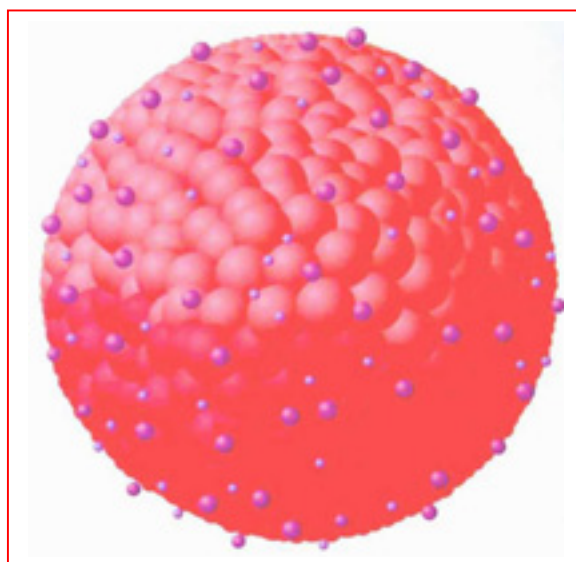


SANDRA MARIA DE ARAÚJO SILVA

*Prevalência dos marcadores virais
da hepatite B e C em crianças e
adolescentes com câncer
atendidas na unidade de onco-pediatria
do Hospital Universitário Oswaldo Cruz*



**RECIFE
2003**

SANDRA MARIA DE ARAÚJO SILVA

***Prevalência dos marcadores virais da hepatite B
e C em crianças e adolescentes com câncer
atendidas na unidade de onco-pediatria
do Hospital Universitário Oswaldo Cruz***

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento Materno Infantil do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo Arraes Alencar Ximenes

Co-orientador:

Prof. Dr. Luíz Cláudio Arraes Alencar



**RECIFE
2003**

O futuro pertence àqueles que acreditam
na beleza dos seus sonhos.

Eleanor Roosevelt

Dedicatória

Esse trabalho é dedicado à minha família,
que muito contribuiu para essa realização e às minhas
crianças e adolescentes com câncer que me ensinaram o
grande valor das pequenas vitórias.

Agradecimentos

À minha mãe, **Maria Madalena de Araújo Silva**, que sempre compartilhou todos os momentos da minha vida.

À **José Henrique Silva Moura**, meu companheiro na estrada da vida, com sua paciência e carinho infinitos me estimulou a mais essa realização.

À **Paulo Jorge**, meu filho mais velho, a quem eu recorri em todos os meus problemas técnicos durante a preparação da tese, estando sempre do meu lado.

À **Pedro Henrique e Eduardo Henrique**, minha turma da “trela”, que sempre estiveram a apimentar meus momentos.

À **Fátima Araújo**, minha irmã, que se pudesse, afastaria todos os obstáculos que estivessem no meu caminho.

Aos meus irmãos, **Gilvan e Kátia**, que mesmo à distância torceram para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Ao meu tio e padrinho **Manuel Farias**, que desde a contribuição para a minha carreira médica até hoje, participa inteiramente de todas as minhas vitórias, aliás é o meu verdadeiro pai.

À prof^a **Gisélia Alves Pontes Silva**, a quem participa de todas as etapas nesse processo de aprendizado com suas colocações no momento certo, cuja

frase dita me marcou muito nesses 2 anos, mas eu modifico um pouco, **Gisélia**, não é o mestrado e sim você, que mesmo sem ser cabeleireiro, faz a cabeça.

À prof^a **Marília Lima**, pela sua disponibilidade e tranquilidade esteve sempre nos apoiando em nossos momentos de “stress”.

Aos colegas do mestrado, **Rosane, Karla, Aloísia, Aldo e Paulo** por todos os momentos passados durante todo o curso.

À **Vera Moraes**, exemplo de dedicação no “cuidado” de nossas crianças com câncer e que contribuiu nessa fase do meu crescimento profissional.

Aos meus colegas nessa luta diária do trabalho com câncer **Dr^a Sylvania, Dr^a Ednalva e Dr^a Terezinha** que ficaram na torcida e muito me ajudaram.

Às minhas residentes, **Karina e Raquel**, à **Dr^a Helena Sobel**, nossa psiquiatra, **Divamar**, nossa psicóloga, **Jô** com sua eterna dedicação às crianças, **Tatiana**, nossa assistente social e a sempre alegre **Dr^a Patrícia Travassos**, agradeço por todo o tempo dedicado e que somos uma “equipe do barulho”.

Ao **GAC e NACC**, grupos de apoio à crianças com câncer à minha eterna admiração pelo trabalho de vocês.

À todos que fazem o Hospital Oswaldo Cruz, minha 2^a casa.

Ao Prof. Tashiro, Cláudia e Amandinha pelo carinho e atenção dispensados.

À equipe de pediatria do Hospital Santa Joana.

À **Dra Cláudia Roberta**, minha chefe do Hospital Agamenon Magalhães, e às minhas colegas da neonatologia, em especial, **Dr^a Maria Leopoldina, Dr^a Fabiana Markman e Dr^a Vera Siqueira**.

Ao Prof^o **Ricardo Ximenes**, meu professor, orientador, à minha admiração e carinho. Você é muito especial. Me aguarde no doutorado.

À **Lula Arraes**, com sua simpatia e atenção, e pelos conhecimentos sobre a hepatite B e C.

À amiga e eterna professora **Dione Tavares Maciel**, sempre com disposição para ajudar.

A meus amigos **Dr Lúcio Flávio Alencar e Magaly Buchadsky** eternos companheiros do dia a dia.

Ao secretário do mestrado, **Paulo Sérgio Nascimento**, pela assistência prestada no decorrer do curso.

À todos que cruzaram o meu caminho e contribuíram para meu aprendizado na escola da vida: **Obrigada.**

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE QUADRO	X
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
RESUMO	XIII
ABSTRACT	XV
	pg
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Delimitação do tema	1
1.2 Formulação da questão da pesquisa	2
1.3 Revisão da literatura	3
1.3.1 Hepatite B	3
1.3.1.1 <i>Vírus da hepatite B</i>	3
1.3.1.2 <i>Epidemiologia</i>	5
1.3.1.3 <i>Testes sorológicos</i>	8
1.3.2 Hepatite C	11
1.3.2.1 <i>Vírus da hepatite C</i>	11
1.3.2.2 <i>Epidemiologia</i>	14
1.3.2.3 <i>Testes sorológicos</i>	16
1.3.3 A criança com câncer	18
1.3.4 Estudos de soroprevalência em crianças portadoras de neoplasias	19
2. OBJETIVOS	25

	Pag.
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	26
3.1 Local e período do estudo	26
3.2 Desenho do estudo	27
3.3 População de estudo	27
3.4 Amostra	28
3.4.1 Cálculo da amostra	28
3.4.2 Critérios de inclusão e de exclusão	28
3.5 Definição e categorização das variáveis	29
3.6 Operacionalização da Pesquisa	30
3.6.1 Coleta e armazenamento do material	30
3.6.2. Padronização das Técnicas	31
3.6.3. Fluxograma	32
3.7 Plano de análise	33
3.7.1 Banco de dados	33
3.7.2 Análise estatística	33
3.8 Considerações Éticas	34
4. RESULTADOS	35
4.1 Característica da amostra	35
4.2 Vírus B	38
4.3 Vírus C	41
5. LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	45
5.1 Biais de seleção	45
5.2 Biais de Informação	47
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Caracterização da amostra	49
6.2 Marcadores Sorológicos	52
7. CONCLUSÕES	62
8. RECOMENDAÇÕES	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
10. ANEXOS	80

Lista de Abreviatura e Siglas

ANTIHCBC	–	Anticorpo Central do vírus B
ANTIHCBE	–	Anticorpo E do vírus B
ANTIHCVC	–	Anticorpo do Vírus C
ANTIHCBS	–	Anticorpo de Superfície do Vírus B
CMV	–	Citomegalovírus
DNA	–	Ácido Desoxiribonucléico
ELISA	–	Ensaio Imunoenzimático
GAC	–	Grupo de Apoio à Criança com Câncer
HBCAG	–	Antígeno Central do Vírus B
HBEAG	–	Antígeno E do Vírus B
HBSAG	–	Antígeno de Superfície do vírus B
HBV	–	Vírus da Hepatite B
HCV	–	Vírus da Hepatite C
HSV	–	Vírus Herpes Simples
HUOC	–	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
RMR	–	Região Metropolitana do Recife
NACC	–	Núcleo de Apoio à Criança com Câncer
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
RNA	–	Ácido Ribonucéico
TLD	-	Tempo Livre de doença

Lista de Quadro

	pág
Quadro 1 – Marcadores sorológicos da hepatite	11

Lista de Figuras

	pág
Figura 1 – Vírus da hepatite B	4
Figura 2 – Vírus da hepatite C	12

Lista de Tabelas

	pág
Tabela 1 – Caracterização geral da amostra de pacientes tratados de câncer quanto a distribuição das freqüências das variáveis: sexo, idade do diagnóstico, procedência, patologia de base, tempo livre de doença e antecedentes de hemotransfusão, sintomas de hepatite e vacina para hepatite B, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE.....	36
Tabela 2 – Distribuição das freqüências dos marcadores sorológicos da Hepatite B e C em pacientes tratados de câncer no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE.....	37
Tabela 3 – Distribuição das freqüências das variáveis sexo e procedência, em relação aos marcadores da hepatite B dos pacientes tratados de câncer segundo o estado imunológico no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	38
Tabela 4 – Distribuição das freqüências das variáveis quanto a idade ao diagnóstico, patologia de base e tempo livre de doença, em relação aos marcadores da hepatite B nos pacientes tratados de câncer, segundo o estado imunológico no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE..	39

	pág
Tabela 5 – Distribuição das frequências das variáveis nos pacientes tratados de câncer, quanto aos antecedentes de sintomas, vacinação e transfusão em relação aos marcadores sorológicos de hepatite B, segundo o estado imunológico no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	40
Tabela 6 – Distribuição da frequência do ANTIHCV segundo o estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B, em pacientes tratados de câncer, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	41
Tabela 7 – Distribuição da frequência das variáveis sexo e procedência em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	42
Tabela 8 – Distribuição da frequência das variáveis idade ao diagnóstico, patologia de base e tempo livre de doença em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	43
Tabela 9 – Distribuição da frequência das variáveis quanto aos antecedentes do quadro clínico e transfusão em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE ..	44
Tabela 10 – Características da população não estudada versus a população do estudo, com as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, patologia de base, procedência e tempo livre de doença, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE	46

Resumo

Crianças e adolescentes com câncer são considerados de alto risco para contaminação pelo vírus da hepatite B e C. O objetivo foi identificar a prevalência da infecção pelo HBV e HCV nos pacientes com câncer, tratados na Unidade de Oncopediatria do Hospital Oswaldo Cruz. Avaliamos 234 pacientes, no período de março a agosto de 2002. Nesses pacientes realizamos a pesquisa dos marcadores sorológicos para o HBV e HCV: HbsAg, AntiHbs, AntiHbc total e AntiHCV, através do MEIA (Enzima Imunoensaio por micropartículas), qualitativo, com o aparelho AxSYM sistema, da Abbott Diagnostic, juntamente com o kit da Abbott. Nos pacientes com reações duvidosas foram repetidos os testes. Cinquenta e sete pacientes dos 234 (24.4%) apresentaram resultados positivos para o HbsAg e 17/234 (7.3%) apresentaram resultados positivos para o AntiHCV. Entre os pacientes HbsAg positivos, as faixas etárias mais frequentes foi do pré-escolar e adolescente 41/57 (71.9%), do sexo masculino 35/57 (61.4%), assintomáticos 54/57 (94.7%), com tempo livre de doença acima de 2 anos 41/57 (71.9%) e com antecedentes de vacinação para hepatite B em 10/57 (17.5%). Entre os pacientes AntiHCV positivos, não houve diferença na distribuição das idades por faixa etária e na doença de base, com 13/17 (76.5%) do sexo masculino, assintomáticos 16/17 (94.1%), com tempo livre de doença acima de 2 anos 13/17 (76.5%). Em relação aos antecedentes na população estudada, cento e sessenta e oito pacientes entre 234 (71.8%) foram transfundidos com sangue e derivados. Conclui-se que a prevalência

da infecção do HBV e HCV nos pacientes que concluíram tratamento de câncer é alta e que as medidas de suporte necessárias, principalmente as múltiplas transfusões podem ser fatores de risco para as infecções virais.

Abstract

Children and adolescent with cancer are considered of high risk for contamination of hepatitis B and C virus . The objective of the study was to identify the prevalence of HBV and HCV infection in children and adolescents cured from cancer in the pediatric-oncology ward in Oswaldo Cruz Hospital. 234 patients were evaluated between March and August of 2002 for serologic markers of HBV and HCV. Quantitative MEIA (micro particles of enzyme immunoensaio) with the AxSYM device system from Abbott Diagnostic together with the Abbott kit were carried out for HbsAg, AntiHbs, total antiHbc and antiHCV. In patients with questionable reactions the tests were repeated. Fifty seven patients from the 234 (24.4%) had a positive test for HbsAg and 17/234 (7.3%) a positive test for AntiHCV. Among the HbsAg positive patients there was a predominance for the preschool and adolescent 41/57 (71.9%), male 35/57(61.4%), asymptomatic 54/57 (94.7%), disease-free for at least 2 years 41/57 (71.9%) and history of vaccination for hepatitis B in 10/57 (17.5%). Among AntiHCV positive, there was no difference in age groups but with 13/17 (76.5%) for male, 16/17 (94.1%) for asymptomatic and 13/17 (76.5%) for the disease-free for at least 2 years. Among the 234 patients, 168 (71.8%) had been transfused with blood and derivatives. It was concluded that the prevalence of the infection with HBV and HCV in cured patient of cancer is high and the oncological and support treatment, specially multiple transfusions maybe risk factors for infection with HBV and HCV.

1 – Introdução

1.1 Delimitação do tema

As hepatites virais são doenças infecciosas, de transmissibilidade inter- humana, de evolução aguda ou crônica e que pela alta morbidade constituem um problema de saúde pública. São causadas por vírus hepatotrópicos, que apesar das semelhanças clínicas, diferem na etiologia, epidemiologia e na imunopatogênese (FOCCACIA, R., 1997).

Os testes sorológicos para diagnóstico da hepatite B e a biologia molecular para hepatite C foram responsáveis pela mudança dos conhecimentos sobre a história natural da doença, dos mecanismos de transmissibilidade, das respostas terapêuticas e no caso da hepatite B, as formas de profilaxia com a vacinação. Com a realização dos inquéritos soropidemiológicos foi possível o conhecimento dos diversos sorotipos e as diferentes prevalências em várias regiões do mundo. A OMS estima em torno de 350 milhões o número de portadores crônicos da hepatite B e em 170 milhões os portadores crônicos da hepatite C, os quais, além de serem reservatórios humanos, poderão evoluir para a cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular (ALVES, J.G., et al.,2001; CARVALHO, E., et al., 2003).

As principais vias de transmissão para hepatite B incluem contato sexual, drogas injetáveis, acidentes ocupacionais (contato com sangue ou secreções) e transmissão sexual (KAUR, S., et al.,1996; LINDBERG, J., et al,1988). Na hepatite C, as principais vias de transmissão são: sanguínea(as transfusões) e percutânea (uso de drogas injetáveis e acidentes de punção). As altas taxas de prevalência estão relacionadas com os grupos ou hábitos de risco: hemofílicos, hemodialisados, receptores de múltiplas transfusões, usuários de drogas injetáveis (ALTER, M.J., 2002).

No Brasil, existe ainda poucos dados sobre a prevalência do VHC e VHB. As pesquisas soropidemiológicas conduzidas tem se restringido, via de regra, a comunidades que apresentam fatores ou comportamentos associados a maior risco de infecção como: profissionais de saúde, profissionais do sexo, prisioneiros, pacientes de clínicas de DST, usuários de drogas endovenosas, pacientes submetidos a hemodiálises. (FOCACCIA, R., 1997).

Portadores de doenças malignas freqüentemente necessitam do suporte de hemoderivados, devido à doença de base e ao tratamento com drogas mielosupressoras e radioterapia. Apesar da segurança transfusional, que objetiva reduzir os riscos infecciosos e imunológicos para receptores de sangue e derivados, esse grupo de pacientes oncológicos ainda são considerados de risco para hepatite B e C (BLATT, J., et al.,1992; LEUNG, W., et al., 2000).

1.2 Formulação da questão da pesquisa

Considerando a população de crianças e adolescentes que são atendidas na Unidade de Oncopediatria do CEON/HUOC – UPE: Qual

a soroprevalência dos marcadores virais da hepatite B e C nas crianças e adolescentes que concluíram o tratamento de câncer?

Crianças infectadas na fase precoce da vida e indivíduos com imunidade comprometida, tem mais chance de se tornarem portadores crônicos e serem responsáveis pela transmissão da doença.

Esse estudo certamente irá fornecer informações importantes, para a melhoria do acompanhamento e tratamento adequado destes pacientes.

1.3 Revisão da literatura

1.3.1 Hepatite B

1.3.1.1 Vírus da hepatite B

As hepatites provocadas por vírus são hoje doenças conhecidas do ponto de vista clínico, laboratorial e epidemiológico. Nos últimos anos foram identificados e caracterizados seus agentes etiológicos. Desde a primeira descrição da doença , ainda na Grécia antiga, passando pela teoria que relacionava a icterícia a fenômenos obstrutivos e até o encontro de necrose hepatocelular difusa em necropsias, muito se discutiu sobre a etiologia das hepatites. Somente a partir de 1939, com o advento das biópsias hepáticas, associou-se a doença hepatite a alterações inflamatórias dos hepatócitos. No início do século XX, com a introdução das vacinas contra febre amarela e injeções para diabetes e sífilis, surtos de icterícia ocorreram nos pacientes, sendo a primeira associação com a transmissão parenteral e transfusional descrita em 1943 (FOCCACIA, R., 1997).

