SIMONE NASCIMENTO FAGUNDES

**Levantamento da situação vacinal e avaliação sorológica para
sarampo e varicela de crianças e adolescentes portadores de
insuficiência renal crônica em tratamento conservador e dialítico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Pediatria

Orientadora: Vera Hermina Kalika Koch

São Paulo
2003

ORAÇÃO DO MÉDICO

*Ó Mestre, eu te agradeço
porque me entregaste a missão
de exercer medicina.*

*Restituir a alegria de viver às pessoas
que me são confiadas a qualquer hora,
momento e lugar.*

*Ofereço-te a minha vocação de servir a sociedade
como instrumento de tua providência.*

*Grandes são os avanços da ciência,
mas também são inúmeros os desafios
à limitação humana que exige de mim seriedade,
equilíbrio, sabedoria e fidelidade ao juramento que fiz.*

*Ó Deus da vida! Ilumina-me e faze de mim
uma mensageira de misericórdia e esperança.
Que no final de cada jornada eu possa celebrar
o renascer da vida, fruto do trabalho,
e entregar-te as situações de minha limitação
quando não tiver êxito.*

*Senhor, que vieste trazer vida e vida em abundância,
torna-me um instrumento de tua misericórdia.*

Amém!

Dedicatória especial

“Ter um propósito é reconhecer que você está destinado a ser algo que só você pode ser. O seu desafio é fazer o que for necessário para descobrir o que é.”

(David Kundtz)

Ao *Pai Eterno*: pela V I D A .

Aos meus amados pais, *Nilton e Leila*: “Por mais árdua que seja a luta, por mais distante que um ideal se apresente, por mais difícil que seja a caminhada, existe sempre uma maneira de vencer!” Compartilhamos todos os momentos de conquistas, alegrias, dificuldades, sofrimento ... com tudo isso, a FELICIDADE é algo que conquistamos juntos. AMAR é sublime para nós!

Ao meu irmão, *Gustavo*: a lembrança de que a conquista é fruto do nosso esforço. O desafio é fazer o que for necessário para descobrir o que é.

Ao *Matheus e Izabela*, meus afilhados e filhos do coração: ser criança é manter a pureza e inocência dentro de nós.

Às minhas avós, *Laudelina e Dindinha*: o aprendizado da paciência e experiência de vida foram exemplos de amor.

Aos queridos: *Sandra, Tia Veralina, Tias Hermenegilda - Myrthes - Isabel - Nycéa, Tê, Aleixo, Elísio, Tininha, Fernanda, Maria*: impossível citá-los todos que, como partes do meu coração, vivemos e sonhamos este tempo todo. Simplesmente despertamos!

Ao *Tio Pedro*: tanto quanto eu, sabe das dificuldades e da importância da profissão.

Ao *Tio Afrânio*: no descanso eterno, uma “luz” no caminho das minhas conquistas.

Dedicatória

Ao Zein Mohamed Sammour, fruto desta minha pesquisa e minha conquista preciosa ...! O amor existe e está dentro de nós! “Energia” que nos liga e vem de Deus.

“Não sei...

*se a vida é curta ou longa demais prá nós,
mas sei que nada do que vivemos tem sentido,
se não tocamos o coração das pessoas.*

Muitas vezes basta ser:

*colo que acolhe,
braço que envolve,
palavra que conforta,
silêncio que respeita,
alegria que contagia,
lágrima que corre,
olhar que acaricia,
desejo que sacia,
amor que promove.*

*E isso não é coisa de outro mundo,
é o que dá sentido à vida.*

*É o que faz com que ela não seja nem curta,
nem longa demais,
mas que seja intensa, verdadeira, pura...*

Enquanto durar.

*Feliz aquele que transfere o que sabe
e aprende o que ensina.” (Cora Coralina)*

Agradecimentos especiais

"Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser compreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto" (Albert Einstein)

À Profa. Dra. Vera Hermina Kalika Koch, amiga, mestra extraordinária, pelo estímulo, paciência, apoio e oportunidade ao longo da minha formação.

Ao Prof. Dr. Evandro Roberto Baldacci, exemplo de competência, pelo incentivo e orientação durante todo o processo de aprendizado, com indicações precisas e imprescindíveis para a elaboração deste estudo.

Ao Dr. Crésio Romeu Pereira, amigo, paciente, incansável nos seus cálculos e ponderações pertinentes, minha eterna gratidão pela conclusão deste estudo.

Às doutoras Vanda Akeda Ueda Souza e Alexandra Dias Reis, pela importante colaboração; a elaboração deste trabalho seria impossível sem a presteza da realização dos títulos sorológicos.

Agradecimentos

“Seja lá o que possa fazer, ou sonhe que pode, comece.

A ousadia tem gênio, pode ser magia dentro de si.

Comece agora”.

(Goethe)

A todos os pacientes que entenderam e colaboraram para meu propósito.

A meu primeiro grande mestre na Nefrologia Pediátrica, *Prof. Dr. Júlio Toporovski*, que me introduziu neste universo, abrindo-me o caminho na especialidade.

Aos professores, mestres e amigos, *Nestor Schor e Paulo César Nogueira Koch*, pela amizade, companheirismo e incentivo científico.

Às colegas da Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança, doutoras *Maria Danisi Fujimura, Maria Helena Vaisbich, Érika Arai Furusawa, Benita Schvartsman, Simone Vieira, Andréa Watanabe*, e todas as residentes e estagiárias que colaboraram e auxiliaram na realização deste estudo.

À *Mariza Kuy*, bibliotecária, e a toda a sua equipe, pela disponibilidade e ajuda constante nos intermináveis momentos de pesquisas e dúvidas.

Às outras equipes do Instituto da Criança: Pós-Graduação “*Senso Estrito*” (*Prof. Dr. Cláudio Leone e Denize*), Comissão de Pesquisa e Ética (*Solange*), Arquivo Médico (*Luis e Heloísa*), Xerox (*Nivaldo e Milene*), Laboratório (*Karine, Dra. Marli e Patrícia*) e Serviço de Hemodiálise do Hospital Samaritano (*Dra. Maria Fernanda Camargo*) ... a participação de todos foi imprescindível para a conclusão deste trabalho.

À *Dra. Helena Keico Sato*, pela disponibilidade e sugestões importantes... Obrigada!

Ao Dr. *Antônio Carlos Pastorino*, pelos momentos de orientação no “mundo” da imunologia!

À minha nova família, *Sammour*, pelo carinho e dedicação demonstrados a todo momento dos incansáveis dias de acolhida.

Aos meus pais paulistanos, *Glacilda e Klaus Stewien*, sem palavras para expressar...!

À *Daniele Dias Brum*, carinhosamente *Dany*, sempre companheira e AMIGA, pelo apoio que me proporcionou.

À *Quiquita*, minha amiga inseparável, as palavras não bastam para definir este sentimento de amor.

Aos amigos *Aparício, Lúcia, Gracie, Eliane, Dr. Leopoldo Antônio Pires, Dr. Flávio Ribeiro Martins*, e ao “anjo no céu” *Ivan Dias Raymundo*, pela minha presença até agora, aqui nesta vida.

A todos aqueles que, de alguma forma, estiveram juntos na elaboração deste trabalho, viabilizando e alegrando o caminho percorrido na longa jornada até que a conclusão fosse possível: *Marcelo Calcagno, Valéria Modesto, Dr. Narciso Pazzinato, Dra. Ana Belly Kempf, Dr. Fábio Auriemma* - nomeá-los todos poderia ser um lapso... um eterno sentimento de gratidão e carinho!

A todos, verdadeiros amigos, que se alegram com as minhas conquistas e me apóiam nas dificuldades ... OBRIGADA!

Sumário

	página
LISTAS	xvii
GLOSSÁRIO	xxv
RESUMO	xxvii
SUMMARY	xxix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Insuficiência renal crônica	2
1.2. Aspectos imunológicos da insuficiência renal crônica	10
1.3. Aspectos imunológicos da insuficiência renal crônica na criança e no adolescente	17
1.4. Aspectos imunológicos ligados à resposta vacinal normal	20
1.5. Aspectos imunológicos ligados à resposta vacinal da criança e do adolescente portadores de IRC	23
1.6. Vacinas e prevenção de infecção no paciente renal crônico	25
1.7. Varicela e sarampo no paciente com IRC	29
1.7.a.Sarampo, vacina contra sarampo e IRC	29
1.7.b.Varicela, vacina contra varicela e IRC	33
1.8. Justificativa do trabalho	38
2. OBJETIVOS	40
2.1. Gerais	41
2.2. Específicos	41
3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.	42
3.1. Considerações éticas para a composição da casuística	43
3.2. Critérios de inclusão para a composição da casuística	44
3.2.a. Quanto ao ritmo de filtração glomerular (RFG)	44
3.2.b. Quanto à adesão ao esquema vacinal básico	44
3.2.c. Quanto à idade dos pacientes	44
3.2.d. Quanto ao período de inclusão	44
3.3. Metodologia do protocolo de estudo	45
3.3.a. Captação de pacientes	45
3.3.b. Entrevista dos pacientes, pais e/ou responsáveis	45
3.3.c. Levantamento de prontuário	46
3.3.d. Avaliação clínica	46
3.3.e. Avaliação laboratorial	46
3.4.Critérios utilizados para padronização dos dados para a análise estatística	48
3.4.a. Sexo	48

3.4.b. Idade	48
3.4.c. Procedência	48
3.4.d. Tempo de seguimento.....	49
3.4.e. Escolaridade paterna e materna	49
3.4.f. Renda <i>per capita</i>	49
3.4.g. Ocorrência clínica de sarampo ou varicela	50
3.4.h. Vacina contra sarampo ou varicela	50
3.4.i. Estado nutricional	51
3.4.j. Etiologia da IRC	51
3.4.l. Ritmo de filtração glomerular	52
3.4.m. Tipo de terapia da IRC	52
3.4.n. Uso de imunossupressor	53
3.4.o. Fração gama da eletroforese de proteína	53
3.5. Metodologia do levantamento da situação vacinal	53
3.6. Metodologia da avaliação sorológica para sarampo e varicela	54
3.6.a. ELISA para sarampo	54
3.6.b. ELISA para varicela	57
3.7. Metodologia da revisão bibliográfica	58
3.8. Metodologia estatística	59
3.9. Apresentação da casuística	60
4. RESULTADOS	61
4.1. Perfil descritivo das características estudadas	63
4.1.a. Perfil descritivo geral	63
I. Sexo e idade	63
II. Procedência e tempo de seguimento	64
III. Escolaridade paterna e renda <i>per capita</i>	65
IV. Ocorrência de sarampo e/ou varicela: diagnóstico clínico	66
V. Estado nutricional	67
VI. Etiologia da IRC	68
4.1.b. Perfil descritivo específico	69
I. RFG e tipo de terapia da IRC	70
II. Uso de imunossupressor	71
III. Avaliação laboratorial	71
4.2. Perfil descritivo quanto ao levantamento da situação vacinal	72
4.2.a. Situação vacinal básica	72
4.2.b. Situação vacinal especial	74
4.3. Perfil descritivo das características estudadas para correlação com a sorologia para sarampo e varicela	74

4.3.a. Perfil descritivo geral da sorologia para sarampo e varicela	74
4.3.b. Perfil descritivo quanto à susceptibilidade ao sarampo e varicela de acordo com a idade	75
4.3.c. Perfil descritivo das características estudadas quanto à susceptibilidade ao sarampo	77
4.3.d. Perfil descritivo das características estudadas quanto à susceptibilidade à varicela	80
5. DISCUSSÃO	82
5.1. Aspectos metodológicos	83
5.1.a. Quanto aos critérios de inclusão dos pacientes	83
5.1.b. Quanto aos níveis de corte no estudo sorológico para sarampo e varicela	85
5.2. Discussão dos resultados	85
5.2.a. Discussão dos resultados descritivos	85
I. Sexo e Idade	86
II. Procedência e tempo de seguimento	86
III. Escolaridade paterna e renda <i>per capita</i>	86
IV. Diagnóstico clínico de sarampo e varicela	87
V. Avaliação do estado nutricional	88
VI. Etiologia da IRC	90
VII. RFG e tipo de terapia da IRC	91
VIII. Avaliação laboratorial	91
5.2.b. Descrição dos resultados do levantamento da situação vacinal ..	92
I. Situação vacinal básica	92
II. Situação vacinal especial	94
5.2.c. Discussão dos resultados da avaliação da resposta sorológica para sarampo e varicela	95
I. Sarampo	96
II. Varicela	98
III. Considerações finais	100
6. CONCLUSÕES	102
7. ANEXOS	105
Anexo 1 - Questionário	106
Anexo 2 - Avaliação laboratorial (valores de referência)	108
Anexo 3 - Termo de consentimento	109
Anexo 4 - Protocolo de coleta das sorologias de sarampo e varicela	112
Anexo 5 - Banco de dados	113
Anexo 6 - Avaliação laboratorial	120
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

Listas

LISTA DE TABELAS

	página
TABELA 1 Fases da doença renal crônica e os cuidados propostos para cada fase	4
TABELA 2 Ritmo de filtração glomerular, avaliado através de infusão contínua de inulina, esperado para indivíduos normais do nascimento aos 21 anos de idade	4
TABELA 3 Etiologia de IRC pediátrica	8
TABELA 4 Dados do registro brasileiro de transplante pediátrico	9
TABELA 5 Calendário de vacinação básica no território brasileiro no ano de 2000	28
TABELA 6 Características dos pacientes quanto ao sexo e idade	64
TABELA 7 Distribuição dos pacientes quanto à procedência e tempo de seguimento	65
TABELA 8 Distribuição dos pacientes quanto à renda <i>per capita</i> familiar e nível de escolaridade paterna e materna ...	66
TABELA 8.1 Distribuição do tempo de escolaridade dos pais e mães	66
TABELA 9 Distribuição dos pacientes quanto ao estado nutricional	67
TABELA 9.1 Distribuição dos pacientes quanto ao tipo de terapia da IRC em relação ao peso para estatura abaixo de -2 DP	68
TABELA 10 Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da IRC	69
TABELA 11 Distribuição dos pacientes quanto ao RFG e tipo de terapia da IRC	70
TABELA 12 Distribuição dos pacientes quanto aos valores das frações gama e albumina na eletroforese de proteína sérica	72

TABELA 13	Situação vacinal dos pacientes renais crônicos de acordo com o calendário do Ministério da Saúde do Brasil	73
TABELA 14	Distribuição dos pacientes de acordo com os títulos sorológicos para sarampo e varicela (através da técnica ELISA)	75
TABELA 15	Distribuição da prevalência de susceptibilidade ao sarampo (ELISA < 100 mUI/ml) de acordo com a faixa etária	76
TABELA 15.1	Distribuição da prevalência de susceptibilidade ao sarampo (ELISA < 100 mUI/ml) dos pacientes após reagrupamento da faixa etária	76
TABELA 16	Distribuição da prevalência de susceptibilidade à varicela (ELISA < 100 mUA/ml) dos pacientes quanto à faixa etária	77
TABELA 16.1	Distribuição da prevalência de susceptibilidade a varicela (ELISA < 100 mUA/ml) dos pacientes após reagrupamento da faixa etária (n ^o . = 80 pacientes) ...	77
TABELA 17	Distribuição dos pacientes quanto a fatores possivelmente associados a título não protetor (< 100 mUI/ml) de anticorpos contra sarampo por ocasião da inclusão no estudo (n ^o . = 81 pacientes), de acordo com teste qui-quadrado simples e para tendência	78
TABELA 18	Distribuição dos pacientes quanto a fatores possivelmente associados a título não protetor (< 100 mUA/ml) de anticorpos contra varicela por ocasião da inclusão no estudo (n ^o . = 80 pacientes), de acordo com teste qui-quadrado simples ou para tendência	79

LISTA DE FIGURAS

	página
FIGURA 1	Incidência de insuficiência renal crônica em terapêutica substitutiva renal segundo dados europeus (EDA-EDTA), 1980-2000, por milhão de população idade relacionada 6
FIGURA 2	Prevalência de insuficiência renal crônica em terapêutica substitutiva renal segundo dados europeus (EDA-EDTA), 1980-2000, segundo ano e faixa etária 7
FIGURA 3	Etiologia da insuficiência renal crônica em terapêutica substitutiva renal segundo dados europeus (EDA-EDTA), 1980-2000 7
FIGURA 4	Evolução temporal da distribuição etária de pacientes pediátricos no início da terapêutica substitutiva renal, segundo dados europeus (EDA-EDTA), 1980-2000 8
FIGURA 5	Resposta do anticorpo ao antígeno polissacáride e proteínas conjugadas polissacárides 22

LISTA DE SIGLAS

Acs	- anticorpos
APC	- células apresentadoras de antígeno
ATR	- acidose tubular renal
BCG	- Bacilo de Calmett e Guérin (vacina contra tuberculose)
CAPD	- diálise peritoneal contínua ambulatorial
células NK	- células <i>natural-killer</i>
CPD	- diálise peritoneal contínua
DP	- diálise peritoneal
DPAC	- diálise peritoneal ambulatorial contínua
DRC	- doença renal crônica
dT	- vacina contra difteria e tétano (dupla tipo adulto)
DtaP	- vacina contra difteria- tétano- pertussis acelular
DPT	- vacina contra difteria- pertussis-tétano
EFP	- eletroforese de proteína
EJUP	- estenose de junção ureteropélvica
ELISA	- <i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EMD	- esclerose mesangial difusa
Famarela	- vacina contra febre amarela
GESF	- glomerulonefrite esclerose segmentar e focal
GM-CSF	- fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos
GNMP	- glomerulonefrite membranoproliferativa
HepB	- vacina contra hepatite B
Hib	- vacina contra <i>Hemophilus influenzae</i> tipo b
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana)
HLA	- <i>Human Leucocyte Antigen</i> (antígeno HLA)
IFN- γ	- interferon-gama
IFN- α	- interferon-alfa
Ig	- imunoglobulina
IgA	- imunoglobulina A
IgG	- imunoglobulina G
IgD	- imunoglobulina D
IgM	- imunoglobulina M
IgE	- imunoglobulina E
IgG1	- imunoglobulina G1
IgG2	- imunoglobulina G2
IgG3	- imunoglobulina G3
IgG4	- imunoglobulina G4
IL-2	- interleucina 2
IL-3	- interleucina 3
IL-4	- interleucina 4
IL-5	- interleucina 5
IL-6	- interleucina 6
IL-10	- interleucina 10

IPV	- <i>Inactivated Poliovirus Vaccine</i> (vacina contra vírus da poliomielite inativado)
IRA	- insuficiência renal aguda
IRC	- insuficiência renal crônica
IS	- imunossupressor
ISE	- eletrodo íon seletivo
LB	- linfócito B
LES	- lúpus eritematoso sistêmico
LLA	- leucemia linfocítica aguda
LT	- linfócito T
MHC	- <i>major histocompatibility complex</i> complexo de histocompatibilidade principal
MMR	- <i>Measles- mumps-rubella vaccine</i> (vacina contra sarampo- caxumba-rubéola)
OPV	- <i>Oral Poliovirus Vaccine</i> (vacina contra poliomielite oral)
PCR	- proteína C reativa
RNA-m	- ácido ribonucléico mensageiro
RFG	- ritmo de filtração glomerular
RVU	- refluxo vésico-ureteral
SCR	- vacina contra sarampo-caxumba-rubéola
SHU	- síndrome hemolítico-urêmica
sIL-6R	- receptor solúvel de interleucina 6
SN	- síndrome nefrótica
SNCR	- síndrome nefrótica corticorresistente
SPB	- Síndrome de Prunne Belly
TNF- β	- fator de necrose tumoral- beta
Tx	- transplante renal
VUP	- válvula de uretra posterior
VZV	- vírus varicela zoster
VZIG	- imunoglobulina humana antivaricela-zoster

LISTA DE SÍMBOLOS

DP	- desvio-padrão
g	- gramas
Mcg	- micrograma
mUA/ml	- mili-unidade arbitrária por mililitros
mUI/ml	- mili-unidade internacional por mililitros
n ^o	- número
%	- porcentagem
>	- maior
<	- menor
≤	- menor e/ou igual
≥	- maior e/ou igual
±	- mais ou menos
vs	- versus
mEq/ L	- miliequivalente por litro
mg/dL	- miligramas por decilitro
mg/L	- miligrama por litro
mmol/L	- milimol por litro
mM/L	- milimol por litro
MCV	- volume corpuscular médio
g/dL	- gramas por decilitro
mL/min/ 1,73 m ²	- mililitro por minuto por 1,73 metro quadrado
UI	- unidades internacionais
pg/mL	- picograma por mililitro
PR	- prevalência relativa
RBC	- número de células vermelhas
RP	- razão de prevalência
RR	- risco relativo
UV	- ultravioleta
U/L	- unidades por litro
ZP	- escore Z peso ajustado para idade
ZE	- escore Z estatura ajustado para idade
ZPE	- escore Z peso ajustado para estatura

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	- <i>American Academy of Pediatrics</i>
ACIP	- <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CID	- Código Internacional de Doenças
CDC	- <i>Center for Disease Control</i>
CRIEs	- Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FUNASA	- Fundação Nacional de Saúde
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICr	- Instituto da Criança
IMT	- Instituto de Medicina Tropical
INEP	- Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais
MeSH	- <i>Medical Subject Heading</i>
NAPRTCS	- <i>North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study</i>
NKF	- <i>National Kidney Foundation</i>
NCHS	- <i>National Center for Health Statistics</i>
OPAS	- Organização Panamericana da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PIB	- Produto Interno Bruto
PNAD	- Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNI	- Programa Nacional de Imunizações
SAME	- Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SBP	- Sociedade Brasileira de Pediatria
SP	- São Paulo
USP	- Universidade de São Paulo
WHO	- <i>World Health Organization</i>

Glossário

Apoptose: anulação célula por fragmentação de partículas fixas na membrana que são fagocitadas por outras células

Células “helper”: células auxiliadoras do linfócito T

Concanavalina (Con A): são as duas globulinas cristalinas que ocorrem com a conavalina na forragem; aglutinam o sangue de mamíferos e reagem com poliglicosanos

Corticossensível: pacientes que após uso do corticóide para síndrome nefrótica respondem bem ao uso de prednisona , com remissão definitiva e proteinúria menor ou igual a 5mg/Kg/dia

Fitohemaglutinina (PHA): são glicoproteínas vegetais capazes de induzir a mitose na população celular, ativadores policlonais ou mitógenos

HLA: é um tipo de classe da molécula de histocompatibilidade complexa (MHC)

Imunógenos: antígenos indutores da resposta imune

Resposta amnética: resposta de memória

Resumo

FAGUNDES, S.N. Levantamento da situação vacinal e avaliação sorológica para sarampo e varicela de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento conservador e dialítico. São Paulo, 2003. 147 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A infecção é causa de morbimortalidade no paciente com insuficiência renal crônica (IRC), facilitada pela uremia que leva à resposta imune insuficiente, inclusive após a vacinação. Avaliaram-se a situação vacinal e a presença de anticorpos para sarampo e varicela em 83 crianças e adolescentes com IRC. A adesão dos pacientes às vacinas foi: BCG - 100%; poliomielite - 98,8%; DPT - 97,6%; sarampo monovalente - 96,4%; tríplice viral - 88%; hepatite B - 68,7%. A ausência de anticorpos para sarampo e varicela ocorreu em 14,5% e 26,5% dos pacientes. A susceptibilidade ao sarampo em vacinados predominou acima de seis anos ($p < 0,00001$) e à varicela (infecção natural), abaixo de sete anos ($p < 0,001$). O renal crônico pediátrico deve receber esquema vacinal amplo, com avaliação periódica de títulos de anticorpos.

Summary

FAGUNDES, S.N. Immunization status analysis and evaluation of antibody titers against measles and varicella in 83 chronic renal failure children and adolescents in conservative and dialytic therapy. São Paulo, 2003. 147 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Infections are a cause of morbidity and mortality in chronic renal failure (CRF) patients, facilitated by uremia, which promotes a deficient immune response and hinders response to vaccination. We evaluated the immunization status and antibody titers against measles and varicella in 83 CRF children and adolescents. Adhesion to vaccination was 100% BCG, 98.8% poliomyelitis, 97.6% DPT, 96.4% measles, 88% MMR, 68.7% hepatitis B. Non-detectable antibodies against measles and varicella occurred in 14.5% and 26.5% patients. Susceptibility to measles, after vaccination, increased above 6 years ($p < 0.00001$) and to varicella (natural infection), below seven years of age ($p < 0.001$). Pediatric CRF patients should receive a robust immunization program with periodic antibody titer assessment.

1. Introdução

1.1. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma síndrome provocada por grande variedade de nefropatias, as quais, devido à sua evolução progressiva, determina de modo gradativo e quase sempre inexorável uma redução global das múltiplas funções renais. A redução progressiva do número de néfrons funcionantes é compensada, nas fases iniciais, por alterações adaptativas funcionais clinicamente silenciosas. A perda de cerca de 75 a 90% do parênquima renal leva a prejuízo do equilíbrio homeostático e, quando superior a 90% da massa renal funcionante, determina descompensação hemodinâmica grave (BARRATT; CLARK, 1994; CHANTLER; HOLLIDAY, 1987).

