretrizes dos EUA recomendam início da revacinação três meses após o fim do tratamento (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1993). As orientações atuais do Reino Unido recomendam uma dose única das vacinas DPT, VIP, antimeningococo, Hib conjugada e SCR seis meses

após o término da QT padrão (ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH, 2002; PATEL et al., 2007).

Segundo Alanko, Pelniemi e Salmi (1992), as crianças tratadas para LLA teoricamente poderiam se beneficiar de reimunização contra difteria, tétano, poliomielite e imunizações contra *Haemophilus influenza* e pneumococos durante o período de recuperação. Em estudos anteriores foi demonstrado que a imunização com vacinas inativas durante quimioterapia é segura, mas a eficácia é questionável (ALANKO; PELNIEMI; SALMI, 1992).

Crawford, Heath e Buttery (2007), defendem o uso de reforços vacinais após o término da terapia. A maioria das crianças tratadas por câncer, que não receberam transplante de medula óssea alogênico como parte de sua terapia, não requerem repetição do calendário se este já estiver completo antes do diagnóstico. Para as crianças com imunização incompleta, orienta-se o uso de vacinas inativas, de acordo com o esquema de rotina, durante o tratamento.

Demonstrou-se que a vacina contra influenza é segura e eficaz em crianças em quimioterapia. Apesar disso, apenas 69% dos oncologistas da Nova Zelândia e dos Estados Unidos recomendam vacinação contra influenza para seus pacientes (PORTER et al., 2004; CRAWFORD; HEATH; BUTTERY, 2007).

Vários estudos mostraram que a vacinação contra varicela é segura e eficaz em crianças que recebem quimioterapia de manutenção para LLA. Atualmente recomenda-se que os pacientes recebam duas doses de vacina contra varicela, pelo menos três meses após o fim da quimioterapia (PORTER et al., 2004; CRAWFORD; HEATH; BUTTERY, 2007).

Segundo Fioredda e colaboradores (2009), ao se avaliar a imunidade vacinal do paciente após término do tratamento quimioterápico, deve se considerar vários aspectos, entre eles, a epidemiologia e o curso clínico das doenças preveníveis por vacinas. Além disso, a relação custo/eficácia também deve ser cuidadosamente observada. Existem vários dados discordantes sobre o tema, alguns não sustentados por evidências clínicas, sendo, portanto, necessário se estabelecer uma estratégia comum de revacinação nos pacientes após quimioterapia, evitando-se assim, intervenções que possam ser solicitadas por ansiedade e não pela necessidade real dos pacientes.

3 OBJETIVOS

GERAL

- Avaliar a resposta a antígenos vacinais virais após tratamento quimioterápico para Leucemia Linfóide Aguda.

ESPECÍFICOS

- Identificar eventual perda da proteção vacinal em crianças após quimioterapia para Leucemia Linfóide Aguda.
- Comparar os títulos dos anticorpos vacinais virais antes e após reforço vacinal realizado ao término do tratamento quimioterápico.
- Comparar os resultados obtidos com os de um grupo de crianças saudáveis que receberam a vacinação de reforço adequada para idade.
- Comparar os títulos dos anticorpos vacinais virais antes e após reforço vacinal entre os grupos de tratamento estratificados em alto e baixo risco para recaída.

4 MÉTODO

4.1 Modelo de Estudo

Foi realizado um estudo do tipo ensaio clínico controlado aberto, realizado no período de junho de 2007 a junho de 2009.

4.2 Local de Estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, referência do Sistema Único de Saúde para tratamento oncológico, em Aracaju-Sergipe.

4.3 População de Estudo

Foram estudadas crianças com diagnóstico de LLA cadastradas no Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite.

4.4 Amostra

A amostra estudada foi composta de dois grupos: casos e controles. O grupo de casos foi constituído por pacientes diagnosticados com LLA, após término do tratamento. Os controles foram crianças saudáveis, com idade igual ou superior a quatro anos, irmãos dos pacientes em estudo ou provenientes do ambulatório de puericultura do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), pareadas por gênero, idade e nível socioeconômico, que tinham recebido esquema vacinal básico completo para idade.

4.4.1 Critérios de inclusão no grupo *caso*

- Diagnóstico de LLA confirmado laboratorialmente por punção de medula óssea.
- Tratamento segundo Protocolo Brasileiro para Leucemia Linfóide Aguda (GBTLI-99) (Anexo A).
- Remissão confirmada por mielograma há pelo menos quatro semanas da ocasião do estudo.
- Idade superior a 15 meses por ocasião do diagnóstico de LLA, em função do esquema vacinal brasileiro (Anexo B).
- Esquema vacinal completo para hepatite B, sarampo, rubéola e caxumba antes do diagnóstico.
- Não ter recebido nenhuma dose de vacina desde o diagnóstico.

4.4.2 Critérios de inclusão no grupo *controle*

- Esquema vacinal básico completo para hepatite B, sarampo, rubéola e caxumba.
- Nenhuma doença crônica ou aguda em atividade.
- Idade igual ou superior a quatro anos, com esquema vacinal completo previsto para a idade.

4.5 Coleta de Dados

4.5.1 Casos

Após um período mínimo de quatro semanas do final do tratamento, foram realizados os seguintes exames:

- Dosagem de anticorpos para hepatite B (IgG), pelo método ELISA, considerando-se positivos valores superiores a 10 UI/mL*;
- Dosagem de anticorpos para sarampo (IgG), pelo método ELISA, considerando-se positivos valores superiores a 1,10 UI/mL*;
- Dosagem de anticorpos para rubéola (IgG), pelo método ELISA, considerando-se positivos valores superiores a 15 UI/mL*;

- Dosagem de anticorpos para caxumba (IgG), pelo método ELISA, considerando-se positivos valores superiores a 1,10 UI/mL*;
- Contagem total de leucócitos e linfócitos (hemograma).

* Os valores de referência foram obtidos dos *kits* utilizados pelo laboratório onde os exames foram realizados.

Foram então administradas as doses de reforço para rubéola, caxumba, hepatite B e sarampo, após período mínimo de quatro semanas e recuperação hematológica, foram repetidas as dosagens acima.

Os exames foram realizados no laboratório Hemoclínica em Aracaju-SE. Após jejum de no mínimo 4 horas, foram coletados de cada paciente 5 mL de sangue, que foi centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos e enviado para o laboratório Hermes Pardini, em Belo Horizonte-MG. As vacinas foram aplicadas no CRIE, localizado no Hospital de Urgências de Sergipe.

4.5.1.1 Coleta das amostras

- Primeira amostra: colhida dos pacientes após o final do tratamento e após recuperação hematológica, antes da aplicação da dose de reforço vacinal para hepatite B, sarampo, rubéola e caxumba.
- Segunda amostra: colhida dos mesmos pacientes, quatro semanas após aplicação da dose de reforço vacinal.

4.5.2 Controles

Os mesmos exames acima foram realizados nos controles no momento da inclusão no estudo.