Em 1965, Blumberg et al encontrou no soro de um aborígine australiano, um antígeno que reagia com soros de hemofílicos, que foi chamado de antígeno Austrália e inicialmente associado a leucemias e posteriormente também encontrado em mongolóides, hansenianos e em doentes com hepatites virais. No Japão, Okochi e Murakami, em 1967, relacionaram a presença do antígeno Austrália em doadores de sangue, com o desenvolvimento de hepatites pós transfusionais nos receptores de unidades transfusionais positivas para este antígeno. Em 1969, Blumberg associou o antígeno Austrália às hepatites agudas e crônicas e aos portadores sãos, sendo proposta a sua pesquisa rotineira, por imunodifusão, para triagem de doadores de sangue, principalmente nas áreas onde o antígeno era altamente prevalente. No início da década de 70, portanto, estavam estabelecidas as relações etiológicas entre a hepatite transfusionais e o antígeno Austrália, que posteriormente foi chamado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B - HBsAg (FOCCACIA, R. 1997; BROOKS, G.F., et al., 2000).

O HBV, originalmente denominado “hepatite do soro” ou “hepatite de longa incubação”, possui um período de incubação de 60 a 90 dias (faixa de 29 a 180 dias). O HBV é um membro dos *hepadnaviridae*, uma família de vírus contendo DNA que causam hepatite em múltiplas espécies de animais. O vírion maduro do HBV é uma “partícula de Dane” esférica, de dupla camada, que possui um invólucro superficial externo de proteína, lipídio e carboidrato envolvendo um cerne levemente hexagonal (BROOKS, G.F., et al., 2000; SILVA, L.R., 2003. (Fig. 1).

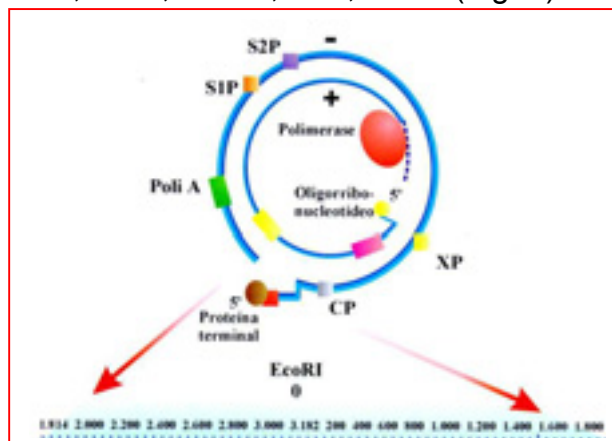


Fig. 1 – Vírus da hepatite B
Fonte: Covas, D. T., 2001

O genoma do HBV é uma molécula de DNA circular e parcialmente de duplo filamento. A organização do genoma do HBV é singular, pois todas as regiões do genoma viral codificam seqüências de proteína:

- Uma proteína do “cerne” do nucleocapsídeo (HBcAg, antígeno central da hepatite B) e um transcrito polipeptídico mais longo com uma região pré-cerne e cerne, designado HBeAg (antígeno e da hepatite B).

- Glicoproteína do invólucro (HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B). Os hepatócitos infectados são capazes de sintetizar e secretar quantidades maciças de proteínas da superfície não infecciosa (HBsAg). O gene S é dividido em três sítios de iniciação, o que levará à formação de três diferentes proteínas de superfície em suas formas glicosiladas: a P25 (proteína de cadeia curta ou S), a P33 (proteína de cadeia média ou pré-S-2) e a P39 (proteína de cadeia longa ou pré-S-1). Entre esses peptídeos, a P25 é predominante e representa o principal antígeno de superfície e que vai induzir a formação do anticorpo anti-HBsAg. O HBsAg possui diversos determinantes antigênicos, denominados :ä”, “d”, “y”, “w” e “r”, que através de suas combinações permitem o encontro de vários subtipos. Esses subtipos são importantes para investigação de casos com múltiplas exposições, tendo importância em estudos epidemiológicos.

- Uma DNA-polimerase que exibe atividade de transcriptase reversa, e a replicação genômica ocorre através de um molde de RNA intermediário. É codificada pelo gene P.

- Uma proteína da região X (HBX) que é necessária à replicação viral e atua como um transativador da transcrição dos genes virais. Acredita-se que o HBX também exerça um papel central na etiologia do carcinoma hepatocelular, não sendo sempre necessário a presença de cirrose na gênese deste tumor, como é o caso da infecção crônica pelo HCV (MC INTOSH, E.D., et al.; CARMAN, W.F., 1996; BORG, D.E. et al, 1997; AZEVEDO, R.A., et al, 1998; BAGGIO, V. et al, 2000; CRAWFORD, J.M. 2000; BROOKS, G.F., et al, 2000; SILVA, L.R., 2003).

1.3.1.2 Epidemiologia

Os vários inquéritos soropidemiológicos mostram que a infecção pelo HBV é de distribuição mundial, ocorrendo variação em relação a sua prevalência, e depende de uma complexa interação de fatores ambientais, comportamentais e do hospedeiro (SHERLOCK, S., 1987).

A OMS estima em torno de 350 milhões o número de portadores crônicos do HBV, os quais constituiriam o contingente de indivíduos aparentemente sadios que se comportariam como reservatório humano, estando, portanto em alto risco para o desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma (ALVES, J.G., et al., 2001). Ocorre, por ano, cerca de um milhão de óbitos relacionados às complicações da hepatite crônica. Nos EUA ocorrem aproximadamente 200.000 novos casos de infecção por esse vírus anualmente. Desses novos casos, apenas 33-50% são sintomáticos e cerca de 18.000 a 30.000 novas infecções crônicas serão produzidas anualmente. O risco de cronificação está ligado à idade da contaminação, ou seja, quanto menor for a idade maior o risco (FOCACCIA, R., 1997; FUJISAWA, T., et al., 2000). Crianças mais jovens raramente desenvolvem infecção pelo HBV sintomática com icterícia, porém 25% das crianças infectadas antes dos 7 anos de idade se tornarão portadoras crônicas. Após 7 anos de idade, as crianças passam a exibir padrão epidemiológico de adultos, com cerca de 5 a 10% tornando-se portadores crônicos (AZEVEDO, R.A., et al, 1998; CRAWFORD, J.M. 2000; ALVES, J.G., et al., 2001).

No Brasil, a ocorrência da infecção pelo vírus B varia de acordo com a região geográfica, sendo de maior frequência na Região Amazônica, chegando a 20% das crianças de 0 a 4 anos, 40% das crianças de 5 a 9 anos e a mais de 80% nos indivíduos maiores de 20 anos (FOCACCIA, R., 1997; TREITINGER, A., et al., 2000; CAMARGO, L.M.A., et al., 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) divide o globo em três áreas quanto à prevalência dos seus marcadores virais, o HBsAg e o Anti-HBsAg:

a) baixa endemicidade (HBsAg <2%), Europa (Norte, Oeste, Centro), EUA e Austrália e Sul da América Latina, onde a infecção na infância é pouco freqüente, ocorrendo predominantemente na adolescência e na fase adulta (KANE, M., 1995);

b) endemicidade intermediária (HBsAg de 2% a 7%), sendo freqüente a infecção no período neonatal e na infância, como no Leste Europeu, Ásia Central, Japão, Israel e Ex-União Soviética;

c) endemicidade elevada (HBsAg de 8% a 20%), onde a infecção neonatal e na infância é muito freqüente, como no Sudeste Asiático, China, Filipinas, África, Bacia Amazônica e Oriente Médio (SHERLOCK, S., 1987; FOCACCIA, R., 1997; TORTORA, G., et al., 2000).

As vias de transmissão incluem contato sexual, seja hetero ou homossexual, uso de drogas injetáveis, contato com sangue ou secreções de pacientes contaminados (acidentes ocupacionais) e transmissão vertical (LINDBERG, J. et al, 1988; KAUR, S., et al., 1996; BORG, D.E., et al., 1997). Nas crianças merece relevância a transmissão vertical, principalmente se as mães adquiriram a doença no terceiro trimestre da gestação, e aquelas com HBeAg positivo, já que os RNs (recém-nascidos) têm maior risco de desenvolver formas crônicas (90%) quando comparados aos adultos com 5 a 10% (AZEVEDO, R.A., et al., 1998; PÉRCOPE, S., 1998). Após a puberdade, passa a ser mais importante o contágio a partir de contato sexual e uso de drogas (BAGGIO, V. et al., 2000; YUEN, M.F., et al., 2000).

Em geral, cerca de 5-15% das infecções por HBV tornam-se crônicas (crianças acima de 7 anos e adultos) quer no estado de portador, quer na forma de hepatite crônica. O estado de portador é definido, ainda

que arbitrariamente, como a persistência do HBsAg por mais de 6 meses, com normalidade das provas de função hepática e achados normais na biópsia de fígado. A hepatite crônica pode ser dividida, do ponto de vista histológico, em hepatite persistente crônica (anormalidades das provas hepáticas com achados relativamente normais na biópsia hepática) e hepatite ativa crônica (anormalidades das provas de função hepática com achados anormais na biópsia hepática) (ABBAS, A.K., et al.; CRAWFORD, J.M., 2000; YUEN, M.F. et al., 2000).

1.3.1.3 Testes sorológicos:

O HBsAg é detectável rotineiramente por hemaglutinação passiva reversa, por ensaio imunoenzimático (ELISA) e radioimunoensaio (RIA). Embora sejam todos recursos de alta especificidade, recomenda-se a confirmação dos casos positivos com teste de bloqueio (neutralização com AntiHbs). Aparece antes do início dos sinais clínicos e bioquímicos da hepatite, ou seja, pode ser detectado de 2 a 6 semanas, atinge o auge durante a doença franca e, então, declina a níveis indetectáveis em 3 a 6 meses (RAVEL, R., 1997).

O HBsAg revela infecção ativa, atual pelo HBV, porém sua persistência por mais de 6 meses, indica estado de portador ou infecção crônica pelo HBV.

O AntiHBs é o anticorpo específico contra o HBsAg e comporta-se como um anticorpo IgG típico, com elevação após o desaparecimento do HBsAg, permanecendo elevado durante anos, sugerindo proteção, ou seja, geralmente significa o término da infecção aguda por HBV (o que nem sempre é o caso). Este é o princípio das estratégias atuais de vacinação, que empregam o HBsAg não infeccioso, obtido, hoje, através de técnicas de DNA recombinante. Em pacientes vacinados contra HBV haverá um padrão sorológico típico, com

desenvolvimento apenas dos anticorpos contra antígeno de superfície. O AntiHBs é rotineiramente detectável pelo ELISA. (AZEVEDO, R.A., et al., 1998; TORTORA, G. J., et al., 2000).

Existe ainda, um período chamado de janela imunológica, onde não se detecta o HBsAg no soro e, também, ainda não está presente o AntiHBs. Nesse período, o diagnóstico somente poderá ser feito pela pesquisa de anticorpos, principalmente, o AntiHBc fração IgM. Quando encontramos o HBsAg e o AntiHBs, concomitantemente positivos, devemos pensar em reações falsamente positivas de um dos dois testes, na formação de imune-complexos ou em infecções por diferentes subtipos do HBV (TORTORA, G.J. et al., 2000).

Em casos de pacientes imunocomprometidos, o aparecimento do AntiHBs não indica necessariamente um fator de proteção, uma vez que ele pode ser dirigido a determinantes antigênicos diferentes do “a”, que não apresentam poder neutralizante (d, w, y, r) (PANNUTI, C.S., et al., 1998).

O HBeAg é um marcador de replicação viral, indicando doença ativa e altos níveis de infectividade, no entanto, em pacientes infectados com variantes do VHB (mutantes HBeAg negativos), essa associação pode ser desfeita e a replicação ocorrer na presença do Anti-HBe. É um antígeno solúvel e em geral não é utilizado para finalidade diagnóstica, sendo determinado pelo ELISA, porém o padrão ouro também seria o RIA. Aparece no soro, logo após o HBsAg, nos primeiros 3 meses da doença aguda (RAVEL, R., 1997).

O AntiHBe indica que a infecção está se resolvendo, mesmo que o HBeAg ainda esteja presente; nas infecções agudas e nas infecções crônicas e portadores assintomáticos sua presença informa que a doença está inativa e que o vírus não está se multiplicando, no caso de não ter variante do VHB ou nos imunodeprimidos. É detectada a sua atividade paralela com a DNA-polimerase, que é uma enzima responsável pela

reparação do DNA viral e pela multiplicação do mesmo, e que vai diminuindo progressivamente à medida que o vírus se integra ao genoma das células hospedeiras e é reduzido o nível de replicação viral. Esse teste foi muito utilizado antes da biologia molecular, sendo preferencialmente utilizado o HBV – DNA (PCR) (BORG, D.E., et al., 1994; RAVEL, R., 1997).

O AntiHBc é o primeiro anticorpo a aparecer e é importante para o diagnóstico de infecção recente pelo vírus B, porque pode ser o único marcador detectável (AntiHBc-IgM). Não é neutralizante, ou seja, sua presença não indica imunidade. O AntiHBc total e AntiHBc-IgG informam ter havido contato prévio com o vírus B. A detecção é feita pelo ELISA (RAVEL, R., 1997). (Quadro 1).

A quantidade de DNA-VHB no soro é proporcional à carga viral presente, estando, portanto, associada à replicação viral. A presença e a quantidade de DNA-VHB no soro pode ser determinada pelas técnicas de hibridização (dot-blot), sendo expressas em equivalentes de genoma/ml. Pelo menos 10 vírions devem estar presentes no soro para serem detectados pelo ensaio dot-blot. A pesquisa e a quantidade dessas partículas é útil para diagnosticar replicação (grau de infectividade), resposta terapêutica específica e pode ser útil também, para detectar o DNA-VHB nos casos de hepatites crônicas AntiHBe reagente (YUEN, M.F., et al., 2000).

O genoma do VHB pode, também, ser isolado, clonado, quantificado e seqüenciado pelas técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR). Tem maior sensibilidade que a técnica de hibridização, sendo bastante útil para diagnosticar pacientes com mínimos níveis virêmicos, sendo utilizadas em casos especiais, onde as demais provas não comprovam a infecção pelo HBV (RAVEL, R., 1997; CRAWFORD, J.M., 2000).

Quadro 1- Interpretação das Provas Sorológicas do HBV:

HbsAg	HbeAg	AntiHbc Igm	AntiHbc Total	AntiHbe	AntiHbs	Obs
+	+	+	+	-	-	Hep. aguda inicial
+	-	+	+	+	-	Hep. aguda tardia
+	+	-	+	-	-	Hep. crônica
+	-	-	+	+	-	Hep. crônica
-	-	-	+	+ ou -	-	Janela imunológica
-	-	+	+	+ ou -	-	Hep. aguda
-	-	-	+	+ ou -	+	Hep. pregressa imune
-	-	-	-	-	+	Vacinado

Fonte: Crawford, J.M., 2000

1.3.2. Hepatite C

1.3.2.1 Vírus da hepatite C

Em 1989, o vírus C foi clonado, de uma cópia do DNA complementar, extraído do plasma de um chimpanzé infectado experimentalmente com sangue de um portador de hepatite não A não B (ALTER, H.J., et al., 1989).

O HCV é um pequeno vírus de RNA, atualmente classificado como *Flavivírus*, sendo que sua estrutura e organização guardam relação com os flavivírus e os pestivírus (ALTER, H.J., et al., 1989; BERK, P.D., 2000). (Fig. 2)

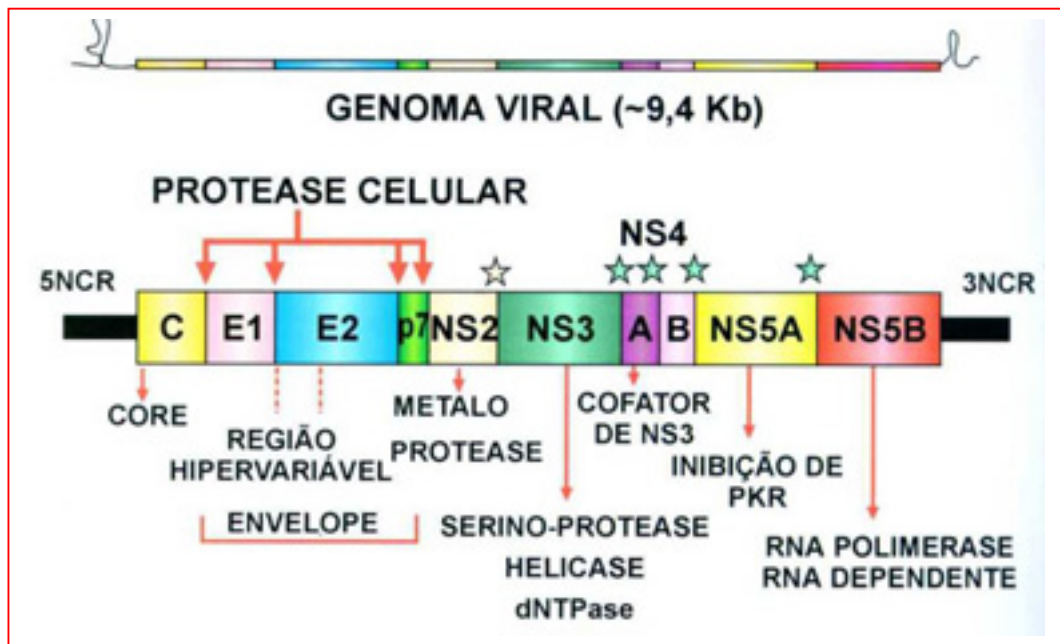


Fig. 2 – Vírus da hepatite C

Fonte: Covas, D. T., 2001

O genoma do HCV possui larga região de 9300 a 9500 nucleosídeos, que codificam as informações genéticas para a replicação viral. O genoma codifica uma poliproteína que sofre posteriormente uma clivagem. O produto da clivagem de poliproteínas estruturais constitui o core e o envelope, enquanto a clivagem de poliproteínas não estruturais produz as enzimas protease, helicase e RNA ase (RNA polimerase) (BROOKS, G.F., et al., 2000).