A descrição clássica de “insuficiência renal crônica” apresenta-a como a fase em que o ritmo de filtração glomerular (RFG) encontra-se abaixo de aproximadamente $75 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (HARMON, 1994; ARDISSINO *et al.*, 2003; NAPRTCS, 2002). Este tipo de definição não contempla, no entanto, os objetivos atuais do tratamento da insuficiência renal crônica pediátrica que visam, simultaneamente, à preservação da função residual renal, à atenuação dos sinais e sintomas decorrentes da falência renal gradual e à otimização do crescimento, os quais, para serem cumpridos, necessitam do

diagnóstico precoce da condição predisponente à perda funcional renal (HOGG *et al.*, 2003). Com este intuito, em fevereiro de 2002, a National Kidney Foundation elaborou um conjunto de recomendações para definir, estadiar e homogeneizar a metodologia de avaliação da insuficiência renal crônica em adultos e crianças, partindo do conceito de doença renal crônica (NKF, 2002).

Com base nestas recomendações, um paciente tem doença renal crônica quando apresenta anormalidade funcional ou estrutural renal através de alterações em exames de sangue, urina, imagem ou em biópsias renais, com duração superior a três meses, independentemente de modificação simultânea do ritmo de filtração glomerular; ou quando apresenta ritmo de filtração glomerular abaixo de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, independentemente da associação com as alterações supracitadas. As fases da insuficiência renal crônica e os cuidados propostos para cada uma delas, no referido documento, estão na **tabela 1**. Como o ritmo de filtração glomerular se eleva ao longo dos dois primeiros anos de vida na criança normal, atingindo então os valores do adulto, de 120 a $130 \text{ ml/min/1,73m}^2$, os valores da **tabela 1** devem ser considerados para crianças a partir de dois anos de idade (ATIYEH *et al.*, 1996). A **tabela 2** fornece o ritmo de filtração glomerular esperado para indivíduos normais do nascimento aos 21 anos de idade (ATIYEH *et al.*, 1996; HEILBRON *et al.*, 1991; HEILBRON *et al.*, 1985).

TABELA 1 - FASES DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E OS CUIDADOS PROPOSTOS PARA CADA FASE – adaptado de NKF, 2002

Fase	RFG (*) ml/min/1,73m²	Descrição	Ação
1	≥ 90	Lesão renal com RFG normal ou elevado	Tratamento da condição primária e co-morbidades. Redução do risco cardiovascular e da progressão de perda renal
2	60 - 89	Redução leve de RFG	Estimar velocidade de perda funcional renal
3	30 - 59	Redução moderada de RFG	Avaliação e tratamento das complicações
4	15 - 29	Redução grave de RFG	Preparo para terapêutica de substituição renal
5	<15 ou diálise	Falência renal	Terapêutica de substituição renal

(*) NKF, 2002, recomenda que o RFG seja estimado com base em fórmulas que incluam a creatinina sérica, a estatura e o sexo do paciente.

TABELA 2 - RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR, AVALIADO ATRAVÉS DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INULINA, ESPERADO PARA INDIVÍDUOS NORMAIS DO NASCIMENTO AOS 21 ANOS DE IDADE – adaptada de ATIYEH *et al.*, 1996; HEILBRON *et al.*, 1991; HEILBRON *et al.*, 1985

Idade (Sexo) (*)	RFG (média ± desvio padrão) em ml/min/1,73m²
1 semana (M e F)	41 ± 15
2-8 semanas (M e F)	66 ± 25
> 8 semanas (M e F)	96 ± 22
2-12 anos (M e F)	133 ± 27
13-21 anos (M)	140 ± 30
13-21 anos (F)	126 ± 22

(*) M = masculino; F = feminino

O cálculo estimado da incidência de insuficiência renal crônica na criança baseia-se em dados obtidos de registros de diálise e transplante. Esta estimativa pode ser falha, pois nem todas as crianças acometidas de insuficiência renal crônica são encaminhadas para terapêutica substitutiva renal. A incidência de insuficiência renal terminal ou falência renal, considerando-se dados americanos e europeus, encontra-se em torno de 10-12 casos por milhão de população ajustada (de zero a 19 anos), sendo o afro-americano o grupo étnico americano mais acometido (WASSNER; BAUM, 1994; ARDISSINO *et al.*, 2003).

A hipoplasia/displasia renal, associada a malformações do aparelho urinário, apresenta-se como a causa primária de insuficiência renal crônica mais prevalente na população pediátrica, como demonstra a **tabela 3** que compila dados do NAPRTCS (2002) e Italkid (ARDISSINO *et al.*, 2003). O NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) constitui um registro americano e canadense, iniciado em 1987, para transplantes pediátricos e que passou a incluir, em 1992 e 1994, respectivamente, dados sobre pacientes pediátricos em terapêutica dialítica e insuficiência renal crônica em tratamento conservador. Desde 1994, foram incluídos 5039 pacientes de zero a vinte anos, com ritmo de filtração glomerular igual ou inferior a $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. O Italkid é constituído pelo registro multicêntrico italiano, iniciado em 1990, para insuficiência renal crônica pediátrica e reporta, até o momento, 1197 pacientes de zero a vinte anos incompletos, com ritmo de filtração glomerular inferior a $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ARDISSINO *et al.*, 2003). Perfil semelhante é apresentado pelo registro

européu ERA-EDTA (*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association*), nas **figuras 1, 2, 3 e 4**, o qual vem reunindo, desde 1980, dados demográficos de crianças e adolescentes até 19 anos de idade, portadores de insuficiência renal crônica, originárias de 11 países europeus (VERRIER, 2003). Tais dados, além de confirmarem padrão de distribuição etiológica dos pacientes semelhante aos estudos NAPRTCS (2002) e ItalKid (ARDISSINO *et al.*, 2003), demonstram que, enquanto a incidência de insuficiência renal crônica pediátrica vem se mantendo estável, a prevalência desta entidade vem aumentando, com inclusão da faixa etária de zero a quatro anos como candidata à terapêutica substitutiva renal desde 1995.

Figura 1 - Incidência de insuficiência renal crônica em terapêutica substitutiva renal segundo dados europeus (ERA-EDTA), 1980-2000, por milhão de população idade relacionada – adaptado de VERRIER, 2003

Figura 2 - Prevalência de insuficiência renal crônica em terapêutica substitutiva renal segundo dados europeus (ERA - EDTA), 1980-2000, segundo ano e faixa etária – adaptado de VERRIER, 2003

Figura 3 - Etiologia da insuficiência renal em pacientes europeus, sobreviventes em terapêutica de substituição renal, segundo ERA-EDTA, 1985-2000 – adaptado de VERRIER, 2003

Figura 4 - Evolução temporal da distribuição etária de pacientes pediátricos no início da terapêutica substitutiva renal, segundo dados europeus (ERA-EDTA), 1985-2000 – adaptado de VERRIER, 2003

TABELA 3 - ETIOLOGIA DE IRC PEDIÁTRICA - adaptado de NAPRTCS (2002); ARDISSINO *et al.*, 2003

Doença Primária	ItalKid 2003	NAPRTCS 2002
Hipoplasia/displasia renal	13,9	18,1
Hipoplasia/displasia renal com uropatia obstrutiva	47,3	36,0
Glomerulopatia primária	3,2	11,6
Glomerulopatia secundária	1,1	3,9
Glomerulopatia crônica	2,6	1,3
Síndrome hemolítico-urêmica	3,6	2,2
Doenças hereditárias	15,5	8,6
Outras	9,5	16,0
Desconhecida	3,3	2,3

Dados brasileiros do Registro Brasileiro de Transplante Pediátrico, referentes aos transplantes realizados de janeiro de 1990 até dezembro de 2000 (GARCIA *et al.*, 2003), estão indicados na **tabela 4**. A divergência entre estes dados e os dados americanos, canadenses e europeus apresentados acima - com predomínio, na casuística brasileira reportada neste estudo, de causas glomerulares sobre uropatias - permanece sem explicação.

TABELA 4 - DADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE PEDIÁTRICO – adaptado de GARCIA *et al.*, 2003

Diagnóstico	Frequência
Glomerulopatias	328
Pielonefrite crônica/ uropatia obstrutiva	188
Congênitas/ hereditárias	78
Indeterminadas	72
Túbulo-intersticial	50
Vasculopatias	49
Outras	12
Total	777

1.2. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica afeta globalmente a homeostase do organismo, em proporção direta com o grau de perda funcional renal (HARMON, 1994).

A uremia leva a uma ruptura da integridade das barreiras mucocutâneas propiciando lesões ulcerativas do trato gastrointestinal. Este fenômeno pode estar relacionado com a hipergastrinemia que, eventualmente, pode predispor à infecção por *Helicobacter pylori* (VAR *et al.*, 1996).

Pacientes portadores de IRC apresentam risco elevado de complicações infecciosas. Os defeitos da resposta imunológica do hospedeiro urêmico podem ser devidos ao efeito direto das toxinas urêmicas ou à ação indireta das intervenções terapêuticas (GOLDBLUM; REED, 1980; TOLKOFF-RUBIN; RUBIN, 1990; SWAIN, 1999). Pacientes portadores de insuficiência renal crônica apresentam, em geral, leucograma normal, com discreta tendência à linfopenia (com relação CD4 / CD8 normal) e à monocitose. A leucocitose, em resposta a estímulo infeccioso, tende a ser discreta ou até ausente (CHATENOUD *et al.*, 1986; LANGHOFF; LADEFOGED, 1998).

A resposta vacinal mostrou-se um modelo interessante para o estudo do defeito imunológico do paciente renal crônico. O paciente renal crônico adulto, especialmente em hemodiálise, tem uma resposta insuficiente à vacinação contra hepatite B (KÖHLER *et al.*, 1984; KAUL *et*

al., 2000), influenza (RAUTENBERG *et al.*, 1989), tétano (GIRNDT *et al.*, 1995a) e difteria (KREFT *et al.*, 1997); entretanto, a resposta à vacinação contra pneumococo encontra-se preservada (FRIEDMAN *et al.*, 1980). Como o linfócito B depende do linfócito T para reconhecimento de antígenos em geral, com exceção do antígeno polissacáride que pode ser reconhecido pelo mesmo independentemente, postulou-se que o defeito imunológico da uremia seria prioritariamente secundário à disfunção T e não B (BEAMAN *et al.*, 1989). A baixa resposta à inoculação de múltiplos antígenos intradérmicos, apresentada por pacientes renais crônicos em tratamento conservador e em hemodiálise, reforça a hipótese de disfunção celular T (KELLY, 1994; SESTER *et al.*, 1997).

Por outro lado, a função celular B mostra-se preservada quando se avalia, nos referidos pacientes, a concentração plasmática de imunoglobulinas (Ig) totais e subclasses de IgG (NEU *et al.*, 1995; OKASHA *et al.*, 1997; KEMPER *et al.*, 1997), testes *in vitro* de proliferação (CHATENOUD *et al.*, 1986) e produção de anticorpos (DEGIANNIS *et al.*, 1987).

Enquanto testes de avaliação global da função imune mostram diminuição da ativação da célula T, testes *in vitro* têm apontado normalização da função intrínseca T após adição de células apresentadoras de antígeno de indivíduos normais (GIRNDT *et al.*, 1993). Isto sugere que a base do defeito imunológico na insuficiência renal crônica é a função co-estimulatória deficiente da célula apresentadora de antígeno, com conseqüente ativação insuficiente do linfócito efetor (GIRNDT *et al.*, 2001).

Tal defeito parece ser devido, no urêmico, à expressão insuficiente da molécula B7-2 (CD 86) em monócitos, levando à ativação reduzida da célula T *helper* (GIRNDT *et al.*, 1998; GIRNDT *et al.*, 1999). Esta deficiência pode ser recuperada através de terapêutica substitutiva renal de boa qualidade (GIRNDT *et al.*, 2001).

A família de moléculas B-7 se liga ao CD 28 em linfócitos T, representando um dos mais importantes sinais co-estimulatórios das células apresentadoras de antígeno para o linfócito T (GREENFIELD *et al.*, 1998). A importância da expressão da molécula B7-2 no urêmico demonstra-se em estudos com vacinação contra hepatite B, nos quais pacientes com resposta insuficiente apresentam níveis diminuídos desta molécula, quando comparados aos pacientes com boa resposta (GIRNDT *et al.*, 2001). A molécula B7 pode, através de sinais diretos, ativar a interleucina 2 (IL-2) (WILLIAMS *et al.*, 1992) cuja produção se encontra diminuída no paciente dialítico (GIRNDT *et al.*, 1993). A administração simultânea de IL-2 favorece a soroconversão de pacientes urêmicos à vacina de hepatite B (MEUER *et al.*, 1987; MEUER *et al.*, 1989; GEREZ *et al.*, 1991).

Pacientes em diálise apresentam as linhas de diferenciação funcional, células helper 1 e 2 (Th1 e Th2) insuficientemente ativadas devido à baixa produção de IL-2, com prejuízo funcional maior da função Th2 (SESTER *et al.*, 2000). Este achado é aparentemente contraditório, tendo-se em vista os resultados normais obtidos quando a função celular B é testada. Este fenômeno reflete mais a interação fisiológica entre os dois sistemas celulares do que a capacidade funcional de um tipo isolado de célula. A

diferenciação predominantemente dirigida para Th1 parece ser induzida pela interleucina 12 (IL-12), mediador fortemente expresso nos monócitos de pacientes hemodialisados (SESTER *et al.*, 2000).

A interleucina 6 (IL-6) e seu receptor solúvel (sIL-6R) são os reguladores centrais do processo inflamatório (JONES *et al.*, 2001), promovendo ativação e proliferação de linfócitos, diferenciação de linfócitos B (LB), recrutamento de leucócitos e indução da produção hepática de elementos da resposta protéica inflamatória aguda (PAPANICOLAOU *et al.*, 1998). Dados epidemiológicos significativos têm relacionado à concentração sérica de IL-6 a morbimortalidade cardiovascular em pacientes não renais (RIDKER *et al.*, 2000). A IL-6 apresenta-se como marcador de mau prognóstico em pacientes com IRC terminal e exerce seus maiores efeitos por via sistêmica, através da circulação sanguínea (PECOITS-FILHO *et al.*, 2002). Nos pacientes portadores de IRC, mesmo antes do início da terapia dialítica, a IL-6 está sempre elevada (DESCAMPS-LATSCHA *et al.*, 1995a; DESCAMPS-LATSCHA *et al.*, 1995b; DESCAMPS-LATSCHA; CHATENAUD, 1996; DESCAMPS-LATSCHA *et al.*, 2002). O grande determinante do nível plasmático desta interleucina é o valor da creatinina sérica, verificado num grupo de pacientes pré-dialíticos e dialíticos (BOLTON *et al.*, 2001). Esta relação se deve, possivelmente, à influência da perda funcional renal sobre a depuração ou inativação da IL-6 (PECOITS-FILHO *et al.*, 2002), ou pode refletir, também, complicações da perda do RFG, como a hipervolemia, causa conhecida de estímulo à produção de IL-6 (WOLLERT; DREXLER, 2001).

Takahashi e colaboradores (2000) demonstraram que tanto a hemodiálise como a diálise peritoneal levam ao aumento da expressão do ácido ribonucléico mensageiro (RNA-m) de IL-6 na célula mononuclear e à elevação do nível plasmático desta citocina. Dentre os fatores relacionados com este fenômeno, destacam-se a utilização de membranas pouco biocompatíveis na hemodiálise (MEMOLI *et al.*, 2000) e o uso de dialisato não estéril (SCHIFFL *et al.*, 2001).

Monócitos são influenciados pelo estado urêmico e pela ativação de complemento relacionada com a terapêutica hemodialítica (GIRDNT *et al.*, 2001). Durante o processo hemodialítico, ocorre ativação do complemento pela membrana dialisadora. Esta reação é deflagrada principalmente quando a diálise é realizada com membranas pouco biocompatíveis, como o cuprofano (HORL, 2002), ou após contato com dialisato contaminado (OKUSAWA *et al.*, 1987). No entanto, apesar dos avanços na melhora da biocompatibilidade da membrana, a ativação do complemento ainda ocorre em todo equipamento disponível para a terapia, levando à produção de fatores pró-inflamatórios (DEPPISCH *et al.*, 1990). O monócito ativado produz citocinas pró-inflamatórias, interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) (HERBELIN *et al.*, 1990; GIRNDT *et al.*, 1995b; GIRNDT *et al.*, 1998). Este mecanismo, apesar de representar uma via fisiológica importante de ativação de defesa específica e inespecífica *in vivo*, pode, na ausência de patógenos, evoluir para a instalação de falência do sistema imune quando a ativação se efetua cronicamente. Este estado de exacerbação inflamatória, denominado pré-ativação, se correlaciona com

uma resposta insuficiente à vacinação contra hepatite B (GIRNDT *et al.*, 1995a) e demonstra que, quanto maior a ativação de citocinas pró-inflamatórias, pior é a ativação do linfócito T. Le Meur e colaboradores (1999) confirmam estes dados ao demonstrarem que monócitos de pacientes hemodialisados em cultura mostram-se pouco responsivos ao estímulo por fitohemaglutinina e lipopolissacáride (LPS) (LE MEUR *et al.*, 1999).

A interleucina-10 (IL-10) tem surgido como um possível fator de atenuação para esta tendência pró-inflamatória. É produzida pelo monócito horas após a liberação de IL-6 e age como fator regulador, limitando o processo inflamatório (DE WAAL MALEFYT *et al.*, 1991). Há uma relação inversa entre IL-10 e IL-6 em pacientes dialisados. Pacientes dialíticos capazes de secretar IL-10 em grande quantidade têm capacidade de limitar a superprodução de citocinas pró-inflamatórias e demonstram, clinicamente, resposta imune mais preservada do que aqueles com baixa capacidade de produção de IL-10 (GIRDNT *et al.*, 1995b; BRUNET *et al.*, 1998; GIRNDT *et al.*, 1999; GIRNDT *et al.*, 2001). A manutenção de níveis elevados de TNF alfa, IL-1, IL-6 e interleucina 13 (IL-13) tem sido associada à elevada mortalidade em pacientes hemodialisados (KIMMEL *et al.*, 1998).

Estudos realizados com a função polimorfonuclear do paciente hemodialisado têm comprovado defeito no mecanismo de fagocitose (VANHOLDER *et al.*, 1992), na produção de radicais livres de oxigênio (HIMMELFARB *et al.*, 1991; HIMMELFARB *et al.*, 1993; ROSENKRANZ *et*

et al., 1994) e na apoptose (CENDOROGLO *et al.*, 1999; MARTIN-MALO *et al.*, 2000; COHEN *et al.*, 2001a; COHEN *et al.*, 2001b). A função neutrofílica é mais prejudicada em pacientes dialisados com membranas pouco biocompatíveis, que promovem ativação de complemento pela via alternada. Esta ativação leva, inicialmente, à neutropenia, seguida de migração de neutrófilos ativados para o pulmão e hipóxia (CRADDOCK *et al.*, 1977a; CRADDOCK *et al.*, 1977b).

A hemodiálise configura-se nos diversos estudos como responsável por alterações inflamatórias sistêmicas graves. A análise comparativa da função imune de pacientes em tratamento com diálise peritoneal mostra inibição semelhante da função linfocitária (POYRAZÖGLU *et al.*, 2002). Em ambas as modalidades dialíticas, a ativação deficiente do linfócito T é causada pela uremia, enquanto as alterações pró-inflamatórias, próprias da hemodiálise, são secundárias às peculiaridades deste tipo de intervenção terapêutica. Ativação muito mais intensa de IL-6 ocorre no grupo hemodialisado (GIRNDT *et al.*, 2001). O efeito da uremia sobre a depressão da função linfocitária T pôde ser comprovado com a demonstração de que o início de terapêutica substitutiva renal, em pacientes com doença renal crônica em fase avançada, melhora o desempenho funcional T (KAUL *et al.*, 2000) e leva à normalização da expressão da molécula B7-2 (GIRNDT *et al.*, 2001).

1.3. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

Os estudos sobre disfunção imunológica associada à uremia em população pediátrica são escassos e predominantemente descritivos. Drachman e colaboradores (1989a) avaliaram 26 pacientes com insuficiência renal crônica avançada (11 em tratamento conservador, nove em hemodiálise e seis em diálise peritoneal ambulatorial contínua) e 16 controles normais, entre dez meses e 19 anos de idade, quanto à porcentagem de linfócitos T e B, contagem de CD3, CD4 e CD8 e à resposta mitogênica à concanavalina A e fitohemaglutinina. Não se encontraram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados (DRACHMAN *et al.*, 1989a).

Manca e colaboradores (1989) avaliaram a imunidade celular, *in vitro*, através de cultura mista de linfócitos, de crianças com insuficiência renal crônica, em tratamento conservador e dialítico, em comparação com controles normais. Os autores demonstraram resposta proliferativa reduzida das crianças afetadas em relação às normais, com redução significativa da resposta proliferativa de pacientes em hemodiálise, quando comparados aos submetidos à diálise peritoneal (MANCA *et al.*, 1989).

Hisano e colaboradores (1992) compararam parâmetros imunológicos (concentração sérica de IgG, IgA e IgM, fenótipos linfocitários CD3, CD4, CD8, HLA-DR+CD3-, atividade de células *natural killer* (NK) e proliferação de linfócitos com fitohemaglutinina) em dez crianças em diálise peritoneal ambulatorial contínua e dez controles normais. Demonstrou-se que o nível

sérico de IgG foi significativamente menor no grupo dialisado ($p < 0,01$). Não se encontraram diferenças quanto aos demais parâmetros estudados. Apesar deste achado, seis das referidas crianças foram vacinadas (quatro com vacina contra sarampo, caxumba e rubéola - MMR, duas contra caxumba) apresentando soroconversão adequada, sem efeitos adversos (HISANO *et al.*, 1992).

Bouts e colaboradores (2000b) avaliaram 33 crianças em tratamento conservador para IRC, 23 em hemodiálise, 39 em diálise peritoneal e 27 crianças normais quanto ao número de linfócitos T (CD2+, CD4+, CD8+), linfócitos B e células NK no sangue periférico, por citometria de fluxo. O número total de linfócitos foi menor em crianças em diálise peritoneal ($2,6 \times 10^9/L$), hemodiálise ($2,1 \times 10^9/L$) e IRC em tratamento conservador ($2,0 \times 10^9/L$), quando comparado aos controles normais ($3,1 \times 10^9/L$), $p < 0,05$. A contagem de linfócitos B foi também inferior em crianças em diálise peritoneal ($0,34 \times 10^9/L$), hemodiálise ($0,22 \times 10^9/L$) e IRC em tratamento conservador ($0,33 \times 10^9/L$), quando comparado aos controles normais ($0,52 \times 10^9/L$), $p < 0,01$. A contagem de células CD4 não mostrou diferença entre os grupos estudados, mas as células CD8 também se mostraram em número menor nas crianças em diálise peritoneal ($0,56 \times 10^9/L$), hemodiálise ($0,63 \times 10^9/L$) e IRC em tratamento conservador ($0,53 \times 10^9/L$) em comparação aos controles normais ($0,77 \times 10^9/L$), $p < 0,05$. O mesmo ocorreu com as células NK, mais baixas em crianças em diálise peritoneal ($0,21 \times 10^9/L$), hemodiálise ($0,17 \times 10^9/L$) e IRC em tratamento conservador

($0,18 \times 10^9/L$), comparado com crianças normais ($0,50 \times 10^9/L$), $p < 0,0001$ (BOUTS *et al.*, 2000).

Ensari e colaboradores (2001) avaliaram trinta crianças portadoras de IRC grave, dez em tratamento conservador, dez em diálise peritoneal e dez em hemodiálise, comparando-as com 15 controles normais quanto aos seguintes parâmetros imunológicos: contagem total de linfócitos do sangue periférico, contagem de CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ e CD20+, testes cutâneos com PPD e candidina, quantificação de imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) e de frações de complemento (C3, C4). Os autores demonstraram linfopenia significativa nos pacientes em tratamento conservador e em hemodiálise, com manutenção da razão CD4+/CD8+. Também constataram diminuição da porcentagem dos fenótipos estudados de linfócitos e redução dos mesmos, em números absolutos, em todos os grupos de pacientes estudados em comparação com os controles normais. Os resultados de testes cutâneos para candidina mostraram-se significativamente reduzidos somente nos pacientes em tratamento conservador. A concentração das imunoglobulinas séricas mostrou-se significativamente reduzida nos pacientes em diálise peritoneal, em comparação aos controles normais (ENSARI *et al.*, 2001).

Em resumo, apesar de alguns achados conflitantes, estudos em crianças com IRC avançada apontam para alterações nos parâmetros de função imunológica, quando comparadas a crianças normais e cuja representatividade clínica ainda é pouco conhecida.

1.4. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS LIGADOS À RESPOSTA VACINAL NORMAL

Do ponto de vista prático, as respostas imunológicas ligadas à reação vacinal podem ser divididas em três tipos: as mediadas por linfócitos B, por linfócitos $CD4^+$ ou por $CD8^+$ (JANEWAY; TRAVERS, 1997). A função linfocitária B pode ser subdividida em secreção de anticorpos séricos, tipo IgG, ou de IgA secretora. As células $CD4$ dão suporte à função do linfócito B e do $CD8^+$, enquanto que o $CD8^+$ exerce, fundamentalmente, função citotóxica frente a células HLA compatíveis (PLOTKIN *et al.*, 2001).