4.6 Considerações Éticas

Esse projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CAE 0049.0.107.000-07) e o consentimento dos pais ou responsáveis foi

expresso pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Epi Info versão 5.3.1. Os dados foram analisados comparando-se o incremento pós-vacinal em relação aos valores obtidos previamente à revacinação. Foram utilizados os testes Qui-quadrado e exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney para variáveis contínuas. Para o estudo foi utilizado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

6 RESULTADOS

Foram incluídas 66 crianças, sendo 33 casos e 33 controles, com média de idade de 10,31 anos, sendo 69,7% (n = 46) do gênero masculino. Considerando o grupo “caso”, 51,5% (n = 17) foram estratificados como de baixo risco para recaída, segundo a classificação de risco utilizada pelo Grupo Brasileiro de Tratamento para LLA. A média de idade ao diagnóstico foi de 5,75 anos ($\pm 3,23$) e no momento da primeira coleta foi de 10,31 anos ($\pm 3,59$). O tempo médio decorrido entre o final do tratamento e a coleta da primeira amostra foi de 15,41 meses ($\pm 17,2$) e entre a primeira e a segunda coleta, 5,34 meses ($\pm 5,83$), como mostrado na Tabela 01.

Tabela 01. Características das crianças com leucemia linfóide aguda (LLA), Aracaju-SE, 2009.

| | Média | DP | Intervalo |
|--|--------------|-----------|------------------|
| Idade média ao diagnóstico (anos) | 5,75 | 3,23 | 1-14 |
| Idade média na primeira coleta (anos) | 10,31 | 3,59 | 4-19 |
| Tempo entre final do tratamento e a primeira coleta (meses) | 15,41 | 17,20 | 1-66 |
| Tempo entre primeira e segunda coleta (meses) | 5,34 | 5,83 | 1-19 |

DP = desvio-padrão

Comparando as amostras pré-vacinais e pós-vacinais contra rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B no grupo caso, observou-se um incremento nos títulos após revacinação, mas não houve significância estatística. Quando comparada a amostra após final da quimioterapia com o grupo controle, observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos títulos de anticorpos para rubéola (Tabela 02).

Em relação à recuperação de leucócitos e linfócitos, não foi observada significância estatística quando comparados os valores após tratamento, com os encontrados após reforço vacinal e com os do grupo controle (Tabela 03).

Tabela 02. Títulos de anticorpos, após quimioterapia para LLA, após reforço vacinal e no grupo controle, Aracaju-SE, 2009.

| | Casos | | | | | | p^* | Controles | | | p^* | | |
|------------|---------------------------------------|--------|---------|---|--------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|------------------|-----------------|
| | Primeira amostra (após tratamento) | | | Segunda amostra (após reforço vacinal) | | | | M | DP | I | | Primeira amostra | Segunda amostra |
| | M | DP | I | M | DP | I | | | | | | | |
| HBV | 66,67 | 137,83 | 2-598,5 | 494,34 | 449,70 | 2-1000 | 0,0614 | 197,64 | 328,77 | 2-1000 | 0,3481 | 0,2584 | |
| Sar | 0,62 | 0,93 | 0-3,52 | 1,34 | 1,67 | 0-5,69 | 0,7357 | 1,26 | 1,14 | 0-3,68 | 0,4292 | 0,5804 | |
| Cax | 0,90 | 0,98 | 0-3,69 | 1,16 | 1,32 | 0-5,64 | 0,3973 | 0,94 | 1,01 | 0-4,30 | 0,5241 | 0,2448 | |
| Rub | 30,37 | 47,08 | 0-164 | 105,54 | 133,93 | 0-500 | 0,3998 | 283 | 175,17 | 0-500 | 0,0250 | 0,1274 | |

HBV = anticorpos anti-hepatite B (UI/mL); Sar = anticorpos anti-sarampo (UI/mL); Rub = anticorpos anti-rubéola (UI/mL); Cax = anticorpos anti-caxumba (UI/mL); M = média; DP = desvio-padrão; I = intervalo; *Teste Mann-Whitney

Tabela 03. Valores de leucócitos e linfócitos após quimioterapia para LLA, após reforço vacinal e no grupo controle, Aracaju-SE, 2009.

| | Casos | | | | | | p^* | Controles | | | p^* | | |
|-----|---------------------------------------|------|------------|---|------|------------|--------|-----------|------|------------|--------|------------------|-----------------|
| | Primeira amostra (após tratamento) | | | Segunda amostra (após reforço vacinal) | | | | M | DP | I | | Primeira amostra | Segunda amostra |
| | M | DP | I | M | DP | I | | | | | | | |
| Leu | 7572 | 2842 | 4300-18900 | 7405 | 2552 | 3720-14900 | 0,5875 | 8780 | 2699 | 5390-14870 | 0,3209 | 0,3245 | |
| Lin | 2851 | 1539 | 1230-9639 | 2711 | 897 | 1350-4420 | 0,4024 | 2977 | 818 | 1850-4310 | 0,4211 | 0,3990 | |

Leu = leucócitos (células/dL); Lin = linfócitos (células/dL); M = média; DP = desvio-padrão; I = intervalo; *Teste Mann-Whitney

Após o reforço vacinal do grupo “caso” houve aumento no número de indivíduos protegidos contra rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B, com significância estatística para sarampo ($p = 0,0422$) e hepatite B ($p = 0,0015$) (Tabela 04).

Comparando-se os pacientes que terminaram o tratamento e ainda não tinham recebido as doses de reforços vacinais com as crianças saudáveis, observou-se que no grupo “controle” havia maior número de indivíduos imunizados, para todos os antígenos vacinais testados, sendo estatisticamente significativa para rubéola ($p = 0,00007$), sarampo ($p = 0,0105$) e hepatite B ($p = 0,0357$), como mostrado na Tabela 04.

A Tabela 04 também mostra que não houve diferença na proporção de indivíduos protegidos quando comparados os pacientes que receberam os reforços vacinais após final do tratamento com o grupo controle, para todos os antígenos testados, exceto para rubéola ($p = 0,0065$).

Tabela 04. Situação imunológica após quimioterapia para LLA (1ª amostra), após reforço vacinal (2ª amostra) e no grupo controle, Aracaju-SE, 2009.

| | Casos | | | | | | | | p^* | Controles | | | | p^* | |
|------------|---------------------------------------|------|--------|------|-----------------------------------|------|--------|------|--------|---------------|--------|----|---------------------|---------|--------|
| | Primeira amostra (após tratamento) | | | | Segunda amostra (após reforço) | | | | | Não imunes | Imunes | | Primeira amostra | | |
| | Não imunes | | Imunes | | Não imunes | | Imunes | | | | n | % | | n | % |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | | | | | | | |
| HBV | 16 | 59,3 | 11 | 40,7 | 6 | 18,8 | 26 | 81,2 | 0,0015 | 10 | 31,3 | 22 | 68,8 | 0,03570 | 0,1935 |
| Sar | 22 | 75,9 | 7 | 24,1 | 17 | 51,5 | 16 | 48,5 | 0,0422 | 14 | 42,4 | 19 | 57,6 | 0,01050 | 0,3111 |
| Rub | 15 | 51,7 | 14 | 48,3 | 11 | 33,3 | 22 | 66,7 | 0,1137 | 2 | 6,1 | 31 | 93,9 | 0,00007 | 0,0055 |
| Cax | 19 | 67,9 | 9 | 32,1 | 16 | 48,5 | 17 | 51,5 | 0,1026 | 19 | 57,6 | 14 | 42,4 | 0,34100 | 0,3111 |

HBV = anticorpos anti-hepatite B; Sar = anticorpos anti-sarampo; Rub = anticorpos anti-rubéola; Cax = anticorpos anti-caxumba;
*Teste exato de Fisher.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de tempo decorrido entre o final do tratamento e a coleta da primeira amostra quando comparados os grupos de indivíduos protegidos e não protegidos contra antígenos vacinais de hepatite B e caxumba. No entanto, para o sarampo e rubéola, 75,9% e 51,7% dos pacientes, respectivamente, permaneceram susceptíveis por mais de dezoito meses (média de 18,45 meses para sarampo, $p = 0,0456$, e 20,73 meses para rubéola, $p = 0,0252$). O tempo médio entre a primeira e a segunda coleta dos casos não influenciou nos níveis de proteção para rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B (Tabela 05).