O genoma possui regiões mutáveis (NS2/E1/E2) e outras relativamente estáveis (C/NS3/NS4/NS5). As regiões terminais são 5'e 3', sendo que a região terminal 3'mostra consideráveis variações no comprimento e na seqüência, enquanto que a região 5' possui uma região terminal com cerca de 340 nucleosídeos e 92% de homologia entre os diversos genótipos do vírus (a estabilidade elevada oferece confiabilidade para detecção diagnóstica do RNA por técnica do PCR); portanto, o HCV não é uma partícula homogênea, podendo apresentar uma diversidade de genótipos (BROOKS, G.F., et al, 2000; TORTORA, G.J., et al., 2000).

A diversidade genotípica tem implicação em muitos aspectos da doença:

a) na *epidemiologia*, porque apresenta distribuição geográfica variável e, também, porque a sua determinação se faz necessária para o estudo das vias de contágio;

b) na *patogênese*, porque condiciona várias cepas ;

c) no *diagnóstico*, porque a seleção da seqüência de nucleosídeos empregadas (primers), para detecção de porções estáveis estruturais pelo PCR, é fundamental para aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica;

d) no *tratamento*, porque os diferentes genótipos apresentam diferentes respostas às drogas terapêuticas;

e) na profilaxia, porque antepõe dificuldades à produção de vacinas (FOCCACIA, R., 1997).

Já foram descritos, 9 genótipos e 76 subtipos, baseados em análise seqüencial do core. Não há evidências de variantes não patogênicas. Alterações pequenas que se processam no genoma viral produzem variantes no organismo infectado, com alta homologia, constituindo o que se denomina quase-espécies. Esses diferentes genótipos não estão correlacionados com diferentes evoluções, mas sim com diferenças quanto a resposta ao tratamento (FARCI, P., et al., 2000; BERK, P.D., et al., 2000).

1.3.2.2 Epidemiologia

A HCV apresenta distribuição universal. Há variações da prevalência do vírus, bem como dos diferentes genótipos de acordo com as regiões ou populações (ALTER, M.J., 1994).

Estudos soroepidemiológicos em doadores de sangue mostra que os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3a tem ampla distribuição mundial, enquanto que o 5 a e 6 a são encontradas em certas regiões específicas. Nos EUA e Oeste da Europa, predominam os subtipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3a; no Leste da Europa, encontra-se o subtipo 1b; nas regiões Norte e Central da África, há o predomínio do subtipo 4; no Extremo Oriente – Japão, China e Taiwan predominam os subtipos 1b,2 a e 2b; em Hong Kong encontra-se o 6 a; em relação ao Brasil, dados escassos e pontuais sugerem que os genótipos são semelhantes aos da Europa (AZEVEDO, R.A., et al., 1998; PÉRCOPE,S., 1998).

As principais vias de transmissão são inoculações e transfusões sanguíneas. O período de incubação é de 6 a 8 semanas, porém já foi relatado uma variação de 2 semanas a 1 ano (ALTER, M.J., 1994).

A transmissão pelas secreções orgânicas tem muito menor eficácia. O vírus tem sido detectado também na saliva,, urina, sêmen, líquido ascítico, bile e mucosa intestinal, porém com baixo potencial de risco de transmissão. A transmissão sexual é baixa e menos importante do que ocorre com o HBV. A transmissão por essa via está associada ao tempo de relacionamento sexual, ao número de parceiros e à presença do AntiHIV (ALVES, J.G., et al.,2001; MURRAY, K.F., et al., 2003).

A transmissão materno-fetal pode ocorrer raramente e depende do título de RNA sérico materno, acima de 10^6 U/ml, chegando a uma positividade de 50% de soroconversão enquanto ocorre em apenas

9% quando os níveis são menores. Apesar do HCV-RNA ser encontrado no colostro, o aleitamento materno é considerado uma prática segura. Em 40% dos casos, não se identifica a possível via de transmissão (OHTO, H., et al., 1994; SCHREIBER, G.B., et al., 1996; KESSON, A.M., 2002).

As altas taxas de prevalência estão relacionadas com os chamados grupos de risco (hemofílicos, hemodialisados, receptores de múltiplas transfusões de sangue, Rn de mães portadoras, usuários de drogas injetáveis. (AACH, et al., 2000, OHTO, et al., 1994). A prevalência do VHC nos hemofílicos varia de 53 a 89% em vários países do mundo e no Brasil, observam-se índices de até 87,3%. Nos hemodialisados, a prevalência varia de 19 a 47.2%, e existe uma relação entre o tempo de tratamento e o número de hemoderivados utilizados (ALTER, M.J., 1994; Committee on Infectious Diseases, 1998; COVAS, D.T., 2001).

Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja cronicamente infectada por esse agente viral (CORDOVANI, N.T.B., et al., 2001). Na população geral, os índices de prevalência variam como nos países da Europa Ocidental e na América do Norte, entre 0.1 a 2.0%, enquanto em determinadas áreas do Mediterrâneo, esse percentual alcança 2.9% da população. As maiores taxas de prevalência são observadas na África, com percentuais que variam de 6.0 a 12.5% (ALTER, M.J., 2002). A prevalência do AntiHCV em doadores de sangue no Brasil varia de 1.4 a 2.3% (FOCACCIA, R., 1997).

A cronificação é uma característica marcante do HCV, sendo observada em aproximadamente 80 a 90% dos casos (BADIZADEGAN, K. et al., 1998, CRAWFORD, J.M., 2000; COVAS D.T., 2001). Cerca de 20 a 30% dos pacientes progridem para cirrose em período médio de 20 anos, sendo observado o surgimento de carcinoma hepatocelular em 2 a 5% desses indivíduos, ou seja, existem mais de 170 milhões de portadores crônicos no mundo, com risco de desenvolver cirrose hepática, câncer

hepático. Na hepatite C, não há registro de hepatocarcinoma sem cirrose (CRAWFORD, J.M., 2000; ARMSTRONG, G.L., et al., 2000).

Nos EUA, cerca de 150.000 novos casos são diagnosticados por ano. Estima-se que três em cada 500.000 cidadãos Norte americanos estejam infectados com o HCV cronicamente, totalizando cerca de 3.900.000 portadores do vírus, ocasionando de 8000 a 10.000 mortes por ano e cerca de 1000 transplantes de fígado por ano (ARMSTRONG, G.L., 2000).

A prevalência da população pediátrica, varia de 0 a 0.9%. Na infância a infecção pelo HCV pode ser benigno, ou seja, um fator de proteção para a infecção crônica. As lesões histológicas graves são significativamente menos freqüentes no grupo com faixa etária mais jovem, no momento da infecção (MARTINS, R.M., et al., 1995; MORENO, R.M., et al., 1999; YAZIGI, N., et al., 2000; SCHWIMMER, J.B., et al., 2000; HARDIKAR, W., 2002).

1.3.2.3 Testes sorológicos

O primeiro teste sorológico comercialmente disponível que permitiu evidenciar anticorpo AntiHCV, pelo método imunoenzimático do tipo ELISA, foi identificado por KUO em 1989. O segmento utilizado neste teste, corresponde a quase toda a região NS4 do genoma do VHC e a proteína de fusão superoxide dismutase (SOD), sendo denominado C-100-3, ou ELISA de primeira geração (RAVEL, R., 1997).

Tão úteis quanto tenham sido, os testes AntiHCV de primeira geração, baseados apenas em anticorpos anti C-100-3, tornaram-se obsoletos e novos testes de segunda e terceira geração foram desenvolvidos, incorporando novos peptídeos recombinantes ou sintéticos, derivados do nucleocapsídeo (c-22), como também das regiões NS3 e NS4

(c33, c-100-3 e c-200), (ALTER, H.J., et al., 1989), e mais recentemente, da região NS5.

A introdução desses novos testes de segunda e terceira geração aumentou a sensibilidade e especificidade para detecção de anticorpos contra o HCV. Quando comparados os testes de segunda geração (EIA-2) com os de primeira geração (EIA-1), detectou-se um aumento de sensibilidade de 80% para 90% (RAVEL, R., 1997). O ELISA I apresentava 40% de falso positivos.

Estudos preliminares, mostraram aumento na sensibilidade para 97%, em relação ao EIA-3, nos doadores de sangue e portadores de doença hepática crônica, encurtando para 2 a 3 semanas o tempo de detecção da soroconversão. Existe, no entanto, algum comprometimento da especificidade, por isso, se recomenda nos casos da soropositividade do ELISA, a confirmação com outras técnicas, sendo sugerido o ensaio do tipo dot-blot, muito semelhante ao western –blot, nos quais as proteínas virais não são submetidas à eletroforese, mas sim, aplicada à nitrocelulose. A detecção da reatividade contra duas ou mais proteínas indica positividade, enquanto que a reatividade contra apenas uma banda, indica resultado indeterminado, sugerindo falsa positividade, soroconversão recente ou infecção por algum genótipo que não expressa todas as proteínas dos genótipos já estabelecidos. Nesse caso, sugere-se a realização do PCR, idealmente, ou seguimento sorológico e reavaliação após 2 a 3 meses (RAVEL, R., 1997; BROOKS, G.F., et al., 2000).

Indivíduos imunocomprometidos podem ter a infecção crônica, sem expressar anticorpos em concentrações detectáveis pelas técnicas usuais, recomendando-se o PCR ou branched-DNA (PANNUTI, C.S., et al., 1998; ALVES, J.G., 2001).

1.3.3 A criança com câncer

O câncer constitui um importante problema de saúde pública. Corresponde a segunda causa de morte, sendo suplantado apenas pelas moléstias cardiovasculares. O prognóstico de um paciente com câncer, além das condições inerentes ao próprio hospedeiro, depende fundamentalmente do diagnóstico precoce, planejamento terapêutico correto e seguimento cuidadoso.(KEY, T., et al., 1997).

O câncer infantil é relativamente incomum. Aproximadamente 1 para cada 7500 crianças de 0 a 14 anos de idade são diagnosticadas por ano nos EUA, e 80% (6000 crianças) serão curadas. Em relação a mortalidade da criança com câncer, entre 1 a 14 anos ocorrem anualmente de 1500 a 1600 óbitos, enquanto que no grupo de 15 a 19 anos a mortalidade é de 700 por ano (DRAPER, G.J., et al.,1998; DREYER, Z.A. et al, 2002).

As doenças linfoproliferativas, leucemias agudas (mielóide e linfóide) e os linfomas (Hodgkin e Não Hodgkin) ocupam o primeiro lugar dos cânceres infantis, seguidas das neoplasias sólidas, como os tumores de SNC, Neuroblastomas, Wilms, Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, Tumores ósseos, Histiocitoses, Hepatoblastoma e carcinomas em geral. O tratamento começa após o diagnóstico patológico, com peça obtida por cirurgia ou biópsia, e utilização de poliquimioterapias antiproliferativas que também atuam em ciclo celular de células normais. Alguns protocolos poliquimioterápicos são associados à radioterapia (PELANDA, S.M., et al., 1989).

O tempo de cada protocolo varia conforme a patologia. Os protocolos brasileiros são modificações dos protocolos Americano e Europeu, em relação à intensificação das doses. A resposta tumoral aos agentes quimioterápicos não é previsível. A resistência a drogas é a principal causa de falha do tratamento.(RICCARDI, R. et al., 1998).

As complicações mais comuns e limitantes do uso da quimioterapia são as hematológicas. A neutropenia é geralmente o primeiro sinal de depressão medular, seguida de trombocitopenia e anemia. O grau da depressão medular depende da intensidade dos agentes quimioterápicos e da quantidade de reserva medular do paciente. A utilização de estimulantes de granulócitos, bem como associações com antibióticos de amplo espectro, junto a politransfusões de hemácias e plaquetas a cada ciclo, fazem parte da rotina do suporte básico do tratamento da criança e do adolescente com câncer (PANNUTI, C.S., et al., 1998; YULE, M., 1998).

As disfunções hepáticas ocorrem comumente durante ou após a quimioterapia nos pacientes com doenças malignas, incluindo hepatites fulminantes, reativação ou replicação desses vírus (YEO, W., et al., 2000; KAWATANI, T., et al., 2001).

A transmissão de doenças ditas hemotransmissíveis (COVAS, D.T., 2001; KNOLL, A., et al., 2001), tem sido uma grande preocupação no seguimento das crianças com câncer. Com o desenvolvimento de testes sorológicos de alta especificidade e com a melhoria dos critérios da seleção dos doadores, a prevalência das infecções transfusionais vem diminuindo gradativamente, porém, ainda não pode ser considerada desprezível (Visoná et al, 2002).

1.3.4 Estudos de soroprevalência em crianças portadoras de neoplasias

Os vírus hepatotrópicos são um dos graves problemas para os sobreviventes de câncer. Antes da era da imunização para hepatite B e da intensificação dos cuidados com a segurança transfusional, a prevalência da infecção pelo HBV e HCV em crianças com câncer, em

vários centros oncológicos, oscilava de 12 a 46% e 6.6 a 79%, respectivamente. As infecções pelo HBV e HCV em crianças com câncer são decorrentes de freqüentes transfusões de sangue e derivados é caracterizada pela alta freqüência de cronicidade, devido ao intensivo tratamento com drogas imunossupressoras, com danos aos tecidos, e contato com infecções virais (LOCASCIULLI, A., et al., 1985; STYCZYNSKI, J., et al., 2001).

Schneppenheim et al, em 1991, avaliaram a prevalência do marcador sorológico AntiHCV, pelo método ELISA- c100-3, em 82 pacientes com neoplasia, submetidos a poliquimioterapia e suporte com hemoderivados. O número de transfusões de sangue e plaquetas variou de 1 a 171 unidades, por paciente. Os autores tinham como objetivo identificar as alterações da ALT em pacientes soropositivos para AntiHCV, durante e após as hemotransfusões. Os pacientes que tiveram resultados positivos para o AntiHCV, foram investigados através dos testes HCV EIA da Abbott e o Riba HCV da Chiron. Após a confirmação sorológica, os autores fizeram o acompanhamento dos pacientes com dosagens da alanino transferase (ALT), Antihbc, HbsAg e HBV DNA.

A positividade do Anti-HCV foi de 14.6% (12/82), após a realização dos testes confirmatórios. Segundo os autores, a associação entre a soropositividade do marcador e o número de transfusões não foi estatisticamente significativa. Os autores referem que os pacientes oncológicos tem um maior risco de apresentar hepatites transfusionais, porém, podem não ser detectadas com os testes imunoenzimáticos de rotina, ocorrendo reações falso negativas . Segundo os autores, o valor preditivo positivo dos testes realizados foi baixo, principalmente quando comparados aos valores dos transplantados renais. A discordância dos resultados, segundo Schneppenheim et al, possivelmente ocorre devido a imunossupressão dos pacientes oncológicos e por isso sugerem que os resultados sejam cuidadosamente analisados.

Em 1997, Locasciulli et al, publicaram um coorte de 10 anos, de crianças com diagnóstico de Leucemia, sendo avaliada a prevalência e a história natural da infecção pelo VHC. Foram avaliadas 114 crianças , com dosagens de AntiHcv, HCV-RNA, transaminases e exames ultrasonográfico.No início, haviam 386 pacientes diagnosticados, entre 1968 a 1982, sendo que 261 foram a óbito nos primeiros noventa e seis meses do diagnóstico, em decorrência da doença de base ou pelas complicações infecciosas e hemorrágicas do tratamento.Dos 125 pacientes que concluíram o protocolo apenas 114 foram acompanhados bioquímica e clinicamente. Havia 55 crianças do sexo feminino e 59 do sexo masculino, com idade ao diagnóstico de 4 anos \pm 2.6 da doença linfoproliferativa.

Locasciulli et al identificaram 14/114 (12%) de positividade para o AntiHCV e quando comparados com o HCV RNA 56/111 (50.5%) pacientes foram HCV RNA positivo, 55/111 (49.5%) foram HCV RNA negativo, e 3 casos não puderam ser testados.

Assim como Schneppenheim et al, os autores sugerem ser muito criterioso na análise dos resultados. Recomenda associar à dosagem do AntiHCV, o HCV –RNA, as dosagens seriadas da ALT e avaliação ultrasonográfica periódica ao acompanhamento de pacientes oncológicos durante e após o tratamento.

Embora grandes esforços tenham sido feitos no sentido de erradicar a infecção pelo HBV , ainda temos um elevado número de portadores crônicos no mundo. A falta de tratamento eficaz para hepatite B crônica mas, por outro lado, a disponibilidade da vacina eficaz fazem com que o método mais racional para uma redução acentuada da prevalência seja a imunização universal(SILVA, L.R., 2003).

Vários estudos foram realizados em relação à imunoprofilaxia do HBV e a soroconversão de pacientes com câncer. Em 1997, Januszkiewicz, et al publicaram um estudo em 285 crianças portadoras de

neoplasias, avaliando as que receberam imunoglobulina (imunização passiva para hepatite B) e as que não receberam. A soroprevalência observada nas crianças que receberam a imunização passiva foi de 10.2%, em relação a de 36.8%, nas que não receberam a imunoglobulina. Em relação ao HCV, a prevalência foi similar nos dois grupos: 38.7% e 32.6% respectivamente. A sugestão dos autores é que nessas crianças susceptíveis, a imunização passiva deva ser incluída no protocolo de tratamento e seja avaliada a soroconversão.