Vacinas diferentes promovem respostas imunes diversas. Vacinas compostas de vírus vivos atenuados induzem padrão de resposta abrangente, envolvendo os três mecanismos: linfócitos B, $CD4^+$ e $CD8^+$. Vacinas compostas por organismos inativados (raiva, pólio inativada - IPV) ou por conteúdo protéico exclusivo (difteria, pertussis e tétano - DPT) induzem somente a formação de anticorpos do tipo IgG e estimulam $CD4^+$. No entanto, vacinas constituídas por antígenos polissacarídeos induzem somente resposta proliferativa de linfócito B. A resposta a um polissacarídeo conjugado a uma proteína é semelhante àquela frente ao antígeno protéico (PLOTKIN *et al.*, 2001).

O painel superior (A) da **figura 5** demonstra a ligação de um antígeno polissacarídeo a um receptor IgM da superfície de um linfócito B. Após ativação, o linfócito B produz e secreta moléculas de anticorpo tipo IgM. No painel inferior da mesma figura (B), demonstra-se a resposta a antígenos combinados polissacarídeo-proteína. Alguns dos conjugados são

fagocitados por células dendríticas que apresentam o peptídeo da porção protéica do conjunto à célula Th2. Outros conjugados ligam-se a receptores IgM específicos para a porção carboidrato na superfície de linfócitos B, sendo posteriormente submetidos a endocitose e processados pelo linfócito B. Os peptídeos resultantes serão expressos na superfície do linfócito B com moléculas MHC classe II. Este complexo é reconhecido pela célula Th2 ativada que, por sua vez, passa a secretar interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e IL-6. Estas citocinas promovem a diferenciação do linfócito B, que passa a expressar moléculas de IgG com especificidade para o polissacáride. Tais células amadurecem nos tecidos linfóides e, como possuem moléculas IgG de alta afinidade em sua superfície, tornam-se plasmócitos e secretam IgG de alta afinidade. Este se liga a bactérias capsuladas, fazendo a mediação da atividade de opsonização e de lise celular por complemento (ADA, 2001).

Figura 5 - Resposta do anticorpo ao antígeno polissacáride e proteínas conjugadas polissacárides – adaptado de ADA, 2001

1.5. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS LIGADOS À RESPOSTA VACINAL DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE PORTADORES DE IRC

Estudos para avaliação da imunogenicidade de vacinas em crianças e adolescentes portadores de IRC têm contribuído para a caracterização da deficiência imunológica dos pacientes em questão.

Drachman e colaboradores (1989b) avaliaram 21 pacientes dialíticos, entre dois e 19 anos, quanto à resposta a três doses de 20 mcg de vacina contra hepatite B (Heptavax B[®], Merck Sharp & Dohme), aplicada em intervalos mensais. Na ausência de soroconversão, repetiu-se dose dupla até obtenção de título protetor. A vacina foi bem tolerada. A taxa de soroconversão aumentou progressivamente, após repetição das doses vacinais, sendo que três dos 21 pacientes não obtiveram soroconversão mesmo após a sexta dose da vacina. Nos pacientes com boa resposta, houve manutenção de títulos soroprotetores por pelo menos um ano (DRACHMAN *et al.*, 1989b).

Pillion e colaboradores (1990) estudaram a resposta de 33 crianças portadoras de IRC avançada. A idade média foi de dez anos, tendo sido realizada a vacinação contra hepatite B (HEVAC B[®]), em três doses mensais, seguida de dose reforço quando necessário. Não ocorreram efeitos adversos à vacinação. A taxa de pacientes com boa resposta foi de 91% após três doses de vacina e de 100% após a dose reforço (necessária em 23 dos 33 pacientes). Foi necessária a dose reforço, ao longo do seguimento (19 ± 10 meses), em oito pacientes com boa resposta inicial e perda de título protetor posterior (PILLION *et al.*, 1990).

Fuchshuber e colaboradores (1996) avaliaram a resposta de quarenta crianças e adultos jovens à vacinação contra o pneumococo (vacina 23 valente). A eficácia foi confirmada pela medida de anticorpos antes e um mês, seis meses e 12 meses pós-vacinação. A vacina foi bem tolerada. Anticorpos em nível protetor (>200 mUI/ml) foram observados em 83% dos pacientes, um mês após a dose vacinal. Este número de pacientes protegidos reduziu-se a 68% após seis meses e a 48% após um ano, motivando a revacinação em 22 pacientes com resposta imune adequada em 50% casos e subsequente queda rápida de anticorpos nos seis meses seguintes (FUCHSHUBER *et al.*, 1996).

Schulman e colaboradores (1992) estudaram a resposta de dez crianças em diálise crônica, com idade entre 15 e 33 meses, após vacinação com MMR. O desenvolvimento de títulos protetores nos pacientes foi em oito contra sarampo, em oito contra rubéola e em cinco contra caxumba. Somente em três dos dez pacientes produziram, simultaneamente, títulos protetores contra as três vacinas combinadas (SCHULMAN *et al.*, 1992).

Furth e colaboradores (1995) avaliaram a resposta à vacinação contra influenza (1993-1994) em crianças e adolescentes de um a 21 anos, em IRC não dialítica (15 pacientes), IRC dialítica (15 pacientes) e pós-transplante renal (17 pacientes), verificando resposta protetora satisfatória, por inibição da hemaglutinação, nos três grupos indistintamente (FURTH *et al.*, 1995).

1.6. VACINAS E PREVENÇÃO DE INFECÇÃO NO PACIENTE RENAL CRÔNICO

A prevenção de doenças infecciosas pelo uso de vacinas representa medida eficaz para promoção de saúde. A ocorrência de surtos de certas doenças infecciosas é um problema preocupante que se associa à vacinação (BELLANTI; ROBBINS, 1985; JOHNSON; FLEMING, 1992).

Apesar do estabelecimento de rotinas para o seu controle, as infecções virais e bacterianas continuam sendo a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com IRC, principalmente naqueles em terapia substitutiva. As infecções contribuem com pelo menos cerca de 30 a 36% das mortes dos pacientes em diálise; entretanto, muitas destas mortes poderiam ser prevenidas por vacinas (RANGEL *et al.*, 2003).

Vacina é uma palavra que deriva do latim (*vacca* = vaca) e está relacionada com a primeira vacina - descoberta por Jenner, a cowpox, contra-varíola - cujo vírus era semelhante ao da varíola humana, o smallpox. A imunização ativa pela vacina tem o objetivo de provocar uma resposta imunológica específica a um determinado agente antigênico, com a produção de um mecanismo de defesa contra o agressor (BERKOW, 1989; ABBAS *et al.*, 1994; REDD *et al.*, 1999; CARVALHO; SOLÉ, 2000; AAP, 2000a; ADA, 2001).

A aplicação de vacinas pode representar um importante papel na atenuação do risco de infecções preveníveis em pacientes com IRC; porém, nestes pacientes, a resposta imune à vacinação é limitada, com taxa potencialmente insuficiente de soroconversão pós-vacinação e resultando

em baixos títulos de anticorpos (Acs) ou manutenção de títulos soroprotetores por tempo reduzido. A resposta insuficiente à vacinação pode ser melhorada através da elevação da dose das vacinas e/ou do aumento no número de doses (BOUCHAUD, 1997; RANGEL *et al.*, 2003).

Não existe ainda uma proposta definitiva de calendário vacinal específico para pacientes renais crônicos, utilizando-se, até o momento, as mesmas orientações prescritas para as crianças imunocompetentes (AAP, 2000a). A tendência atual de diversos centros de Nefrologia Pediátrica, internacionalmente reconhecidos, é de que o esquema de imunização deve contemplar vacinas contra difteria-tétano-pertussis (DPT), sarampo-caxumba-rubéola (SCR ou MMR ou tríplice viral), poliomielite, varicela, hepatite B (hepB), influenza, *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) e pneumococo (GERSHON, 1993; GERSON *et al.*, 1997; NEU *et al.*, 1998; WEBB *et al.*, 2000; LAUBE *et al.*, 2002; DIAZ *et al.*, 2002). Paralelamente, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) e o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendam que os pacientes transplantados devem, preferencialmente, receber vacinas antes, ou de um a dois anos após o transplante, quando as doses de prednisona já estão reduzidas, evitando-se, em particular, as vacinas de vírus vivo (MMR, pólio oral ou OPV, varicela). Enfatiza-se, também, a necessidade de atualização das doses vacinais atrasadas em qualquer faixa etária (NEU *et al.*, 1998; AAP, 2000a; LAUBE *et al.*, 2002; DIAZ *et al.*, 2002; RANGEL *et al.*, 2003).

NEU e colaboradores (1998) recomendam, para adultos transplantados, que a DPT, apesar de suscitar uma boa resposta nos renais

crônicos, deve ser repetida no pós-transplante devido ao declínio de Acs contra o toxóide diftérico. Segundo os autores, a vacina a ser administrada contra a poliomielite deve ser inativada (IPV), pois apresenta uma boa resposta vacinal e não sofre grandes quedas nos níveis sorológicos, mesmo no paciente imunodeprimido (NEU *et al.*, 1998). A vacina contra hepatite B suscita resposta imune insuficiente no paciente portador de IRC, devendo ser aplicada com dose dobrada, além de necessitar de reforços periódicos principalmente nos pacientes em terapia dialítica. A vacina contra a hepatite A só é oferecida aos pacientes com doença hepática associada. Outras vacinas têm sido sugeridas para inclusão no esquema vacinal para a população de portadores de IRC, como a da varicela (em alguns países faz parte da rotina), a do pneumococo (nos mais susceptíveis, em especial nos pacientes em diálise peritoneal) e a da influenza (com indicação de reforço anual no outono) (GERSHON, 1993; NEU *et al.*, 1998; GERSHON *et al.*, 1999; AAP, 2000a; LAUBE *et al.*, 2002; RANGEL *et al.*, 2003).

No Brasil, não há uma orientação específica de vacinas para crianças e adolescentes renais crônicos. A imunização primária de crianças imunocompetentes, conforme orientação do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde, é composta de vacinas bacterianas de células integrais (pertussis e BCG), toxinas bacterianas e proteínas virais (difteria, tétano, hepatite B), vacinas de polissacarídeos capsulares (*haemophilus*), vacinas de vírus vivo (sarampo, rubéola, pólio oral, caxumba e febre amarela) e morto (pólio inativada parenteral). As vacinas de polissacarídeos capsulares (pneumococo, meningococo) são

indicadas para pacientes com condições clínicas especiais ou casos epidêmicos (WECKX; CARVALHO, 1999; BRASIL, 2001a; BRASIL, 2001b; BRASIL, 2001c).

O calendário vacinal básico brasileiro visa a atender as características individuais e epidemiológicas. O Estado de São Paulo, assim como a maioria dos estados brasileiros, inclui no calendário a administração de vacinas para diversas infecções imunopreveníveis como tuberculose, hepatite B, difteria, tétano, pertussis, haemophilus, sarampo, febre amarela, caxumba, rubéola, poliomielite (BRASIL, 2001a; CVE, 2002; BRASIL, 2003a; CVE, 2003d) (**tabela 5**).

TABELA 5 - CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO BÁSICA NO TERRITÓRIO BRASILEIRO NO ANO DE 2000 - adaptado de BRASIL, 2001a; CVE, 2002

Idade	Tipo de vacina	Observação
Ao nascer (acima de 2500g)	BCG	* Atualmente se faz um reforço aos dez anos em alguns estados do Brasil
2 – 4 – 6 meses	DPT, OPV	* Atualmente se faz a vacina contra haemophilus combinada (tetralente), disponível em alguns estados do Brasil (CVE, 2002)
9 meses	Sarampo monovalente* Febre amarela**	* Atualmente, esta dose foi substituída pela SCR aos 12 meses ** Esta vacina, atualmente, vem sendo realizada em alguns estados brasileiros a partir de seis ou nove meses, dependendo da região endêmica do país; em outros estados, aos 12 meses concomitante à SCR
15 meses	SCR	* Atualmente, foi transferida para a idade de 12 meses
18 meses	Reforço DPT, OPV	Atualmente, tem sido feita aos 15 meses de vida, com a mudança da SCR
5 ou 6 anos	Reforço DPT, OPV	

Todas as vacinas apresentam efeitos colaterais. Pouco se estudou sobre a imunogenicidade, segurança e duração de sua proteção quando administradas em pacientes renais crônicos. O aumento crescente desta população de risco faz com que sejam desenvolvidas recomendações para a realização de vacinas com base na relação risco/benefício, em que os riscos reais de complicações da imunização sejam menores que os decorrentes da doença natural (AAP, 2000a; BRASIL, 2001c; BRASIL, 2001d; CVE, 2003c).

1.7. VARICELA E SARAMPO NO RENAL CRÔNICO

O perfil de gravidade clínica da varicela e sarampo, nos pacientes em tratamento conservador e em terapia dialítica, normalmente não difere do verificado em pessoas imunologicamente sadias. O mesmo não ocorre em pacientes transplantados em uso de medicações imunossupressoras, que apresentam alta morbimortalidade frente a estas infecções (GERSHON *et al.*, 1986; BELLINI *et al.*, 1992; SHELDON *et al.*, 1992; GERSHON, 1993; GERSHON; LaRUSSA, 1998; PIROFSKI; CASADEVALL, 1998; AAP, 2000; PESANTI, 2001; ADA, 2001; ALPAY *et al.*, 2002).

1.7.a. Sarampo, vacina para sarampo e IRC

O sarampo é produzido por um RNA vírus pertencente ao gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*, cuja manifestação cursa com tosse, febre e *rash* cutâneo principalmente em crianças. Trata-se de uma doença autolimitada, com um número significativo de pacientes que podem

desenvolver complicações severas (BLACK; SHERIDAN, 1967; BELLINI *et al.*, 1992; MALDONADO, 2002; BRICKS, 2003b).

A infecção pelo vírus do sarampo tem sido classicamente associada à susceptibilidade para outras infecções virais e bacterianas como resultado transitório de imunossupressão seguida de infecção (PIROFSKI *et al.*, 1998). As complicações infecciosas contribuem para a gravidade do sarampo, particularmente em crianças menores de um ano de idade e em pacientes imunocomprometidos (KAPLAN *et al.*, 1992). O desenvolvimento de sarampo por pacientes com comprometimento imunológico pode acarretar uma taxa de letalidade de 7% (GARENNE *et al.*, 1991; MALDONADO, 2002).

Peter Panum descreveu a epidemiologia do sarampo em 1846 sugerindo que a imunidade adquirida após a doença é duradoura (PANUM, 1938). A literatura é escassa em relatos de pacientes portadores de IRC e que tenham desenvolvido o sarampo clínico. KALMAN e colaboradores (2002) relatam o caso de um menor de 14 anos, portador de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), que desenvolveu sarampo com encefalite e pneumonia, na vigência do uso de drogas imunossupressoras, três anos após o transplante. O paciente não apresentava antecedente clínico de sarampo e não havia recebido reforço vacinal previamente ao transplante (KALMAN *et al.*, 2002).

A vacina de vírus vivo atenuado foi liberada para uso nos Estados Unidos desde 1963 (AAP, 2000a) e no Brasil, no ano de 1967, sendo implantada em 1973 (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b;

BRASIL, 2002c; CVE, 2003b). Por cerca de vinte anos, recomendou-se a aplicação da vacina inicialmente aos nove meses de vida (monovalente), seguida de um reforço com a tríplice viral aos 15 meses (SCR). No ano de 2002, devido à interrupção da circulação do vírus e redução significativa do risco de doença entre menores de um ano de idade, a dose da SCR foi modificada para a idade de 12 meses (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2002b; CVE, 2002; CVE, 2003b).

Há uma diminuição significativa do número de leucócitos após a administração da vacina por cerca de sete a 13 dias, verificando-se, também, queda nos níveis de linfócitos, neutrófilos, monócitos e eosinófilos. O efeito é maior sobre os eosinófilos, que caem para zero após o 10º.dia pós-vacinal (BLACK; SHERIDAM, 1967). A administração de vacina em indivíduos que são soropositivos para sarampo pode suprimir a produção do fator quimiotático na resposta a vários antígenos (HIRSH *et al.*, 1981).

A vacina do sarampo induz resposta imune celular e humoral. Pela dificuldade na mensuração da imunidade celular, geralmente se determina a eficácia vacinal através da avaliação da resposta humoral, através da quantificação das imunoglobulinas G e M (KRUGMAN *et al.*, 1965). A vacina de sarampo é contra-indicada em pacientes com disfunção mediada pela célula T e na gravidez. Esta recomendação é baseada no risco de infecção pelo vírus vacinal (MITUS *et al.*, 1962).

Os lactentes, cujas mães já tiveram sarampo ou foram vacinadas, possuem, temporariamente, Acs transmitidos por via placentária, geralmente conferindo imunidade ao longo do primeiro ano de vida, o que interfere na

resposta à vacinação (LIMA, 1999). Estudos brasileiros demonstram que cerca de 85% das crianças perdem esses anticorpos maternos por volta dos nove meses de idade (BRASIL, 2002a).

A imunidade induzida pela vacina de vírus atenuados do sarampo é duradoura (KRUGMAN *et al.*, 1965). Cerca de 95% das pessoas que recebem a vacina desenvolvem Acs protetores; no entanto, estes títulos declinam ao longo do tempo. A queda dos títulos de Acs pode significar um obstáculo para o controle do sarampo (KRUGMAN *et al.*, 1965; MARKOWITZ *et al.*, 1990; PANNUTI *et al.*, 1991; MARKOWITZ *et al.*, 1992; MARKOWITZ; KATZ, 1994; GÜRIS *et al.*, 1996; FLYNN *et al.*, 1999; WONG-CHEW *et al.*, 2003). Pannuti e colaboradores (1991) relatam que em São Paulo, após a rotina de duas doses da vacina em crianças imunocompetentes, a soroconversão ocorreu em 80% dos casos e que estes valores mostraram melhora significativa após campanhas de vacinação em massa (PANNUTI *et al.*, 1991).

A recrudescência do sarampo em alguns países parece estar relacionada com diversos fatores, como ineficácia da imunização inicial, declínio temporal da imunidade e aumento da prevalência de crianças não imunizadas (PIROFSKI *et al.*, 1998).

A eficácia da vacina de sarampo em pacientes com algum tipo de imunodeficiência depende do tipo de disfunção. Wesley e colaboradores (1979) constataram que em, crianças desnutridas, as respostas vacinais com títulos insuficientes ficam próximas de 70 a 90% após o período de 21 a 42 dias, respectivamente (WESLEY *et al.*, 1979). Al-Attar e colaboradores

(1995) descrevem, em pacientes com HIV positivo, a possibilidade de falha vacinal primária e de diminuição de título de anticorpos após a vacinação, ressaltando a importância de se administrar a vacina no momento em que o paciente ainda está com seu sistema imune íntegro (AL-ATTAR *et al.*, 1995).

A vacinação para sarampo no grupo de pacientes com IRC, no Brasil, é realizada conforme o calendário vacinal básico preconizado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2003a; CVE, 2003b). Nos EUA, preconiza-se o uso da vacina tríplice viral, previamente ao transplante renal, avaliando-se os títulos sorológicos para confirmação da soroproteção (NEU; FIVUSH, 1998; AAP, 2000b; RANGEL *et al.*, 2003).

1.7.b. Varicela, vacina para varicela e IRC

A varicela é uma doença altamente contagiosa, produzida por um DNA vírus, do grupo dos herpes-vírus, responsável por elevada mortalidade no paciente com comprometimento funcional do sistema imune. O vírus varicela zoster (VZV) dissemina-se pela árvore respiratória com facilidade. Nos países de clima quente, como o Brasil, mais de 90% das pessoas são infectadas até a segunda década de vida (CARVALHO, 2000).

A varicela suscita uma imunidade humoral e celular, altamente protetora contra reinfecção sintomática. A supressão da imunidade celular contra o VZV correlaciona-se com um risco aumentado de reativação do VZV na forma de herpes-zoster (CDC, 1999).

O VZV é reconhecido durante a doença pelo linfócito T (LT), com indução de proteção duradoura. A imunidade é mantida por décadas e é

mediada tanto pelo CD4⁺ quanto pelo CD8⁺, os quais podem ser demonstrados pela proliferação de células e pela produção de citocinas *in vitro* após estímulo antigênico. LT de memória podem ser mantidos pelas reexposições periódicas exógenas e endógenas durante reativação subclínica do VZV. O LT para a imunidade individual contra varicela produz citocinas Th1, assim como IL-2 e INF- γ , sendo que o CD4⁺ fornece ajuda para resposta humoral, desenvolvendo e mantendo o antígeno VZV após a varicela (OGILVIE, 1998; OLSON *et al.*, 2001; PLOTKIN, 2001; VESSEY *et al.*, 2001).

Na criança com comprometimento da imunidade, a deficiência da resposta imune celular permite replicação viral continuada, com resultante lesão dos pulmões, fígado, cérebro e outros órgãos (JOHNSON *et al.*, 1997; BUTTERY; MOXON, 2000). O desenvolvimento de varicela durante quimioterapia de uso oncológico acarretou a mortalidade de 7% casos, em pacientes não submetidos à introdução de tratamento com drogas antivirais (OGILVIE, 1998; AAP, 2000c). Goldstein e colaboradores (2000) relatam complicações fatais por varicela em pacientes que fazem uso de imunossupressores, principalmente nefróticos e transplantados (GOLDSTEIN *et al.*, 2000). Popara e colaboradores (2002) descrevem a gravidade da varicela em 12 crianças portadoras do HIV, nas quais se verificou taxa de mortalidade de 43% (POPARA *et al.*, 2002). Crianças que adquirem varicela após transplante de órgãos correm risco de infecção invasiva por VZV (ASANO, 1996; SANTIAGO-DELPIN, 1998). Nestes casos, a infecção pelo VZV deve ser tratada com drogas como aciclovir, utilizando-

se a imunoglobulina humana antivaricela-zoster para prevenção e atenuação de doença nos contactantes (VZIG) (OLSON *et al.*, 2001; CVE, 2003a).

A vacina de vírus vivo atenuado a partir da cepa OKA, desenvolvida no Japão, em 1974 (TAKAHASHI *et al.*, 1974; TAKAHASHI *et al.*, 1975), mostra-se eficaz para prevenir a doença em níveis de 95 a 100% em crianças saudáveis. Em crianças imunocomprometidas, atinge uma soroconversão de 82 a 90% com uma dose; uma segunda dose, após oito semanas da inicial, poderá aproximar de 100% os níveis protetores. A infecção, de forma assintomática ou leve, pode ocorrer em 4,4% dos pacientes anualmente vacinados (BRICKS; RESEGUE, 1996; GERSHON, 2001; SHINEFIELD *et al.*, 2002).

A imunidade celular após imunização é determinada principalmente pela transformação do linfócito frente ao antígeno (Ag) VZV (PLOTKIN, 2001). Os Acs persistem adequadamente pelo menos por dez anos (BUTTERY e MOXON, 2000).

Gershon e colaboradores (1986) após avaliarem 307 crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) e que receberam uma dose da vacina contra varicela, constataram a segurança e imunogenicidade da vacina com proteção em níveis de 89% e 95%, na primeira e segunda dose, respectivamente (GERSHON *et al.*, 1986).

Em pacientes portadores de síndrome nefrótica corticossensível, Alpay e colaboradores (2002) demonstram o aparecimento de títulos protetores para varicela em 85% e 70% dos pacientes, após oito semanas e

dois anos da administração de uma dose da vacina, respectivamente (ALPAY *et al.*, 2002).

Zamora e colaboradores (1994) estudaram 34 crianças com IRC, 17 em terapia dialítica e 17 pós-transplante renal em uso de terapia imunossupressora. Neste grupo, utilizou-se a vacina contra varicela nos pacientes sem história clínica de varicela e com níveis de Acs não protetores. Dos 34, vinte pacientes (59%) desenvolveram Acs no período de quatro a oito semanas; oito e seis, em IRC terminal e transplantados, respectivamente, não responderam. Cerca de três a seis meses depois, dez desses 14 pacientes, inicialmente sem títulos protetores, demonstraram soroconversão. Não houve, neste estudo, nenhuma correlação da magnitude da resposta do Ac com o tempo de soroconversão. Nos pacientes que tiveram acompanhamento durante pelo menos dois anos, 76% mantiveram títulos protetores de Acs. Este trabalho reforça a necessidade de administração da vacina para varicela para crianças soronegativas candidatas ao transplante renal (ZAMORA *et al.*, 1994).

Broyer e Boudailliez (1985) avaliaram a resposta após a administração da vacina contra varicela, em pacientes com IRC pré-transplante renal. A soroconversão foi observada em 20/23 pacientes inicialmente soronegativos, e em 41/47 pacientes soropositivos que receberam dose de reforço. A varicela clínica ocorreu em cinco pacientes vacinados e herpes-zoster em três dos submetidos à dose de reforço (BROYER; BOUDAILLIEZ, 1985).

Em 32 crianças renais crônicas, Webb e colaboradores (2000) acompanharam a persistência de títulos de Acs após vacina contra varicela por um ano. A utilização de dose dobrada de vacina foi associada à manutenção de títulos protetores após um ano de seguimento em 76% pacientes (WEBB *et al.*, 2000). Estudo semelhante, realizado por Furth e Fivush (2002), reforça a importância de se monitorar a presença dos níveis de Acs regularmente, após imunização nos pacientes pré-transplante renal, mesmo com duas doses da vacina (FURTH; FIVUSH, 2002).