Tabela 05. Comparação entre a situação imunológica após FT para LLA e o tempo médio entre o FT e a 1ª coleta, e após reforço vacinal e o tempo médio entre a 1ª e 2ª coleta, Aracaju-SE, 2009.

| | Situação imunológica após FT X Tempo médio entre o FT e a 1ª coleta (meses) | | | | | | | Situação imunológica após reforço vacinal X Tempo médio entre a 1ª e 2ª coleta (meses) | | | | | | |
|------------|---|-------|------|--------|-------|------|--------|--|------|------|--------|------|------|--------|
| | Não imunes | | | Imunes | | | p* | Não imunes | | | Imunes | | | p* |
| | M | DP | I | M | DP | I | | M | DP | I | M | DP | I | |
| HBV | 15,62 | 18,73 | 2-66 | 12,81 | 11,31 | 1-32 | 0,8428 | 2,33 | 1,03 | 1-3 | 6,36 | 6,36 | 1-19 | 0,6787 |
| Sar | 18,45 | 18,47 | 1-66 | 5,85 | 6,76 | 1-18 | 0,0456 | 6,78 | 6,07 | 1-17 | 4,0 | 5,45 | 1-19 | 0,0569 |
| Rub | 20,73 | 19,22 | 2-66 | 9,71 | 13,10 | 1-48 | 0,0252 | 2,77 | 2,53 | 1-9 | 6,5 | 6,50 | 1-19 | 0,4518 |
| Cax | 19,26 | 19,07 | 1-66 | 8,77 | 10,49 | 1-32 | 0,0979 | 6,85 | 6,58 | 1-19 | 3,93 | 4,83 | 1-16 | 0,1254 |

HBV = anticorpos anti-hepatite B; Sar = anticorpos anti-sarampo; Rub = anticorpos anti-rubéola; Cax = anticorpos anti-caxumba; FT = fim do tratamento; M = média; DP = desvio-padrão; I = intervalo; *Teste de Mann-Whitney.

Após final do tratamento, 92,9% dos pacientes tratados sob o protocolo de alto risco estavam susceptíveis somente ao sarampo ($p = 0,049$). Não houve diferença quanto ao risco nos resultados obtidos após a vacinação de reforço (Tabela 06).

Os níveis de proteção para rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B não apresentaram diferença quando comparados entre os gêneros (Tabela 06) e com a idade média ao diagnóstico (Tabela 07).

Tabela 06. Comparação entre os gêneros e a situação imunológica após QT para LLA (1ª amostra) e após reforço vacinal (2ª amostra), Aracaju-SE, 2009.

| | Primeira amostra | | | | | | | | p* | Segunda amostra | | | | | | | | |
|------------|------------------|------|-------|------|-----------|------|-------|------|--------|-----------------|------|-------|------|-----------|----|-------|----|--------|
| | Masculino | | | | Feminino | | | | | Masculino | | | | Feminino | | | | |
| | Não imune | | Imune | | Não imune | | Imune | | | Não imune | | Imune | | Não imune | | Imune | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| HBV | 11 | 64,7 | 6 | 35,3 | 5 | 50 | 5 | 50 | 0,3632 | 4 | 18,2 | 18 | 81,8 | 2 | 20 | 8 | 80 | 0,6270 |
| Sar | 13 | 68,4 | 6 | 31,6 | 9 | 90 | 1 | 10 | 0,2061 | 11 | 47,8 | 12 | 52,2 | 6 | 60 | 4 | 40 | 0,3969 |
| Rub | 10 | 52,6 | 9 | 47,4 | 5 | 50 | 5 | 50 | 0,6000 | 7 | 30,4 | 16 | 69,6 | 4 | 40 | 6 | 60 | 0,4398 |
| Cax | 12 | 63,2 | 7 | 37,8 | 7 | 77,8 | 2 | 22,2 | 0,3744 | 10 | 43,5 | 13 | 56,5 | 6 | 60 | 4 | 40 | 0,3110 |

HBV = anticorpos anti-hepatite B; Sar = anticorpos anti-sarampo; Rub = anticorpos anti-rubéola; Cax = anticorpos anti-caxumba; FT = fim do tratamento; *Teste exato de Fischer.

Tabela 07. Comparação entre a idade média ao diagnóstico e a situação imunológica após QT para LLA (1ª amostra) e após reforço vacinal (2ª amostra), Aracaju-SE, 2009.

| | Primeira amostra | | | | | | p* | Segunda amostra | | | | | | |
|------------|------------------|------|------|-------|------|------|--------|-----------------|------|------|-------|------|------|--------|
| | Não imune | | | Imune | | | | Não imune | | | Imune | | | |
| | M | DP | I | M | DP | I | | M | DP | I | M | DP | I | |
| HBV | 4,93 | 3,43 | 1-14 | 6,45 | 3,07 | 3-13 | 0,1197 | 4,30 | 1,36 | 3-7 | 6,15 | 3,49 | 1-14 | 0,2705 |
| Sar | 5,95 | 3,45 | 2-14 | 4,00 | 1,73 | 1-6 | 0,2755 | 6,35 | 3,69 | 2-14 | 5,12 | 2,63 | 1-12 | 0,4980 |
| Rub | 11,26 | 3,35 | 3-13 | 5,07 | 3,12 | 1-14 | 0,7220 | 4,72 | 2,37 | 3-11 | 6,27 | 3,52 | 1-14 | 0,1621 |
| Cax | 5,21 | 2,59 | 2-12 | 6,55 | 4,12 | 3-14 | 0,4664 | 6,50 | 3,70 | 2-14 | 5,05 | 2,63 | 1-13 | 0,3995 |

HBV = anticorpos anti-hepatite B; Sar = anticorpos anti-sarampo; Rub = anticorpos anti-rubéola; Cax = anticorpos anti-caxumba; M = média; DP = desvio-padrão; I = intervalo; FT = fim de tratamento; * Teste de Mann-Whitney.

7 DISCUSSÃO

Com os avanços ocorridos no tratamento quimioterápico para LLA, houve um aumento na sobrevida livre de doença que atinge, atualmente, cerca de 90% (PUI et al., 2000), levando ao oncologista pediátrico a mais um desafio no cuidado da criança com câncer. O acompanhamento após o término da quimioterapia deve ser feito com o objetivo de não só diagnosticar precocemente os eventuais casos de recaída, como também controlar os efeitos a longo prazo da quimioterapia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, facilitando assim, a sua reinserção na sociedade.

Após o final da quimioterapia a criança retorna às atividades comuns a sua faixa etária, e, portanto, a um maior contato com as crianças da mesma idade e com as doenças comuns na infância. Não se tem ainda conhecimento do risco do paciente adquirir infecções graves, mesmo após um longo período sem tratamento quimioterápico. Entretanto, alguns dados encontrados na literatura afirmam que a possibilidade das crianças adquirirem infecção, após um ano do término da quimioterapia, é igual a da população saudável (BRODTMAN et al., 2004).