Willers et al publicaram em 2001, um estudo prospectivo, onde avaliaram a imunização dos pacientes com neoplasias. Os autores observaram que ao diagnóstico de câncer, 76.7% não tinham contato prévio com o HBV enquanto 23.3% tinham evidências de contato com o HBV. Após o acompanhamento de 20 meses do tratamento e reavaliação dos marcadores, foi observado a prevalência de 43.3% de positividade para o HbsAg.

Nos países do Sul da África a hepatite B é uma doença endêmica, com prevalência de 15% em relação a população rural versus 0.97% na população urbana e com maior prevalência (20%) na África Sub-Sahariana. Januszkiewicz et al, em 1997, sugeriram que mesmo sendo uma alternativa dispendiosa, o uso da imunização passiva com imunoglobulina hiperimune para os soronegativos ao diagnóstico oncológico deveria ser estabelecida.

Outro autor que igualmente sugere a imunoprofilaxia nesses pacientes de risco é Styczynski que, em 2001, publicou junto a colaboradores, uma análise retrospectiva de 558 crianças com câncer diagnosticadas entre 1974 e 2000. Havia 331/558 (59.9%) meninos e 222/558 (40.1%) meninas. A idade variou de 0 a 18 anos, com uma média de 7.7 anos \pm 4.5 anos. Durante o tratamento, 436/558 (78.8%) foram hemotransfundidos e 434/558 (77.8%) fizeram a profilaxia para hepatite B- após janeiro de 1992. Antes de janeiro de 1992, a prevalência da infecção

pelo HBV, em crianças com câncer em acompanhamento de 6 meses, era de 74/119 (62.2%). Ocorreu clareamento espontâneo em 4/74 (5.4%) dos pacientes e 94.6% desenvolveram doença crônica. Após o início do programa de imunoprofilaxia para o HBV, entre 1992 e 1995, 168 crianças foram vacinadas e apenas 8/168 (4.76%) foram infectadas com o HBV.

Em relação ao HCV, nesse estudo de Styczynski et al, a análise foi feita em relação à triagem dos doadores de sangue. Antes de 1992, 50/92 (54.3%) dos sobreviventes de câncer, eram soropositivos para o HCV. Posteriormente, com as medidas educacionais e a proteção dos receptores de sangue e derivados, houve um decréscimo nos pacientes oncológicos, da soropositividade do AntiHCV de 12.03% entre 1997 e 1998, para 2.77%, de 1999 a 2000.

Visoná K. et al, em 2002, publicaram um estudo avaliando 625 crianças, no período de 1997 a 1999. Foram utilizados testes para avaliar a presença do HBV e HCV. Os resultados obtidos, foram analisados em relação a potenciais fatores de risco, como hospitalização, transfusão de sangue e derivados e cirurgia. A prevalência encontrada foi de 53.3%(333/625) para o HCV e 29.4%(172/625) dos pacientes tiveram anti-HBc positivo; destes, 9.8% também eram positivos para o HbsAg(61/625). As patologias de base foram leucemias, em 27% dos casos, anemia em 19.2% e outras neoplasias em 16.5%.

Apesar da melhoria na proteção do receptor de hemoderivados, ainda é muito alto o risco das crianças com câncer, de adquirirem doenças hemotransmissíveis. Os autores sugerem que aos métodos de triagem utilizados, deve ser associados exames mais específicos e que a imunoprofilaxia para hepatite B, deve fazer parte do programa à admissão da criança na unidade de oncologia.

Justifica-se, face aos aspectos discutidos na literatura revisada, a escolha do estudo de soroprevalência das crianças e adolescentes tratadas de câncer no nosso meio para identificar os pacientes portadores do HBV e HCV.

2 – Objetivos

– Estimar a soroprevalência dos marcadores sorológicos para hepatite B e C, em crianças e adolescentes tratados de câncer atendidas na Unidade Oncopediátrica do HUOC – UPE.

– Verificar as possíveis associações entre os marcadores sorológicos e as variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, procedência, doença de base, tempo livre de doença, antecedentes de hemotransfusão, sintomas relacionados à hepatite e situação vacinal contra a hepatite B.

3 – Casuística e Método

3.1 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no período de março a agosto de 2002, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz – HUOC, pertencente à Fundação Universidade de Pernambuco – UPE. É uma Unidade Estadual Pública de Saúde sob gestão e gerência estadual, com 100% dos leitos ativos dedicados ao SUS.

O HUOC é referência do Norte-Nordeste tipo II em Cardiologia, Cirurgia Torácica, Tratamento do Câncer Infantil do Nordeste e Doenças Infecto parasitárias Adulto e Pediátrica. É também, Centro de Referência para imunobiológicos Especiais – CRIE.

A Unidade de Oncopediatria do HUOC-UPE recebe crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idades que variam de 0 a 21 anos, portadores de doenças linfoproliferativa (leucemias e linfomas) e tumores sólidos (tumor cerebral- centro de referencia do NE, retinoblastoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, histiocitose, tumor de células germinativas, sarcomas de partes moles, osteossarcomas, carcinomas). Esta unidade é composta de 23 leitos para internamento, serviço de quimioterapia

ambulatorial, ambulatório que atende diariamente, de segunda a sexta feira, 30 a 35 crianças, num total de 560 atendimentos/mês. Os serviços de apoio são a cirurgia pediátrica, unidade de doenças transmissíveis, ambulatório de hepatologia infantil, laboratório de rotina e de biologia molecular, patologia e ambulatório de crianças curadas (TLD acima de 5 anos).

3.2 Desenho do estudo

O desenho do estudo foi transversal com comparação de grupos, onde foi estudado a prevalência dos marcadores sorológicos da hepatite B e C. Este tipo de estudo possibilita estimar a frequência da doença em um período de tempo definido (ROUQUAYROL, M.Z., 1999). Verificou-se também a possível associação com as variáveis : idade ao diagnóstico, sexo, procedência, doença de base, tempo livre de doença, antecedentes de transfusão , vacinação para hepatite B , sintomas de hepatite e estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B e da hepatite C.

3.3 População de estudo

Crianças e adolescentes portadoras de doenças linfoproliferativa e tumores sólidos que se submeteram a tratamento poliquimioterápico e/ou radioterápico, durante o período de janeiro de 1994 a julho de 2001, no Serviço Centro de Oncologia – CEON, Unidade de Pediatria do HUOC – UPE, em acompanhamento ambulatorial pós término do tratamento, sem evidências clínicas, laboratoriais e de imagens de recidiva.

3.4 Amostra

3.4.1 Cálculo da amostra

Considerando a população de 265 crianças elegíveis para o estudo, o cálculo da amostra para a hepatite B, aceitando uma prevalência de 9.8% para o HBsAg, de acordo com o trabalho de Visoná, K. et al, 2002 admitindo possibilidade de erro de 2%, com 95% de probabilidade, foi estimado o número de 202 crianças.

De acordo com o trabalho de Paul, I. M., et al, 1999, aceitando uma prevalência para hepatite C de 12% do AntiHCV, admitindo possibilidade de erro de 2%, com 95% de probabilidade, foi estimado o número de 210 crianças.

3.4.2 Critérios de inclusão e de exclusão

- Critérios de inclusão:

- Crianças com diagnóstico prévio de câncer à partir de janeiro de 1994, tendo concluído o tratamento em período superior a 6 meses sem evidência clínica, laboratorial ou imagens de persistência, progressão ou recidiva de neoplasia.

- Critérios de exclusão:

- Tratamento especializado ter sido realizado fora da Unidade de Pediatria/CEON/HUOC/UPE.

- Estar fazendo uso de droga imunossupressora.

3.5 Definição e categorização das variáveis

– Soropositividade para cada um dos marcadores da hepatite B e C relacionados: HBsAg, AntiHBs, AntiHBc Total e AntiHcV, sendo categorizado como positivo e negativo.

– Estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B: foi categorizado susceptível o paciente com marcadores negativos; portador, com a presença do HBsAg positivo e imune, presença de AntiHBs positivo.

✓ Sexo: masculino e feminino.

✓ Idade (segundo Marcondes,1992):

* Pré-escolar: 02 a 06 anos exclusive

* Escolar: 06 a 10 anos exclusive

* Adolescente : 10 a 20 anos.

✓ Procedência:

* Recife – Pacientes residentes na cidade do Recife.

* Região Metropolitana do Recife – Foram considerados pertencentes à Região Metropolitana, os pacientes residentes nos seguintes municípios: Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Camaragibe, São Lourenço da Mata, Moreno, Abreu e Lima.

* Interior – Demais Regiões.

* Outros Estados.

– Estado vacinal: Foi considerado vacinado quem trouxe cartão de vacina ou outro comprovante de pelo menos 2 doses da vacina contra hepatite B. Os que não puderam comprovar foram considerados sem informação.

– Tempo Livre de Doença(TLD): intervalo entre o término do tratamento e a coleta dos marcadores sorológicos, que foi categorizado em:

0 a 1 ano (inclusive), 1 a 2 anos (inclusive), 2 a 5 anos (inclusive) e acima de 5 anos.

- Presença ou ausência de pelo menos um dos sintomas de hepatite: icterícia, acolia fecal, colúria.

- Transfusão : sim, não e ignorado.

3.6 Operacionalização da Pesquisa

3.6.1 Coleta e armazenamento do material

A avaliação dos marcadores sorológicos da hepatite B e C, faz parte da rotina do HUOC-UPE, uma vez que, além dos ambulatórios especializados de hepatite, possui também uma unidade de transplantes hepáticos.

As crianças e adolescentes que compareceram ao serviço após a convocação inicial, junto com seus responsáveis, foram levados ao ambulatório e após esclarecimento sobre a pesquisa, assinatura do consentimento livre e esclarecido, foram preenchidos formulários da rotina de Hepatite do HUOC-PE e solicitados os marcadores de Hepatite B e C. As coletas foram realizadas diariamente, de segunda à sexta no horário de 7 às 9 hs. O material foi levado para centrifugação para obtenção do soro (200 microlitros- 3 ml de sangue) e estocados em freezer, conforme a rotina do laboratório por um período de até 6 meses

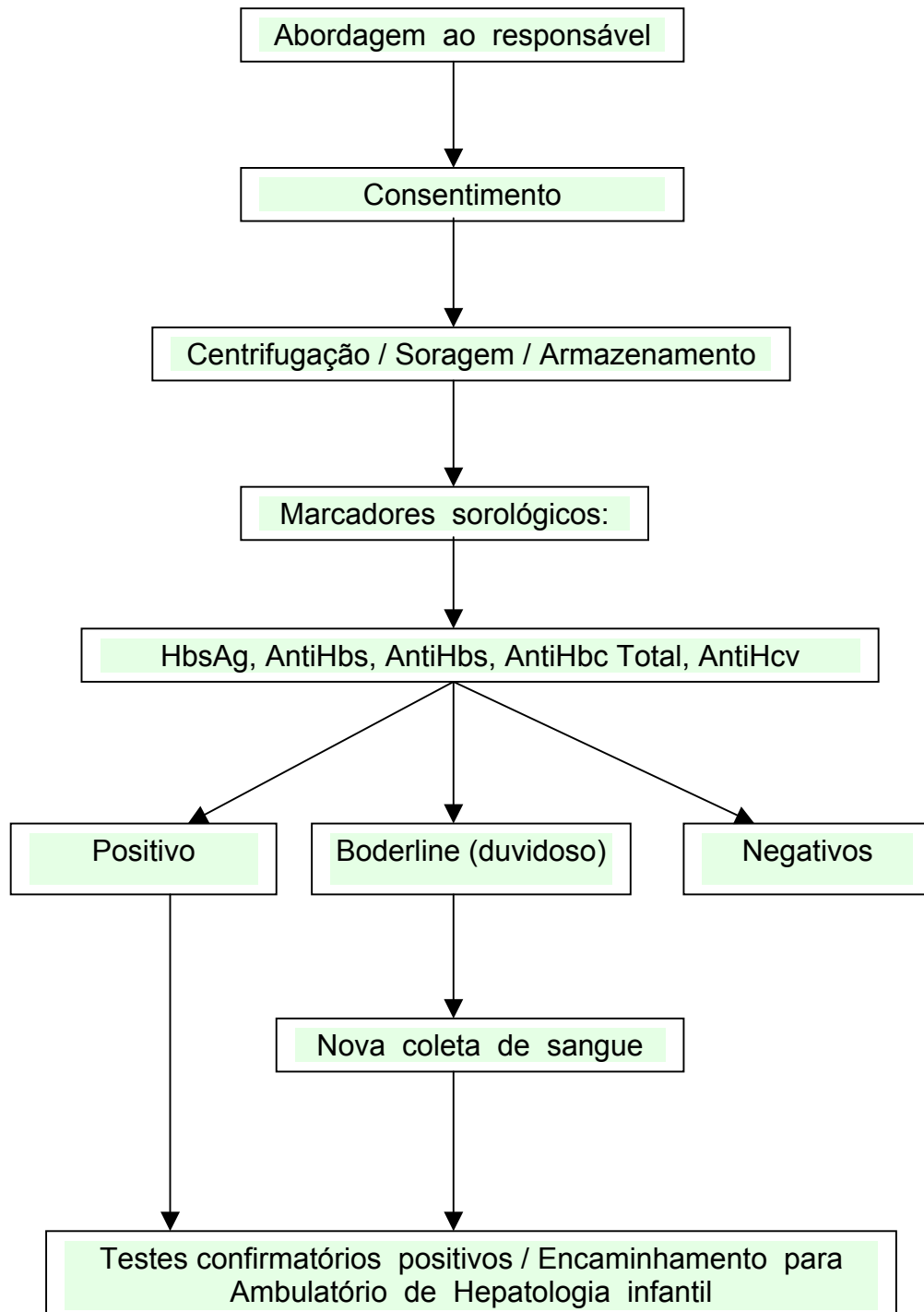
A pesquisadora foi responsável pelo preenchimento do formulário, pela comunicação e esclarecimento do resultado dos testes, além do encaminhamento para o ambulatório especializado de Hepatite infantil, após repetição dos testes positivos.

3.6.2. Padronização das Técnicas

O aparelho utilizado para dosagens dos marcadores é o AxSYM sistem, da Abbott Diagnostics, juntamente com o kit da Abbott. Cada cartucho contém 100 testes de cada marcador, ou seja, para a realização dos marcadores de 234 crianças (4 marcadores para cada criança, sem contar com os testes do tipo limítrofe que foram repetidos), foram utilizados 936 testes agrupados em 3 cartuchos de 100 testes para cada marcador.

O teste realizado é o MEIA (Enzima Imunoensaio por micropartículas), quantitativo, que necessita de 3 reagentes: micropartículas revestidas com moléculas de antígeno, anticorpo ou partícula viral; solução MUP (4 metil umbiliferil fosfato) e conjugado marcado com enzima fosfatase alcalina. Todo o procedimento é automatizado e, após a identificação de cada paciente, com nome e registro, é iniciado o escaneamento mecânico do soro e reagentes, com a cuveta de reação. A incubação é feita posteriormente, com encaminhamento do material para lavagem na célula matriz com colocação do MUP, que é o componente fluorescente que vai ser lido posteriormente e que resulta, dessa leitura óptica, os resultados positivos e negativos. Para os resultados duvidosos foram realizados novas coletas.

3.6.3 Fluxograma



3.7 Plano de análise

3.7.1 Banco de dados

Para garantir maior segurança na entrada dos dados, foram utilizados dois comandos: Check – que permite uma verificação automática dos erros ocorridos durante a entrada dos dados e o validate –que permite visualizar e ajustar quaisquer diferenças entre os dados. Todas as informações foram armazenadas em um arquivo do Epi-Info 6.04 (LIMA, M., et al., 2000).

3.7.2 Análise estatística

Realizamos uma análise descritiva e verificamos as frequências das variáveis e a soroprevalência da hepatite B e C no total da amostra. Posteriormente, procedeu-se à análise, com o objetivo de identificar possíveis associações entre a soropositividade dos marcadores da hepatite B e C e as variáveis independentes, através do teste do qui-quadrado (de Pearson) com correção de Yates, quando indicado. A associação foi considerada estatisticamente significativa, quando o p apresentou um valor menor que 5% ($p < 0,05$) (SIEGEL, S., et al., 1975; BERQUÓ, E.S., et al., 1981; FILHO, N.A. , 1999).

3.8 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, reg. CEP 17/02.

Os pacientes que compareceram após a convocação, foram esclarecidos sobre a pesquisa a ser realizada e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, sendo encaminhados para a realização do questionário e coleta do material. Todas as informações obtidas foram mantidas em sigilo e os resultados comunicados aos pacientes, enviando-os em seguida ao ambulatório de hepatologia infantil conforme a necessidade, garantindo acompanhamento e tratamento dos positivos.

Os pacientes que não compareceram no período solicitado, permanecem em acompanhamento no serviço, sem que isso tenha implicado em nenhum prejuízo.

4 – Resultados

No período de abril a agosto de 2002, realizou-se a sorologia em 234 crianças e adolescente com câncer, fora de terapia, atendidos na Unidade de Oncopediatria do HUOC-UPE. A amostra selecionada previamente na revisão dos arquivos em março de 2002, foi constituída de 265 pacientes, utilizando os critérios de inclusão e exclusão. Houve não comparecimento de 31 pacientes (11.7%).

4.1 Característica da amostra

A tabela 1 se refere a caracterização geral da amostra com distribuição das freqüências das variáveis estudadas: sexo, idade ao diagnóstico, procedência, doença de base, tempo livre de doença, e em relação aos antecedentes de hemotransfusão, sintomas de hepatite e vacinação contra hepatite B.