Em estudo mais recente, Furth e colaboradores (2003) acompanharam, prospectivamente por três anos, cinquenta crianças com IRC em terapia conservadora e dialítica, avaliando a segurança e imunogenicidade após vacina contra varicela. Os pacientes não tinham títulos protetores previamente à vacina e 98% deles tornaram-se soropositivos após duas doses de vacina. Nos três anos de seguimento, todos os pacientes mantiveram títulos protetores, inclusive os 16/50 posteriormente transplantados (FURTH *et al.*, 2003). Sabe-se que crianças imunocompetentes, quando recebem vacina de varicela, não transmitem o vírus vacinal ao entrar em contato com imunodeprimidos. Entretanto, em crianças imunodeprimidas, que recebem a vacina e evoluem com exantema, o vírus vacinal poderá ser transmitido a soronegativos. Os contactantes, caso apresentem soroconversão, tornam-se imunes de modo semelhante aos vacinados (GERSON *et al.*, 1992). A vacinação preventiva dos susceptíveis expostos ao vírus tem sido recomendada (AAP, 2000c).

Nos EUA, desde de 1995, preconiza-se como rotina, em crianças imunocompetentes após um ano de idade, a aplicação de uma dose da vacina para varicela (AAP, 2000c). O Brasil já licenciou a vacina de varicela a qual, devido ao alto custo, ainda não faz parte do Calendário Vacinal do Ministério da Saúde (BRASIL, 2001d; CVE, 2003a). A Sociedade Brasileira de Pediatria preconiza a utilização da vacina conforme rotina americana (WECKX; CARVALHO, 1999). Pacientes imunocomprometidos no Brasil, incluindo os renais crônicos em estágio pré-transplante, poderão receber a vacina junto aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES), das Secretarias de Saúde dos Estados (CVE, 2003a).

Em conclusão, a vacina da varicela é segura e eficaz em pacientes imunocomprometidos. No entanto, pode haver necessidade de doses de reforço mediante a realização de sorologia prévia (GERSON *et al.*, 1997; WEBB *et al.*, 2000; FURTH *et al.*, 2003).

1.8. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Aspectos clínicos e terapêuticos da uremia afetam, direta e indiretamente, a capacidade de resposta a estímulos imunológicos (PESANTI, 2001). Entretanto, apesar dos efeitos da uremia sobre os diversos componentes do seu sistema imune, crianças e adolescentes renais crônicos são capazes de responder a um esquema vacinal adaptado (ENSARI *et al.*, 2001).

Não obstante o grande volume de trabalhos versando sobre as vacinas e sobre a IRC, ainda são raros os estudos sobre vacinação na IRC pediátrica. Os poucos trabalhos existentes concentram-se na eficácia de determinadas vacinas, em pequena série de pacientes, com tempo de seguimento pós-vacinal restrito. A situação vacinal da criança e adolescente portador de IRC é pouco estudada, principalmente em nosso meio.

A motivação prioritária deste estudo foi a de avaliar a situação vacinal de crianças e adolescentes com IRC, em tratamento conservador e dialítico, e verificando-se o título de anticorpos pós-vacinais para o sarampo e pré-vacinais para varicela.

2. Objetivos

2.1. GERAIS

1. Avaliar a situação vacinal de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica, de acordo com a recomendação da FUNASA e a utilização de vacinas.
2. Avaliar a sorologia para sarampo e varicela de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica, com diferentes condições clínicas e de tratamento.

2.2. ESPECÍFICOS

1. Relacionar os dados do levantamento da situação vacinal básica e especial de crianças e adolescentes portadores de IRC com os dados da população geral.
2. Avaliar a resposta sorológica de crianças e adolescentes portadores de IRC para sarampo e varicela de acordo com sexo, idade, procedência, estado nutricional, ocorrência clínica de doença, etiologia da IRC, ritmo de filtração glomerular, tipo de terapia da IRC, uso de imunossupressor e fração gama da eletroforese de proteína sérica.

3. Casuística e Metodologia

A casuística e metodologia serão descritas em ordem numérica e, posteriormente, seguirão a mesma seqüência nos resultados e discussão. Os critérios de inclusão dos pacientes serão discutidos de forma separada, assim como os aspectos da avaliação sorológica para sarampo e varicela.

3.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS PARA A COMPOSIÇÃO DA CASUÍSTICA

Este trabalho foi realizado com base em consulta a prontuários de pacientes, preenchimento de questionário padronizado (**anexo 1**), análise de cartão de vacinação e coleta de sorologia para sarampo e varicela. Os dados obtidos foram avaliados num corte transversal dos pacientes portadores de IRC, dentro de uma sistemática de acompanhamento clínico e ambulatorial da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Este trabalho obteve aprovação prévia da Comissão de Ética do Instituto da Criança da FMUSP e, por um período de 12 meses, a pesquisadora recebeu bolsa de estudo da CAPES.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A COMPOSIÇÃO DA CASUÍSTICA

3.2.a. Quanto ao ritmo de filtração glomerular (RFG)

Para a composição de nossa amostra, foram considerados todos os pacientes com RFG abaixo de 70 ml/min/1,73m².

3.2.b. Quanto à adesão ao esquema vacinal básico

Assim como recomendado pela FUNASA (BRASIL, 2001a) e pelos estudos semelhantes existentes (LAUBE *et al.*, 2002), a composição da amostra baseou-se na apresentação obrigatória do cartão de vacina brasileiro no momento da entrevista (BRASIL, 2001a).

3.2.c. Quanto à idade dos pacientes

A amostra foi composta de pacientes com idade igual ou superior a 18 meses e inferior a 18 anos. O limite inferior de idade foi adotado em função da presença de títulos sorológicos protetores após a dose da vacina contra sarampo aos 15 meses (PANNUTI *et al.*, 1991; MARKOWITZ *et al.*, 1992; WONG-CHEW *et al.*, 2003). O limite superior levou em conta a idade a partir da qual começa a transferência de pacientes do Instituto da Criança para atendimento em Unidades de Nefrologia para pacientes adultos.

3.2.d. Quanto ao período de inclusão

Os pacientes foram incluídos no período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

3.3. METODOLOGIA DO PROTOCOLO DE ESTUDO

Após captação do registro e nome dos pacientes, constituiu-se de entrevista com pacientes, pais e/ou responsáveis, verificação do cartão vacinal, levantamento de prontuários, avaliação clínica, avaliação laboratorial, e sorologias para sarampo e varicela.

3.3.a. Captação de pacientes

Os pacientes foram incluídos no estudo após levantamento do nome e registro pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do ICr – HC-FMUSP, através do Código Internacional de Doenças (CID-10) (OPAS/OMS, 2002) para IRC.

3.3.b. Entrevista dos pacientes, pais e/ou responsáveis

A entrevista foi realizada durante atendimento no ambulatório e/ou na enfermaria para levantamento de dados gerais e específicos quanto à exposição às doenças e/ou vacinas, além de verificação do cartão vacinal.

Procedeu-se à entrevista através de questionário estruturado que foi respondido pelos pacientes, pais e/ou responsáveis. O questionário versou sobre dados de idade, sexo, tempo de seguimento no serviço, procedência atual, etiologia da IRC, tipo de terapia e patologias associadas, antecedentes mórbidos do paciente. Incluiu, especificamente doenças virais da infância, entre elas varicela e sarampo, avaliação do grau de escolaridade dos pais/responsáveis e situação econômica da família (**anexo 1**).

3.3.c. Levantamento de prontuário

Realizou-se a revisão de prontuários para levantamento de dados demográficos e de história clínica, para confirmação e complementação dos dados obtidos na entrevista. Utilizou-se um protocolo estruturado, visando à análise dos seguintes dados: identificação, idade, sexo, tempo de seguimento, etiologia da IRC, uso de medicamentos imunossupressores, complicações clínicas, ocorrência clínica de doença (varicela e sarampo) e dados laboratoriais pertinentes (**anexo 1**).

3.3.d. Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada no momento da consulta ambulatorial de rotina de cada paciente ou na enfermaria, através de anamnese e exame físico completo, incluindo avaliação do estado nutricional através de medidas antropométricas.

3.3.e. Avaliação laboratorial

Os dados laboratoriais utilizados foram coletados até dois meses após a entrevista. Os valores de referência encontram-se no **anexo 2**. A metodologia adotada para a análise do material faz parte da rotina do Laboratório do Instituto da Criança, a saber: hemoglobina (cianometahemoglobina), hematócrito (calculado pelo RBC- número de células vermelhas x MCV- volume corpuscular médio dividido por 10), leucócitos (citoquímica peroxidase), paratohormônio (radioimunoensaio através da Coat-A-Count[®] Intact PTH-IRMA), uréia (enzimático urease),

creatinina (reação de Jaffé - picrato alcalino), sódio (eletrodo íon seletivo - ISE), potássio (eletrodo íon seletivo-ISE), cálcio (eletrodo íon seletivo-ISE), fósforo (colorimétrico fosfomolibdato-UV), fosfatase alcalina (cinético com substrato p-nitrofenil fosfato), bicarbonato de sódio (calculado a partir do conteúdo total de CO₂ e do pH ou medidas da paCO₂) e pH pelo aparelho de gasometria -CIBA CORNING[®], utilizando-se para tampões 6,8 e 7,2. Foi utilizada a fórmula:

$$\text{CO}_2\text{Total} = 0,03 \times \text{pCO}_2 + \text{HCO}_3$$

$$25,2 \text{ mM/L} \quad 1,2 \text{ mM/L} \quad 24 \text{ mM/L}$$

As dosagens laboratoriais das frações albumina e gamaglobulina foram realizadas através do método de fracionamento eletroforético de proteína com acetato de celulose e leitura no aparelho MICROTECH 648 PC[®]. A presença de proteínas na urina foi avaliada de forma quantitativa para os pacientes com diurese e controle miccional, e qualitativa para aqueles com dificuldade na coleta da urina de 24 horas. Por se tratar de pacientes renais crônicos, cerca de 14,4% deles eram anúricos. A avaliação quantitativa de proteínas foi feita através da técnica de precipitação ácida e quantificada por nefelometria (nefelômetro Boehringer BN 100[®]), coletando-se urina de 24 horas. A avaliação quantitativa de proteína urinária foi realizada através da uroanálise por tiras reagente Bayer[®] pelo azul de tetrabromofenol 0,3% .

3.4. CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA PADRONIZAÇÃO DOS DADOS PARA A ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.4.a. Sexo

O sexo foi classificado como masculino e feminino. Pacientes com diagnóstico de genitália ambígua (4/83 pacientes) foram classificados de acordo com a definição do sexo social (DAMIANI, 1998).

3.4.b. Idade

A idade foi definida conforme o critério de inclusão descrito. No entanto, para fins estatísticos, os pacientes foram distribuídos, de acordo com a frequência, em quatro categorias: até cinco anos, maior de cinco a nove anos, maior de nove a 13 anos e maiores de 13 anos.

Em decorrência da observação da maior susceptibilidade ao sarampo em maiores de seis anos, e à varicela em menores de seis anos, as variáveis categóricas foram dicotomizadas em dois grupos: crianças de até seis anos e maiores de seis anos.

3.4.c. Procedência

A variável categórica foi dividida em dois grupos: procedentes da cidade de São Paulo e provenientes de qualquer outra cidade do Estado de São Paulo, ou outros estados ou país.

3.4.d. Tempo de seguimento

O tempo de seguimento no serviço foi considerado a partir do registro dos pacientes na instituição até o momento da entrevista.

Foram utilizadas, para a análise, as condições clínicas e de tratamento no momento da entrevista. O cálculo estatístico trabalhou com média e mediana do mesmo.

3.4.e. Escolaridade paterna e materna

A avaliação do nível cultural foi obtida através do grau de instrução dos pais pela média do número de anos em que o pai e a mãe freqüentaram a escola. Para comparar nossos dados com aqueles disponíveis para o Brasil (WHO, 2002; IBGE, 2003; IBGE/PNAD, 2003), agruparam-se os anos de escolaridade através desta média, subdividindo-se em quatro grupos (abaixo de quatro anos; quatro a sete anos; oito anos; acima de oito anos de idade).

3.4.f. Renda *per capita*

A situação econômica da família de cada paciente foi obtida através do questionamento sobre a renda familiar mensal. Obtiveram-se dados que levaram ao cálculo da renda *per capita*, através do Indicador Social Mínimo (WHO, 2002; IBGE, 2003; IBGE/PNAD, 2003), calculando-se através do produto interno bruto anual (dividiu-se por mês e, posteriormente, pelo número médio de pessoas por família no Brasil) (WHO, 2002; IBGE, 2003; IBGE/PNAD, 2003).

Dados brasileiros do ano de 2000 mostram uma renda familiar média anual de R\$ 5861,00 (cinco mil, oitocentos e sessenta e um reais), com cerca de 3,3 moradores por família brasileira, e renda *per capita* de R\$ 148,00 (cento e quarenta e oito reais) por mês (IBGE/PNAD, 2003).

3.4.g. Ocorrência clínica de sarampo ou varicela

Utilizaram-se dados do questionário quanto à exposição e/ou desenvolvimento das doenças. Consideraram-se como critério de inclusão somente os relatos de varicela e sarampo diagnosticados por profissional médico.

3.4.h. Vacina contra sarampo ou varicela

No período de coleta de dados, ano de 2000 - 2001, faziam parte do calendário vacinal a vacina contra sarampo, aos nove meses, e a tríplice viral, aos 15 meses (BRASIL, 2001a). Atualmente, frente ao controle do vírus selvagem do sarampo, houve alteração das doses, permanecendo uma única dose da SCR aos 12 meses (CVE, 2003b). Os pacientes incluídos na avaliação sorológica para sarampo receberam pelo menos uma dose da vacina específica monovalente ou tríplice viral.

A vacina contra varicela faz parte dos imunobiológicos especiais e só é realizada pelos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES), previamente ao transplante renal (CVE, 2003c). Os 3/83 pacientes que receberam esta vacina não foram incluídos neste estudo de susceptibilidade à exposição natural.

3.4.i. Estado nutricional

Os dados antropométricos, peso e estatura foram obtidos segundo técnicas universalmente padronizadas e comparados com parâmetros referenciais, para peso e estatura, utilizando-se o programa Epi Info, versão 6.04. Utilizou-se, como referência, o padrão recomendado pela *National Institute Health Sciences* (NCHS) e *World Health Organization* (WHO) (WATERLOW *et al.*, 1977), definido como classificação nutricional a partir dos dados antropométricos computados dos índices estatura/idade, peso/idade e peso/estatura, empregando como pontos de corte dois desvios-padrão (-2DP) abaixo da média, para a definição de desnutrição energético-protéica, e baixa estatura, para idade (WHO, 1995).

3.4.j. Etiologia da IRC

A etiologia da IRC foi classificada de acordo com critérios utilizados em estudos multicêntricos do NAPRTCS, Italkids, Registro Brasileiro de Transplante Pediátrico (NAPRTCS, 2002; ARDISSINO *et al.*, 2003; GARCIA *et al.*, 2003). Para a análise estatística, utilizou-se, no presente estudo, um reagrupamento simplificado das doenças em três grupos: glomerulopatias, malformação do aparelho urinário, outras patologias de comprometimento renal. As glomerulopatias primárias ou secundárias compreenderam doenças como a síndrome nefrótica córtico-resistente não biopsiada, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), esclerose mesangial difusa (EMD), síndrome nefrótica congênita, glomerulonefrite crescentérica, granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso sistêmico (LES).

As malformações do aparelho urinário incluíram refluxo vésico-ureteral (RVU), válvula de uretra posterior (VUP), estenose de junção pieloureteral (EJUP), síndrome de Prune Belly (SPB), bexiga neurogênica, anomalias anorretais, síndrome de Vater.

O grupo outras patologias incluiu pielonefrite crônica, insuficiência renal aguda cronificada e nefropatias heredofamiliares como nefronoftise, síndrome de Bartter, cistinose, acidose tubular renal (ATR).

3.4.I. Ritmo de filtração glomerular

Calculou-se o ritmo de filtração glomerular a partir da creatinina sérica e da estatura da criança, através da Fórmula de Schwartz (SCHWARTZ *et al.*, 1987), empregada para todas as crianças do estudo. Para a análise estatística, dividiu-se o RFG em faixas de 51 a 70 ml/min/1,73m²; 21 a 50 ml/min/1,73m²; ≤ 20 ml/min/1,73m².

A avaliação do tempo de IRC dos pacientes não foi exeqüível, pois parte dos pacientes ingressam para seguimento neste serviço em estágio terminal da IRC, não sendo possível delimitar o tempo de evolução dos sintomas.

3.4.m. Tipo de terapia da IRC

O tipo de terapia dos pacientes estudados foi dividido em: tratamento conservador para aqueles que apresentavam RFG abaixo de 70 ml/min/1,73 m² até o início de terapia dialítica: hemodiálise e diálise peritoneal.

3.4.n. Uso de imunossupressor

Avaliaram-se os tipos, tempo e época de uso de imunossupressores na população estudada. Calcularam-se, através da média, o tempo total de uso e o tempo entre a suspensão do mesmo e a coleta da sorologia.

3.4.o. Fração gama da eletroforese de proteína

A fração gama da eletroforese de proteína foi avaliada em separado, pois a hipogamaglobulinemia pode ser um fator para a diminuição da efetividade da resposta imune (FIVUSH *et al.*, 1989; ROITT, 1999).

3.5. METODOLOGIA DO LEVANTAMENTO DA SITUAÇÃO VACINAL

No momento da entrevista, foi solicitado aos pacientes e/ou responsáveis que apresentassem o cartão de vacinação, de onde foram levantadas todas as doses e datas de vacinas administradas.

Considerou-se, como adesão ao esquema vacinal básico proposto pelo PNI, a confirmação de recebimento de pelo menos três doses das vacinas contra pólio oral e tríplice bacteriana, de uma dose de BCG e de uma de sarampo (monovalente ou tríplice viral). A cobertura vacinal total foi considerada através do número de crianças vacinadas com as doses relatadas (BRASIL, 2001a; CVE, 2002; BRASIL, 2003a). A padronização das doses decorre da procedência do paciente incluído no estudo e diferença regional dos calendários vacinais (BRASIL, 2001a; CVE, 2002).

Os dados foram comparados com dados dos Estados Unidos da América (AAP/CDC, 2003), dados brasileiros (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2003c) e dados da cidade de São Paulo (CVE, 2003d; CVE, 2003e).

3.6. METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO SOROLÓGICA PARA SARAMPO E VARICELA

Após consentimento informado e assinado pelos pais ou responsáveis (**anexo 3**), procedeu-se à coleta de sangue dos pacientes incluídos no protocolo para avaliação sorológica para sarampo e varicela. Esta coleta fez parte da coleta de sangue da avaliação rotineira dos pacientes envolvidos no estudo.

O material foi armazenado sob a forma de plasma congelado em frascos tipo Eppendorfs e encaminhado ao Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da FMUSP. A titulação de anticorpos foi realizada através de técnica do ELISA padronizada (**anexo 4**) (SOUZA *et al.*, 1991; SOUZA *et al.*, 1997; YU *et al.*, 2000; MACHADO *et al.*, 2002; REIS *et al.*, 2003).

Definiram-se: soroconversão como a alteração do teste soronegativo, de negativo para positivo, indicando o desenvolvimento de Acs em resposta à imunização ou infecção (DORLAND, 1997a; SOUZA *et al.*, 1999); soropositivo como aquele que apresenta resultados positivos no exame sorológico com alto nível de Acs (DORLAND, 1997b); soronegativo como aquele que demonstra resultados negativos no exame sorológico (falta de Acs) (DORLAND, 1997c).

3.6.a. ELISA para sarampo

- Sorologia

Detectaram-se anticorpos IgG contra o vírus do sarampo através da reação imunoenzimática (ELISA), de acordo com a técnica de Souza, (SOUZA *et al.*, 1997) com algumas modificações:

-Preparo do antígeno

O vírus do sarampo, amostra Toyoshima, foi cultivado em células Vero, em meio de Eagle (MEM) contendo 2% de soro fetal bovino, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina e 2 µg/ml de anfotericina B. Após incubação por quatro a cinco dias a 37°C, as células foram destacadas mecanicamente da parede da garrafa e lavadas três vezes com PBS, centrifugando-se 800g durante dez minutos.

O sedimento foi ressuspenso em volume de PBS equivalente a 1:50 do volume original que foi, então, submetido à ruptura por ultra-som. Após adição de desoxicolato de sódio a 0,5% e incubação durante uma hora a 4°C, a suspensão foi clarificada por centrifugação em microcentrífuga a 6.500g durante um minuto. O sobrenadante foi aliquoteado e conservado a -70°C. O antígeno controle foi similarmente preparado com células Vero não infectadas. As diluições ótimas de antígeno viral e controle foram determinadas através de titulação em bloco, tendo sido utilizados soros de padrões positivos e negativos.

As microplacas (NUNC-Polysorp) foram sensibilizadas com 50µl das diluições ótimas de antígeno viral e controle em PBS, pH 7,2. Após

incubação por duas horas à temperatura ambiente, as mesmas foram lavadas três vezes com PBS contendo Tween 80 (PBST) e estocadas a -70°C ou utilizadas no mesmo dia. As placas foram incubadas durante uma hora com 100 µl de PBST, com 5% de leite desnatado. Depois de desprezada a solução bloqueadora, 50 µl de soro diluído a 1:100 foram adicionados a duas cavidades contendo antígeno viral e a duas com antígeno controle, tendo sido incubado novamente a 37°C, durante uma hora. Após quatro lavagens com PBST, adicionaram-se 50 µl de diluição ótima de conjugado anti-IgG humano com peroxidase (Sigma). Após incubação durante quarenta minutos e quatro lavagens, adicionaram-se 50 µl de substrato cromógeno contendo peróxido de hidrogênio e o-fenilenodiamina em tampão citrato pH 5,0. As placas foram incubadas a temperatura ambiente ao abrigo de luz, durante vinte minutos e após adição de 50 µl de H₂SO₄ 2,5N, a leitura foi realizada a 492 nm em Titertek Multiskan Plus. Calcularam-se os resultados expressos em DOD (diferença de densidade óptica), subtraindo-se da absorbância da cavidade com o antígeno viral aquela obtida com o controle de células.

Para a determinação dos títulos de anticorpos anti-sarampo, expressos em mili-unidades internacionais (mUI/ml), foi utilizado soro de referência fornecido pelo *National Institute for Biological Standards and Control*, Hertford, Inglaterra. A curva padrão foi construída com diluições seriadas do soro, contendo 20, 10, 5, 2 e 1 mUI/ml, que foram incluídas em cada série de reações. Os títulos foram calculados através de reta de regressão, utilizando-se programa de computador. O título considerado

protetor contra a doença foi ≥ 100 mUI/ml. A sensibilidade do teste é de 98,9% (SOUZA *et al.*, 1991).

3.6.b. ELISA para varicela

- Preparo do antígeno celular

Utilizou-se garrafa tipo Roux, com monocamadas confluentes de fibroblastos humanos obtidos a partir de prepúcio de crianças postectomizadas, tendo sido inoculadas com suspensão viral cepa Oka e mantidas a 37°C. Com pérolas de vidro, a monocamada de célula foi desprendida da parede da garrafa e lavada duas vezes com PBS gelado através de centrifugação. A seguir, após preparação da suspensão a 10% em PBS estéril a partir do sedimento da última lavagem, foi submetida a ultra-som em banho de gelo.

A solubilização foi feita com desoxicolato de sódio a 0,2%. Após centrifugação, o sobrenadante foi aliquotado e estocado a -20°C.

O antígeno viral foi preparado simultaneamente, com células controle não infectado. As diluições ótimas do antígeno viral e controle para a sensibilização das placas foram determinadas por titulação em bloco, utilizando-se soros sabidamente positivos e negativos.

- Sensibilização das placas

As placas (Nunc Polysorp) foram sensibilizadas com diluição ótima do antígeno viral e controle de células, mantidas a 4°C *overnight* até o momento da realização da reação.

- Execução da reação

Para a realização da reação, as placas foram lavadas duas vezes com PBS contendo 0,1% de Tween 80 (PBS-T) e incubadas 37⁰C por uma hora, com solução bloqueadora (SB) constituída de PBS contendo leite desnatado a 5% e Tween 80 a 0,1% .

Após o bloqueio, desprezou-se a SB e adicionaram-se amostras (soro) previamente diluídas a 1/100 em SB. Após incubação por uma hora a 37⁰C, a placa foi lavada quatro vezes com PBS-T e, em todas as cavidades, foi adicionado conjugado Anti-IgG humano marcado com peroxidase, diluído em SB. Após incubação por quarenta minutos a 37⁰C, a placa foi novamente lavada quatro vezes com PBS-T e adicionada ao substrato/cromógeno (OPD-ortofenilenodiamina, diluída em tampão citrato-perborato) e incubada à temperatura ambiente, ao abrigo da luz por vinte minutos. Depois de interromper a reação com ácido sulfúrico 0,1N, realizou-se a leitura em espectrofotômetro de placas com filtro de 492 nm. O *cut off* do teste foi calculado pela média, mais três desvios padrões das DOs (densidades ópticas) de vinte amostras sabidamente negativas. O título considerado protetor para a doença foi ≥ 100 mUA/ml. A sensibilidade do teste é de 91% (REIS *et al.*, 2003).

3.7. METODOLOGIA DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Através dos termos MeSH (*Medical Subject Heading*): *children, chronic renal failure, chronic kidney failure, immunization, pediatrics, vaccine,*

vaccination, measles, varicella, systematic reviews and practice guidelines, utilizados na indexação de citações bibliográficas na base eletrônica Medline, esta e as bases Embase, Lilacs, EBM *Reviews-Cochrane database of Systematic Reviews* e Scielo foram pesquisados para localizar as publicações concernentes. O período considerado abrangeu desde o estabelecimento de cada uma destas bases (1966, 1980 e 1986, 1998 e 1997, respectivamente) até janeiro de 2003.