A avaliação da situação imunológica dos pacientes após o término da quimioterapia para LLA, no que se refere à proteção vacinal contra as doenças infecciosas mais frequentes da infância, é um assunto ainda pouco estudado, mas relevante. A maioria das crianças diagnosticadas com leucemia linfóide aguda não tem imunodeficiência prévia. No entanto, o desenvolvimento da neoplasia hematológica já é uma evidência de falha no sistema imune (RIDGWAY; WOLFF; DEFOREST, 1991).

Desordens imunológicas associadas ao câncer são variadas. Já foram descritas alterações quantitativas e qualitativas do sistema imune. A doença de base e o próprio tratamento promovem importante imunossupressão, que pode permanecer mesmo após a recuperação dos valores leucocitários no sangue (MACLENNAN; LIU; JONHSON, 1992). Anormalidades na resposta imunológica específica, celular e humoral, já foram descritas, ocorrendo em até 80% das crianças após tratamento quimioterápico, sendo que normalmente se resolvem entre seis a 12 meses. Porém, alguns defeitos isolados permaneceram por até cinco anos (SMITH et al., 1995). Esses dados levam a algumas considerações sobre a

susceptibilidade a infecções que as crianças portadoras de LLA podem apresentar, visto que estudos relatam que dois terços dos óbitos acontecem por doenças infecciosas durante e até mesmo após o tratamento quimioterápico (YOUNG, 2002).

A doença ocorre mais em meninos do que em meninas e seu pico de incidência está entre dois a cinco anos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). Os pacientes com idade maior que um e menor que nove anos têm prognóstico mais favorável. Neste estudo, a idade, no momento da avaliação, variou de quatro anos e sete meses a 17 anos e sete meses, com mediana de oito anos. A média de idade ao diagnóstico foi de 5,75 anos e na primeira coleta, 10,31 anos, sendo 69,7% do gênero masculino.

O tempo médio, na amostra estudada, entre o final do tratamento e a primeira coleta foi de 15,41 meses. Volc e colaboradores, em 2006, avaliaram 22 crianças portadoras de LLA após o tratamento. O período médio desde o término do tratamento foi de 13 meses, variando de um a 36 meses, semelhante ao presente estudo. Em outro estudo Zignol e colaboradores (2004), avaliaram 192 crianças com, em média, 15 meses após o final de tratamento para Leucemia Linfóide Aguda.

Em relação aos níveis de proteção vacinal da hepatite B, observou-se que 59,3% dos pacientes da presente amostra eram susceptíveis após o tratamento, com diferença estatística quando comparados com o grupo controle ($p = 0,0357$). Esses dados são semelhantes aos encontrados por Zignol e colaboradores, em 2004, onde 52% dos pacientes encontravam-se não imunes após 15 meses do final da quimioterapia, e são divergentes dos dados de Fioredda e colaboradores (2005) que, em pacientes com média de idade ao diagnóstico de quatro anos, encontraram níveis protetores de anticorpos contra hepatite B em 84% e 80% dos pacientes, seis e 12 meses, após final da quimioterapia, respectivamente. Estes percentuais correspondem ao descrito por Belloni e colaboradores (1997) para crianças saudáveis (entre 74 a 90%). Essas diferenças de resultados podem ser consequência do fato dos pacientes analisados por Zignol e colaboradores (2004) terem uma média de idade maior (seis anos), compatíveis com a amostra do presente estudo, o que dificultaria uma reconstituição da imunidade segundo Fioredda e colaboradores (2009).

Na presente amostra, após o reforço vacinal para hepatite B, apenas 18,8% dos pacientes mantiveram-se susceptíveis ($p = 0,0015$), porcentagem semelhante à encontrada no grupo controle (31,3%). Os resultados divergem do encontrado no

estudo feito por Brodtman e colaboradores em 2005, onde metade dos pacientes que eram não imunes continuou susceptível à doença. Os pacientes do referido estudo foram tratados de acordo com o protocolo alemão Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) que utiliza drogas quimioterápicas com mecanismo de ação e toxicidade semelhantes às usadas no protocolo de tratamento dos pacientes do presente estudo (GBTLI-99).

Na amostra estudada, ao avaliar a imunidade vacinal em relação ao sarampo após o final do tratamento, a maioria dos pacientes foi não imune (75,9%), enquanto que no grupo controle essa porcentagem foi de 57,6%, valor estatisticamente inferior ($p = 0,0105$). Esses dados divergem dos encontrados por Volc e colaboradores, em 2006, onde 65% das crianças analisadas após o final do tratamento apresentavam níveis adequados de anticorpos contra o sarampo, e dos de Zignol e colaboradores (2004) que encontraram apenas 25% dos pacientes não imunes ao sarampo após o término da quimioterapia, sendo a maioria do gênero feminino.

Volc e colaboradores (2006) referem que não houve relatos de doença nos 35% dos pacientes não protegidos contra o sarampo. No presente estudo, apesar de uma maior porcentagem de pacientes não imunes (75,9%), também não houve nenhum relato da doença. Esses autores recomendam a reimunização para os pacientes após QT, visto que a situação epidemiológica da doença, apesar de controlada, não foi resolvida. O vírus do sarampo não foi erradicado de todos os países, e existe o risco de novas epidemias.

Em outro estudo, foram avaliados 43 pacientes que terminaram o tratamento para LLA, e os autores verificaram que 40% da amostra não eram protegidos em relação ao sarampo, valores inferiores aos esperados na população saudável (NILSSON et al., 2002), dados semelhantes aos encontrados na presente pesquisa.

Feldman e colaboradores (1998) avaliaram 39 crianças após quimioterapia e encontraram 23% dos pacientes não imunes ao sarampo ao final do tratamento quimioterápico. Esse resultado é compatível com os estudos anteriormente citados, e divergentes do encontrado na presente amostra. Os autores referem o tratamento quimioterápico para LLA como a maior causa de perda de anticorpos, uma vez que os níveis de anticorpos dosados ao diagnóstico da leucemia eram próximos ao observados na população normal.

Brodman e colaboradores (2005) estudaram 99 crianças tratadas para LLA e encontraram, um ano após término da quimioterapia, 52% de pacientes imunes ao sarampo.

Em outro estudo realizado em 2005, os autores avaliaram a proteção vacinal contra o sarampo após QT e, quando comparados com o grupo de crianças saudáveis, os níveis de anticorpos protetores eram muito inferiores (ERCAN et al., 2005), dados semelhantes aos encontrados na presente amostra.

Na presente pesquisa, após o reforço vacinal, a porcentagem de não protegidos contra o sarampo reduziu para 51,5%, diferença estatisticamente significativa com relação à porcentagem anterior ao reforço ($p = 0,0422$), e próximo aos valores do grupo controle (42,4%). Ercan e colaboradores, em 2005, observaram um incremento nos títulos, reduzindo o número de indivíduos susceptíveis ao sarampo para 24%, valor próximo ao encontrado na população saudável (28%).