Tabela 1 – Caracterização geral da amostra de pacientes tratados de câncer quanto a distribuição das frequências das variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, procedência, doença de base, tempo livre de doença, antecedentes de hemotransusão, sintomas de hepatite e vacinação contra hepatite B, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	134 / 234	57.3
Feminino	100 / 234	42.7
Idade ao diagnóstico		
Pré-escolar	105 / 234	44.9
Escolar	64 / 234	27.4
Adolescente	65 / 234	27.8
Procedência		
Recife	80 / 234	34.2
RMR	51 / 234	21.8
Interior do Estado	88 / 234	37.6
Outros Estados	15 / 234	6.4
Doença de base		
Linfoproliferativa	103 / 234	44.0
Tumores sólidos	131 / 234	56.0
Sintomas de hepatite		
Sintomáticos	12 / 234	5.1
Assintomáticos	222 / 234	94.9
Antecedentes (Hemotransusão)		
Sim	168 / 234	71.8
Não	66 / 234	28.2
Tempo livre de doença de base (anos)		
> 6 m. - 1ano	26 / 234	11.1
1 — 2	51 / 234	21.8
2 — 5	66 / 234	28.2
> 5	91 / 234	38.9
Vacinação contra hepatite B		
Sim	59 / 234	25.2
Não	97 / 234	41.5
Ignorado	78 / 234	33.3

A amostra foi constituída de crianças e adolescentes com maior frequência do sexo masculino 134/234 (57.3%), procedentes da cidade do Recife e do Interior do Estado 168/234 (71.8%), com a faixa etária ao diagnóstico mais freqüente do pré-escolar 105/234 (44.9%), com tumores sólidos 131/234 (56.0%) e tempo livre de doença acima de 2 anos 157/234 (67.0%).

Em relação aos antecedentes, a maioria dos pacientes foram submetidos a hemotransfusões de sangue e derivados 168/234 (71.8%), assintomáticos 222/234 (94.9%). A comprovação da vacina para hepatite B ocorreu em 59/234(25.2%).

A tabela 2 demonstramos a distribuição das freqüências dos marcadores para hepatite B e C.

Tabela 2 – Distribuição das freqüências dos marcadores sorológicos da Hepatite B e C em pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Marcadores sorológicos	Positivos	Negativos
HbsAg	57/234 (24,4%)	177/234 (75.6)
AntiHBs	52/234 (22.2%)	182/234 (77.8)
AntiHBc Total	46/234 (19.7%)	188/234 (80.3)
AntiHCV	17/234 (7.3%)	217/234 (92.7)

Na tabela 2, a soropositividade para HbsAg na população estudada foi de 57/234 (24.4%) e para AntiHCV foi de 17/234 (7.3%). O fator de proteção (AntiHbs) estava positivo em 52/234 (22.2%).

4.2 Vírus B

Na tabela 3, temos a distribuição de freqüências das variáveis sexo e procedência conforme o estado imunológico da população estudada, em relação aos marcadores da hepatite B.

Tabela 3 - Distribuição das freqüências das variáveis sexo e procedência segundo o estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B dos pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Imune		Portador		Susceptível		Total		Estatística
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo									
Masculino	28/56	50.0	35/57	61.4	71/121	58.7	134/234	57.3	$\chi^2=1.71$
Feminino	28/56	50.0	22/57	38.6	50/121	41.3	100/234	42.7	p=0.42
Procedência									
Recife	20/56	35.7	18/57	31.6	42/121	34.7	80/234	34.2	$\chi^2=13.33$
RMR	8/56	14.3	11/57	19.3	32/121	26.4	51/234	21.8	p=0,03
Interior	20/56	35.7	23/57	40.4	45/121	37.2	88/234	37.6	
Outros Estados	8/56	14.3	5/57	8.7	2/121	1.7	15/234	6.4	

A distribuição por sexo, nos três grupos foi semelhante. Com relação a procedência observou-se uma frequência relativa maior de pacientes procedentes da RMR entre os susceptíveis; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa.

A tabela 4 apresenta a distribuição das variáveis relacionadas a doença de base em relação ao estado imunológico dos pacientes quanto aos marcadores da hepatite B.

Tabela 4 - Distribuição das freqüências das variáveis idade ao diagnóstico, doença de base e tempo livre de doença segundo o estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B dos pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Imune		Portador		Susceptível		Total		Estatística
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Idade ao diagnóstico									
Pré-escolar	30/56	53.6	22/57	38.6	53/121	43.8	108/234	44.9	$\chi^2=8.38$
Escolar	8/56	14.3	16/57	28.1	40/121	33.1	64/234	27.4	$p=0.07$
Adolescente	18/56	32.1	19/57	33.3	28/121	23.1	65/234	27.8	
Doença de base									
Linfoproliferativa	19/56	33.9	36/57	63.2	48/121	39.7	103/234	44.0	$\chi^2=11.72$
Tumores sólidos	37/56	66.1	21/57	36.8	73/121	60.3	131/234	56.0	$p=0,02$
Tempo livre de doença (anos)									
> 6 m – 1	4/56	7.2	9/57	15.8	13/121	10.7	26/234	11.1	$\chi^2=11.25$
1 — 2	20/56	35.7	7/57	12.3	24/121	19.8	51/234	21.8	$p=0,08$
2 — 5	14/56	25.0	19/57	33.3	33/121	27.3	66/234	28.2	
> 5	18/56	32.1	22/57	38.6	51/121	42.2	91/234	38.9	

Com respeito a idade ao diagnóstico, para todos os grupos verificou-se uma maior freqüência na faixa pré-escolar, embora o percentual tenha sido maior entre os imunes; no grupo de susceptíveis, 76.9% teve o diagnóstico firmado nas faixas pré-escolar e escolar.

Em relação à doença de base, foram mais freqüente os tumores sólidos no grupo de imune e susceptíveis, diferentemente do ocorrido entre os portadores; a diferença foi estatisticamente significativa.

Quanto ao tempo livre de doença, os portadores e os susceptíveis tem um percentual maior de indivíduos livres de doença com dois anos ou mais, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

A tabela 5 apresenta os antecedentes dos pacientes curados de câncer em relação aos sintomas de hepatite, vacinação contra hepatite B e uso de transfusões, conforme o estado imunológico de portador, susceptíveis e imunes.

Tabela 5 - Distribuição das frequências das variáveis antecedentes de sintomas de hepatite, vacinação contra hepatite B e transfusão segundo o estado imunológico em relação aos marcadores sorológicos de hepatite B dos pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Imune		Portador		Susceptível		Total		Estatística
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sintomas									
Sim	4/56	7.1	3/57	5.3	5/121	4.1	12/234	5.1	$\chi^2=0.72$
Não	52/56	92.9	54/57	94.7	116/121	95.9	222/234	94.9	p=0.69
Vacinação									
Sim	30/56	53.6	10/57	17.6	19/121	15.7	59/234	25.2	$\chi^2=40,67$
Não	6/56	10.7	30/57	52.6	61/121	50.4	97/234	41.5	p=0.00
Ignorado	20/56	35.7	17/57	29.8	41/121	33.9	78/234	33.3	
Transfusão									
Sim	33/56	58.9	54/57	94.7	81/121	66.9	168/234	71.8	$\chi^2=20.80$
Não	23/56	41.1	3/57	5.3	40/121	33.1	66/234	28.2	p=0,00

Na tabela 5, observamos que a frequência de sintomas que podem ser atribuídos a hepatite é semelhante nos 3 grupos.

Com relação a situação vacinal, os portadores e susceptíveis apresentaram um maior percentual de indivíduos não vacinados, sendo a diferença estatisticamente significativa.

No que concerne a transfusão sanguínea verificou-se maior frequência de indivíduos submetidos a transfusão entre os portadores, sendo a diferença estatisticamente significativa.

4.3 Vírus C

Na tabela 6, apresentamos a distribuição da variável AntiHCV em relação o estado imunológico, quanto à hepatite B.

Tabela 6 - Distribuição da frequência do ANTIHCV segundo o estado imunológico em relação aos marcadores da hepatite B, em pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Imune		Portador		Susceptível		Total		Estatística
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Positivo	4/56	7.1	12/57	21.1	1/121	0.8	17/234	7.3	$\chi^2=23.5$
Negativo	52/56	92.9	45/57	78.9	120/121	99.2	217/234	92.7	p=0,00

Verificou-se uma maior frequência de positividade para o AntiHCV nos portadores da hepatite B.

A tabela 7 refere-se à distribuição das variáveis sexo e procedência em relação à positividade para o AntiHCV.

Tabela 7 – Distribuição da frequência das variáveis sexo e procedência em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Sorologia para AntiHCV						Estatística
	Positiva		Negativa		Total		
	N/17	%	N/217	%	N/234	%	
Sexo							
Masculino	13	76.5	121	55.8	134	57.3	$\chi^2 = 1.98$ $p = 0.15$
Feminino	4	23.5	96	44.2	100	42.7	
Procedência							
Recife	4	23.5	76	35.0	80	34.2	$\chi^2 = 2.96$ $p = 0.39$
RMR	4	23.5	47	21.7	51	21.8	
Interior do Estado	9	53.0	79	36.4	88	37.6	
Outros Estados	0	0.0	15	6.9	15	6.4	

A distribuição por sexo e procedência foi semelhante nos grupos com sorologia positiva e negativa.

A tabela 8 mostra distribuição das variáveis ligadas à doença de base com relação a positividade para o AntiHCV.

Tabela 8 – Distribuição da freqüência das variáveis idade ao diagnóstico, doença de base e tempo livre de doença em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer, março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Sorologia para AntiHCV						Estatística
	Positiva		Negativa		Total		
	N/17	%	N/217	%	N/234	%	
Idade ao diagnóstico							
Pré-escolar	6	35.3	99	45.6	105	44.9	$\chi^2 = 0,82$ p = 0.66
Escolar	6	35.3	58	26.7	64	27.7	
Adolescente	5	29.4	60	27.7	65	27.8	
Doença de base							
Linfoproliferativa	10	58.8	93	42.8	103	44.0	$\chi^2 = 1.05$ p = 0.30
Tumores sólidos	7	41.2	124	57.1	131	56.0	
Tempo livre de doença (anos)							
> 6 m — 1	2	11.8	24	11.1	26	11.1	$\chi^2 = 1.18$ p = 0.75
1 — 2	2	11.8	49	22.6	51	21.8	
2 — 5	5	29.4	61	28.1	66	28.2	
> 5	8	47.0	83	38.2	91	38.9	

A idade ao diagnóstico foi semelhante nos dois grupos de comparação. Quanto a patologia de base e o tempo livre de doença a diferença entre os dois grupos, como no caso anterior, não foi estatisticamente significativa.

Na tabela 9 analisamos a distribuição das variáveis transfusão e sintomas de hepatite em relação a positividade do AntiHCV.

Tabela 9 – Distribuição da freqüência das variáveis antecedentes de sintomas de hepatite e transfusão em relação ao AntiHCV em pacientes tratados de câncer no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	Sorologia para AntiHCV						Estatística
	Positiva		Negativa		Total		
	N/17	%	N/217	%	N/234	%	
Sintomas							
Sintomáticos	1	5.9	11	5.1	12	5.1	$\chi^2 = 0.18$ p = 0.60
Assintomáticos	16	94.1	206	94.9	222	94.9	
Transfusão							
Sim	17	100	151	69.6	168	71.8	$\chi^2 = 5.78$ p = 0.004
Não	0	0.0	66	30.4	66	28.2	

A freqüência de sintomas de hepatite foi semelhante nos dois grupos. Verificou-se que 100% dos pacientes com sorologia positiva para o AntiHCV haviam recebido transfusão sanguínea, enquanto que esse percentual nos pacientes com sorologia negativa foi de 69.6%.

5 – Limitações metodológicas

5.1 Bias de seleção

O viés ou bias de seleção em uma investigação científica, também é chamado de viés da amostra ou da população, e ocorre quando há diferenças sistemáticas de características entre aqueles que são selecionados para estudo e aqueles que não o são. Isso acontece quando um ou mais subgrupos da amostra não estão devidamente representados na amostra selecionada para pesquisa (PEREIRA, M.G., 1995, FLETCHER, R.H., et al., 1996).

A não inclusão no estudo de crianças e adolescentes tratadas em outro serviço, pela dificuldade de acesso aos prontuários, limitou a amostra e a possibilidade de extrapolação dos resultados.

A recusa à participação, foi o não comparecimento ao serviço, após a convocação. Porém a perda de 11.7% (31/265) foi considerada aceitável, pois representa uma população com as mesmas características da população do estudo (tabela 10).

Tabela 10 – Características da população não estudada versus a população do estudo, com as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, patologia de base, procedência e tempo livre de doença, no período de março a agosto/2002, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

Variáveis	População não estudada*	População do estudo	Estatística
Sexo			
Masculino	18	134	$\chi^2=0.01$
Feminino	13	100	$p=0.91$
Idade ao diagnóstico			
Pré-escolar	13	105	$\chi^2=0.96$
Escolar	11	64	$p=0.61$
Adolescente	7	65	
Procedência			
Recife	11	89	$\chi^2=1.91$
RMR	6	51	$p=0.59$
Interior do Estado	10	88	
Outros Estados	4	15	
Patologia			
Linfoproliferativa	17	103	$\chi^2=0.89$
Tumores sólidos	14	131	$p=0.34$
Tempo livre de doença (anos)			
> 6 m — 1	7	26	$\chi^2=6.25$
1 — 2	7	51	$p=0.09$
2 — 5	11	66	
> 5	6	91	

* População que não compareceu ao presente estudo

Na tabela 10 comparamos a população que não compareceu e a população estudada, para avaliar se houve diferença entre as duas populações. Para todas as características a diferença não foi estatisticamente significativa.

Foi convocado o total de pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão.

Outra limitação do estudo foi o desconhecimento da sorologia prévia do HBV e HCV nos pacientes, embora possa se estimar a prevalência dos marcadores como baixa (zona de baixa prevalência, crianças sem hábitos de risco, sem transfusão prévia).

A variável estado imunológico, que foi categorizada de acordo com a positividade e negatividade dos marcadores sorológicos da hepatite B, pode ter ocorrido erro de classificação, que é um viés de seleção.

- *Bias de Prevalência*

É um tipo de viés de seleção que pode ter acontecido neste estudo pelo fato de que os pacientes que compuseram a amostra são os sobreviventes. Tal fato poderia gerar estimativas distorcidas da realidade, se a soroprevalência dos marcadores dos vírus da hepatite da população não incluída no estudo fosse diferentes da dos incluídos (CAMPANA, A. O. et al., 2001).

5.2 Bias de Informação

É considerado viés de informação, de aferição ou de observação, ao erro sistemático de classificação quanto à exposição e/ou quanto ao diagnóstico (EBRAHIM, G.J., et al., 1995).

Para os pacientes que durante o tratamento não utilizaram hemoderivados, mas que se submeteram a procedimentos cirúrgicos, anteriormente à admissão ao nosso serviço, ficou difícil a verificação dessa informação, portanto é possível que alguns pacientes tenham sido classificados erroneamente como não transfundidos.

Os pacientes que não trouxeram cartão vacinal ou outro comprovante da vacina da hepatite B foram considerados sem informação .

As informações sobre os antecedentes de sinais e sintomas de hepatite podem não ter sido reportados na sua totalidade, principalmente se o quadro ocorreu antes de serem admitidos para tratamento especializado, ficando na dependência da recordação do paciente e acompanhante.

Os prontuários de ambulatório utilizados como instrumento de coleta de dados, tinham divergências nas informações devido ao preenchimento por diferentes profissionais, como médicos do serviço, residentes e doutorandos, sendo discutidos os fatos divergentes com os médicos do serviço.

Para variáveis de portador, imune e susceptível foram utilizados a positividade e a negatividade dos marcadores para hepatite B estudados. No entanto, como o estudo transversal utiliza apenas um momento da coleta de dados, é possível ter havido erros de classificação.

6 – Discussão

As hepatites B e C são um grande problema de saúde mundial com altas taxas de prevalência conforme as regiões ,com várias formas de transmissibilidade, ocorrência de portadores crônicos, assintomáticos, funcionando como reservatórios humanos e evolução para cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular, de acordo com o período e condições ainda não totalmente esclarecidos.(CORDOVANI, N.T.B., et al., 2001).

Os grupos de risco que necessitam de múltiplas transfusões, hemodialisados, usuários de drogas injetáveis, Recém-nascidos de mães portadoras e os que adotam práticas sexuais de risco são responsáveis pelo aumento e manutenção das altas taxas de prevalência, principalmente em áreas onde a prevalência é mais elevada. (ALVES, J.G., et al., 2001).

6.1 Caracterização da Amostra

A população do estudo foi constituída de 234 crianças e adolescentes, com predominância do sexo masculino 1.3:1.0 (134:100). A faixa etária mais frequente ao diagnóstico foi do pré-escolar e adolescente, procedentes na sua maioria do Recife e do Interior do Estado.Os tumores sólidos foram as neoplasias mais frequentes.

Os dados do nosso estudo em relação às características dos pacientes que compõem a amostra são similares aos dados da literatura. O câncer infantil é mais freqüente no sexo masculino . Na idade pré-escolar, os tumores sólidos correspondem a 38% das neoplasias na infância, seguidos de doenças linfoproliferativas (principalmente leucemia linfóide aguda) com 23.5% dos casos. Na adolescência, os tumores sólidos ocupam 44.7% das neoplasias e as doenças linfoproliferativas 26.3%. (DRAPER, G.J., et al., 1998; SMITH, M.A. ,et al., 2002).

A variável intervalo livre de doença está diretamente relacionada à resposta ao tratamento, aos efeitos tardios do mesmo e as possibilidades de recaída. Nossa população se encontrava com o intervalo livre de doença acima de 2 anos de 67.1% (157/234) em sua maioria, período em que os efeitos a curto prazo da mielosupressão provavelmente foram superados.