Publicações de pesquisas realizadas em seres humanos e redigidas em português, inglês, francês e espanhol foram incluídas. Filtraram-se os resultados utilizando a expressão booleana *and*.

3.8. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Foi realizada descrição das variáveis antropométricas, laboratoriais, grau de escolaridade dos pais e das mães e renda *per capita* através de médias ($\pm$ DP) e proporções.

A situação vacinal em relação ao esquema básico recomendado pela FUNASA foi medida em proporções.

A prevalência de anticorpos contra o vírus do sarampo e da varicela dentre os vacinados e sem história clínica, destas duas doenças, foi apresentada em proporções.

A análise descritiva da presença de anticorpos protetores contra os vírus do sarampo e varicela também foi feita em proporções. Após dicotomizar as variáveis contínuas na mediana, possíveis associações a

aspectos demográficos, sócio-econômicos e clínicos foram verificadas através de cálculo de prevalências e prevalências relativas, com os respectivos intervalos de 95% de confiança.

Teste qui-quadrado simples e para tendência, quando pertinente ou o teste exato de Fisher foram utilizados para a avaliação de diferenças entre proporções. Para todas as comparações, o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Utilizaram-se a planilha Excel® e o software Epi Info, versão 6.04 – CDC/WHO para a construção do banco eletrônico e a análise dos dados.

3.9. APRESENTAÇÃO DA CASUÍSTICA

O estudo realizado foi do tipo descritivo retrospectivo e prospectivo de uma população de 120 crianças, portadoras de Insuficiência Renal Crônica (CID-10) (OPAS/OMS, 2002). Neste estudo, foram incluídas 83 crianças, com IRC de etiologia variada, sendo 55 do sexo masculino e 28 do sexo feminino, ativos no ambulatório e enfermaria da Unidade de Nefrologia Pediátrica do ICr - HC – FMUSP, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

Os pacientes foram entrevistados e submetidos à avaliação clínica durante atendimento de rotina no ambulatório e/ou enfermaria, sendo encaminhados para coleta da sorologia juntamente com a coleta de sangue de rotina.

O tempo de seguimento dos pacientes, desde o momento da admissão no serviço, foi em média de 44,5 meses; do total de pacientes, 60,2% eram provenientes da própria cidade de São Paulo.

4. Resultados

Os resultados do presente estudo serão apresentados segundo a ordem dos critérios descritos na metodologia. Primeiramente, serão apresentados os resultados gerais do renal crônico pediátrico e, depois, os resultados do levantamento do perfil vacinal do grupo.

Posteriormente, serão apresentados os resultados da avaliação sorológica para sarampo e varicela e correlações com os possíveis fatores associados à susceptibilidade a estas doenças. A caracterização pormenorizada dos pacientes do estudo encontra-se no anexo 5.

4.1. PERFIL DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS ESTUDADAS

4.1.a. Perfil descritivo geral

I. Sexo e idade

A proposta de participar da entrevista e coleta do material para a sorologia de sarampo e varicela na criança e adolescente portador de IRC foi feita a 83 pacientes do ambulatório de renal crônico do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

Fizeram parte do estudo 55 pacientes do sexo masculino (66,3%) e 28 do feminino (33,7%), com idade mediana de 11 anos (variação interquartil de 5,5 a 14 anos) e média de 9,7 anos ($DP \pm 5,1$) (**Tabela 6**).

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO E IDADE

Variável	Valor
Idade	
Média (DP), em anos	9,7 (5,1)
Variação (mínima e máxima)	18 meses – 17 anos
Mediana (variação interquartil), em anos	11 (5,5 - 14)
Gênero n (%)	
Masculino	55 (66,3)
Feminino	28 (33,7)

II. Procedência e tempo de seguimento

Cinquenta pacientes (60,2%) eram procedentes da cidade de São Paulo; os outros 33 pacientes eram de cidades do Estado de São Paulo e de cidades de outros estados do Brasil.

O tempo médio de seguimento dos pacientes no ambulatório, no momento da entrevista para a coleta de dados e sorologias, era de 44,5 meses (mediana 34 meses), com variação de menos de um mês a 177 meses (**Tabela 7**).

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À PROCEDÊNCIA E TEMPO DE SEGUIMENTO

Variável	Valor
Procedência	
Cidade de São Paulo, n (%)	50 (60,2)
Tempo de Seguimento	
Média, em meses	44,5
Mediana, em meses	34
Variação (mínima e máxima)	<1 mês – 177 meses

III. Escolaridade paterna e renda *per capita*

O grau de escolaridade médio foi de 7,1 anos para pais e 7,2 anos para mães; para o ano de 2000, a renda per capita média foi de R\$ 191,60 e a mediana, de R\$ 105,00 (variação R\$ 33,00 – R\$ 2000,00) (Tabelas 8 e 8.1).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À RENDA *PER CAPITA* FAMILIAR E NÍVEL DE ESCOLARIDADE PATERNA E MATERNA

Variável	Valor
Escolaridade* (em anos)	
Escolaridade média dos pais (nº = 76), (DP)	7,1 (3,2)
Escolaridade média das mães (nº =78), (DP)	7,2 (3,2)
Renda <i>per capita</i> (em R\$) no ano de 2000	
Renda <i>per capita</i> média (DP)	191,90 (268,80)
Renda <i>per capita</i> mediana (variação)	105,00 (33,00 – 2.000,00)

** O total não soma 83 porque há falta de informação para cinco mães e sete pais.*

TABELA 8.1 -DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE ESCOLARIDADE DOS PAIS E MÃES

Idade (anos)	Mãe nº (%)	Pai nº (%)
< 4	6 (7,7)	4 (5,3)
4 – 7	39 (50,0)	42 (55,2)
8	10 (12,8)	11 (14,5)
>8	23 (29,5)	19 (25,0)

** O total não soma 83 porque há falta de informação para cinco mães e sete pais.*

IV. Ocorrência de sarampo e/ou varicela: diagnóstico clínico

Nas crianças renais crônicas do estudo, o diagnóstico clínico por profissional médico ocorreu em nove pacientes (10,8%) para sarampo e em 39 pacientes (47%) para varicela.

V. Estado nutricional

Na avaliação do estado nutricional, observamos que o escore Z mediano de peso ajustado pela idade foi de - 1,56 com variação de -4,07 a 3,68; por sua vez, o escore Z mediano de estatura ajustado pela idade foi de -2,10 e variação de -6,9 a 6,1. O escore Z mediano de peso ajustado para estatura foi de - 0,13 e variação interquartil de -0,56 a 0,40, 12 pacientes (14,4%) com escore Z de peso para estatura abaixo de 2DP (Tabela 9).

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO ESTADO NUTRICIONAL

Escore Z < -2DP	Valor
Escore Z peso ajustado para idade	
Número de pacientes (%)	32 (38,5)
Média (DP)	- 1,24 (1,39)
Mediana	- 1,56
Variação	- 4,07 a 3,68
Escore Z estatura ajustado para idade	
Número de pacientes (%)	43 (51,8)
Média (DP)	-2,10 (2,21)
Mediana	- 2,10
Variação	- 6,9 a 6,1
Escore Z peso ajustado para estatura	
Número de pacientes (%)	12 (14,4)
Média (DP)	-0,51 (1,97)
Mediana (variação interquartil)	- 0,13 (- 0,56 a 0,40)
Variação	-5,73 a 5,63

Dentre os pacientes em hemodiálise, observou-se que 23,5% (4/17) se apresentam com comprometimento do peso para estatura abaixo de -2DP (Tabela 9.1).

TABELA 9.1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO TIPO DE TERAPIA DA IRC EM RELAÇÃO AO PESO PARA ESTATURA ABAIXO DE -2 DP (n° = 83 pacientes)

Tipo de terapia n° pacientes (%)	Escore peso/ idade n° pacientes (%)	Escore estatura/ idade n° pacientes (%)	Escore peso/ estatura n° pacientes (%)
Diálise peritoneal 14/83 (16,9)	0/14 (0)	1/14 (7,14)	1/14 (7,1)
Hemodiálise 17/83 (20,5)	2/17 (11,7)	5/17 (29,4)	4/17 (23,5)
Conservador 52/83 (62,7)	0/52 (0,0)	8/52 (15,4)	7/52 (13,5)

VI. Etiologia da IRC

A etiologia da IRC nos pacientes incluídos mostrou-se assim distribuída: 17 casos (20,5%) de glomerulopatias e 58 casos (69,9%) de malformações do aparelho genito-urinário. Um terceiro grupo apresentou oito pacientes (9,6%) com outros tipos de patologias renais (**tabela 10**).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À ETIOLOGIA DA IRC

Etiologia da IRC	nº pacientes (%)
Glomerulopatias	17 (20,5)
GESF	7 (8,4)
GN crescentérica idiopática	1 (1,2)
EMD	4 (4,8)
Granulomatose de Wegener	1 (1,2)
LES	1 (1,2)
Glomerulonefrite crônica	3 (3,6)
Malformações do aparelho urinário	58 (69,9)
Hipoplasia/ aplasia/ displasia renal	12 (14,5)
Agenesia renal	4 (6,9)
Uropatia obstrutiva	42 (50,6)
VUP	12 (14,4)
Bexiga neurogênica	9 (10,8)
RVU	7 (8,4)
Síndrome de Prunne Belly	3 (3,6)
Síndrome de Vater	1 (1,2)
Outras (EJUP, megaureter,...)	10 (12,0)
Outras patologias renais	8 (9,6)
Doença policística renal	3 (3,6)
Nefronoftise	1 (1,2)
IRA cronicada	1 (1,2)
Tubulopatia	3 (3,6)
Cistinose	1 (1,2)
Síndrome de Bartter	1 (1,2)
ATR	1 (1,2)

4.1.b. Perfil descritivo específico

No perfil descritivo específico, serão destacados abaixo, dando-se ênfase às seguintes características: RFG, tipo de terapia da IRC, uso de imunossupressor, avaliação laboratorial (consideração dos dados pertinentes

ao grupo em estudo: fração gama da eletroforese de proteínas e proteínas urinárias).

I. RFG e tipo de terapia da IRC

Os pacientes estudados mostraram-se assim distribuídos: 52 pacientes (62,7%) em tratamento conservador, 17 pacientes (20,5%) em hemodiálise e 14 pacientes (16,8%) em diálise peritoneal (Tabela 11).

Para os pacientes em tratamento conservador, o RFG mediano foi 46,89 mL/min/1,73m² (variação 10,80 a 69,80). Aqueles com RFG abaixo de ou igual a 20 mL/min/1,73m² totalizaram 34/83 pacientes (40,9%). Os dados referentes ao RFG estão na tabela 11.

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO RFG E TIPO DE TERAPIA DA IRC

Variável	Valor
RFG, mL/min/ 1,73 m²	
Média (DP)	33,6 (22,3)
Mediana (variação interquartil)	27,9 (12,0 – 53,0)
Variação das medidas (mínimo e máximo)	5,2 – 69,8
51 – 70 , n ^o (%)	24 (28,9)
21 - 50, n ^o (%)	25 (30,1)
≤ 20, n ^o (%)	34 (40,9)
Tipo de terapia da IRC	
Conservador, n ^o (%)	52 (62,7)
Diálise peritoneal, n ^o (%)	14 (16,8)
Hemodiálise, n ^o (%)	17 (20,5)

II. Uso de imunossupressor

A análise da casuística demonstra que somente seis pacientes (7,2%) fizeram uso prévio de imunossupressão por tempo médio de quatro anos (mediana cinco e variação de um a seis anos). A utilização de imunossupressores ocorreu em média 7,8 anos (mediana oito e variação de um a 12 anos) antes da coleta de sorologias do estudo. Dois pacientes (2,4%), ambos glomerulopatas, não souberam referir sobre o uso da imunossupressão. Dos pacientes em uso de imunossupressores, cinco o fizeram após imunização básica; um paciente portador de síndrome nefrótica congênita iniciou o uso do corticóide já no primeiro ano de vida e só recebeu doses vacinais posteriormente.

III. Avaliação laboratorial

O resultado da avaliação laboratorial dos pacientes, encontra-se no anexo 6.

Para fins de análise estatística, optamos por destacar os resultados da análise da fração albumina e da fração gama na eletroforese de proteínas do sangue e da proteinúria. Os dados referentes à eletroforese de proteínas no sangue estão na tabela 12.

No presente estudo, 12 pacientes (14,4%) encontravam-se anúricos. A presença de proteínas na urina pôde ser detectada através de pesquisa qualitativa em 45 pacientes (54,2%). Dos 17 glomerulopatas, quatro pacientes anúricos e quatro apresentavam proteinúria acima de 50mg/Kg/dia.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AOS VALORES DAS FRAÇÕES GAMA E ALBUMINA NA ELETROFORESE DE PROTEÍNA SÉRICA

Variável	Valor
Fração albumina da eletroforese de proteína, g/dL	
Média (DP)	4,07 (0,58)
Variação (mínima e máxima)	1,79 – 5,1
Fração gama da eletroforese de proteína, g/dL*	
Média (DP)	1,22 (0,43)
Variação (mínima e máxima)	0,41 – 2,90
Fração gama até o limite inferior (até 0,7 g/dL), n° (%)	6 (7,4)
Fração gama acima do limite superior ($\geq 0,7$ g/dL), n° (%)	75 (92,6)

*informação faltante para dois pacientes

4.2. PERFIL DESCRITIVO QUANTO AO LEVANTAMENTO DA SITUAÇÃO VACINAL

4.2.a. Situação vacinal básica

A cobertura vacinal básica, uma dose de BCG; três de DPT; três contra poliomielite oral e uma contra sarampo foi de 97,6 % (IC 95%: 94,3 – 100,0) e encontra-se detalhada na **tabela 13**.

Destaca-se que a adesão à vacina contra sarampo monovalente foi de 96,4% (80/83 pacientes) e à vacina tríplice viral (SCR), de 88% (73/83 pacientes). Dois pacientes não receberam nenhuma dose da vacina contra sarampo, seja monovalente ou tríplice.

A análise da adesão vacinal em relação à renda *per capita* e à escolaridade dos pais não teve importância significativa devido à elevada cobertura vacinal dos pacientes do estudo.

TABELA 13 - SITUAÇÃO VACINAL DOS PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DE ACORDO COM O CALENDÁRIO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL

Tipo de vacina e número de doses	nº pacientes (%)
Vacina contra tuberculose (BCG)	
Esquema básico (uma dose)	83 (100,0)
Duas doses	5 (6,0)
Nº mínimo e máximo de doses	1 e 2
Vacina contra poliomielite	
Esquema básico (mínimo três doses)	82 (98,8)
Quatro doses (esquema básico e primeiro reforço)	30 (36,1)
Mais de quatro doses	52 (62,7)
Nº mínimo e máximo de doses	1 e 20
Vacina contra difteria, pertussis e tétano (DPT)	
Esquema básico (mínimo três doses)	81 (97,6)
Quatro doses (esquema básico e primeiro reforço)	34 (41,0)
Mais de quatro doses	43 (51,8)
Nº mínimo e máximo de doses	1 e 6
Vacina contra sarampo (monovalente)	
Esquema básico (mínimo uma dose)	80 (96,4)
Duas doses	41 (49,4)
Uma dose	36 (43,4)
Nenhuma	3 (3,6)
Três doses	3 (3,6)
Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) *	
Esquema básico (mínimo uma dose)	73 (88,0)
Uma dose	66 (79,5)
> uma dose	7 (8,4)
Nenhuma	10 (12,0)

* O esquema básico seria apenas uma dose contra sarampo pela monovalente ou tríplice viral

4.2.b. Situação vacinal especial

Até o primeiro semestre de 1997, a vacina contra hepatite B fazia parte apenas do calendário especial (CVE, 1992b). Neste grupo, 48 pacientes (57,8%) receberam as três doses preconizadas. Nove pacientes (10,8%) receberam mais de três doses, dando um total de 68,7% (57/83 pacientes) de cobertura vacinal. Somente 12 pacientes nasceram a partir de 1997, sendo que um deles ainda não tinha recebido a terceira dose da vacina.

As vacinas contra pneumococo, influenza, *Haemophilus influenzae* tipo b, foram administradas a três (3,6%), três (3,6%), 13 (15,7%) pacientes, respectivamente. As vacinas contra hepatite A, meningite meningocócica (A e C) e contra febre amarela foram administradas a um (1,2%), cinco (6,0%), 28 (31,3%) pacientes, respectivamente. A vacina contra varicela foi administrada a três (3,6%) dos pacientes estudados.

4.3. PERFIL DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS ESTUDADAS PARA CORRELAÇÃO COM A SOROLOGIA PARA SARAMPO E VARICELA

4.3.a. Perfil descritivo geral da sorologia para sarampo e varicela

A **tabela 14** mostra a distribuição dos pacientes de acordo com títulos não soroprotetores para sarampo e varicela através da técnica ELISA. Ressalta-se que dois dos pacientes com títulos não soroprotetores para sarampo não foram vacinados com nenhuma dose da vacina monovalente

e/ou triviral e que três pacientes receberam vacina contra varicela. Estes casos foram excluídos das análises subseqüentes de susceptibilidade.

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS TÍTULOS SOROLÓGICOS PARA SARAMPO E VARICELA (ATRAVÉS DA TÉCNICA ELISA)

Títulos de anticorpos	nº de pacientes (%)
Sarampo (nº = 81 pacientes)	
< 100 mUI/ml	10 (12,3)
≥ 100 mUI/ml	71 (87,6)
Varicela (nº = 80 pacientes)	
< 100 mUA/ml	21 (26,3)
≥ 100 mUA/ml	59 (73,7)

4.3.b. Perfil descritivo quanto à susceptibilidade ao sarampo e varicela de acordo com a idade

A susceptibilidade ao sarampo, definida por título de anticorpo < 100 mUI/ml, aumentou com a idade (Qui-quadrado para tendência: 0,87; valor de $P=0,35$). Observa-se maior susceptibilidade ao sarampo em crianças de maior idade no grupo estudado, mesmo tendo recebido a vacina em idade adequada (**tabela 15**). A **tabela 15.1** mostra uma probabilidade de 2,8 vezes maior do paciente acima de seis anos ser mais susceptível ao sarampo.

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DE SUSCEPTIBILIDADE AO SARAMPO (ELISA < 100 mUI/ml) DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (n° = 81 pacientes)

Idade dos pacientes com títulos não protetores (em anos)	n° pacientes/ total (%)
Até 5	0/20 (0,0)
6 – 9	3/18 (16,7)
10 – 13	5/19 (26,3)
13 +	2/24 (8,3)

TABELA 15.1 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DE SUSCEPTIBILIDADE AO SARAMPO (ELISA < 100 mUI/ml) DOS PACIENTES APÓS REAGRUPAMENTO DA FAIXA ETÁRIA (n° = 81 pacientes)

Idade dos pacientes com títulos não protetores (em anos)	n° pacientes/ total (%)	Valor de P Prevalência relativa (IC 95%)
até 6 anos	1/24 (4,2%)	0,27 0,28 (0,04 – 1,97)
> 6 anos	9/57 (15,8%)	1

Teste qui-quadrado para tendência: 0,87; valor de p : 0,35

A susceptibilidade à varicela diminuiu com a idade, $p < 0,001$ (**tabela 16**). Excluíram-se desta avaliação os pacientes que receberam vacina contra varicela (3/83). Na **tabela 16.1**, demonstra-se que a probabilidade do paciente renal crônico deste estudo, com idade até seis anos, ser susceptível à varicela é cerca de oito vezes maior. Quanto menor a idade, maior a possibilidade de adquirir a doença.

TABELA 16 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DE SUSCEPTIBILIDADE À VARICELA (ELISA < 100 mUA/ml) DOS PACIENTES QUANTO À FAIXA ETÁRIA (nº = 80 pacientes)

Idade dos pacientes com títulos não protetores (em anos)	nº pacientes/ total (%)
Até 5	14/19 (73,7)
6 – 9	3/19 (15,8)
10 – 13	2/19 (10,5)
13 +	2/23 (8,7)

TABELA 16.1 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DE SUSCEPTIBILIDADE À VARICELA (ELISA < 100 mUA/ml) DOS PACIENTES APÓS REAGRUPAMENTO DA FAIXA ETÁRIA (nº = 80 pacientes)

Idade dos pacientes com títulos não protetores (em anos)	nº pacientes/ total (%)	Valor de P Prevalência relativa (IC 95%)
Até 6 anos	16/23 (69,5)	< 0,001 7,93 (3,29 – 19,12)
> 6 anos	5/57 (8,8)	1

Qui-quadrado para tendência: 17,4; valor de P < 0,001

4.3.c. Perfil descritivo das características estudadas quanto à susceptibilidade ao sarampo

Foram avaliados 81 pacientes do estudo, os quais receberam pelo menos uma dose da vacina contra sarampo monovalente e/ou triviral quanto a fatores que, possivelmente, poderiam estar associados a título não protetor de anticorpos contra sarampo por ocasião da inclusão na pesquisa, tais como: sexo, procedência, renda *per capita* familiar, nível de escolaridade materna e paterna, antecedente clínico de sarampo, vacinação contra

sarampo, grau nutricional, etiologia da IRC, RFG, tipo de terapia da IRC, imunossupressão e concentração sérica da fração gama da eletroforese de proteína (tabela 17).

TABELA 17 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A FATORES POSSIVELMENTE ASSOCIADOS A TÍTULO NÃO PROTETOR (< 100 mUI/ml) DE ANTICORPOS CONTRA SARAMPO POR OCASIÃO DA INCLUSÃO NO ESTUDO (nº= 81 pacientes), DE ACORDO COM TESTE QUI-QUADRADO SIMPLES E PARA TENDÊNCIA

Variável	nº pacientes/ total (%)	Valor de P PR (IC 95%)
Gênero		0,29
Masculino	5/54 (9,3)	0,50 (0,16 – 1,58)
Feminino	5/27 (18,5)	1
Procedência		0,73
Cidade de São Paulo	5/48 (10,4)	0,69 (0,22 - 2,19)
Cidades do interior do Estado de SP e de outros estados	5/ 33 (15,2)	1
Escolaridade materna, em anos[#]		1,00
Até 7	5/44 (11,4)	0,94 (0,27 – 3,22)
> 7	4/33 (12,1)	1
Escolaridade paterna, em anos^{##}		0,87
Até 7	5/43 (11,6)	0, 87 (0,26 – 2,98)
> 7	4/30 (13,3)	1
Renda <i>per capita</i>, em R\$ para o ano 2000		1,00
Até 105, 00	5/41 (12,2)	0,98 (0,31 – 3,11)
> 105,00	5/40 (12,5)	1
Antecedente de sarampo (diagnóstico médico)		1,00
Não	1/9 (11,1)	0,89 (0,13 - 6,22)
Sim	9/72 (12,5)	1
Vacinação contra sarampo (monovalente ou SCR)		0,33
Uma dose	1/3 (33,3)	2,89 (0,52 – 16,04)
Duas ou mais	9/78 (11,5)	1

Escore Z de peso ajustado para idade (ZP)		
até - 2 DP	3/49 (6,1)	0,04
≤ - 2 DP	7/32 (21,9)	0,28 (0,08 – 1,00)
		1
Escore Z de altura ajustado para idade (ZE)		
até - 2 DP	2/39 (5,1)	0,09
≤ - 2 DP	8/42 (19,0)	0,27 (0,06 – 1,19)
		1
Escore Z de peso ajustado para estatura (ZPE)^{***}		
< - 2 DP	6/30 (20,0)	0,16
≥ - 2 DP	4/51 (7,8)	0,28 (0,04 – 1,86)
		1
Etiologia da IRC		
Glomerulopatias	3/17 (17,6)	0,67
Malformações do aparelho urinário	6/56 (10,7)	1,65 (0,46 – 5,90)
Outras patologias renais	1/8 (12,5)	1
		1,17 (0,16 – 8,48)
RFG, ml/min/ 1,73m²		
51 – 70	3/24 (12,5)	0,28*
21 – 50	1/24 (4,1)	1
≤ 20	6/33 (18,2)	0,33 (0,04 – 2,98)
		1,45 (0,40 – 5,24)
Tipo de terapia da IRC		
Conservador	5/51 (9,8)	0,16 *
DPAC	1/14 (7,1)	1
Hemodiálise	4/16 (25,0)	0,73 (0,09 – 5,74)
		2,55 (0,78 – 8,37)
Terapia em geral		
Conservador	5/51 (9,5)	0,49
Terapia substitutiva	5/30 (16,7)	1
		1,70 (0,54 – 5,39)
Imunossupressão		
Nunca fez uso	10/73 (13,7)	1,00*
Fez uso em algum momento da terapêutica	0/6 (0,0)	Indefinido
		1
Avaliação da fração gama da eletroforese de proteína^{**}		
Fração gama até o limite inferior (até 0,7g/dL)	0/6 (0,0)	1,00*
Fração gama acima do limite inferior (>0,7g/dL)	10/73 (13,7)	RR: Indefinido
		1

*Qui-quadrado para tendência; ** informação faltante para dois pacientes; ***Informação ausente para um paciente;

Informação ausente para cinco mães; ## Informação ausente para sete pais;

4.3.d. Perfil descritivo das características estudadas quanto à susceptibilidade à varicela

Após exclusão dos três submetidos à vacinação contra varicela, avaliaram-se oitenta pacientes da pesquisa quanto a fatores que, possivelmente, poderiam estar associados a título não protetor de anticorpos contra varicela por ocasião do estudo, tais como: sexo, procedência, renda *per capita* familiar, nível de escolaridade materna e paterna, antecedente clínico de sarampo, vacinação contra sarampo, grau nutricional, etiologia da IRC, RFG, tipo de terapia da IRC, imunossupressão e concentração sérica da fração gama da eletroforese de proteína (**tabela 18**).

TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A FATORES POSSIVELMENTE ASSOCIADOS A TÍTULO NÃO PROTETOR (< 100 mUA/ml) DE ANTICORPOS CONTRA VARICELA POR OCASIÃO DA INCLUSÃO NO ESTUDO (n° = 80 pacientes), DE ACORDO COM TESTE QUI-QUADRADO SIMPLES OU PARA TENDÊNCIA

Variável	n° pacientes/ total (%)	Valor de P Prevalência relativa (IC 95%)
Sexo		0,45
Masculino	12/53 (22,6)	0,68 (0,33 – 1,41)
Feminino	9/27 (33,4)	1
Procedência		0,93
Cidade de São Paulo	12/47 (25,5)	0,94 (0,45 – 1,96)
Cidades do interior do Estado de SP ou de outros estados	9/33 (27,3)	1
Escolaridade materna, em anos[#]		0,45
Até 7	14/43 (32,5)	1,49 (0,68– 3,26)
> 7	7/32 (21,8)	1
Escolaridade paterna, em anos^{##}		0,99
Até 7	12/44 (27,3)	0,99 (0,46 – 2,12)
> 7	8/29 (27,6)	1
Renda <i>per capita</i>, em R\$ para o ano 2000		0,52
Até 105,0	12/39 (30,3)	1,40 (0,67 – 2,95)
> 105,0	9/41 (21,9)	1

Antecedente clínico de varicela (diagnóstico médico)			0,003
Sim	4/39 (10,3)	0,25 (0,09 – 0,67)	
Não	17/41 (41,4)	1	
Escore Z de estatura ajustado para idade			0,20
até - 2 DP	8/42 (19,0)	0,56 (0,26 – 1,19)	
≤ - 2 DP	13/38 (34,2)	1	
Escore Z de peso ajustado para idade			0,84
Até - 2 DP	7/30 (23,4)	0,83 (0,38 – 1,83)	
≤ - 2 DP	14/50 (28,0)	1	
Escore Z de peso ajustado para altura^{***}			0,16
< - 2 DP	1/12 (8,3)	0,28 (0,04 – 1,86)	
≥ - 2 DP	20/66 (30,3)	1	
Etiologia da IRC			0,12
Glomerulopatias	2/17 (11,7)	1	
Malformações do aparelho urinário	15/55 (27,3)	2,32 (0,59 – 9,14)	
Outras patologias renais	4/8 (50,0)	4,25 (0,97 – 18,57)	
RFG, ml/min/ 1,73m²			< 0,001*
51 – 70	4/22 (18,2)	2,00 (0,65 – 9,76)	
21 – 50	14/25 (56,0)	6,16 (1,98 – 19,1)	
≤ 20	3/33 (9,1)	1	
Tipo de terapia da IRC			0,31*
Conservador	16/51 (31,4)	2,51 (0,65 – 9,76)	
Diálise peritoneal	3/13 (23,1)	1,85 (0,36 – 9,45)	
Hemodiálise	2/16 (12,5)	1	
Terapia em geral			0,26
Conservador	16/51 (31,4)	1,82 (0,74 – 4,45)	
Terapia substitutiva	5/29 (17,2)	1	
Imunossupressão			0,66
Nunca usaram	19/72 (26,4)	0,79 (0,24 – 2,62)	
Fez uso em algum momento da terapêutica	2/6 (33,4)	1	
Avaliação da fração gama da eletroforese de proteína**			0,33
Fração gama até o limite inferior (até 0,7g/dL)	3/6 (50,0)	2,00 (0,82 – 4,89)	
Fração gama acima do limite inferior (>0,7g/dL)	18/72 (25,0)	1	

* Qui-quadrado para tendência; ** informação faltante para dois pacientes; *** informação faltante para um paciente[#] Informação ausente para cinco mães; ^{##} Informação ausente para sete pais

5. Discussão

A proposta principal deste estudo foi avaliar a adesão e a situação vacinal das crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica, em tratamento conservador e dialítico, e realizar levantamento sorológico para sarampo e varicela destas crianças.

5.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Os critérios de metodologia adotados possuem algumas características especiais que serão discutidas a seguir.

5.1.a. Quanto aos critérios de inclusão dos pacientes

A inclusão de pacientes no estudo baseou-se na apresentação obrigatória do cartão de vacina utilizado pelo sistema de saúde do Brasil (BRASIL, 2001a).

Considerou-se como vacinação básica o conjunto das vacinas de tríplice bacteriana (três doses), BCG (uma dose), sarampo (uma dose monovalente e/ou uma dose SCR), contra paralisia infantil (três doses) (BRASIL, 2001a; CVE, 2002; BRASIL, 2003a).

O esquema vacinal brasileiro sofreu mudanças no seu calendário a partir de 2002. A FUNASA antecipou a dose da SCR para os 12 meses

(antes era aos 15 meses) e suspendeu a dose da vacina contra sarampo monovalente aos nove meses de idade (BRASIL, 2003a; CVE, 2003b). Os pacientes incluídos no presente estudo, os pacientes incluídos receberam vacina contra sarampo segundo o calendário anterior. No Estado de São Paulo, administram-se doses adicionais a alguns pacientes durante campanhas promovidas contra surtos de sarampo (anos de 1992, 1997 e 2000) (CVE, 1992a; CVE, 1997a; CVE, 1997b; CVE, 2000).

A vacinação contra a hepatite B para grupos especiais foi introduzida no Estado de São Paulo em 1990 (CVE, 1992b) , e em todo o território brasileiro, para todas as crianças menores de dois anos de idade, em 1997 (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2003a). Para o grupo de renais crônicos desta casuística, esta vacina foi considerada como especial, sendo administrada no esquema mínimo de três doses, com o dobro da dose em cada administração (VAISBICH *et al.*, 1998; CVE, 1992b).

A vacina contra varicela também foi incluída como vacina especial. Está indicada para administração ao paciente renal crônico previamente ao transplante (CVE, 2003a; CVE, 2003c).

A inclusão de pacientes com idade de 18 ou mais meses deveu-se à expectativa de desenvolvimento de títulos sorológicos protetores para sarampo nas crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina contra sarampo aos 15 meses (tríplice viral) e/ou aos nove meses (PANNUTI *et al.*, 1991; MARKOWITZ *et al.*, 1992; WONG-CHEW *et al.*, 2003). O limite superior de 18 anos foi escolhido por se tratar da idade em que os pacientes

em seguimento na Unidade de Nefrologia do Instituto da Criança passam a ser encaminhados para as unidades de tratamento de adultos.

5.1.b. Quanto aos níveis de corte no estudo sorológico para sarampo e varicela

Os títulos sorológicos para sarampo foram considerados protetores contra a doença quando o valor foi igual e/ou superior a 100 mUI/ml com sensibilidade de 98,9% (SOUZA *et al.*, 1991). Para varicela, o cut off do teste foi calculado pela média, mais três desvios padrões das DOs (densidades ópticas) de vinte amostras sabidamente negativas. O título considerado protetor para a doença foi igual e/ou superior a 100 mUA/ml (REIS *et al.*, 2003).

5.2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.2.a. Discussão dos resultados descritivos

A discussão dos resultados descritivos gerais e específicos tomou como base de comparação principal os dados do estudo multicêntrico norte americano e canadense North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS, 2002), do estudo Italkid (ARDISSINO *et al.*, 2003) e os dados do registro europeu ERA-EDTA (VERRIER, 2003).

I. Sexo e idade

Da população estudada, 55/83 (66,3%) pacientes eram do sexo masculino. Tal dado está em conformidade com NAPRTCS, em cujo cadastro 60% dos pacientes são do sexo masculino (NAPRTCS, 2002).

O presente estudo mostra uma média de idade de 9,7 anos ($DP \pm 5,1$) para os pacientes renais crônicos em tratamento conservador ou dialítico. Na população americana e canadense cadastrada no NAPRTCS, 31% dos pacientes estão entre seis e 12 anos, 38% entre 13 a 17 anos e 8% são maiores de 17 anos, sendo que 77% dos pacientes têm mais de seis anos (NAPRTCS, 2002).

II. Procedência e tempo de seguimento dos pacientes

No ano de 2000, a Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do HCFMUSP contava com cerca de 120 pacientes matriculados com diagnóstico de IRC. Deles, as 83 crianças que puderam ser incluídas neste estudo são provenientes da própria cidade de São Paulo (60,2%). Tal dado reflete os poucos serviços especializados no seguimento da IRC pediátrica, obrigando 40% da população avaliada a se deslocar de seus locais de origem para o tratamento da criança afetada, com as implicações previsíveis sobre a qualidade de vida e a situação sócio-econômica.

III. Escolaridade paterna e renda *per capita*

As médias de escolaridade paterna e materna foram de 7,1 e 7,2 anos, respectivamente. A distribuição proporcional por faixas de

escolarização revelou nível educacional mais alto entre estes pais que aquele para a população geral brasileira com 25 anos de idade ou mais. Na população brasileira desta faixa etária, a ausência ou nível muito baixo de escolaridade foi de 32,6% (IBGE, 2003; IBGE/PNAD, 2003); nossa estimativa foi de 5,3% para os pais e 7,7% para as mães.

A renda per capita brasileira em 2001 era de R\$148,00 (cento e quarenta e oito reais) (IBGE/PNAD, 2003). Nas famílias dos pacientes estudados, mostrou-se ligeiramente superior: uma renda per capita média de R\$191,90 (DP $\pm$ 268,80), mediana de R\$ 105,00, com variação de R\$ 33,00 a R\$ 2000,00.

IV. Diagnóstico clínico de sarampo e varicela

No Brasil, o sarampo é uma doença que está relativamente controlada, com relato de apenas dois casos no último ano de 2001-2002, importados do Japão. No ano de 2000, foram diagnosticados e confirmados 36 casos de sarampo, sendo 14 no Estado de São Paulo (CVE, 2003b).

Não existe registro compulsório de ocorrência de casos de varicela. Há relato de maior índice de mortalidade por varicela em grupos institucionalizados na população geral. BALDACCI e VICO (2001) verificaram que, em crianças institucionalizadas, a frequência de óbitos por varicela apresenta-se 2,5 vezes maior que na população geral (BALDACCI; VICO, 2001). Estima-se que cerca de 60 milhões de pessoas, em todo o mundo, apresentam varicela a cada ano (BRICKS; RESEGUE, 1996).

Na população de renais crônicos pediátricos deste estudo, verificou-se história clínica de sarampo em nove casos (10,8%) e de varicela em 39 casos (47%). O diagnóstico, em ambos os casos, foi feito por profissionais da saúde.

Dos pacientes que tiveram história clínica de sarampo, um apresentou sorologia não protetora para sarampo e recebeu duas doses da vacina (monovalente e SCR). Dentre os casos com diagnóstico prévio de varicela confirmado por médico, quatro pacientes (10,25%) se apresentaram com títulos de anticorpos não protetores para a doença. Nenhum dos casos clinicamente confirmados de varicela havia recebido dose prévia de vacina. Curiosamente, um paciente que recebeu a vacina contra varicela demonstrou títulos não protetores de anticorpos para varicela. Estes dados são de extrema importância, pois demonstram, de modo mais enfático para a varicela, que nem a doença clinicamente confirmada, nem a vacina podem ser consideradas uma garantia de que o paciente tenha desenvolvido títulos protetores de anticorpos contra a doença, evidenciando a necessidade de avaliação sorológica periódica.

V. Avaliação do estado nutricional

“A desnutrição continua a ser uma das causas de morbidade e mortalidade mais comuns entre crianças de todo o mundo. Aproximadamente 9% destas crianças, menores de cinco anos de idade, com peso para a altura abaixo de dois desvios-padrão ($< 2DP$) dos valores de referência do National Institute Health Sciences (NCHS) e World Health

Organization (WHO), e estão em risco de morte ou de severa depreciação do seu crescimento e do seu desenvolvimento psicológico” (OPAS/ OMS, 1999; MONTE, 2000). Esta estimativa da OMS se refere à desnutrição primária, mas traz, no seu contexto, a importância da desnutrição como causa de morbidade e mortalidade, de aumento do risco de morte e de retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. A desnutrição eleva a predisposição para infecções.

A vigilância e monitorização do crescimento da criança constituem um processo bastante sensível às agressões do meio, principalmente no caso da desnutrição secundária à uremia do IRC (SCHARER e GILLI, 1984).

No presente estudo, o escore Z médio de peso ajustado para idade na população estudada foi de $-1,24$ ($DP=1,39$), enquanto que a estatura ajustada para idade foi de $-2,10$ ($DP=2,21$), o que mostra um maior comprometimento da estatura em relação ao peso. A deficiência de hormônio do crescimento no renal crônico é fator importante que pode exacerbar o predomínio da baixa estatura (KOCH, 1991; KOCH, 1992). O retardo de ganho de crescimento nesta criança ocorre, predominantemente, nos pacientes com RFG abaixo de 25ml/min/1,73 m^2 (SCHARER; GILLI, 1984). Estudos têm mostrado que mais da metade dos pacientes que evoluem para diálise encontra-se com altura abaixo de $-3DP$ para a idade na curva de crescimento (SCHARER; GILLI, 1984).

A avaliação, nesta casuística, do tipo de terapia da IRC com relação ao estado nutricional mostra $14,4\%$ ($12/83$) dos pacientes com peso ajustado para estatura abaixo de $2 DP$, cinco destes casos estando em tratamento

dialítico (um em diálise peritoneal e quatro em hemodiálise) e sete, em tratamento conservador. Tais dados refletem a dificuldade de manter ganho adequado de peso em pacientes renais crônicos pediátricos, através da implementação de dietas restritivas para alcançar equilíbrio dos parâmetros laboratoriais durante o tratamento conservador (CAMARGO *et al.*, 1999) e, também, durante a hemodiálise realizada em três ou quatro sessões semanais. Esta dieta, além de restritiva, pouco palatável e pouco eficiente, é discriminatória, pois segrega o paciente de seus pares.

VI. Etiologia da IRC

A distribuição etiológica dos pacientes incluídos no presente estudo mostrou predomínio de causas urológicas sobre glomerulopatias, ou seja, 58 pacientes (69,9%) com malformações do aparelho urinário, 17 glomerulopatas (20,5%) e oito (9,6%) com outras patologias de comprometimento renal. Trata-se de uma distribuição semelhante à encontrada nos estudos NAPRTCS (NAPRTCS, 2002), Italkid (ARDISSINO *et al.*, 2003) e nos dados do registro europeu ERA-EDTA (VERRIER, 2003). Nossos dados diferem, no entanto, da casuística brasileira do Registro Pediátrico de Transplantes Renais (GARCIA *et al.*, 2003) que demonstra predomínio de causas glomerulares sobre uropatias, dado para o qual não temos explicação.

VII. RFG e tipo de terapia da IRC

A distribuição dos pacientes quanto à filtração glomerular mostrou 28,9% dos pacientes com RFG entre 51 a 70 ml/min/1,73m²; 30,1% com RFG entre 21 a 50 ml/min/1,73m²; 40,9% com RFG igual ou menor de 20 ml/min/1,73m², havendo 52/83 pacientes (62,7%) em tratamento conservador, 17/83 (20,5%) em hemodiálise e 14/83 (16,7%) em diálise peritoneal.

O tratamento dos estágios iniciais da doença renal crônica é eficaz em retardar a evolução para a insuficiência renal. Evidências crescentes indicam ser possível postergar o desfecho desfavorável da doença renal crônica, principalmente a partir de ações precoces de saúde (NKF, 2002). O presente estudo apresenta grande prevalência de pacientes em estágio de insuficiência renal crônica grave e/ou com indicação de terapia substitutiva imediata, sem prévia abordagem terapêutica. Este perfil aponta a falta de políticas de saúde para o diagnóstico e encaminhamento precoce da IRC pediátrica no Brasil e mostra a Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança, como um dos centros de referência do país para atendimento da IRC pediátrica.

VIII. Avaliação laboratorial

O resultado da avaliação laboratorial dos pacientes do estudo está apresentado no **anexo 6**.

A avaliação dos dados da eletroforese de proteínas do sangue foi realizada em separado, devido à sua relação potencial com resposta imune

deficitária (FIVUSH *et al.*, 1989; ROITT, 1999). Os pacientes avaliados neste estudo apresentaram uma média de albumina sérica de 3,99 g/dL ($DP \pm 0,58$), faixa normal de 3,5 a 5,0 g/dL. Seis (7,4%) deles apresentaram valores de fração gama da eletroforese de proteína sérica inferiores ao normal. Destes, quatro pacientes eram portadores de glomerulopatias e dois, de malformações do aparelho urinário (um em tratamento conservador, outro, em diálise peritoneal).

Dentre os pacientes portadores de glomerulopatias, apenas 4/16 pacientes apresentaram valores nefróticos de proteína urinária (> 50 mg/Kg/dia). Soiero (2000) demonstrou, em crianças portadoras de síndrome nefrótica idiopática, maior predisposição às infecções durante o período de proteinúria nefrótica (SOIEIRO, 2000).

5.2.b. Descrição dos resultados do levantamento da situação vacinal

I. Situação vacinal básica

Neste estudo, a cobertura vacinal em relação às vacinas consideradas básicas foi de 97,6 % enquanto que, na população brasileira, foi de 94,7% (BRASIL, 2002c).

Entre as vacinas de rotina, em menores de um ano, o país vem alcançando 100% de cobertura vacinal contra a tuberculose (BRASIL, 2002c; BRASIL, 2003b; BRASIL, 2003c). Os pacientes deste estudo também tiveram a mesma cobertura. Na cidade de São Paulo, dados do ano de 2000 mostram uma cobertura de 105,6% (CVE, 2003d; CVE, 2003e).

No presente estudo, observamos 96,4% para vacina contra sarampo. A cobertura no território brasileiro é de 98% (BRASIL, 2002c; BRASIL, 2003c) e, em São Paulo, de 104,6% (BRASIL, 2003b; CVE, 2003d).

Para a vacina contra sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral), o grupo estudado obteve 88% de cobertura. Na cidade de São Paulo, a cobertura foi de 213,7% (BRASIL, 2003b; CVE, 2003d). Em crianças de 19 a 35 meses, a AAP obteve uma cobertura de 90,5% (AAP/ CDC, 2003).

A cobertura contra difteria, coqueluche e tétano foi de 94% para a população brasileira (BRASIL, 2003c), de 94,1% para a americana (AAP /CDC, 2003), de 89,3% para a população paulistana (BRASIL, 2003b; CVE, 2003d); para o grupo deste estudo, foi de 97,6%.

No caso da poliomielite, observa-se uma cobertura de 98% nas vacinações de rotina na população brasileira (BRASIL, 2003c), verificando-se os mesmos índices para o grupo estudado (98,8%). O grupo americano apresentou cobertura de 89,5% (DP: 0,6) (AAP /CDC, 2003) e o paulistano, de 92,8% (BRASIL, 2003b; CVE, 2003d).

As elevadas taxas de cobertura vacinal da população estudada, para vacinas do esquema básico, resultam da atividade de verificação rotineira da carteira de vacinação destes pacientes durante o acompanhamento ambulatorial, em unidade de referência para atendimento de renais crônicos pediátricos.

II. Situação vacinal especial

Em relação à cobertura das vacinas especiais, o grupo de renais crônicos do presente estudo teve uma cobertura de 79,5% contra a hepatite B. Na cidade de São Paulo, a cobertura para a mesma vacina na população abaixo de 19 anos foi de 86,7% (CVE, 2003d) e a AAP obteve, em crianças de 19 a 35 meses de idade, uma cobertura de 90,3% ($DP \pm 0,6$) (AAP / CDC 2003).

Na capital paulista, a cobertura para a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b foi de 102,7% no ano de 2000 (CVE, 2003d). Quanto à população avaliada por este estudo, a cobertura foi de apenas 15,7%, pois a vacina em questão só foi incluída no calendário básico, para os menores de dois anos de idade, no segundo semestre de 1999 (BRICKS, 2003a; CVE, 2002). As vacinas contra Hib e Hep B fazem parte, atualmente, do calendário vacinal básico (BRASIL, 2003a).

Dos 83 pacientes do presente estudo, três (3,6%) receberam vacina contra varicela através de órgãos não governamentais e três (3,6%) contra pneumococo.

Laube e colaboradores (2002) estudaram 62 crianças renais crônicas em diálise e pós-transplantadas em 13 anos de seguimento, avaliando a taxa de cobertura vacinal de acordo com o calendário sugerido pelo Sistema de Saúde da Suíça. As vacinas preconizadas para todos os pacientes foram DPT e pólio (quatro doses e dois reforços), MMR (duas doses), hepatite B (três doses) e Hib (quatro doses ou uma dose após dois anos de idade, a partir de 1995); para grupos especiais: hepatite A (duas doses para

portadores de hepatopatia e/ou hepatite por vírus C), varicela (uma dose para pacientes sem história clínica prévia), influenza (uma dose anual no outono, a partir de 1991, pré e pós-transplante renal), pneumococo (uma dose para pacientes em diálise peritoneal e pacientes nefróticos). A cobertura vacinal do esquema básico completo foi de 100%; para vacinas especiais, oito pacientes receberam contra hepatite A, 14/16 pacientes para varicela, e 16 pacientes em diálise peritoneal e nefróticos receberam a vacina contra pneumococo (LAUBE *et al.*, 2002). A alta taxa de cobertura do referido estudo equipara-se àquela obtida para o esquema vacinal básico na presente pesquisa. Nosso estudo apresenta, no entanto, baixa taxa de cobertura às vacinas especiais. Trata-se de um dado que reflete a falta de disponibilidade das vacinas chamadas especiais para pacientes do sistema público de saúde, apesar de serem considerados imunodeprimidos.

5.2.c. Discussão dos resultados da avaliação da resposta sorológica para sarampo e varicela

Somente os estudos analíticos observacionais (caso-controle e tipo coorte) ou intervencionais (ensaios controlados) podem verificar a resposta sorológica a exposições naturais ou vacinais e testar alguma hipótese de associação ou efeito entre as variáveis de interesse.

Este trabalho se classifica como estudo de prevalência em que tanto a exposição quanto o efeito são verificados simultaneamente. Assim, resultados para possíveis variáveis explicativas não levam em conta o tempo prévio à exposição viral natural ou artificialmente (vacinal), mas o tempo total de vida transcorrido até o dia da entrevista e coleta de sangue para exame.

Há escassez de dados na literatura quanto à dosagem de títulos de anticorpos para sarampo e varicela no renal crônico. A eficácia vacinal, por outro lado, é alvo de interesse, verificando-se a necessidade de se realizar sorologia periódica dos pacientes em questão, particularmente antes do transplante renal. No presente estudo, verificou-se a presença de títulos não protetores em 12,3% e 26,3% dos pacientes, para sarampo e varicela respectivamente.

I. Sarampo

Pannuti e colaboradores (1991) mostraram, em 8661 pacientes da população geral com idade entre nove meses a 14 anos, vacinados contra sarampo, o desenvolvimento de anticorpos protetores em 94,1% dos casos. Os autores confirmaram também que dose de reforço, sob a forma de campanha de vacinação, ampliou esta cobertura vacinal (PANNUTI *et al.*, 1991).

A susceptibilidade ao sarampo, após exposição vacinal, aumenta com a queda dos títulos de anticorpos protetores ao longo dos anos. Markowitz e colaboradores (1990) demonstraram que uma falha secundária pode ocorrer após a vacina contra o sarampo e se apresentar através de manifestação de uma forma mais branda da doença clínica. No entanto, os autores não chegaram à conclusão definitiva sobre a duração da imunidade induzida pela vacina, sugerindo um seguimento mais adequado (MARKOWITZ *et al.*, 1990).

Numa comparação histórica com o estudo de Massad e colaboradores (1995), concluímos que, na população geral de crianças pré-escolares, não ocorre grande diferença quanto à susceptibilidade ao sarampo ($P=0,31$) em relação ao grupo estudado (MASSAD *et al.*, 1995). No entanto, depois dos seis anos de idade, a susceptibilidade ao sarampo aumenta significativamente ($P< 0,0001$) nos pacientes renais crônicos. Tais dados indicam a necessidade de revisão do esquema de vacinação para sarampo de pacientes renais crônicos, com planejamento de doses de reforço baseadas em avaliação de rotina de títulos de anticorpos. A AAP (2000a) recomenda, para crianças saudáveis, a administração de uma dose de reforço contra sarampo nas idades de quatro a seis anos (AAP, 2000a). No nosso estudo, observamos que devemos nos preocupar com a vacinação contra sarampo dos pacientes renais crônicos antes da idade escolar, atentando-se para a avaliação sorológica e/ou revacinação.

Os valores denominados taxas de prevalência de susceptíveis, conforme **tabela 17**, devem ser interpretados como indicativos de associação, mas não são suficientes para se inferir associação. Assim, conforme esta avaliação, apenas o estado nutricional (peso ajustado para idade $P<0,04$) mostrou possível associação com a susceptibilidade ao sarampo definida pelo título de anticorpo. Destaca-se o diagnóstico clínico de sarampo como não significativo, confirmando a importância da coleta sorológica seriada neste grupo de pacientes, em especial na fase pré-transplante.