Patel e colaboradores (2006) estudaram 59 crianças que receberam uma dose de reforço vacinal contra o sarampo, seis meses após completaram o tratamento quimioterápico para LLA. Todos os pacientes encontravam-se não imunes ao sarampo e após o reforço vacinal observaram um aumento nos títulos de proteção vacinal em 94% dos pacientes analisados. Porém, na maioria das crianças, houve uma queda nos níveis de anticorpos protetores para o sarampo após um ano do reforço vacinal, mas permaneceram imunes à doença.

O sarampo pode causar complicações graves nos pacientes imunocomprometidos, levando, em alguns casos, ao óbito. Porém, existem poucos dados na literatura sobre a doença e sua gravidade nos pacientes portadores de leucemia aguda (PATEL et al., 2007).

Em relação à rubéola, no presente estudo, observou-se que 51,7% dos pacientes encontravam-se susceptíveis após o final do tratamento quimioterápico, porcentagem superior a encontrada por Feldman e colaboradores (1998), onde os níveis de proteção contra a rubéola, após quimioterapia, caíram em 21% (de 85 para 64%), tendo, portanto, 36% de pacientes não imunes, confirmando, para esse autor, que o tratamento quimioterápico leva à redução das taxas de proteção vacinal.

Outro estudo que comparou a proporção de indivíduos protegidos para rubéola, após o término da quimioterapia, apontou que a porcentagem de indivíduos não imunes era de 28% e que o número de pacientes imunes foi inferior ao

encontrado na população sadia (NILSSON et al., 2002). Nesse trabalho foram estudadas 43 crianças, todas vacinadas contra rubéola, de acordo com o calendário vacinal. Os autores sugerem, após o estudo, que todas as crianças sejam revacinadas ao final do tratamento.

Zignol e colaboradores, em 2004, avaliaram 192 crianças, 15 meses após quimioterapia, sendo que 135 foram tratadas para LLA, e encontraram 24% de pacientes não protegidos contra rubéola. Os autores relatam que a perda da imunidade ocorreu em pacientes com idade de dois a seis anos, dados que divergem da presente amostra onde a média de idade dos pacientes não protegidos é de 11 anos.

Brodman e colaboradores (2005) descreveram em seu estudo, que 76% das 99 crianças analisadas eram imunes a rubéola, após 12 meses do final do tratamento, com níveis próximos aos encontrados na população saudável.

Em 2006, Volc e colaboradores avaliaram a proteção vacinal contra rubéola em 22 crianças portadoras de LLA, após final do tratamento, e encontraram ainda altas taxas de proteção (88,9%), levando os autores a sugerir a revacinação apenas para os indivíduos não protegidos.

Após o reforço vacinal, no presente estudo, dos 51,7% dos pacientes susceptíveis depois do final do tratamento, 33,3% mantiveram-se não imunes, sendo ambas as porcentagens significativamente inferiores quando comparadas às do grupo controle ($p = 0,00007$ e $p = 0,0055$, respectivamente). Nilsson e colaboradores, em 2002, encontraram um aumento significativo dos títulos de anticorpos, entretanto o número de indivíduos não imunes diminuiu discretamente para 27%, dados semelhantes ao encontrado em nosso estudo.

Outro estudo realizado avaliou pacientes após reimunização para rubéola e observou o incremento dos níveis de anticorpos protetores. O reforço vacinal foi realizado um ano após QT. Os autores sugerem a revacinação de todas as crianças um ano após terminarem o tratamento para LLA, sendo uma maneira simples e economicamente viável para recuperação da imunidade contra as doenças preveníveis por vacinas (ZIGNOL et al., 2004).

Em relação à caxumba, as proporções de indivíduos não imunes observadas neste estudo foram de 67,9%, depois da quimioterapia. Ressalta-se a elevada proporção de indivíduos não imunes encontrada no grupo controle, a qual, apesar de semelhante à encontrada na literatura, evidencia a susceptibilidade da

população saudável a essa doença. Em um estudo anterior, os autores encontraram 26% dos pacientes não protegidos após QT para LLA (ZIGNOL et al., 2004), números inferiores aos encontrados na presente amostra. Ercan e colaboradores, em 2005, encontraram 71% de pacientes não imunes após o final da quimioterapia, sem diferença estatística quando comparados com o grupo de crianças saudáveis, dados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Após o reforço vacinal, na presente amostra, a proporção de pacientes não imunes foi de 48,5%, sem diferença estatisticamente significativa quando comparada com o grupo controle (57,6%). Em um estudo anterior, os autores encontraram uma redução no número de indivíduos susceptíveis (66%), sendo próximo aos encontrado na população saudável (ERCAN et al., 2005). Zignol e colaboradores (2004) descreveram um aumento nas taxas de proteção vacinal contra a caxumba após reimunização, sem diferença estatística em relação à população normal.

No presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa para o sarampo, nos pacientes tratados sob protocolo de alto risco, com 92,9% de indivíduos não imunes ($p = 0,049$). Em estudos anteriores, que compararam os pacientes pelo risco de recaída, os títulos de anticorpos após a imunização foram similares entre os pacientes de alto e baixo risco para recaída (NILSSON et al., 2002; ERCAN et al., 2005; VOLC et al., 2006). Smith e colaboradores, em 1995, analisaram 13 crianças que foram tratadas para LLA com o protocolo BFM e encontraram redução importante dos níveis de proteção vacinal quando comparados com crianças saudáveis. Os autores referem que dois pacientes mantiveram-se não imunes ao sarampo, mesmo após revacinação, sendo ambos tratados sob o protocolo BFM de alto risco para recaída.

Comparando-se o tempo decorrido entre o final do tratamento e a coleta da primeira amostra para hepatite B, Brodtman e colaboradores, em 2005, observaram que entre os indivíduos não imunes o intervalo de tempo foi significativamente maior que entre os imunes, sugerindo a influência do tempo após o tratamento na reconstrução da imunidade. O presente estudo não confirma esses achados, uma vez que não foi observada diferença estatisticamente significativa na imunidade ao longo do tempo contra antígenos vacinais da hepatite B e caxumba. Além disso, a maioria dos pacientes permaneceu susceptível ao sarampo e à rubéola mesmo após dezoito meses do final do tratamento, semelhante ao observado por Volc e colaboradores em 2006.

Um estudo recente avaliou 50 pacientes submetidos a transplante de medula óssea que receberam reforço vacinal para hepatite B, um ano após o procedimento. Todos os pacientes apresentaram soroconversão. Encontrou também, em pacientes que foram reimunizados 45 dias após o transplante de medula óssea, 70% de indivíduos imunes, demonstrando que o tempo não influenciou na resposta vacinal e que não há justificativa para adiar por longo período a reimunização para hepatite B. Porém, existem poucos dados referentes à efetividade da vacina e à duração da imunidade para hepatite B em pacientes transplantados (MACHADO, 2004).

Na presente amostra, a idade ao diagnóstico não influenciou na proporção de indivíduos com títulos protetores para nenhum dos antígenos estudados. Esses resultados estão de acordo com Volc e colaboradores (2006), entretanto outros estudos sugeriram que crianças não imunes eram significativamente mais jovens (BRODTMAN et al., 2005).

Não há dados suficientes sobre a reconstituição do sistema imune após término do tratamento quimioterápico. Necessita-se de novos estudos que orientem em relação a essa importante questão (FIOREDDA et al., 2009) e que ajudem a responder a várias dúvidas pertinentes ao assunto.