A maioria dos agentes antineoplásicos disponíveis é citotóxica. A citotoxicidade representa uma resposta quantitativa, caracterizada pela morte de uma fração constante da população celular por uma determinada dose.(RICCARDI, R., et al., 1998). O princípio do tratamento oncológico é que a mesma dose de um determinado agente antineoplásico ou associações de vários agentes, necessária para o tratamento de grandes populações tumorais, clinicamente evidentes (10^9 de células ou mais), também deva ser utilizada no tratamento de pacientes assintomáticos, em que a população de células tumorais seja pequena e desconhecida. (NELSON, J.A., 1991).

A combinação dos protocolos quimioterápicos em nosso serviço e nos vários serviços de oncopediatria, com vários agentes imunossupressores, ocorre porque cada agente age individualmente contra o tumor e difere nos seus mecanismos de ação, levando-se em conta os eventos bioquímicos celulares, prevenindo o desenvolvimento de resistência à droga utilizada. Os agentes utilizados em conjunto chegam a

maiores doses nos limites superiores de sua tolerância e toxicidade. (RICCARDI, R., et al., 1998).

Como efeito agudo da quimioterapia, a granulocitopenia é um dos fatores de risco mais importantes para a imunossupressão e desenvolvimento de infecções. As alterações qualitativas e quantitativas que ocorrem nos granulócitos, diminuem as reações inflamatórias. Os sinais e sintomas clássicos de infecção podem ser mascarados e retardados, dificultando o diagnóstico precoce. São comuns as infecções bacterianas, fúngicas, virais e oportunistas (PIOLTELLI, P., et al., 2000; RANDALL, R. J., 2001).

Juntamente com a granulocitopenia, a plaquetopenia seguida de anemia, são efeitos precoces comuns durante o tratamento. A necessidade de reposição com sangue e plaquetas variam conforme o tempo e a utilização de protocolos mais agressivos. A transmissão de doenças, como a hepatite B, C, G, TT, HIV-1, HTLV 1 e 2, Parvovírus B19, CMV e T. Cruzi, decorrentes da utilização de hemoderivados, tem sido motivo de preocupação (OEFFINGER, K.C., et al.; WILLERS, E., et al., 2001; SILINI, E., et al., 2002).

Dos 234 pacientes estudados, cerca de 71.8% foram submetidos a transfusões. Esses dados são comparáveis ao trabalho de Schneppenheim et al, onde de um total de 82 crianças com neoplasias e durante o tratamento, 82.9% (68/82) foram submetidas a hemotransfusões, variando de 1 a 171 o número de transfusões por paciente. Comparativamente, Vega et al, avaliando 54 pacientes oncopediátricos que se encontravam em tratamento, verificou que 68.5% (37/54) necessitaram de hemotransfusões. Não foi possível, no nosso estudo identificar a quantidade de hemoderivados recebidos por cada paciente.

O risco de transmissão transfusional do HBV é de 1 para 63.000 transfusões e 1 para 103.000 para HCV, nos EUA.(SCHREIBER, G.B., et al., 1996). No Brasil, são seguidas as normas do Ministério da Saúde (portaria-1376, de 19 de novembro de 1993) sobre a segurança transfusional. É realizado uma triagem clínico-epidemiológica rigorosa e marcadores biológicos da infecção, Outro aspecto importante na melhoria da segurança transfusional foi a substituição do doador remunerado para o voluntário (REICHE, E.M.V., et al., 2003).

A prevalência de HBsAg em doadores brasileiros é de 0.63% e de AntiHBc é mais variável, indo de 4.0% no Sul e Sudeste, mas atingindo 10.7% na Região Norte. A positividade do AntiHCV é de 0.8% nos doadores de sangue , segundo o Ministério da Saúde (COVAS, D.T., 2001).

A sobrevivência das crianças e adolescentes com câncer varia conforme a patologia, atraso do diagnóstico e as condições de suporte do tratamento quimioterápico. Aproximadamente 25% das crianças e adolescentes não terão condições de cura, o que significa aproximadamente 2000 mortes por ano nos EUA. (DREYER, Z. A., et al., 2002). No Brasil, os serviços de oncologia pediátrica cadastrados na Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) apresentam estatísticas diferentes, o que pode significar um sub-registro dos pacientes em cada estado, ou talvez, uma distribuição diferente, nas regiões.

6.2 Marcadores Sorológicos

No estudo, a positividade do HbsAg foi de 24.4%, do AntiHBs foi de 19.7%, AntiHBctotal – 19.7% e AntiHCV – 7.3%. Foi encontrado co-infecção do HBV e HCV em 5.1%. Os pacientes foram assintomáticos em 94.9% do total da amostra.

O risco de infecção pelo HBV e HCV já é bem documentado em crianças com câncer, com prevalência de até 50%. O potencial fator de risco para essas infecções são as múltiplas transfusões de sangue e derivados durante o tratamento. As manifestações subclínicas dessas infecções virais são mais comuns e raramente são documentadas (BERBEROGLU, S., 1996; VISONÁ, k., et al., 2002).

Menon avaliando os marcadores HBsAg e AntiHCV em uma unidade de oncopediatria da Malásia no período de 1985 a 1996, em 55 crianças com neoplasias, identificou uma prevalência de 22% para HBsAg e 29% para AntiHCV. Todas as crianças haviam recebido hemotransfusões. O período do estudo de Menon difere do nosso estudo e, portanto, a prevalência alta do AntiHCV nessas crianças com câncer poderia ser justificada, porque não se dispunha ainda desse marcador biológico na rotina dos bancos de sangue.

Na Turquia, Kocabas , em uma Unidade de Oncopediatria demonstrou uma prevalência de 47.4% para o HBsAg e 5.8% para o AntiHCV utilizando ELISA. Na técnica do PCR, dos 72 pacientes negativos para HBsAg, foi encontrado HBV-DNA circulando em 13.9% e, dos 129 pacientes negativos para AntiHCV, 5.4% apresentaram HCV-RNA. No nosso estudo, não foi possível a utilização da técnica do PCR, sendo proposta para trabalhos posteriores, porém, é possível que nossa população estudada tenha um percentual semelhante de falsos negativos.

Considerando o estado imunológico das 3 subpopulações em relação aos marcadores sorológicos para HBV, foram identificados 23.9% imunes, 24.4% portadores e 51.7% susceptíveis. A associação entre estado imunológico e as variáveis sexo e sintomas não foram estatisticamente significante.

Com relação a procedência e estado imunológico, observou-se uma frequência relativa maior de pacientes procedentes da RMR entre os susceptíveis e a diferença foi estatisticamente significativa.

A associação entre estado imunológico e idade ao diagnóstico, para todos os grupos verificou-se uma maior frequência na faixa pré-escolar, embora no grupo de susceptíveis, 76.9% teve diagnóstico firmado nas faixas pré-escolar e escolar, não sendo, no entanto, estatisticamente significativo. Quando associado à patologia de base, encontramos uma maior frequência de tumores sólidos no grupo imunes e susceptíveis. A diferença foi estatisticamente significativa. É possível que a maior frequência de portador entre as doenças linfoproliferativas, esteja relacionada ao tempo maior do tratamento e, portanto, uma maior exposição às transfusões sanguíneas.

Quanto ao tempo livre de doença, os portadores e susceptíveis tiveram um percentual maior de indivíduos acima de 2 anos, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Isso provavelmente possa estar ligado ao tempo da exposição a procedimentos de riscos como as transfusões de hemoderivados nos portadores e no caso dos susceptíveis, é possível que ocorra falsos negativos devido à queda abaixo de 10mUI/ml nos níveis protetores do AntiHBs.

Visoná, em uma avaliação de 625 crianças em uma unidade oncológica da Nicarágua, encontrou uma soroprevalência de 9.8% para HBsAg, 29.4% para AntiHBc e para AntiHCV / HCV-RNA a prevalência foi de 53.3%. A co-infecção foi encontrada em 19.68% dos pacientes. A prevalência mais baixa do HbsAg, em relação ao AntiHCV/HCV –RNA, segundo o autor, provavelmente foi devido a instituição da imunização com a vacina contra HBV, com o esquema de 40mcg, nos meses 0, 1, 2 e 6 na admissão.

A questão da imunoprofilaxia para hepatite B é bem documentada no trabalho de Styczynski, que demonstra, comparativamente aos dados de Visoná, uma diminuição da prevalência em uma unidade oncológica na Polônia, no período de de 62.2% para 5.1% do HbsAg, em um período de 1974 a 2000. Em relação a positividade do AntiHCV, não houve modificação, permanecendo a prevalência alta de 54.2%. (STYCZYNSKI, J., et al., 2001).

Em nossa população estudada , a comprovação da vacinação contra hepatite B ocorreu em 25.2%. e, dessas crianças vacinadas 50.8% haviam soroconvertido . Consideramos vacinadas, as crianças com pelo menos 2 doses comprovadas em períodos anteriores do diagnóstico de câncer, mesmo sabendo que a soroconversão de 90 a 95% preconizada só é obtida a partir da 3ª dose.

Das nossas crianças consideradas vacinadas 16.9% apresentaram HBsAg positivo como marcador isolado . Entre os portadores e os susceptíveis encontramos um maior percentual de indivíduos não vacinados, sendo a diferença estatisticamente significativa. Esse dado deve ser reavaliado em trabalhos posteriores ou seja, deve ser estimada a efetividade da vacina entre os parcialmente vacinados, que receberam 2 doses da vacina contra HBV e a positividade do HbsAg.

Na reunião da Sociedade Brasileira de Oncopediatria, em agosto de 2002, após a apresentação desse projeto e o alerta em relação aos efeitos tardios da contaminação sanguínea pelo HBV e HCV e a observação de ausência de protocolos de imunização contra HBV em nosso serviço e em outras unidades brasileiras de oncopediatria foi criado um comitê de doenças infecciosas para acompanhamento das crianças curadas de câncer.

A proposta de imunoprofilaxia para HBV nas unidades de oncopediatria, segue protocolos de unidades de hemodialisados e o

consenso é a administração de 4 doses. Ramesh em 2000 publicou um estudo com crianças com câncer que foram admitidas no serviço com marcadores negativos (HbsAg, AntiHbs e AntiHbc). Foram administradas 4 doses de vacina recombinante para hepatite B (Enivac-HB) à admissão com intervalo de 1, 2 e 6 meses. Em crianças abaixo de 10 anos, foi administrado 20 mcg ou 1 ml e, acima de 10 anos, foi administrado 40 mcg ou 2 ml. A determinação do AntiHbs foi feita pelo ELISA no 1º, 2º, 3º, 6º e 7º mês pós a vacinação. Foi considerada resposta positiva os títulos acima de 10 mIU/ml. O grupo de pacientes com doenças linfoproliferativas e o grupo de tumores sólidos foram avaliados separadamente. Após a 1ª e 2ª dose não houve soroconversão em nenhum dos grupos; após a 3ª dose, algumas crianças dos 2 grupos soroconverteram, perdendo o título posteriormente; após a 4ª dose, foi observado a soroconversão com uma frequência semelhante entre os dois grupos. (RAMESH, M., et al., 2000).

O protocolo de 4 doses da vacina recombinante B havia sido anteriormente descrito por Berberoglu, em artigo publicado em 1995, com uso de 40mcg em todas as crianças admitidas na unidade oncológica do Ankara Hospital, com títulos negativos para HBV e função hepática normal. A administração foi realizada com 0, 1, e 2 meses e a 4ª dose com 4 meses apenas se não houvesse a soroconversão. Foram considerados positivos, os títulos acima de 10mIU/l. A soroconversão foi observada à partir da 1ª dose em 12.4% dos pacientes e posteriormente, 21.9%, 41.0% e 48.7% após 2ª, 3ª e 4ª dose respectivamente. (BERBEROGLU, S., et al., 1995).

Assim como Ramesh, Berberoglu obteve uma soroconversão baixa nos pacientes. A diferença em relação ao nosso estudo, onde observou-se uma frequência de soroconversão de 50.8% entre as crianças consideradas vacinadas, deve-se provavelmente ao fato de que foram vacinadas em período anterior ao diagnóstico da doença oncológica. Os autores sugerem que a baixa soroconversão nas crianças portadoras de câncer durante o tratamento quimioterápico pode estar relacionada a

fatores como má nutrição, raça, e imunossupressão e que deverão ser melhor avaliados em estudos posteriores.

Rokicka-Milewska estudou a relação entre soroconversão e o tratamento quimioterápico. Eram administradas 4 doses nos intervalos de 0, 1, 2 e 6 meses em um grupo que estava em tratamento quimioterápico e em outro grupo que havia concluído o tratamento. Foi observada a soroconversão com títulos altos de 1000mIU/ml em 88% das crianças que concluíram o tratamento, comparativamente com uma soroconversão de 42.3% com o grupo em tratamento. Segundo Rokicka, é possível que a maior interferência na resposta à imunização após diagnóstico de câncer, seja devido ao uso de drogas imunossupressoras.

A vacinação do HBV existe desde 1982. Eram derivadas do plasma e, por essa razão, houve a preocupação da veiculação de outros vírus associados. As vacinas atuais consistem de HbsAg produzidos por DNA recombinante em leveduras ou em linhagens celulares contínuas de mamíferos. As derivadas de levedura são mais utilizadas. Além de fazer parte do esquema básico de vacinação do RN, a OMS e os Centros de Controle da Doença e Vacinação recomendam a vacina contra HBV para todos os grupos susceptíveis de alto risco (RIDGWAY, D., et al., 1993; KALDOR, J.M., et al., 1996).

Uma grande preocupação da infecção do HBV e HCV é a cronicidade e o estado de portador. Existem 2 padrões clínicos de portador: Portador são, definido como infecção viral persistente, sem evidência clínica de lesão hepática (valores normais de aminotransferases); e a doença hepática crônica, com elevação das aminotransferases e histologia hepática alterada.(CESARO, S., et al., 1997; MEIR, H., et al., 2001).

Trabalhos demonstram a capacidade de reativação do HBV durante a administração de drogas imunossupressoras. (ALEXOPOULOS, C.G., et al., 1999; YEO, W., et al., 2000; MEIR, H., et al., 2001;

MARUSAWA, H., et al., 2001). Também é descrito co-infecção com infecção crônica pelo HCV(CACCIOLA, I., et al., 1999; FUKUDA, R., et al., 1999; KOLTAN, S., et al., 2002) e em portadores de HIV (OCKENGA, J., 1997). Em nosso estudo, a co-infecção ocorreu em 5.1% das crianças.

À partir da infecção assintomática ou do quadro de hepatite aguda, uma parcela dos indivíduos se cura e a outra torna-se portador do vírus, podendo evoluir para hepatite crônica pelo vírus B com diferentes graus de intensidade da doença e progredir para cirrose, hipertensão portal, insuficiência hepática terminal e hepatocarcinoma. A cronificação está na dependência da idade em que a infecção ocorre; dos níveis de replicação do vírus e do estado imunológico do hospedeiro. Tanto a resposta humoral como a celular estão envolvidas na eliminação viral (TABOR, E., et al., 1978; SILVA, L.R., 2003).

Em nosso estudo , não foi possível com uma única dosagem de marcador sorológico, identificar o estado de portador. A persistência da antigenemia acima de 6 meses é que seria o determinante. A categorização das 3 subpopulações , levou em consideração tão somente a positividade e a negatividade dos marcadores do HBV.

Em relação a positividade do AntiHCV, não foi estatisticamente significativa a sua associação com as variáveis sexo, procedência, idade ao diagnóstico, patologia de base, tempo livre de doença e sintomas de hepatite. Observou-se uma associação estatisticamente significativa com a transfusão, com 100% dos soropositivos transfundidos.

Existem evidências de que 90% dos casos de hepatites relacionados com transfusões, são causadas pelo HCV. As hipóteses levantadas para que ocorra a transmissão, apesar das medidas de segurança são: a) janela imunológica. b) portadores crônicos assintomáticos, mas infectantes, nos quais, em decorrência de títulos de

antígenos/anticorpos abaixo dos limites da detecção, são considerados negativos na triagem sorológica. c) diversidades genéticas não detectáveis pelos testes de rotina. d) erro laboratorial.

A cronicidade do HCV ocorre em 90% dos casos. Ainda não está claro a evolução na criança portadora, em relação ao tempo e quais as lesões hepáticas mais frequentes. A frequência da evolução para a cronicidade na infecção pelo HCV não é diferente entre crianças e adultos, entre pessoas com doenças de base e saudáveis e nem depende da fonte de infecção. O termo crônico em crianças deve ser demonstrado utilizando o HCV-RNA pelo menos 3 anos após o contato de risco, a exceção de crianças imunodeprimidas (JONAS, M.M., 2002; CARVALHO, E., et al., 2003).

A justificativa de tratamento da infecção pelo HCV considera que provavelmente a infecção crônica não apresenta cura espontânea e que a progressão das lesões ocorrem como norma geral, ainda que em diferentes velocidades de tempo conforme o paciente (JONAS, M.M., 2001).

Ian Paul, em estudo publicado em 1999, após biópsia hepática de crianças com leucemia e com AntiHCV positivo encontrou, em 33% dos pacientes, necrose moderada a grave; em 17% foi encontrado moderada inflamação e necrose intralobular. Todos apresentaram grau moderado de inflamação portal e, na metade, foi evidenciada pontes de fibrose.

As características histopatológicas da infecção pelo HCV incluem linfocitose sinusoidal, esteatose, agregados linfóides portal ou folicular e lesões epiteliais do ducto biliar. Modificações necro-inflamatórias aparentam ser brandas em crianças, porém podem levar a fibrose importante. (BADIZADEGAN, K., et al., 1998; KESSON, A.M., 2002).