II. Varicela

Nossa casuística apresenta títulos protetores para varicela em idades mais avançadas, fruto de exposição natural ao vírus. Observa-se que ocorre uma diminuição progressiva da susceptibilidade à medida que aumenta a idade do paciente. Nossos dados mostram que a chance de se ter varicela até a idade de seis anos é cerca de oito vezes maior do que depois desta idade. Realizando uma comparação histórica com o estudo de YU e colaboradores (2000), observamos que a prevalência de susceptibilidade à varicela é cerca de duas vezes maior nas crianças renais crônicas de até seis anos de idade ($p < 0,001$), quando comparadas com crianças da população brasileira (YU *et al.*, 2000). Observa-se queda lenta dos títulos de anticorpos até a idade de 11 anos muito semelhante àquela dos indivíduos imunocompetentes.

Sugere-se a vacinação para varicela nos grupos de pacientes especiais e nas crianças a partir do primeiro ano de vida (WECKX; CARVALHO, 1999; CVE, 2003a; CVE, 2003c). A varicela apresenta-se raramente com maior gravidade em crianças imunocompetentes. Kalyoncu e colaboradores (2002) relataram o caso de uma criança de dois anos de idade que desenvolve, dez dias após contato com varicela, um quadro grave de varicela clínica constituído de púrpura fulminante, pneumonia, insuficiência renal aguda e encefalite (KALYONCU *et al.*, 2002). É importante orientar a vacina contra varicela em idades mais precoces.

Em 34 crianças renais crônicas em diálise e após transplante renal, sem história clínica e com títulos sorológicos não protetores para varicela,

Zamora e colaboradores (1994) avaliaram a resposta à administração da vacina contra varicela. Embora não tenha havido correlação da resposta do anticorpo com o tempo da soroconversão, 20/34 (59%) pacientes tiveram resposta no período de quatro a oito semanas, enquanto outros 10/34 pacientes responderam no período de três a seis semanas. Dos 85% pacientes que responderam com a primeira dose da vacina, cerca de 76% mantiveram títulos por dois anos de seguimento. Não houve correlação entre o título de anticorpos pós-vacina com o tipo de terapia da IRC (ZAMORA *et al.*, 1994).

Vários estudos de eficácia vacinal sugerem uma ou duas doses da vacina da varicela no paciente renal crônico soronegativo, em estágio pré-transplante, para minimizar a morbimortalidade pelo VZV no pós-transplante (BROYER *et al.*, 1985; WEBB *et al.*, 2000; FURTH *et al.*, 2003). As crianças e adolescentes participantes de nosso estudo foram submetidas a uma avaliação sorológica da exposição natural ao vírus varicela zoster e não ao vacinal. Os três pacientes que receberam a vacina por órgãos não governamentais não apresentavam história clínica prévia de doença e demonstraram eficácia vacinal em 2/3 casos.

Furth e Fivush (2002), após revisão dos estudos existentes apresentam recomendação para o monitoramento regular dos níveis séricos de anticorpos para varicela nos pacientes renais crônicos, especialmente naqueles em estágio pré-transplante, indicando reforço de doses sempre que os títulos estiverem em níveis não protetores (FURTH; FIVUSH, 2002).

Em nossa casuística, o antecedente clínico de varicela apresenta relação com a susceptibilidade à varicela ($P < 0,003$), demonstrando segurança no diagnóstico clínico da doença. Entretanto, segundo a literatura (BROYER *et al.*, 1985; WEBB *et al.*, 2000; FURTH; FIVUSH 2002; FURTH *et al.*, 2003), a realização da sorologia previamente à vacina é de extrema importância, mesmo em casos com diagnóstico clínico prévio da doença, pois, como demonstra nossa casuística, 4/39 dos pacientes com história prévia de varicela mostraram-se soronegativos para varicela.

As variáveis estudadas: sexo, procedência, renda *per capita* familiar, escolaridade materna e paterna, etiologia da IRC, imunossupressão, RFG, tipo de terapia da IRC, escore Z peso e estatura para idade e peso para estatura, quando avaliadas do ponto de vista estatístico, não apresentaram significância na análise de susceptibilidade à varicela.

III. Considerações finais

Em conclusão, a idade mostrou-se como o fator de maior importância para a susceptibilidade do paciente renal crônico pediátrico ao sarampo e à varicela, independentemente das condições clínicas e imunológicas no momento em que se iniciou a coleta dos dados. A falta de correlação entre o conjunto de dados obtidos neste estudo e as características das variáveis, como sexo, idade, procedência, estado nutricional, ocorrência clínica de sarampo e varicela, etiologia da IRC, ritmo de filtração glomerular, tipo de terapia da IRC, uso de imunossupressor e fração gama da eletroforese de proteína sérica, pode estar subestimada pelo tamanho da amostra, com

pequena quantidade de pacientes com títulos não protetores de anticorpos. Para melhor definição desta condição, serão necessários estudos prospectivos visando a uma melhor definição da prevalência.

6. Conclusões

Ao término deste estudo, foi possível chegar às conclusões abaixo apresentadas.

1. A avaliação da situação vacinal da criança e adolescente portadores de insuficiência renal crônica demonstrou cobertura vacinal significativa, semelhante à apresentada pela FUNASA.
2. Os dados sorológicos para sarampo e varicela para crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica, com diferentes condições clínicas e de tratamento, apresentaram títulos de não protetores de anticorpos para sarampo em 12,3% e varicela em 26,3% dos pacientes.
3. A avaliação da situação vacinal da criança e adolescente portadores de insuficiência renal crônica demonstrou uma adesão vacinal a BCG de 100%; contra pólio, de 98,8%; DPT, de 97,6%; contra sarampo, de 96,4%; SCR, de 88%; contra hepatite B, de 68,7%; contra pneumococo, *Haemophilus influenza* e varicela, de 3,6% dos pacientes, respectivamente. Os dados em relação ao esquema classificado como básico são semelhantes aos dados americanos, brasileiros e do

município de São Paulo, por se tratar de uma unidade de referência no atendimento de pacientes renais crônicos pediátricos. São necessários esforços para aumentar a cobertura vacinal do paciente renal crônico pediátrico para as vacinas especiais.

4. Sexo, procedência, estado nutricional, etiologia da IRC, ritmo de filtração glomerular, tipo de terapia da IRC, uso de imunossupressor e fração gama da eletroforese de proteína sérica não apresentaram significância estatística na susceptibilidade ao sarampo e à varicela.
5. A susceptibilidade ao sarampo nos pacientes pediátricos renais crônicos com idade superior a seis anos é de 17,6 vezes maior que na população geral.
6. A susceptibilidade à varicela nas crianças e adolescentes renais crônicos com idade abaixo de seis anos é de duas vezes maior que na população geral.
7. Nas crianças e adolescentes portadores de IRC, a informação de história clínica da doença deve ser correlacionada com a avaliação de títulos sorológicos.

7. Anexos

ANEXO 1**QUESTIONÁRIO**

NOME:

PROCEDÊNCIA:

RG (ICR.):

IDADE: SEXO: () M ; () F

DATA NASCIMENTO: / /

PATOLOGIA DE BASE:

PATOLOGIAS ASSOCIADAS:

USO DE IMUNOSSUPRESSORES:

Corticóide: uso atual () ; uso anterior , suspenso há meses () ; nunca usou ()
dose :Outros imunossupressores : uso atual () ; uso anterior, suspenso há meses () ;
nunca usou () tipo de medicamento:TRATAMENTO: () CONSERVADOR; () HEMODIÁLISE ;
() DIÁLISE PERITONEAL.

DOENÇAS NA INFÂNCIA :

VARICELA : () SIM diagnóstico por médico;

() SIM diagnóstico por leigo; () NÃO

PRESENÇA DE CICATRIZES: () SIM ; () NÃO

INTERNAÇÃO () SIM ; () NÃO

SARAMPO: () SIM diagnóstico por médico;

() SIM diagnóstico por leigo; () NÃO

INTERNAÇÃO () SIM ; () NÃO

RUBÉOLA: () SIM diagnóstico por médico; () SIM diagnóstico por leigo;
() NÃO**CAXUMBA**: () SIM diagnóstico por médico; () SIM diagnóstico por leigo;
() NÃO

Renda Familiar Mensal (R\$):

BCG	DPT	Polio	Sarampo	SCR

Hib	Hep.B	Hep. A	Pneumococo	Influenza	Varicela	Febre amarela	Meningite A e C

DATA	PESO	ESTATURA

[illegible][illegible]

ANEXO 2
AVALIAÇÃO LABORATORIAL (VALORES DE REFERÊNCIA)

Variáveis	Valores
Hemoglobina, g/dL	
0 a 3 anos	10,3 – 13,7
3 a 10 anos	11,7 – 14,9
10 a 19 anos	14,4 – 16,6
Hematócrito, %	
0 a 3 anos	34,0 - 48,0
3 a 10 anos	34,0 – 43,0
10 a 19 anos	43,0 - 49,0
Leucócitos totais, K/ μ L	
0 a 3 anos	6000 - 17000
4 a 12 anos	4500 – 14500
12 a 19 anos	4500 - 13000
Uréia, mg/dL	10 - 42
Creatinina, mg/dL	
0 a 10 anos	0,23 – 1,02
4 a 9 anos	0,50 – 0,80
15 a 80 anos	0,80 – 1,20
Sódio, mEq/L	135,0 - 147,0
Potássio, mEq/L	3,5 – 5,0
pH	7,32 – 7,43
Bicarbonato, mmol/L	22,0 - 29,0
Fração albumina da EFP, g/dL	3,5 – 5,0
Fração gama da EFP, g/dL	0,7 – 1,6
Cálcio	
Ionizável mmol/L	1,12 – 1,32
Total mg/dL	8,2 – 10,2
Fósforo, mg/dL	
0 a 3 anos	3,8 – 6,5
3 a 6 anos	3,7 – 5,4
15 a 89 anos	2,6 – 5,0
Fosfatase alcalina, U/L	
Menores 12 anos	Até 455
Mulheres	32,0 – 104,0
Homens	45,0 - 122,0
PTH pg/mL	12 - 72
Microalbuminúria, mg/L	0 - 30

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO

PROTOCOLO DE PESQUISA:

Levantamento da situação vacinal e avaliação sorológica para sarampo e varicela de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento conservador e dialítico

Investigador: Dra. Simone Nascimento Fagundes

Iniciais do Paciente: _____

Inicial do Pai/Mãe ou Responsável legal pelo

Paciente: _____

Através deste documento o responsável pelo paciente confirma seu desejo voluntário de participar de uma pesquisa clínica que constará de coleta de sangue para verificação da imunidade contra doenças como sarampo e varicela. Sua decisão de tomar parte deste estudo é voluntária e sua decisão de não participar não acarretará qualquer tipo de prejuízo nos cuidados a saúde do paciente, tanto por parte do médico investigador como pelo hospital.

Se decidir participar, o envolvimento do paciente neste estudo terá uma duração de aproximadamente de dois anos. Ele terá que colher sangue cerca de uma ou duas vezes de acordo com resultado da sua titulação sorológica. Se este paciente já estiver imune à estas doenças não necessitará coletar novamente sangue. Se isto não aconteceu devido a baixa imunidade do renal crônico, faremos a vacina e a seguir faremos nova coleta .

Leia atentamente este Termo de Consentimento e pergunte tudo o que for necessário para esclarecer suas dúvidas antes de decidir em participar deste estudo.

Se decidir participar deste estudo, poderá abandoná-lo a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou perda de benefícios nos cuidados a saúde do paciente, tanto presentes como futuros.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo é avaliar o perfil vacinal do paciente portador de IRC.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se concordar em participar do estudo, descreveremos abaixo o que ocorrerá:

O médico responsável pelo estudo fará uma consulta para levantar com detalhes o perfil vacinal do paciente portador de insuficiência renal crônica através de um questionário com o responsável e/ou paciente além de verificação do cartão vacinal básico. Nesta mesma consulta, serão solicitadas no início do estudo, uma única coleta de amostra de sangue, que será durante a realização dos exames de rotina do renal crônico.

As crianças terão acompanhamento clínico, psicológico e nutricional de acordo com a rotina destes pacientes que passam em consultas mensais já agendadas, de acordo com a necessidade.

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos da coleta de amostras de sangue podem incluir desmaio e dor, além de poder acarretar irritação ou infecção no local da punção.

BENEFÍCIOS

É possível, entretanto, que nenhum benefício a saúde da criança ocorra durante ou após o término. Todas as crianças deste estudo receberão atenção médica cuidadosa. Não haverá nenhuma despesa para você e a criança com este estudo

DESISTÊNCIA DO ESTUDO

Você poderá deixar o estudo a qualquer momento e o médico responsável poderá excluí-lo deste estudo a qualquer tempo por motivos médicos. Existe também a possibilidade de o estudo ser interrompido antes do seu término, se houver necessidade por parte do patrocinador.

Se você abandonar o estudo antes do seu término por qualquer razão:

- você não perderá qualquer benefício;
- não terá qualquer prejuízo aos seus cuidados médicos presentes ou futuros;

CONSENTIMENTO VOLUNTÁRIO

Eu voluntariamente concordo em participar deste estudo.

Confirmo ter lido e entendido completamente todas as informações constantes deste documento e os riscos descritos.

Confirmo que poderei desistir deste consentimento a qualquer momento.

Assinatura do Pai/Mãe ou Responsável legal

Data

Assinatura do Investigador

Data

SE VOCÊ TIVER QUALQUER DÚVIDA sobre este estudo, ligue para uma das seguintes pessoas:

Investigador/Subinvestigador

Fone

SE VOCÊ ACHAR TER SOFRIDO algum dano relacionado a condução deste estudo, ligue para, uma das seguintes pessoas:

Investigador

Fone

ANEXO 4**PROTOCOLO DE COLETA DAS SOROLOGIAS DE SARAMPO E VARICELA**

Etiqueta do paciente

Data da Coleta:	
Hora da Coleta:	
Material:	soro (X) plasma () outros ().
Quantidade de tubos:	02 (dois) tubos secos com 3ml de sangue em cada tubo que serão armazenados em freezer.
Protocolo:	nº 37
Título do Projeto:	Levantamento da situação vacinal e avaliação sorológica para sarampo e varicela de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento conservador e dialítico
Objetivo:	Avaliar o perfil vacinal da criança portadora de insuficiência renal crônica, avaliando as possíveis causas de falha no esquema vacinal básico e dosando as titulações sorológicas, que serão varicela e sarampo (ambas serão encaminhadas ao Instituto de Medicina Tropical).
Orientadora:	Profa. Dra. Vera H.K. Koch
Responsável:	Simone Nascimento Fagundes
Unidade:	Nefrologia Pediátrica
Email:	sifagun@terra.com.br
Fax:	32- 3218- 7274 (Juiz de Fora- MG)
Telefones:	32- 3232-6401 / 32-9988-3302
Período de Coleta:	ano de 2000 a 2001
Horário de Encaminhamento:	07:00 às 11:00 hs
Procedimento:	sangue deverá ser centrifugado após coagular no frasco e ser aliquotado em 02 (dois) eppendorfs com 1 ml cada e armazenado a - 20° C . Este material será encaminhado pela própria pesquisadora ao IMT.

São Paulo, de de 200__ .

assinatura e carimbo

Data da retirada do material:

Responsável pela retirada:

ANEXO 5**BANCO DE DADOS (LEGENDA)**

nº:	número do paciente no banco de dados
RG:	registro geral do paciente
R\$:	renda familiar mensal
Código renda per capita:	0 (zero) = ≤ R\$105,00; 1 (um) = > R\$105,00
Escolaridade s	Mãe e Pai em ano
Escore ZP:	escore peso ajustado para idade
Escore ZE:	escore estatura ajustada para idade
Escore ZPE:	escore peso ajustado para estatura
BCG:	vacina contra tuberculose
DPT:	vacina contra difteria- pertussis- tétano
Sabin:	vacina contra poliomielite oral
Sarampo:	vacina contra sarampo
SCR:	vacina contra sarampo- caxumba- rubéola
Hib:	vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HepB:	vacina contra hepatite B
HepA:	vacina contra hepatite A
VARIC:	vacina contra varicela
MENIG:	vacina contra meningite meningocócica A e C
FAmar:	vacina contra febre amarela
GRIPE:	vacina contra influenza
PNEUMO:	vacina contra pneumococo
RFG:	ritmo de filtração glomerular
Albumina:	fração albumina da eletroforese de proteína
Gama:	fração gama da eletroforese de proteína

ANEXO 6
AVALIAÇÃO LABORATORIAL
(Resultados dos pacientes)

	Média	DP	Mediana	Mínimo-Máximo
Hemoglobina, g/dL	11,39	1,93	11,60	5,50 – 16,65
Hematócrito, %	33,98	5,54	34,50	17,50 – 48,00
Leucócitos totais, K/ μ L	8171,69	2628,79	7500	2600- 15000
Uréia, mg/dL	91,24	149,68	82,50	24,50 -277,50
<i>Creatinina, mg/dL</i>	3,81	3,52	2,13	0,53 – 14,75
RFG, ml/min/1,73 m ²	33,58	22,35	27,95	5,18 – 69,8
Sódio, mEq/L	140,95	2,52	141,50	133,0 – 146,5
Potássio, mEq/L	4,59	0,56	4,50	3,25 – 6,15
pH	7,32	0,06	7,32	7,13 – 7,45
Bicarbonato, mmol/L	20,01	3,26	19,9	10,19 – 27,15
Albumina, g/dL	4,07	0,59	4,16	1,79 – 5,13
Gama-globulina, g/dL*	1,23	0,43	1,19	0,45 – 2,90
Cálcio				
Ionizável mmol/L(n: 66)	1,58	1,26	1,14	0,92 – 5,89
Total mg/dL (n: 17)	9,53	0,87	9,70	7,70 – 10,70
Fósforo, mg/dL	4,78	1,19	4,83	1,28 – 8,50
Fosfatase alcalina, U/L	446,88	271,83	395,0	36,0– 1699,0
PTH pg/mL	220,19	350,50	81,50	1 – 1600,0

* informação ausente para 2 pacientes

8. Referências bibliográficas

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Cellular and molecular immunology**. 2.ed. Philadelphia, Saunders, 1994. p.4-13: General properties immune responses.

ACADEMY AMERICAN PEDIATRICS/ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. AAP/CDC. 2000 IRAR Participation Rates In Registries. **2000 Immunization Registry Annual Report**. Disponível em:
<<http://www.keepkidshealthy.com/cgi-bin/extlink.pl?l=http://WWW.CDC.GOV/NIP>> acesso em: 02 dez. 2003.

ADA, G. Vaccines and vaccination. **N. Engl. J. Med.**, v.345, p.1042-53, 2001.

AL-ATTAR, I.; REISMAN, J.; MUEHLMANN, M.; McINTOSH, K. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.14, p.149-51, 1995.

ALPAY, H.; YILDIZ, N.; ONAR, A.; TEMIZER, H.; ÖZCAY, S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. **Pediatr. Nephrol.**, v.17, p.181-3, 2002.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. AAP. Immunization. In: PICKERING, L.K. **2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases**. 25. ed. Elk Grove Village. 2000a. p.1-81.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. AAP. Varicella-zoster infections. In: PICKERING, L.K. ed. **2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases**. 25. ed. Elk GroveVillage. 2000c. p.624-38.

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. AAP.Measles. In: PICKERING, L.K. ed. **2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases**. 25.ed. Elk Grove Village. 2000b. p.385-96.
- ARDISSINO, G.; DACCO, V.; TESTA, S.; BONAUDO, R.; CLARIS-APPIANI, A.; TAIOLI, E.; MARRA, G.; EDEFONTI, A.; SERENI, F.; ITALKID PROJECT. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. **Pediatrics**, v.111, p.E382-7, 2003.
- ASANO, Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. **J. Infect. Dis.**, v.174, p.310-3, 1996. Supplement 3.
- ATIYEH, B.A.; DABBAGH, S.S.; GRUSKIN.; A.B. Evaluation of renal function during childhood. **Pediatr. Rev.**, 17, p.175-9, 1996.
- BALDACCI, E.R.; VICO, E.S.R. Mortalidade por varicela em crianças atendidas em creche. **Pediatrics** (São Paulo), v.23, p.213-6, 2001.
- BARRATT, T.M.; CLARK, G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: HOLLIDAY, M.A.; BARRATT, T.M.; AVNER, E.D. **Pediatric Nephrology**. 3.ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994. p.767- 87.
- BEAMAN, M.; MICHAEL, J.; MACLENNAN, I.C.; ADU, D. T-cell-independent and T-cell-dependent antibody responses in patients with chronic renal failure. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.4, p.216-21, 1989.
- BELLANTI, J.A.; ROBBINS, J.B. Immunoprophylaxis: the use of vaccines. In: BELLANTI, J.A. **Immunobiology III**. Philadelphia, Saunders, 1985.
- BELLINI, W.J.; ROTA, J.S.; GREER, P.W.; ZAKI, S.R. Measles vaccination death in child with severe combined immunodeficiency: report of a case. **Lab. Invest.**, v.66, p.91A, 1992.
- BERKOW, R. **Manual Merck de medicina: diagnóstico e tratamento**. 15. ed. São Paulo, Roca, 1989. p.74-7: Infecções no hospedeiro comprometido.

- BLACK, F.L.; SHERIDAN, S.R. Blood leukocyte response to live measles vaccine. **Am. J. Dis. Child.**, v.113, p.301-4, 1967.
- BOLTON, C.H.; DOWNS, L.G.; VICTORY, J.G.G.; DWIGHT, J.F., TOMSON, C.R.V.; MACKNESS, M.I., PINKNEY, J.H. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.16, p.1189-97, 2001.
- BOUCHAUD, O. Vaccinations chez les patients immunodéprimés. **Ann. Med. Intern.**, v.148, p.272-9, 1997.
- BOUTS, A.H.; OUT, T.A.; SCHRODER, C.H.; MONNENS, L.A.; NAUTA, J.; KREDIET, R.T.; DAVIN, J.C. Characteristics of peripheral and peritoneal white blood cells in children with chronic renal failure dialyzed or not. **Perit. Dial. Int.**, v.20, p.748-56, 2000.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Manual dos centros de referência de imunobiológicos especiais**. Brasília, 2001d.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FUNASA. **Manual de procedimentos para vacinação**. Brasília, 2001a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FUNASA. **Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação**. Brasília, 2001c.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Cobertura vacinal no primeiro ano de vida**. (Online). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2000/cober.htm>. Acesso em 02 dez. 2003c.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Imunizações: Calendário básico de vacinação**. (Online). Disponível em : <http://www.funasa.gov.br/imu/imu02.htm>. Acesso em 01 dez. 2003a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Imunizações: cobertura São Paulo.** (Online). Disponível

em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/CNV/CPNISP.def>.

Acesso em 01 dez. 2003b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Imunizações: Nota técnica.**

(Online). Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/not/not00.htm>.

Acesso em 17 ago. 2002c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FUNASA. **Manual de rede a frio.** Brasília, 2001b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Sarampo: aspectos epidemiológicos.** (Online). Disponível em:

http://www.funasa.gov.br/guia_epi/doencas/sarampo/index.htm.

Acesso em 17 ago. 2002a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNASA. **Sarampo: Nota técnica.**

(Online). Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/not/not276.htm>.

Acesso em 17 ago. 2002b.

BRICKS, L.F. Vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo B (Hib). In: ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Projeto diretrizes.** São Paulo, Conselho Federal de Medicina, 2003a.v.2. p.427-71.

BRICKS, L.F. Vacina contra-sarampo. In: ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Projeto diretrizes.** São Paulo, Conselho Federal de Medicina, 2003b.v.2. p.459-64.

BRICKS, L.F.; RESEGUE, R. Varicela-zoster: nova perspectiva de controle para uma antiga doença. **Pediatria** (São Paulo), v.18, p.134-45, 1996b.

BROYER, M.; BOUDAILLIEZ, B. Varicella vaccine in children with chronic renal insufficiency. **Postgrad. Med. J.**, v.61, p.103-6, 1985. Supplement 4.

BRUNET, P.; CAPO, C.; DELLACASAGRANDE, J.; THIRION, X.; MEGE, J.; BERLAND, Y. IL-10 synthesis and secretion by peripheral blood mononuclear cells in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.13, p.1745–51, 1998.

BUTTERY, J.P.; MOXON, E.R. Varicella vaccine in renal failure. **Lancet**, v.355, p.1930, 2000.

CAMARGO, M.F.C.C.; NUNES, R.C.S.; MORAES, M.C.T.; OKAY, Y.; KOCH, V.H. Avaliação pôndero-estatural de crianças e adolescentes com insuficiência renal Crônica. Comparação do período pré e pós dialítico. **J. Bras. Nefrol.**, v.21, n.3: p.97-104, 1999.

CARVALHO, B.T.C.; SOLÉ, D. Bases imunológicas. In: FARHAT, C.K. **Imunizações: fundamentos e prática**. 4. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 2000. p.19-36.

CARVALHO, E.S. Varicela. In: FARHAT, C.K. **Imunizações: fundamentos e prática**. 4 ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 2000. p.485-94.