A maioria dos autores recomenda a administração do reforço vacinal em média seis a 12 meses do final do tratamento, porém não há um consenso ainda definido, devido às várias diferenças de calendários vacinais, à situação epidemiológica das doenças e aos protocolos quimioterápicos utilizados por cada serviço de oncologia.

Concluiu-se que é elevada a proporção de indivíduos não imunes ao sarampo, à rubéola e à hepatite B ao final da quimioterapia para LLA. Após uma dose vacinal de reforço, ocorre a recuperação para sarampo e hepatite B, permanecendo a susceptibilidade à rubéola. Esses dados são semelhantes aos encontrados na literatura, diferindo apenas no que se refere à rubéola, onde alguns autores encontraram níveis de proteção elevados mesmo após final da quimioterapia, levando os mesmos a sugerirem o reforço vacinal apenas para os pacientes não protegidos (VOLC et al., 2006).

Recomenda-se a administração de uma dose das vacinas tríplice viral e hepatite B após recuperação hematológica e avaliação posterior dos títulos de anticorpos vacinais virais, o que determinará intervenções individualizadas.

8 CONCLUSÕES

- Comparando-se os pacientes após o término do tratamento quimioterápico, antes que tivessem recebidos reforço vacinal, com crianças saudáveis, observou-se que a menor proporção de indivíduos protegidos contra rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B ocorreu no grupo de crianças que tiveram LLA.
- Após o reforço vacinal, observou-se um aumento no número de indivíduos protegidos contra rubéola, caxumba, sarampo e hepatite B.
- Não existe diferença na proporção de indivíduos protegidos quando comparados os pacientes que receberam reforço vacinal, em relação ao grupo controle, para todos os antígenos testados, exceto para rubéola.
- Em relação aos grupos de tratamento, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para o sarampo, com maior proporção de indivíduos não imunes nos pacientes estratificados em alto risco para recaída.
- Recomenda-se uma dose das vacinas tríplice viral e hepatite B após recuperação hematológica aos pacientes tratados para LLA.

REFERÊNCIAS

ALANKO, S.; PELNIEMI, T.; SALMI, T. T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 69, p. 1481-6, 1992.

AMANNA, I. A.; CARLSON N. E.; SIFKA, M. K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. **N Engl J Med**, v. 357, p. 1903-15, 2007.

AZUMA, E. et al. CD4 + T-lymphocytopenia in long-term survivors following intensive chemotherapy in childhood cancers. **Med Pediatr Oncol**, v. 30, p. 40-45, 1998.

BELLONI, C. et al. Early immunization with hepatitis B vaccine: a 3–20 year age group in Italy. **Public Health**, v. 111, p. 19–21, 1997.

BLACK, S. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children: Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. **Pediatr Infect Dis J**, v. 19, p.187-95, 2000.

BLACK, J. G. Imunologia I: Princípios Básicos da Imunidade Específica e da Imunização. In: _____. **Microbiologia: fundamentos e perspectivas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 421-48.

BORELLA, L.; WEBSTER, R. G. The immunosuppressive effects of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. **Cancer Research**, v. 31, p. 420-26, 1971.

_____; GREE, A. A. Immunologic rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute leukemia. **Blood**, v. 40, p. 42-51, 1972.

BRICKS, L. F.. Há necessidade de reforço da vacina contra o Haemophilus influenzae no Brasil? [carta ao editor]. **Pediatria**, São Paulo, v. 25, p. 71-2, 2003.

_____; SATO, H. K.; OSELKA, G. W. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. **J Pediatr**, Rio de janeiro, v. 82, n. 3 (supl.), p. 101-8, 2006.

BRODSKY, M. F. Apresentação do Antígeno e Complexo Principal de Histocompatibilidade. In: PARSLOW, G. T. et al. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 70-79.

BRODTMAN, D. H. et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. **J Pediatr**, v. 146, p. 654-61, 2005.

CARROLL, W. L. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematology**, p. 102-131, Jan. 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of varicella. **MMWR Recomm Rep**, v. 48, n. RR-6, p. 1-5, 1999.

_____. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. **MMWR Recomm Rep**, v. 42, n. RR-4, p. 24, 1993.

_____. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP): General recommendations on immunization. **MMWR Recomm Rep**, v. 55, n. RR-15, p. 56, 2006.

_____. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP): Measles, mumps and rubella- vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. **MMWR Recomm Rep**, v. 47, n. RR-8, p. 67, 1998.

_____. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP): A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. **MMWR Recomm Rep**, v. 54, n. RR-16, p. 39, 2005.

CHESELLES, J. M. et al. Long term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. **Br J Haematol**, v. 123, p. 396–405, 2003.

CRAWFORD, N. W.; HEATH, J. A.; BUTTERY, J. P. Immunisation practices of paediatric oncologists: an Australasian survey. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 43, n. 593-6, 2007.

DEFRANCO, A. L. Desenvolvimento de Células B e Resposta Imunológica Humoral. In: PARSLOW, G. T. et al. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 99-107.

DOWNING, J. R.; SHANNON K. M. Acute leukemia: a pediatric perspective. **Cancer Cell**, v. 2, p. 437–445, 2002.

EK, T. et al. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. **Pediatr Blood Cancer**, v. 44, p. 461-8, 2005.

_____ et al. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus and Haemophilus influenza type B. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 26, p. 727-734, 2004.

ERCAN, T. E. et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 27, p. 273-7, 2005.

ESPARZA, S. D.; SAKAMOTO, K. M. Topics in Pediatric Leukemia– Acute Lymphoblastic Leukemia. **MedGenMed**, v. 7, n. 1, p. 23, 2005.

FARHAT, C. K. et al. **Imunizações: fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, jan. 2007. 566p.

FEIJÓ, R. B.; CUNHA, J.; KREBS, L. S. Vaccination schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3 (supl.), p. 4-14, 2006.

FELDMAN, S. et al. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. **Clin Infect Dis**, v. 27, p. 388–390, 1998.

FIOREDDA, F. et al. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. **Pediatr Blood Cancer**, v. 52, p. 165-8, 2009.

_____. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. **Eur J Haematol**, v. 74, p. 20-3, 2005.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de normas de vacinação**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

_____. **Recomendações para imunizações ativa e passiva de doentes com neoplasias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

GIRARD, M. P.; FRUTH, U.; KIENY, M. P. A review of vaccine research and development: tuberculosis. **Vaccine**, v. 23, p. 5725-31, 2005.

GONZÁLEZ, E. P.; CASAS, F. V.; CALERO, J. S. Leucemia linfóide aguda: sintomatología de inicio orientativa a su diagnóstico. **Vox Paediatrica**, v. 7, p. 162-5, 1999.

GREAVES, M. Childhood leukaemia. **BMJ**, v. 324, p. 283-7, 2002.

HAINING, W. N. et al. Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Immunobiology**, v. 106, p. 1749-54, 2005.

HAYNES, B. F. ; FAUCI, A. S. Introdução ao sistema imune. In: KASPER, D. L. et al. (Eds.). **Harrison: Princípios de Medicina Interna**. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. p. 2001-25.

IBÁÑEZ, M. et al. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 31, p. 303-10, 2003.

ISAACS, H. Fetal and neonatal leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 25, p. 348–361, 2003.

KANTAR, M. et al. Immune deficiencies following cancer treatment in children. **Journal of Tropical Pediatric**, v. 49, p. 286-90, 2003.