Esse trabalho representa uma contribuição efetiva para avaliação dos marcadores da hepatite B e C em pacientes oncopediátricos.

Ainda são raros ou inexistentes na literatura nacional, os estudos que enfocam esse problema.

Essa investigação apontou para magnitude do problema ainda importante, com a frequência de 24.4% para HbsAg, 19.7% para AntiHBc total e 7.3% para AntiHCV.

Embora esses dados não possam ser extrapolados para outros centros de oncologia pediátrica no Brasil, por outro lado, face a semelhança entre os serviços existentes, a realidade não deve ser tão diversa da apresentada.

Alguns pontos precisam ser aprofundados em relação à soroconversão dos pacientes durante a admissão na unidade de oncopediatria do CEON: comportamento dos marcadores biológicos da infecção pelo HBV e HCV durante e após término do tratamento; associação entre a quantidade e qualidade de hemoderivados e a positividade dos marcadores; acompanhamento e tratamento dos soropositivos durante e após término da quimioterapia.

É necessário desenho de estudos que garantam maior evidência.

No seguimento de nossas crianças curadas de câncer, as avaliações das seqüelas emocionais, intelectuais, cardiológicas, respiratórias, renais, endocrinológicas, com readaptações após amputações, desarticulações, enucleações, seqüelas neurológicas, a inclusão dos marcadores sorológicos do HBV e HCV já fazem parte da nossa rotina, desde a elaboração desse projeto e serão avaliados posteriormente.

O universo de “cuidar” é mais abrangente do que “curar”. Podemos não curar sempre o câncer na criança, mas sempre poderemos “cuidar” de uma criança com câncer e diminuir o seu sofrimento.

7 – Conclusões

Da análise dos dados conclui-se que:

- A soroprevalência dos marcadores sorológicos nas crianças e adolescentes desse estudo foram 24.4% e 7.3% para o HbsAg e AntiHcv respectivamente.
- Em relação aos marcadores do HBV a associação entre as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, tempo livre de doença e antecedentes de sintomas de hepatite não foi estatisticamente significativa.
- A associação entre os marcadores do HBV e as variáveis procedência, doença de base, antecedentes vacinais e transfusão foi estatisticamente significativa.
- Em relação ao marcador AntiHCV e as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, procedência, doença de base, tempo livre de doença, antecedentes de sintomas de hepatite a associação não foi estatisticamente significativa.
- A associação AntiHCV e a variável transfusão foi estatisticamente significativa.

- Houve co-infecção do HBV e HCV em 21.1% (12/57) e a associação foi estatisticamente significativa.
- A vacinação contra hepatite B é recomendada para as populações de risco, e que a frequência de 25.2% de crianças vacinadas reflete uma cobertura muito aquém do mínimo esperado.
- Em relação aos marcadores do HBV e a associação entre as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, tempo livre de doença e sintomas não foi estatisticamente significativa.
- A associação entre os marcadores do HBV e as variáveis procedência, patologia de base, antecedentes vacinais e transfusão foi estatisticamente significativa.
- Em relação ao marcador AntiHCV e as variáveis sexo, procedência, idade ao diagnóstico, patologia de base, tempo livre de doença e sintomas as associações não foram estatisticamente significativa.
- A associação AntiHCV e a variável transfusão foi estatisticamente significativa.
- Houve coinfeção do HBV e HCV e a associação foi estatisticamente significativa.

8 – Recomendações

Diante dos achados desse estudo, podemos recomendar:

- Incluir os marcadores sorológicos de hepatite B e C entre os exames de rotina na admissão dos pacientes com diagnóstico de câncer. Reavaliação sorológica a cada 6 meses durante e após o tratamento.
- Solicitar o HCV-RNA (PCR) para todas as crianças imunodeprimidas soropositivas para antiHCV.
- Investigação sorológica e vacinação de toda a equipe que trabalha com pacientes imunodeprimidos.
- Encaminhar todas as crianças e adolescentes com marcadores sorológicos positivos para hepatite B e C aos ambulatórios especializados de hepatologia.
- Sugerir aos serviços de hemoterapia uma reavaliação dos critérios de triagem do sangue.

9 – Referências Bibliográficas

AACH, R.D.; YOMOTOVIAN,R.A.; HACK, M. Neonatal and Paediatric Posttransfusin Hepatitis C: A Look Back and a Look Forward. Pediatrics, v.105(4), p.836-842, april 2000.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. Mecanismos Efetores das Respostas Imunes. In: Cellular and Molecular Immunology, 3ª ed., Rio de Janeiro, Revinter, p. 256-320, 2000.

ALEXOPOULOS, C.G; VASLAMATZIS, M.; HATZIDIMITRIOU, G. Prevalence of Hepatitis B Virus Markes Positivity and Evolution of Hepatitis B Virus Profile During Chemotherapy , in Patient With Solid Tumours. Br J Cancer, v. 81 (1). p 69-74, sep.1999.

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; SHIH, J.W.; MELPOLDER, J.C.; HOUGHTON, M.; CHOO,Q.L.; KUO, G. Detection of Antobody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. N Engl J Med, v.321 (22), p.1494-1500, nov. 1989.

ALTER, M.J. Prevention of Spread of Hepatitis C. Hepatology,v.36(5), p.S93-S98, nov.2002.

ALTER, M. J. Transmission of Hepatitis C Virus- Route, Dose and Titer. *N Engl J Med*, vol. 330, p. 784-786, mar.1994.

ALVES, J.G.; COELHO, H.S.M.; MELLO, C.E.B.; SOARES, J.A.S. *Hepatites*, Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro, Livraria Rubio, 2001.

AZEVEDO, R. A. ; FARHAT, C.K. *Hepatites Virais*.In: FARHAT,C.K.; CARVALHO, E.S.; CARVALHO, L.H.F.R.; SUCCI, R.C.M. *Infectologia Pediátrica*, 2ª ed., São Paulo, Atheneu, p.414-426, 1998.

ARMSTRONG, G.L.; ALTER, M.J.; MCQUILLAN, G.M.; MARGOLIS, H.S. The Past Incidence of Hepatitis C Virus Infection: Implications for the Future Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Hepatology*, v.31(3), p.777-782, mar.2000.

BADIZADEGAN, K.;JONAS, M.M.;OTT, M.J.; NELSON, S.P.; ATAYDE, A.R.P. Histopathology of the Liver in Children With Chronic Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology*, v.28(5), p.1416-1423, nov.1998.

BAGGIO, V; PORTA, G. *Hepatites Agudas*. In: GRISI, S.; ESCOBAR,A M. *Prática pediátrica*, 1ª ed , S. Paulo, Atheneu, P.575-584, 2000.

BERBEROGLU, S. The Soroprevalence of hepatitis B, Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infection in paediatric Oncology Patients in Turkey. *Postgrad Med J*,v.72(852), p.609-611, oct.1996.

BERBEROGLU, S; BUYUKPAMUKCU, M.; SARIALIOGLU, F.; AKYUZ, C.; ILHAN, I. Hepatitis B Vaccination in Children with Cancer. *Pediat Hematol Oncol* , v. 12 (2), p. 171-178, mar/apr.1995.

BERK, P.D. Introduction Hepatitis C: The Virus that Created Hepatology. *Semin Liver Dis*, v.20(1), p.i-ii, feb2000.

BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. Levantamento de Dados. In: Bioestatística, 1ª ed., São Paulo, Ed. Pedagógica e Universitária Ltda, p.11-45, 1981.

BLATT, J.; NEIGUT, D.; ROBERTSON, J.M.; LAWRENCE, T.S. Late Gastrointestinal and Hepatic Effects. In: SCHWARTZ, C.L.; HOBBIE, W.L.; CONSTINE, L.S.; RUCCINE, K.S. Survivors of Childhood Cancer – Assessment and Management, 1ª ed., St Louis, Mosby – Year Book, p.197-211, 1994.

BLUMBERG, B. S.; ALTER, H.J., et al., A New antigen in Leukemia sera. *Jama* v.191: 541-46, 1965.

BLUMBERG, B.S.; GERSTLEY, B.J.S., et al. A Serum Antigen(Austrália Antigen) in Downs Syndrome, Leukemia and Hepatitis. *Ann Inter Med* , v.66, p.924-31, 1967.

BORG, D. E; HOWE, M. J. Vírus, Plasmídeos e Elementos Genéticos Transponíveis. In. ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. editors. *Biologia Molecular da Célula*. Traduzido por SIMONETTI, A. B.; MASUDA, A ; SCHRANK, A .; CASIRI, L.C.J.; CORÇÃO, G.; PASQUALI, G. et al., 3ª ed, Porto Alegre, Artes Médicas, p. 273-287, 1997.

BROOKS, G.F.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A. Vírus da Hepatite. In: Jawetz, Melnick e Adelberg – *Microbiologia Médica*, Tradução: VOEUX, P.J., 21ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p.340-355, 2000.

CACCIOLA, I.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G.; CERENZIA, G.; ORLANDO, M.E.; RAIMONDO, G. Occult Hepatitis B Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *N Engl J Med.*, v.341(1), p.22-26, jul.1999.

CAMARGO, L.M.A.; MOURA, M.M.; ENGRACIA, V.; PAGOTTO, R.C.; BASANO, S.A.; da SILVA, L.H.; CAMARGO, E.P.; BEIGUELMAN, B.; KRIEGER, H. A Rural Community in a Brazilian Western Amazonian Region: Some Demographic and Epidemiological Patterns. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 97(2): 193-195, mar. 2002.

CAMPANA, A. O.; PADOVANI, C.R.; IARIA, C.T.; FREITAS, C.B.D.; PAIVA,S.A.R.;HOSSNE,W.S. Investigação Científica em Medicina. (parte IV). In: Investigação Científica na Area Médica, 1^a ed, S. Paulo, Manole Ltda, p.109-201, 2001.

CARMAN, W. F. Molecular Variants of Hepatitis B Vírus. Clin Lab Med, v. 16 (2), p. 407-428. jun.1996.

CARVALHO,E.; TREVIZOLI, J.E.; SEIXAS, R.B.P.M. In: Virus da Hepatite C. FERREIRA, C.T.; CARVALHO, E.; SILVA, L.R. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria, 1^a ed., Rio de Janeiro, MEDSI Ed. Médica e Científica Ltda, p.501-531, 2003.

CESARO, S.; PETRIS, M. G.; ROSSETTI,F.; CUSINATO,C.P.; GUIDO,M.; MASIERO, L.; BOTTA,G. A.; MELONI, G.A.; ZANESCO,L. Chronic Hepatitis C Vírus Infection After Treatment for Pediatric Malignancy. Blood, v. 90 (3). p. 1315-1320, aug. 1997.

CORDOVANI, N.T.B.; COELHO, C.R. Hepatopatias Crônicas. In: BARBIERI, D.; PALMA, D. Gastroenterologia e Nutrição, 1^a ed., S. Paulo, Atheneu, p.159-200, 2001.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Hepatitis C Virus Infection. Pediatrics, v.101(3), p.481-485, mar.1998.

COVAS, D. T. Doenças Infecciosas Transmissíveis por Transfusões Sanguíneas. In: ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. editors . Hematologia, Fundamentos e Práticas, 1ª ed, S. Paulo, Atheneu, p. 978-999, 2001.

CRAWFORD, J. M. Hepatitis Virais. In :COTRAN, R. S; KUMAR, V; COLLINS, T. editors. Patologia Estrutural e Funcional. Traduzido por BARBOSA,J.B.; VASCONCELOS,M.M.; VOEUX,P.J. 6ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 769-778, 2000.

CRESPO, J; LOZANO,J.L.; ;CARTE,B.; de Las HERAS,B.; de Lãs CRUZ,F.; PONS-ROMERO,F. Viral Replication in Patients with Concomitant Hepatitis B and C Virus Infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v. 16 (6), p. 445-451, 1997.

CRESPO, J; LOZANO, J. L.; de la CRUZ,F.; RODRIGO, L.; RODRIGUEZ, M.; SAN MIGUEL, G.; ARTINANO, E.; PONS-ROMERO, F. Prevalence and Significance of Hepatitis C Viremia in Chronic Active Hepatitis B. Am J Gastroenterol , v.89 (8), p. 1139-1141, aug.1994.

DE MARIA,N; COLANTONI,A; FRIEDLANDER,I; LEANDRO,G.; IDILMAN,R.; HARIG,J.; VAN THIEL,D.H.The Impact of Previous HBV Infection on the Course of Chronic Hepatitis C. Am J Gastroenterol, v. 95 (12), p. 3529-3536, dec. 2000.

DRAPER,G.J.; STILLER,C.A. The Epidemiology of Cancer in Children. In: VOÛTE,P.A.; KALIFA,C.; BARRET,A. Cancer in Children: Clinical Management, 4ª ed.,Oxford, Oxford University Press, p.1-20, 1998.

DREYER,Z. A; BLATT, J.; BLEYER, A. Latte Effects of Childhood Cancer. In PIZZO, P.A; POPLACK, D.G. editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. 4ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins, 1431-1461, 2002.

EBRAHIM, G. J; SULLIVAN, K, R editors. Métodos de Pesquisa em Saúde Materno-Infantil. Traduzido por SOUZA, E.; FALBO, G.; SAMICO, I.; ALVES, J.G.; ARRAES, L.; MAGGI, R.; TALBERT, S.; BRAGA, V., 1ª ed. Recife, Ed. Bagaço Ltda, 1995.

FARCI, P.; PURCELL, R.H. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes and Quasispecies. *Semin Liver Dis*, v.20(1), p.103-126, feb.2000.

FLETCHER, R. H; FLETCHER, S. W; WAGNER, E. H. editors. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Traduzido por SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B.B.; DUNCAN, M.S.; PREISSLER, L., 3ª ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.

FILHO, N.A.; ROUQUAYROL, M.Z. Análise de Dados Epidemiológicos. In: FILHO, N.A; ROUQUAYROL, M.Z. *Epidemiologia e Saúde*, 5ªed., Rio de Janeiro, MEDSI, p.171-181, 1999.

FOCACCIA, R. editor. *Hepatites Virais*. S. Paulo, Atheneu, 1997.

FUJISAWA, T; KOMATSU, H.; INGI, T.; INUI, A.; SOGO, T.; MIYAGAWA, Y.; FUJITSUKA, S.; SEKINE, I.; KOSUGI, T.; INUI, M. Long-term Outcome of Chronic Hepatitis B in Adolescents or Young Adults in Follow up From Childhood. *J. Pediatric Gastroenterol Nutric*, v. 30, p. 201-206, feb. 2000.

FUKUDA, R; ISHIMURA, N.; NIIGAKI, M.; HAMAMOTO, S.; TANAKA, S.; KUSHIYAMA, Y.; UCHIDA, Y.; IHIHARA, S.; AKAGI, S.; WATANABE, M.; KINOSHITA, Y. Serologically Silent Hepatitis B Virus Coinfection in Patients with Hepatitis C Virus Associated Chronic Liver Disease : Clinical and Virological Significance. *J Med Virol*, v.58 (3), p. 201-207, 1999.

HARDIKAR, W. Hepatitis C in Childhood. *J Gastroenterol Hepatol*, v.17, p.476-481, 2002.

IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Normas de Apresentação Tabular, 3ª ed., Rio de Janeiro, 1993.

JANUSZKIEWICZ, D; WYSOCK, J.; NOWAK, J. Hepatitis B and C Virus Infection in Polish Children with Malignancies. *Eur J Pediatr*, v. 156, p. 454-456, 1997.

JONAS, M.M. Challenges in Treatment of Hepatitis C in Children. *Clin Liver Dis*, v.5(4), p.1063-1071, nov.2001.

KALDOR, J. M; PLANT, A. J.; THOMPSON, S.C. Hepatitis B in Austrália: on Course for Universal Vaccination. *Med J Aust*, v. 165 (6), p. 300-301, set. 1996.

KANE, M. Epidemiology of Hepatitis B Infection in North America. *Vaccine*, v. 13 (S1), p. 16-17, 1995.

KAUR, S; RYBICKI, L.; BACON, B.R.; GOLLAN, J.L.; RUSTGI, V.K.; CAREY, W.D. Performance Characteristics and Results of a Large- scale Screening Program for Viral Hepatitis and Risk Factors Associated with Exposure to Viral Hepatitis B and C: Results of the National Hepatitis Screening Survey. *Hepatology*, v. 24, p. 979-986, 1996.

KAWATANI, T; SUOU, T.; TAJIMA, F.; ISHIGA, K.; OMURA, H.; ENDO, A. OHMURA, H.; IKUTA, Y.; IDOBE, Y.; KAWASAKI, H. Incidence of Hepatitis Virus Infection and Severe Liver Dysfunction in Patients Receiving Chemotherapy for Hematology Malignancies. *Eur J Haematol*, v. 67, p. 45-50, may 2001.

KEY. T.; FORMAN, D.; PIKE, M.C. Epidemiology of Cancer. In: FRANKS, L.M.; TEICH, N.M. 3ª ed., Oxford, Oxford University Press, p.34-59, 1997.

KESSON,A.M. Diagnosis and Management of Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Paediatr Child Health, v.38, p.213-218, 2002.

KOCABAS, E; AKSASAY, N.; ALHAN, E.; TANYELI,A.; KOKSAL, F.; YARKIN, F. Hepatitis B and C Virus Infections in Turkish Children with Cancer. Eur J Epidemiol, v. 13 (8), p. 869-873, dec.1997.

KOLTAN,S.; WYSOCKI,M.; KOLTAN,A.; SWIATKIEWICZ,V.; STYCZYNSKI,J.; DEBSKI,R.; BALCAR-BORON,A. Course of Viral Hepatitis B and Combined B and C Hepatitis it Children Treated for Neoplastic Diseases. Med Sci Monit, v.8(4), p.274-279, apr.2002.

KNOLL, A; HELMING, M.; PETERS, O.; JILG, W. Hepatitis C Virus Transmission in a Pediatric Oncology Ward: Analysis of an Outbreak and Review of Literature. Laboratory Investigation, v. 81, p. 251-262, 2001.

LIMA, M.; MARQUES, N. Informática Aplicada à Pesquisa Científica com Epi-Info. 2ª ed., Recife, Ed. Universitária/UFPE, 2000.

LINDBERG, J; LINDHOLM, A. HbsAg Positive Swedish Blood Donors: Natural History and Origin of Infection. Scand J Infect Dis, v. 20, p. 377-382, 1988.

LEUNG, W; HUDSON, M. M.; STRICKLAND, D.K.; PHIPPS,S.; SRIVASTAVA,D.K.; RIBEIRO,R.C.; RUBNITZ, J.E.; SANDLUND,J.T.; KUN,L.E.; BOWMAN, L.C.; RAZZOUK, B.I.; MATHEW,P.; SHEARER, P.; EVANS, W.E.; PUI, C.H. Late Effects of Treatment in Survivors of Childhood Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol, v. 18 (18), p. 3273-3279, sep. 2000.

LOCASCIULLI, A; ALBERTI, A.; ROSSETTI,F.; SANTAMARIA,M.; SANTORO, N.; MADON,R.; LO CURTO, M.; TAMARO,P.; PAOLUCCI, P.,et al. Acute and Chronic Hepatitis in Childhood Leukemia: a Multicent

from the Italian Pediatric Cooperativa Group for Therapy of a Leukemia (AIL- AIEOP). *Med Pediat Oncol* V. 13 (4), p. 203-206, 1985.

LOCASCIULLI, A.; TESTA, M.; PONTISSO, P.; BENVEGNÚ, L.; FRASCHINI, D.; CORBETTA, A.; NOVENTA, F.; MASERA, G.; ALBERTI, A. Prevalence and Natural History of Hepatitis C Infection in Patients Cured of Childhood Leukemia. *BLOOD*, v.90 (11), p. 4628-4633, 1997.

MARTINS, R.M.; PORTO, S.O.; VANDERBORGHT, B.O.; ROUZERE, C.D.; QUEIROZ, D.A .; CARDOSO, D.D.; YOSHIDA, C.F.; Short Report: Prevalence of Hepatitis C Viral Antibody Among Brazilian Children, Adolescents and Street Youths. *Am J Trop Med Hyg*, v.53(6), p.654-655, dec.1995.

MARUSAWA, H.; IMOTO, S.; UEDA, Y.; CHIBA, T. Reactivation of Latently Infected Hepatitis B Virus in a Leukemia Patient with Antibodies to Hepatitis B Core Antigen. *J Gastroenterol*, v.36, p.633-636, 2001.

MASERA, G; LOCASCIULLI, A. Hepatitis B and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatric*, v. 99 (1), p. 98-100, 1981.

MC INTOSH, E.D. Molecular Biology, Pathogenesis and Prevention of Hepatitis B Virus Infection in Children. *Curr Opin Pediat*, v. 6 (1), p. 7-16, feb.1994.

MEIR, H; BALAWI ,I.; NAYEL, H.; EL KARAKSY, H.; EL HADDAD, A. Hepatic Dysfunction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission : Relation to Hepatitis Infection. *Med Pediat Oncol J*, v.36, p. 469-473, 2001.

MENON, B. S; AIYAR, S. The Prevalence of Hepatitis B Surface Antigen and AntiHcv antibody in Paediatric Oncology patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *Med J Malaysia*, v. 52 (4), p. 331-334, dec. 1997.

MERAL, A; SERVINR, B.;GUNAY, U. Efficacy of Immunization Against Hepatitis B Virus Infection in Children with Cancer. *Med Pediat Oncol*, v.35 (1), p. 47-51, jul.2000.

MORENO, R. M.; OROZCO, L.; MILLAN, A. Hepatitis C Virus Infection in Children. *Hepatology*, v. 31(S1), p. 124-129, 1999.

MURRAY, K. F; RICHARDSON, L. P; MORISHIMA, C.; OWENS, J.W.M.; GRETCH, D.R. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection and Risk Factors in an Incarcerated Juvenile Population: a Pilot Study. *Pediatrics*, v. 111 (1), p.153-157, jan. 2003.

OCKENGA, J; TILLMANN, H. L.; TRAUTWEIN, C.; STOLL, M.; MANNS, M.P.; SCHMIDT, R.E. Hepatitis B and C in HIV Infected Patients. *J. of Hepatology*, v. 27, p.18-24, 1997.

OEFFINGER, K. C; ESHELMAN, D. A.;TOMLINSON, G.E.; TOLLE,M.; SCHNEIDER, G.W. Providing Primary Care for Long term Survivors of Childhood a Lymphoblastic Leukemia. *J Fam Pract*, v. 49 (12), p. 1133-1146, dec. 2000.

OHTO, H; TERAZAWA, S.; SASAKI, NOBUHITO; SASAKI, NOBUTAKA; HINO, K.; ISHIWATA, C.; KAKO, M.; UJIIE, N., ENDO, C.; MATSUI, A.; OKAMOTO, S.M. Transmission of Hepatitis C Virus from Mothers to Infants. *N Engl J Med*, v. 330, p. 744-750, mar.1994.

OKOCHI, K.; MURAKAMI, S. Observations on Australia Antigen in Japanese. *Vox Sang*. V.15: 374-85. 1968.

PANNUTI, C.S.; WOLF, M.A. Infecções por Vírus e Fungos no Imunodeprimido. In: MAKSOUD, J.G. *Cirurgia Pediátrica*, 1ª ed.,Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter Ltda, p. 336-345, 1998.

PAUL, I.M.; SANDERS, J.; RUGGIERO, T.A.; UNGAR, D.; EYSTER, M.E. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Leukemia Survivors: Prevalence, Viral Load and Severity of Liver Disease. *Blood*, v.93(11), p.3672-3677, june 1999.

PELANDA, S.M.; RIBEIRO, R.C. Complicações Infeciosas da Criança com Câncer. In: RIBEIRO,R.C. Hematologia e Oncologia Pediátrica, para o Pediatra Geral, 1ª ed., Curitiba, Relisul Ltda, p.137-152, 1989.

PÉRCOPE, S. Hepatites Agudas. In: de LIMA,A . J.,Pediatría Essencial, 5ª ed., São Paulo, Ed. Atheneu, p.491-498, 1998.

PEREIRA, M.G. Métodos Empregados em Epidemiologia. In: PEREIRA,M.G. Epidemiologia Teórica e Prática, 1ª ed.,Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p.269-288, 1995.

PIOLTELLI, P; GARGANTINI, L.; CASSI,E.; SANTORELI,L.; BELLATI, G.; MAGLIANO, E.M.; MORRA,E. Hepatitis C virus in Non-Hodgkin's Lymphoma. A Reappraisal After a Prospective Care Control Study of 300 Patients. *Am J Hematol*, v. 64, p. 95-100, jan. 2000.

RANDALL, R. J. Hepatitis C Virus Infection and Long term Survivors of Childhood Issues for the Pediatric Oncology unit. *Pediat Oncol Nurse*, v. 18 (1), p. 14-15, 2001.

RAMESH, M; MARWAHA, R. K.; CHAWLA,Y.K.; TREHAN, A. Seroconversion After Hepatitis B Vaccination in Children Receiving Cancer Chemotherapy. *Indian Pediatr*, v.37, p. 882-886, aug. 2000.

RAVEL, R. Infecções Virais. In : RAVEL, R, editor. Laboratório Clínico. Traduzido por PINHO, P. L. V. 6ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, p.214-230, 1997.

REICHE, E.M.V.; VOGLER, I.H.; MORIMOTO, H.K.; BORTOLIERO, A.L.; MATSUO, T.; YUAHASI, K.K.; CANCIAN, S.J.; KOUGUICHI, R.S. Evolution of Surrogate Markers for Human Immunodeficiency Virus Infection Among Blood Donors at the Blood Bank of “Hospital Universitário Regional Norte do Paraná”, Londrina, PR, Brazil. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*, v.45(1): 23-27, jan/feb. 2003.

RICCARDI, R.; LASORELLA, A.; MASTRANGELO, R. Principles of Cancer chemotherapy in Children. In: VOÛTE, P.A.; KALIFA, C.; BARRET, A. *Cancer in Children: Clinical Management*, 4^a ed., Oxford, Oxford University Press, p.44-59, 1998.

ROKICKA, M. R; JACKOWSKA, T.; SOPYLO, B.; KACPERSKA, E.; SEYFRIED, H.. Active Immunization of Children with Leukemia and Lymphomas Against Infection by Hepatitis B Virus. *Acta paediatr JPN.* , v. 35 (5), p. 400-403, oct. 1993.

RIDGWAY, D.; WOLFF, L.J. Active Immunization of Children with Leukemia and Other Malignancies. *Leuk Lymphoma*, v.9(3), p.177-192, feb.1993.

SCHNEPPENHEIM, R; RAUTENBERG, P.; BEHNKE, H.; VIETOR, K. Seroprevalence and Significance of Antibodies to Hepatitis C Virus in Pediatric Patients with Malignant Disease. *KLIN Paediatr*, v. 203, p. 273-275, 1991.

SCHREIBER, G.B.; BUSH, M.P.; KLEINMAN, S.H.; KORELITZ, J.J. The Risk of Transfusion Transmitted Viral Infections. *N Engl J Med*, v.334 (26), p.1685-1690, june 1996.

SCHWIMMER, J.B.; BALISTRERI, W.F. Transmission, Natural History and Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the Pediatric Population. *Semin Liver Dis*, v.20(1), p.37-46, feb. 2000.

SEVINIR, B.; MERAL, A.; GUNAY, U.; OZKAN, T; OZUYSAL, S.; SINIRTAS, M. Increased Risk of Chronic Hepatitis in Children with Cancer. *Med Pediat Oncol*, v. 40 (2), p. 104-110, feb.2003.

SIEGEL, S. O Emprego de Provas Estatísticas na Pesquisa. In : *Non Parametric Statistic for the Behavioral Sciences*. Traduzido por FARIAS, A .A ., 1ªed., São Paulo, Ed. McGraw-Hill Ltda, p.6-18, 1975.

SILVA, L.R. Vírus da Hepatite B. In: FERREIRA, C.T.; CARVALHO, E.; SILVA, L.R. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria*, 1ª ed., Rio de Janeiro, MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, p.493-500, 2003.

SHERLOCK, S. The Natural History of Hepatitis B. *Postgrad med J*, v. 63 (2), p. 7-11, 1987.

SILINI, E; LOCASCIULLI, A.; SANTOLERI, L.; GARGANTINI, L.; PINZELLO, G.; MONTILLO, M.; FOTI, L.; LISA, A.; ORFEO, N.; MAGLIANO, E.; NOSARI, A.; MORRA, E. Hepatitis C Virus Infection in a Hematology Ward: Evidence for Nosocomial Transmission and Impact on Hematology Diseases Outcome. *Haematologica*, v. 87, p. 1200-1208, nov.2002.

SMITH, M. A; RIEIS, G. Childhood Cancer: Incidence, Survival and Mortality. In : PIZZO, P. A; POPLACK, D. G. EDITORS. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4ª ed. Philadelphia. Lippincott Williams e Wilkins, p.1-12, 2002.

SPECTOR, N. *Manual para a Redação de Tese, Projetos de Pesquisa e Artigos Científicos*, 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.

STRICKLAND, D. K; RIELY, C. A.; PATRICK, C.C.; WALLACE, D.J.; BOYETT, J.M.; WATERS, B.; FLECKENSTEIN, J.F.; DEAN, P.J.; DAVILA, R.; CAVER, T.E.; HUDSON, M.M. Hepatitis C Infection Among Survivors of Childhood Cancer. *Blood*, v.95 (10), p. 3065-3070, may 2000.

STYCZYNSKI, J; WYSOCKI, M.; KOLTAN,S.; KURYLAK,A. Epidemiologic Aspects and Preventive Strategy of Hepatitis B and C Viral infection in Children with Cancer. *Pediatr Infect Dis J*, v. 20(11), p. 1042-1049, nov. 2001.

TABOR, E; GERETY, R. J.; MOTT,M.; WILBUR,J. Prevalence of Hepatitis B in High Risk Setting: A Serologic Study of Patients of Staff in a Pediatric Oncology Unit. *Pediatrics*, v. 61 (5), p. 711-715, may 1978.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R; CASE, C. L. Doenças Virais do Aparelho Digestivo. In: *Microbiologia*. Traduzido por: CASALI, A. K.; BOLNER, AR.; CORÇÃO,G.; FERREIRA,H.B.; SCHANK,I.S.; PASSAGLIA,L.M.P.; BOGO, M.R., FARIAS, S.E. 6ª ed. Porto Alegre. Artmed, p. 674-676, 2000.

TREITINGER, A; SPADA,C.; FERREIRA, L.A.P.; NETO, M.S.; REIS, M.; VERDI, J.C.; MIRANDA, A.F.B.; OLIVEIRA,O.V.; SILVEIRA, M.V.S.; ABDALLA, D.S.P. Hepatitis B and C Prevalence Among Blood Donors and HIV-1 Infected Patients in Florianópolis, Brazil. *Braz J Infec Dis*, v.4 (4), p. 192-196, 2000.

VEGA, I.; ALVARO, L.R.; ZOLEZZI, R.; IBARRA, H.; FAÚNDEZ, C.; MONTECINOS, J. Hepatitis C Vírus in a Group of Hematological and On Cohematological Patients. *Rev Med Chile*, v.129, p.18-22, 2001.

VISONÁ, K; BAEZ, F.; TAYLOR, L.; BERRÍOS, R.; LEÓN, B.; PACHECO, C.; JIRÓN, R.; LUFTIG, R.B.; SOMARRIBA, M.M. Impact of Hepatitis B and C Virus Infections in a Hematology Oncology Unit at Children's Hospital in Nicarágua, 1997 to 1999. *Clin Diag Lab Immunol*, v.9 (3), p. 622-626, may 2002.

WILLERS, E; WEBBER, L.; DELPORT, R.; KRUGER, M. Hepatitis B: A Major Treat to Childhood Survivors of Leukemia and Lymphoma. *J Trop Pediatr*, v.47, p. 220-225, aug. 2001.

YAZIGI, N.; BUCUVALAS, J.C. Hepatite Viral. In: FINBERG, L. Saunders Manual de Clínica Pediátrica Tradução de :VASCONCELOS, M.M.; BARBOSA, L.O .M., 1^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 526-528, 2000.

YEO, W.; CHAN, P.K.S.; ZHONG, S.; HO, W.M.; STEINBERG, J.L.; TAM, J.S.; HUI, P.; LEUNG, N.W.Y.; ZEE, B.; JOHNSON, P.J. Frequency of Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy: A Prospective Study of 626 Patients with Identification of Risk factors. *J Med Virol*, v. 62, p. 299-307, mar. 2000.

YUEN, M. F; LAI, C. L.. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol*, v. 15, p. 20-24, may 2000.

YULE, M. The Supportive Care of Children Receiving Treatment for Cancer. In: VOÛTE, P.A.; KALIFA, C.; BARRET, A. *Cancer in Children: Clinical Management*, 4^a ed., Oxford, Oxford University Press, p.71-83, 1998.

10 – Anexos

- nexo – 1
 - Questionário

- Anexo – 2** – Consentimento informado



Laboratório Central Dr. Milton Bezerra Sobral
Departamento de Virologia
 Telefones (081) 412-6307/6308/6309 Fax (081) 412-6310
Ficha de Informações em Hepatite

Nome: _____ N° Reg.: _____ Prontuário _____

Nascimento/Data: (___/___/___) Local: _____ Sexo ()

Endereço: _____ Município/Estado: _____

Ocupação: _____ Médico requisitante: _____

Lugar de origem: _____ Data de início dos sintomas: ___/___/___

Assintomático: ()

Ictericia: () Febre: () Fezes esbranquiçadas: () Urina escura: ()

Hepatomegalia: () Fadiga: () Vômito/Nausea: () Dor abdominal: ()

Exames Bioquímicos: TGO: _____ TGP: _____ TP: _____ AL: _____ BT: _____ BB: _____ BI: _____

Já teve hepatite () Sim () Não () Ign

Que tipo: _____ Já fez hemotransfusão () Sim () Não () Ign

Quando: _____

Já tomou vacina para hepatite () Sim () Não () Ign

Fez hemodíalise () Sim () Não () Ign

É hemofílico () Sim () Não () Ign

Iniciou quando: _____

Atividade sexual () Sim () Não

nos últimos 6 meses:

fez tratamento dentário/cirúrgico () Sim () Não () Ign

procedimentos de risco (tatuaagem/acupuntura) () Sim () Não () Ign

uso de drogas injetáveis () Sim () Não () Ign

ANEXO - 2

CONSENTIMENTO INFORMADO

SANDRA MARIA DE ARAÚJO SILVA, onco-pediatra do CEON HUOC-UPE, está realizando uma pesquisa sobre soroprevalência da hepatite B e C em crianças e adolescente, de 2 a 20 anos. Gostaria que seu filho participasse da mesma e para isso, precisamos da sua autorização.

Nas crianças e adolescentes que participarem dessa pesquisa, serão coletados 3 ml de sangue para a realização dos testes sorológicos. Utilizaremos na pesquisa, os resultados dos exames e também as respostas dos formulários aplicados aos adultos responsáveis que acompanham as crianças.

A participação nessa pesquisa é voluntária.

Tendo sido lido por mim ou por um acompanhante que me fez compreender todo o texto, autorizo meu filho-----
----- a participar da referida pesquisa.

Recife,-----/-----/-----

Assinatura ou impressão digital da mãe ou adulto responsável

Testemunha: -----

Assinatura da médica responsável