KATZ, J. et al. Abnormal cellular and humoral immunity in childhood acute lymphoblastic leukemia in long-term remission. **West J Med**, v. 146, p. 179-187, 1987.

KOVACS, G. T. et al. Late immune recovery in children treated for malignant diseases. **Pathol Oncol Res**, v. 14, p. 391-397, 2008.

LEHRNBECHER, T. et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. **Journal Pediatric Hematology/Oncology**, v.19, n. 5, p. 399-417, 1997.

LEXAU, C. A. et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. **JAMA**, v. 294, p. 2043-51, 2005.

MACHADO, C. M. Reimmunization after bone marrow transplantation – current recommendations and perspectives. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 1, p. 151-8, 2004.

MACKALL, C. L. T-Cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. **Stem Cells**, v. 18, p. 10-18, 2000.

_____ et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. **N Engl J Med**, v. 332, p. 143-9, 1995.

_____ et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-Cell regenerative pathways result in prolonged t-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. **Blood**, v. 89, n. 10, p. 3700-07, 1997.

MACLENNAN, I. C.; LIU, Y. J. ; JOHNSON, G. D. Maturation and dispersal of B-cell clones during T cell-dependent antibody responses. **Immunol Rev**, v. 126, p. 143-61, 1992.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Calendário Básico de Vacinação**. Portaria nº 597/GM de 8 de abril de 2004. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

MUSTAFA, M. M. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 20, p. 451-7, 1998.

NASRALLAH, A. G.; MIALE, T. D. Decreased natural killer cell activity in children with untreated acute leukemia. **Cancer Research**, v. 43, p. 5580-85, 1983.

NILSSON, A. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. **Pediatrics**, v. 109, n. 6, p. 6, 2002.

OCHSENBEIN, A. F. et al. Protective long-term antibody memory by antigen-drive and T help-dependent differentiation of long-lived memory B cells to short-lived plasma

cells independent of secondary lymphoid organs. **PNAS**, v. 97, n. 24, p. 13263-68, 2000.

PARSLOW, G. T. Imunógenos, Antígenos e Vacinas. In: _____ et al. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 61-68.

_____; BAINTON, D. F. Imunidade Inata. In: _____. _____. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 17-23.

PATEL, S. R. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, p. 625-42, 2007.

PEREIRA, A. C. M. Imunizações por Vacinas. In: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1151-59.

PICKERING, L. K. (Ed.). **2009 Red Book**: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, Jan. 2009. 984 p.

PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G. (Eds.). **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Dec. 2005. 1780p.

PORTER, C. C et al.. Immune responses to Influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 42, p. 36-40, 2004.

PUI, C-H. et al. Long term results of total therapy studies 11, 12, and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. **Leukemia**, v. 14, p. 2286-94, 2000.

_____ et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. **JAMA**, v. 290, p. 2001-07, 2003.

_____; CAMPANA, D.; EVANS, W. E. Childhood acute lymphoblastic leukaemia: current status and future perspectives. **Lancet Oncol**, v. 2, p. 597-607, 2001.

_____; EVANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v. 354, p. 166-78, 2006.

_____; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, v. 371, p. 1030-43, 2008.

REID, M. M.; CRAFT, A. W.; COC, J. R. Immunoglobulin concentrations in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukaemia. **J Clin Pathol**, v. 34, p. 479-82, 1981.

RIDGWAY, D.; WOLFF, L. J.; DEFOREST, A. Immunization response varies with intensity of acute lymphoblastic leukemia therapy. **Am J Dis Child**, v. 145, p. 887-891, 1991.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Immunization of the immunocompromised child: best practice statement. **RCPCH**, Feb. 2002. 31 p.

SILVERMAN, L. B.; SALLAN, S. E. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. **Curr Opin Hematol**, v. 10, p. 290–6, 2003.

SMITH, S. et al. Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster therapy. **J Pediatr**, v. 127, p. 68-75, 1995.

SUCCI, R. C. M.; FARHAT, C. K. Vaccination in special situations. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3 (supl), p. 91-100, 2006.

TOYODA, Y. et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 1508–16, 2000.

TROTTER, C. L. et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. **Lancet**, v. 364, p. 365-7, 2004.

TUCCI, F.; ARICÒ, M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 93, n. 8, p. 1124-28, 2008.

TURTUREANU, H. E. Emergency care: the tumor lysis syndrome. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**, v. 106, p. 705–711, 2002.

VAN TILBURG, C. M. et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. **Leukemia**, v. 20, p. 1717-22, 2006.

VOLC, S. M. et al. Measles and rubella antibody status in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, p. 481-4, 2006.

VON DER HARDT, K. et al. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after neoplastic therapy in children and adolescent: a retrospective analysis. **Vaccine**, v. 18, p. 2999-3004, 2000.

YOUNG, L. Management of infections in leukemia and lymphoma. In: Rubin R. H.; Young, L. (Eds.). **Clinical approach to infection in the compromised host**. 4th ed. New York: Plenum Medical, 2002. p. 501-2.

ZIGNOL, M.; PERACCHI, M.; TRIDELLO, G. Assessment of Humoral to Poliomyelitis, Tetanus, Hepatitis B, Measles, Rubella, and Mumps in Children after Chemotherapy. **Cancer**, v. 101, p. 635-41, 2004.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezados Pais ou Responsáveis,

Meu nome é Simone Santana Viana, sou médica hematologista pediátrica do Hospital universitário da Universidade Federal de Sergipe e do serviço de Hematologia Pediátrica do Centro de Oncologia de Sergipe.

Há mais de dez anos estamos tratando as crianças e adolescentes com leucemia de acordo com os protocolos brasileiros (atualmente está em uso o protocolo chamado GBTLI-99). Como estamos conseguindo bons resultados com o tratamento, muitas crianças e adolescentes se curam, e com isso surgem novas dúvidas quanto ao acompanhamento desses pacientes após o final do tratamento.

Uma dessas dúvidas, atualmente, é sobre se a resistência às doenças infecciosas é totalmente recuperada após o término da quimioterapia, e se as vacinas tomadas anteriormente continuam protegendo adequadamente. Se não, precisamos saber se é adequado repetir algumas ou todas as vacinas, e se isso realmente funciona.

Para isso, estamos iniciando um estudo e pretendemos avaliar o sistema imunológico (defesas naturais e por vacinas) dos pacientes após terminarem o tratamento, e se essas defesas funcionam melhor após dose de reforço das vacinas. Pretendemos do grupo dos pacientes de leucemia (grupo CASOS), colher uma amostra de sangue (da veia do braço) junto com a coleta normal de sangue no terceiro mês após terminar a quimioterapia, fazer a vacinação, e colher outra amostra de sangue uma semana após a vacinação.

Examinaremos também um grupo de crianças saudáveis (grupo CONTROLES), que ainda não tomaram a dose de reforço das vacinas que normalmente é dada ao redor de quatro anos, e que deverão colher sangue para exames de rotina (por exemplo, para fazer uma cirurgia simples, como fimose). Essas crianças também colherão uma amostra de sangue da veia do braço, e

farão a vacinação de reforço para tétano, difteria e pólio. Neste caso, como é necessário comparar com as crianças que tiveram leucemia, faremos também a vacina para catapora e para um dos tipos de meningite, que é o meningococo C. Ressaltamos que serão utilizadas as vacinas normalmente usadas nas crianças brasileiras, aprovadas pelo Ministério da Saúde, e cuja segurança já foi testada. Não estaremos testando marcas de vacinas, mas sim a resposta em crianças que tiveram leucemia, em comparação com crianças saudáveis. As vacinas serão aplicadas no Hospital, sob supervisão médica, portanto qualquer reação indesejável que por acaso ocorra será prontamente atendida.

Seu (sua) filho (a).....enquadra-se no grupo(Caso/Controle).

Ressaltamos que a participação no estudo é voluntária, ou seja, o tratamento está garantido independente da participação. Além disso, mesmo concordando, o (a) senhor (a) pode desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o tratamento. Sinta-se à vontade para optar por participar ou não; se concordar, ficaremos muito gratos, pois a participação de seu (sua) filho (a) é muito importante para conseguirmos chegar aos resultados que procuramos. Garantimos também que os resultados serão apresentados em conjunto, sem que o nome ou qualquer identificação individual seja possível. Por outro lado, os resultados dos exames feitos com seu (sua) filho (a) estarão à sua disposição, caso deseje.

Caso haja qualquer dúvida entre em contato imediatamente conosco, nos ambulatórios onde costuma ser atendido, ou pelo telefone 9981 1238. Muito obrigada.

D^{ra} Rosana Cipolotti (investigadora responsável)

Paciente: -----

Parentesco: -----

**ANEXO A – Protocolo do Grupo Brasileiro Para
Tratamento de LLA**

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA –
BAIXO RISCO**

**PROTOCOLO DO GRUPO BRASILEIRO (GBTLI LLA-
99)**

Versão eletrônica atualizada em
Março – 2009

1. TERAPIA DE INDUÇÃO/ CONSOLIDAÇÃO

- PREDNISONA 40mg/m²/ dia VO, por 28 dias
 - DEXAMETASONA 6mg/m²/ dia por 28 dias
 - VINCRISTINA 1,5mg/m²/ dose (dose Max de 2mg) nos dias 0,7,14,21 = 4 doses
 - DAUNORRUBICINA 25mg/m²/ dose EV nos dias 0,7,14,21
 - L-ASPARAGINASE 5000 UI/m²/ dose IM = 9 doses, dependendo dos exames em dias alternados
 - CICLOFOSFAMIDA 1g/m² em 1 hora EV no D28 + MESNA 300mg/m²/dose na hora 0 e 4
 - ARACYTIN 75mg/m²/dia SC 8 doses a partir do D28,29,30,31 e D35,36,37,38
 - PURINETHOL 50mg/m²/ dia VO 14 dias a partir do D28
- Coleta de líquido com infusão de QT intratecal se SNC negativo nos dias: 0,14,28,42, segundo a tabela de doses abaixo

| IDADES | MTX(mg) | ARA-C(mg) | VOL. FINAL(ml) |
|-----------|---------|-----------|----------------|
| < 1ANO | 8 | 16 | 5,3 |
| 2 ANOS | 10 | 20 | 6,7 |
| 3 A8 ANOS | 12 | 24 | 8 |
| > 9 ANOS | 15 | 30 | 10 |

Dexametaxona 2mg/m², dose máx de 2mg

2. TERAPIA DE INTENSIFICAÇÃO

- METHOTREXATE 2g/m² EV EM 6HORAS, COMRESGATE DE LEUCOVORIN 15mg/m²/ DOSE 6/6HORAS COM 4 DOSES A PARTIR DA HORA 36, nas semanas : 6,8,10,12
- PURINETHOL 50mg/m²/dia VO por 8 semanas
- Quimioterapia intratecal nas semanas: 7,9,11,13, segundo tabela da indução

3. TERAPIA DE CONSOLIDAÇÃO TARDIA

- DEXAMETASONA 6mg/m²/ dia , por 7 dias, nas semanas: 14,16,18
- VINCRISTINA 1,5mg/m²/dose (dose máx de 2mg) nas semanas: 14,15,16,17,18
- DOXORRUBICINA 30mg/m²/dose , nas semanas: 15 e 17

- L-ASPARAGINASE 5000 UI/m²/dose, IM, a partir da semana 15 por 4 doses
- CICLOFOSFAMIDA 1g/m² em 1 hora EV na semana 19 + MESNA 300mg/m²/dose na hora 0 e 4
- ARACYTIN 75mg/m²/dia SC 8 doses a partir da semana 19, 4 doses semanais, total de 12 doses
- 6 TIOGUANINA 60mg/m²/dia VO por 21 dias
- QT intratecal nas semanas 18 e 22, conforme tabela da indução

4. TERAPIA DE MANUTENÇÃO- DURAÇÃO DE 1ANO E MEIO GRUPO 1

- DEXAMETASONA 4mg/m² VO em dias alternados por 3 dias a cada 8 semanas
- VINCRISTINA 1,5mg/m²/dose (dose máx de 2mg) a cada 8 semanas
- PURINETHOL 50mg/m²/dia VO, contínuo
- METHOTREXATE 25mg/m²/dose im SEMANALMENTE
- QT intratecal a cada 8 semanas, se SNC negativo

GRUPO 1

- DEXAMETASONA 4mg/m² VO em dias alternados por 3 dias a cada 8 semanas
- VINCRISTINA 1,5mg/m²/dose (dose máx de 2mg) a cada 8 semanas
- PURINETHOL 50mg/m²/dia VO, dose máx de 175mg por 10 dias
- METHOTREXATE 200mg/m²/dose EV em 6 horas a cada 21 dias + Leucovorin 5mg/m², 2 doses na hora 36 e 42
- QT intratecal a cada 8 semanas, se SNC negativo

ANEXO B – Calendário Básico de Vacinação da Criança

| | | | |
|------------|--|--------------|---|
| Ao nascer | BCG - ID | dose única | Formas graves de tuberculose |
| | Vacina contra hepatite B | 1ª dose | Hepatite B |
| 1 mês | Vacina contra hepatite B | 2ª dose | Hepatite B |
| 2 meses | Vacina tetravalente (DTP + Hib) | 1ª dose | Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| | VOP (vacina oral contra pólio) | 1ª dose | Poliomielite (paralisia infantil) |
| | VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (3) | 1ª dose | Diarréia por Rotavírus |
| | Vacina tetravalente (DTP + Hib) | 2ª dose | Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| 4 meses | VOP (vacina oral contra pólio) | 2ª dose | Poliomielite (paralisia infantil) |
| | VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (4) | 2ª dose | Diarréia por Rotavírus |
| 6 meses | Vacina tetravalente (DTP + Hib) | 3ª dose | Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| | VOP (vacina oral contra pólio) | 3ª dose | Poliomielite (paralisia infantil) |
| | Vacina contra hepatite B | 3ª dose | Hepatite B |
| 9 meses | Vacina contra febre amarela | dose inicial | Febre amarela |
| 12 meses | SRC (tríplice viral) | dose única | Sarampo, rubéola e caxumba |
| 15 meses | VOP (vacina oral contra pólio) | reforço | Poliomielite (paralisia infantil) |
| | DTP (tríplice bacteriana) | 1º reforço | Difteria, tétano e coqueluche |
| 4 - 6 anos | DTP (tríplice bacteriana) | 2º reforço | Difteria, tétano e coqueluche |
| | SRC (tríplice viral) | reforço | Sarampo, rubéola e caxumba |
| 10 anos | Vacina contra febre amarela | reforço | Febre amarela |