CENDOROGLO, M.; JABER, B.L.; BALAKRISHNAN, V.S.; PERIANAYAGAM, M.; KING, A.J.; PEREIRA, B.J.G. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.10, p.93-100, 1999.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, v.48(RR06), p.1-5, 1999.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Informe técnico- varicela/ 2003a**. (documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE

IMUNIZAÇÃO. **Informe técnico- sarampo e rubéola/ 2003b.**
(documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Programa de vacinação contra hepatite B em grupos de risco profissionais da saúde.** 1992b (documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. Imunização: nota de resolução. **Novo calendário de vacinação para Crianças.** Publicação em DOE no.248, seção I pg.38 de 28/12/2002

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Indicações para uso de imunobiológicos especiais nos centros de referência** (online). Disponível em :
<<http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hepatite/cries.htm>>. Acesso em 18 nov.2003c.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Série histórica** (on line) :
http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/Cve_vc1.htm. Acesso em 02 dez. 2003e.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Campanha de vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba- Orientações para equipe de vacinação das unidades de saúde** -1992a. (documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE

IMUNIZAÇÃO. Sarampo no Estado de São Paulo. 1997a (documento técnico)

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Campanha de vacinação contra a poliomielite. Campanha Estadual de vacinação contra sarampo**- 16 de agosto de 1997b. (documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Campanha nacional de vacinação contra o sarampo e a poliomielite**. 2000 (documento técnico).

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC (CVE). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. **Vacinação de rotina: doses aplicadas e cobertura vacinal em menores de 1 ano e com 1 ano de idade**. Município de São Paulo - Série histórica- 1987 a 2002. Atualizado em 26/09/2003d (documento técnico).

CHANTLER, C.; HOLLIDAY, M. Progressive loss of renal function: HOLLIDAY, BARRATT, T.M.; VERNIER, R.L. **Pediatric nephrology**. 2.ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1987, p773-98.

CHATENOUD, L.; DUGAS, B.; BEAURAIN, G.; TOUAM, M.; DRUEKE, T.; VASQUEZ, A.; GALANAUD, P.; BACH, J.F.; DELFRAISSY, J.F. Presence of pre-activated T cells in hemodialyzed patients: their possible role in altered immunity. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v.83, p.7457-61, 1986.

COHEN, G.; RUDNICKI, M.; HÖRL, W.H. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. **Kidney Int.**, 59, p.S48–S52, 2001b. Supplement 78.

- COHEN, G.; RUDNICKI, M.; WALTER, F.; NIWA, T.; HORL, W.H. Glucose modified proteins modulate essential functions and apoptosis of polymorphonuclear leukocytes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.12, p.1264-71, 2001a.
- CRADDOCK, P.R.; FEHR, J.; BRIGHAM, K.L.; KRONENBERG, R.S.; JACOB, H.S. Complement- and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. **N. Engl. J. Med.**, v.296, p.769-74, 1977b.
- CRADDOCK, P.R.; FEHR, J.; DALMASSO, A.P.; BRIGHAN, K.L.; JACOB, H.S. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. **J. Clin. Invest.**, v.59, p.879-88, 1977a.
- DAMIANI, D. Estados intersexuais. In: MONTE, O.; LONGUI C.A.; CALLIARI, L.E.P. **Endocrinologia para o pediatra**. São Paulo, Atheneu, 1998. p.195-208.
- DE WAAL MALEFYT, R.; ABRAMS, J.; BENNETT, B.; FIGDOR, C.G.; DE VRIES, J.E. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. **J. Exp. Med.**, v.174, p.1209-20, 1991.
- DEGIANNIS, D.; MOWAT, A.M.; GALLOWAY, E.; TSAKIRIS, D.J.; BRIGGS, J.D.; JUNOR, B.J.R.; PARROTT, D.M. In vitro analysis of B lymphocyte function in uraemia. **Clin. Exp. Immunol.**, v.70, p.463-70, 1987.
- DEPPISCH, R.; SCHMITT, V.; BOMMER, J.; HÄNSCH, G.M.; RITZ, E.; RAUTERBERG, E.W. Fluid phase generation of terminal complement complex as a novel index of bioincompatibility. **Kidney Int.**, v.37, p.696-706, 1990.
- DESCAMPS-LATSCHA, B.; CHATENOU, L. T cells and B cells in chronic renal failure. **Semin Nephrol.**, v.16, p.183-91, 1996.

DESCAMPS-LATSCHA, B.; HERBELIN, A.; NGUYEN, A.T.; JUNGERS, P.; CHATENOU, L. Dysrégulation du système immunitaire chez l'urémique chronique et le dialysé. **Presse Med.**, v.24, p.405-10, 1995a.

DESCAMPS-LATSCHA, B.; HERBELIN, A.; NGUYEN, A.T.; ROUX-LOMBARD, P.; ZINGRAFF, J.; MOYNOT, A.; VERGER, C.; DAHMANE, D.; DE GROOTE, D.; JUNGERS, P. Balance between IL-1 β , TNF- α , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. **J. Immunol.**, v.154, p.882-92, 1995b.

DESCAMPS-LATSCHA, B.; JUNGERS, P.; WITKO-SARSAT, V. Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stress. **Blood Purif.**, v.20, p.481-4, 2002.

DIAZ, M.P.; LAGOMARSINO, E.F.; CAVAGNARO, F.S.M. Guia de imunizações para pacientes pediátricos com patologia renal crônica. **Rev. Chil. Pediatr.**, v.73, p.1-10, 2002.

DRACHMAN, R.; ISACSOHN, M.; RUDENSKY, B.; DRUKKER, A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.4, p.372-4, 1989b.

DRACHMAN, R.; SCHLESINGER, M.; SHAPIRA, H.; DRUKKER, A. The immune status of uraemic children/adolescents with chronic renal failure and renal replacement therapy. **Pediatr. Nephrol.**, v.3, p.305-8, 1989a.

ENSARI, C.; EKIM, M.; IKINCIOGULLARI, A.; TÜMER, N.; ENSARI, A. Are uraemic children immunologically compromised? **Nephron**, v.88, p.379-81, 2001.

FIVUSH, B.A.; CASE, B.; MAY, M.W.; LEDERMAN, H.M. Hypogammaglobulinemia in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Pediatr. Nephrol.**, v.3, p.186-8, 1989.

- FLYNN, J.T.; FRISCH, K.; KERSHAW, D.B.; SEDMAN, A.B.; BUNCHMAN, T.E. Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving peritoneal dialysis. **Adv. Perit. Dial.**, v.15, p.269-72, 1999.
- FRIEDMAN, E.A.; BEYER, M.M.; HIRSCH, S.R.; SCHIFFMAN, G. Intact antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in uremia and diabetes. **JAMA**, v.244, p.2310-1, 1980.
- FUCHSHUBER, A.; KUHNEMUND, O.; KEUTH, B.; LUTTICKEN, R.; MICHALK, D.; QUERFELD, U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v11, p.468-73, 1996.
- FURTH, S.L.; FIVUSH, B.A. Varicella vaccination in pediatric kidney transplant candidates. **Pediatr. Transplant.**, v.6, p.97-100, 2002.
- FURTH, S.L.; HOGG, R.J.; TARVER, J.; MOULTON, L.H.; CHAN, C.; FIVUSH, B.A.; SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP. Varicella vaccination in children with chronic renal failure A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. **Pediatr. Nephrol.**, v.18, p.33-8, 2003.
- FURTH, S.L.; NEU, A.M.; MCCOLLEY, S.A.; CASE, B.; STEINHOFF, M.; FIVUSH, B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. **Pediatr. Nephrol.**, v.9, p.566-8, 1995.
- GARCIA, C.D.; KOCH-NOGUEIRA, P.C.; MACHADO, P.P.; MENESES, R.P.; BARROS, V.; CARVALHO, D.M.; ZAGURY, A.; PRATES, L.C.; BELANGERO, V.M.S.; ABBUD, M.; RAMALHO, H.J.; SAMPAIO, J.C.; VENTURA, S.; CARVALHO, M.F.; RIBEIRO-NETO, J.P.; LIMA, E.M.; PENIDO, J.M.; ARAUJO, L.M.P.; DAVID-NETO, E.D. Brazilian pediatric renal transplant registry: 1990- 2000 report. Renal transplantation, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, São Paulo, SP, Brazil. **Renal Transplantation II** p.60 2003. (abstract)

- GARENNE, M.; LEROY, O.; BEAU, J.P.; SENE, I. Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. **Lancet**, v.338, p.903-7, 1991.
- GEREZ, L.; MADAR, L.; SHKOLNIK, T.; KRISTAL, B.; ARAD, G.; RESHEF, A.; STEINBERGER, A.; KETZINEL, M.; SAYAR, D.; SHASHA, S. Regulation of interleukin-2 and interferon-gamma gene expression in renal failure. **Kidney Int.**, v.40, p.266-72, 1991.
- GERSHON, A.A. Immunizations for pediatric transplant patients. **Kidney Int.**, v.44, p.87- 90, 1993. Supplement 43.
- GERSHON, A.A. The current status of live attenuated varicella vaccine. **Arch. Virol.**, v.17, p.1-6, 2001. Supplement.
- GERSHON, A.A.; LaRUSSA, P.S. Varicella vaccine. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.17, p.248- 9, 1998.
- GERSHON, A.A.; MERVISH, N.; LaRUSSA P.; STEINBERG, S.; Lo S.H.; HODES, D.; FIKRIG, S.; BONAGURA, V.; BAKSHI, S. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. **J. Infect. Dis.**, v.176, p.1496-500, 1997.
- GERSHON, A.A.; STEINBERG, S.P.; GELB, L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. **Pediatrics**, v.78, p.757-62, 1986. Supplement.
- GERSHON, A.A.; TAKAHASHI, M.; WHITE, C.J. Varicella Vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. **Vaccines**. 3. ed. Philadelphia, Saunders, 1999. p.475-507.
- GERSON, A.A.; La RUSSA P.S.; HARDY, I.; STEINBERG, S.; SILVERSTEIN, S. Varicella vaccine: the American experience. **J. Infect. Dis. J.**, v.166, p.563-8, 1992. Supplement 1.

- GIRNDT, M.; KÖHLER, H.; SCHIEDHELM-WEICK, E.; MEYER, ZUM BÜSCHENFELDE, K.H.; FLEISCHER, B. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. **Kidney Int.**, v.44, p.359-65, 1993.
- GIRNDT, M.; KÖHLER, H.; SCHIEDHELM-WEICK, E.; SCHLAAK, J.F.; MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H.; FLEISCHER, B. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v.47, p.559-65, 1995b.
- GIRNDT, M.; PIETSCH, M.; KÖHLER, H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. **Am. J. Kidney Dis.**, v.26, p.454-60, 1995a.
- GIRNDT, M.; SESTER, M.; SESTER, U.; KAUL, H.; KÖHLER, H. Molecular aspects of T-and B-cell function in uremia. **Kidney Int.**, v.78, p.206-11, 2001. Supplement.
- GIRNDT, M.; SESTER, U.; KAUL, H.; KÖHLER, H. Production of pro-inflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single cell level. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.9, p.1689-96, 1998.
- GIRNDT, M.; SESTER, U.; SESTER, M.; KAUL, H.; KÖHLER, H. Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.14, p.2807-10, 1999.
- GOLDBLUM, S.E.; REED, W.P. Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. **Ann. Intern. Med.**, v.93, p.597-613, 1980.
- GOLDSTEIN, S.L.; SOMERS, M.J.G.; LANDE, M.B.; BREWER, E.D.; JABS, K.L. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. **Pediatr. Nephrol.**, v.14, p. 305-8, 2000.

- GREENFIELD, E.A.; NGUYEN, K.A.; KUCHROO, V.K. CD28/B7 costimulation: a review. **Crit. Rev. Immunol.**, v.18, p.389-418, 1998.
- GRISI, S.; ESCOBAR, A.M.U. Desnutrição energético-protéica. In: DOUEK, P.C.; ALDERETE, J.M.S. **Prática pediátrica**. São Paulo, Atheneu, 2000. p.25-9.
- GÜRIS, D.; MCCREADY, J.; WATSON, J.C.; ATKINSON, W.L.; HEATH, J.L.; BELLINI, W.J.; POLLOI, A. Measles vaccine effectiveness and duration of vaccine- induced immunity in the absence of boosting from exposure to measles virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.15, p.1082-6, 1996.
- HARMON, W.E. Chronic renal failure overview of chronic renal failure. In: BARRATT, T.M.; AVNER, E.D.; HARMON, W.E. **Pediatric nephrology**. 4.ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1994. p.1151-4.
- HEILBRON, D.C.; HOLLIDAY, M.A.; al-DAHWI, A.; KOGAN, B.A. Expressing glomerular filtration rate in children. **Pediatr. Nephrol.**, v.5, p.5-11, 1991.
- HEILBRON, D.C.; HOLLIDAY, M.A.; AL-DAHWI, A.; KOGAN, B.A. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. **Early Hum. Dev.**, v.11, p.281-92, 1985.
- HERBELIN, A.; NGUYEN, A.T.; ZINGRAFF, J.; URENA, P.; DESCAMPS-LATSCHA, B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. **Kidney Int.**, v.37, p.116-25, 1990.
- HIMMELFARB, J.; AULT, K.A.; HOLBROOK, D.; LEEBER, D.A.; HAKIM, R.M. Intradialytic granulocyte reactive oxygen species production: a prospective, crossover trial. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.4, p.178-86, 1993.
- HIMMELFARB, J.; LAZARUS, J.M.; HAKIM, R.M. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during hemodialysis. **Am. J. Kidney. Dis.**, v.17, p.271-6, 1991.

- HIRSCH, R.L.; MOKHTARIAN, F.; GRIFFIN, D.E.; BROOKS, B.R.; HESS, J.; JOHNSON, R.T. Measles virus vaccination of measles seropositive individuals suppresses lymphocyte proliferation and chemotactic factor production. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v.21, p.341-50, 1981.
- HISANO, S.; MIYAZAKI, C.; HATAE, K.; KAKU, Y.; YAMANE, I.; UEDA, K.; OKAMURA, S. Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Pediatr. Nephrol.**, v.6, p.179-81, 1992.
- HOGG, R.J.; FURTH, S.; LEMLEY, K.V.; PORTMAN, R.; SCHWARTZ, G.J.; CORESH, J.; BALK, E.; LAU, J.; LEVIN, A.; KAUSZ, A.T.; EKNOYAN, G.; LEVEY, A.S. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. **Pediatrics**, v.111, p.1416-21, 2003.
- HORL, W.H. Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility and middle molecules. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.13, p.S62–S71, 2002. Supplement.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE. **Censo Demográfico 2000 - Resultados do universo**. Disponível em: <http://www1.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.sh> [tm](#)> Acesso em 02 dez. 2003.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA/ PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS. IBGE/ PNAD. **Censo Demográfico 2000. Trabalho e rendimento**. Disponível em: < <http://www1.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2002/tabbrasil.shtm?c=3>>. Acesso em 17 ago.2003.
- JANEWAY, J.R.; TRAVERS, P. **Immunobiology: the immune system in health and disease**. 3. ed. London, Current Biology, 1997. p.9:1-52: Host defense against infection.

- JOHNSON, C.E.; STANCIN, T.; FATTLAR, D.; ROME, L.P.; KUMAR, M.L. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. **Pediatrics**, v.100, p.761-6, 1997.
- JOHNSON, D.W.; FLEMING, S.J. The use of vaccines in renal failure. **Clin. Pharmacokinet.**, v.22, p.434-46, 1992.
- JONES, S.A.; HORIUCHI, S.; TOPLEY, N.; YAMAMOTO, N.; FULLER, G.M. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. **FASEB J.**, v.15, p.43-58, 2001.
- KALMAN, S.; BAKKALOGLU, S.A.; ÖZKAYA, O.; BUYAN, N.; SÖYLEMEZOGLU, O. Measles: a rare communicable disease in child with renal transplantation. **Pediatr. Transplant.**, v.6, p.432-4, 2002.
- KALYONCU, M.; ÖDEMIS, E.; AYNACI, M.; KARAÇAL, Ü.N.; ÖKTEN, A. An unusual varicella zoster infection complicated by purpura fulminans and multiorgan failure in a healthy infant. **Scand. J. Infect. Dis.**, v.35, p.74-6, 2003.
- KAPLAN, L.J.; DAUM, R.S.; SMARON, M.; MCCARTHY, C.A. Severe measles in immunocompromised patients. **JAMA**, v.267, p.1237-41, 1992.
- KAUL, H.; GIRNDT, M.; SESTER, U.; SESTER, M.; KÖHLER, H. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T cell activation in patients with end stage renal disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v.35, p.611-6, 2000.
- KELLY, C.J. T cell function in chronic renal failure and dialysis. **Blood Purif.**, v.12, p.36-41, 1994.
- KEMPER, M.J.; MEYER-JARK, T.; MULLER-WIEFEL, D.E. IgG2 deficiency in uremic children is not restricted to peritoneal dialysis treatment. **Pediatr. Nephrol.**, v.11, p.684-6, 1997.

- KIMMEL, P.L.; PHILLIPS, T.M.; SIMMENS, S.J.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I.; YANOVSKI, J.A.; VEIS, J.H. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v.54, p.236-44, 1998.
- KOCH, V.H. Aspectos fisiopatológicos. In: TOPOROVSKI, J.; MELLO, V.R.; PERRONE, H.C.; MARTINI FILHO, D. **Nefrologia pediátrica**. São Paulo, Sarvier, 1991.p.359-69.
- KOCH, V.H. Insuficiência renal crônica em crianças: aspectos fisiopatológicos e implicações terapêuticas. In: CRUZ, J.A.; DAVID NETO, E.;BUEDMANN, E.A.;ALVES, MA.V.F.R.; SALGADO FILHO, N.; MAGALHÃES, R.L.; BARROS, R.T. **Atualidades em nefrologia**. São Paulo, Sarvier, 1992.
- KÖHLER, H.; ARNOLD, W.; RENSCHIN, G.; DORMEYER, H.H.; MEYER, Z.U.M.; BÜSCHENFELDE, K.H. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. **Kidney Int.**, v.25, p.124-8, 1984.
- KREFT, B.; KLOUCHE, M.; KREFT, R.; KIRCHNER, H.; SACK, K. Low efficiency of active immunization against diphtheria in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v.52, p.212-6, 1997.
- KRUGMAN, S.; GILES, J.P.; FRIEDMAN, H.; STONES, S. Studies on immunity to measles. **J. Pediatr.**, v.66, p.471, 1965.
- LANGHOFF, E.; LADEFOGED, J. In vitro immune functions in patients with minor, moderate and severe impairment. **Clin. Nephrol.**, v.30, p.37-40, 1998. Supplement 1.
- LAUBE, G.F.; BERGER, C.; GOETSCHER, P.; LEUMANN, E.; NEUHAUS, T.J. Immunization in children with chronic renal failure. **Pediatr. Nephrol.**, v.17, p.638-42, 2002.
- LE MEUR, Y.; LORGEOT, V.; ALDIGIER, J.C.; WIJDENES, J.; LEROUX-ROBERTC, PRALORAN, V. Whole blood production of monocytic

cytokines (IL-1 α , IL-6, TNF- α , sIL-6R, IL-1Ra) in haemodialysed patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.14, p.2420-6, 1999.

LIMA, LRAV. **Avaliação da resposta imune e da excreção viral em crianças vacinadas contra o sarampo**. São Paulo, 1999. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

MACHADO, C.M.; GONÇALVES, F.B.; PANNUTI, C.S.; DULLEY, F.L.; SOUZA, V.A. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. **Blood**, v.99, p.83-7, 2002.

MALDONADO, Y. Sarampo. In: BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, Hal B. **Nelson: tratado de pediatria**. 16.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 240, p. 934-939.

MANCA, F.; PERFUMO, F.; KUNKL, A.; COSTANTINI, M.; GUSMANO, R. In vitro evidence for impaired cellular immune responsiveness in children with chronic renal failure. **Acta Paediatr. Scand.**, v.78, p.597-600, 1989.

MARKOWITZ L.E.; ALBRECHT P.; ORENSTEIN, W.A.; LETT, S.M.; PUGLIESE, T.J.; FARRELL, D. Persistence of measles antibody after revaccination. **J. Infect. Dis.**, v.166, p.205-08, 1992.

MARKOWITZ L.E.; PREBLUD S.R.; FINE, P.E.M.; ORENSTEIN, W.A. Duration of measles vaccine-induced immunity. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.9, p.101-10, 1990.

MARKOWITZ, L.E.; KATZ, S.L. Measles vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; MORTIMER, E.A. JR. **Vaccines**. 2. ed. Philadelphia, Saunders, 1994. p.229-76.

MARTIN-MALO, A.; CARRACEDO, J.; RAMIREZ, R.; RODRIGUEZ-BENOT, A.; SORIANO, S.; RODRIGUEZ, M.; ALJAMA, P. Effect of uremia and dialysis modallity on mononuclear cell apoptosis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.11, p.936-42, 2000.

MASSAD, E.; AZEVEDO–NETO, R.S.; BURATTINI, M.N.; ZANETTA, D.M.; COUTINHO, F.A.; YANG, H.M.; MORAES, J.C.; PANNUTI, C.S.; SOUZA, V.A.; SILVEIRA, A.S.B.; STRUCHINER, C.J.; OSELKA, G.W.; CAMARGO, M.C.C.; ONOTO, T.M.; PASSOS, S.D. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, **Brazil. Int. J. Epidemiol.**, v.24, p.842-50, 1995.

MEMOLI, B.; POSTIGLIONE, L.; CIANCIARUSO, B.; BISESTI, V.; IMMARUTA, C.; MARZANO, L.; MINUTOLO, R.; CUOMO, V.; ANDREUCCI, M.; ROSSI, G. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. **Kidney Int.**, v.58, p.417-42, 2000.

MEUER, S.C.; DUMANN, H.; MEYER, Z.U.M.; BÜSCHENFELDE, K.H.; KÖHLER, H. Low dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. **Lancet**, v.1, p.15-8, 1989.

MEUER, S.C.; HAUER, M.; KURZ, P.; MEYER, ZUM BÜSCHENFELDE K.H.; KÖHLER, H. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. **J. Clin. Invest.**, v.80, p.743-9, 1987.

MITUS, A.; HOLOWAY, A.; EVANS, A.E.; ENDERS, J.F. Attenuated measles vaccine in children with acute leukemia. **Am. J. Dis. Child.**, v.103, p.243-8, 1962.

MONTE, C.M.G. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. **J. Pediatr.** (Rio de Janeiro), v.76, p.285-97, 2000. Suplemento 3.

NAPRTCS (NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT COOPERATIVE STUDY). **2002 Annual report**. Renal transplantation, dialysis, chronic renal insufficiency. Clinical coordinating center (HARMON W.), Data Coordinating Center (STABLEIN D.M.), Operations committee

(ALEXANDER S.R., BENFIELD M., FINE R., McDONALD R., WARADY B.)

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, v.39, p.S1–S266. 2002. Supplement 1.

NEU, A.M.; CASE, B.W.; LEDERMAN, H.M.; FIVUSH, B.A. IgG subclass levels in pediatric patients on chronic peritoneal dialysis. **Pediatr. Nephrol.**, v.9, p.186-8, 1995.

NEU, A.M.; FIVUSH, B.A. Recommended immunization practices for pediatric renal transplant recipients. **Pediatr. Transplant.**, v.2, p.263-9, 1998.

OGILVIE, M.M. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. **J. Infect.**, v.36, p.31-8, 1998. Supplement 1.

OKASHA, K.; SAXENA, A.; EL-BEDOWEY, M.M.; SHOKER, A.S. Immunoglobulin G subclasses and susceptibility to allosensitization in humans. **Clin. Nephrol.**, v.48, p.165-72, 1997.

OKUSAWA, S.; DINARELLO, C.A.; YANCEY, K.B.; ENDRES, S.; LAWLEY, T.J.; FRANK, M.M.; BURKE, J.F.; GELFAND, J.A. C5a induction of human interleukin 1. Synergistic effect with endotoxin or interferon gamma. **J. Immunol.**, v.139, p.2635-40, 1987.

OLSON, A.D.; SHOPE, T.C.; FLYNN, J.T. Pretransplant varicella vaccination is cost-effective in pediatric renal transplantation. **Pediatr. Transplant.**, v.5, p.44-50, 2001.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Manejo da desnutrição grave**: um manual para profissionais de saúde de nível superior (médicos,

enfermeiros, nutricionistas e outros) e suas equipes auxiliares. Tradução Dra Cristina M.G. Monte, Brasília, 1999.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **CID-10**: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Trad. Centro Colaborativo da Organização Mundial de saúde para a Classificação de Doenças em Português. 10^a.ed. São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 2002. p.438 v.3

PANNUTI, C.S.; MORAES, J.C.; SOUZA, V.A.; CAMARGO, M.C.; HIDALGO, N.T. Measles antibody prevalence after mass immunization in São Paulo Brazil. **Bull. World Health Organ.**, v.69, p.557-60, 1991.

PANUM, L.P. **Observations made during the epidemiologic of measles on the Faroe Islands in the year 1846**. Baltimore: Williams and Wilkins; 1938.

PAPANICOLAOU, D.A.; WILDER, R.L.; MANOLAGAS, S.C.; CHROUSOS, G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. **Ann. Intern. Med.**, v.128, p.127-37, 1998.

PECOITS-FILHO, R.; BÁRÁNY, P.; LINDHOLM, B.; HEIMBÜRGER, O.; STENVINKEL, P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.17, p.1684–8, 2002.

PESANTI, E.L. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v.15, p.813-32, 2001.

PILLION, G.; CHIESA, M.; MAISIN, A.; SCHLEGEL, N.; LOIRAT, C. Immunogenicity of hepatitis B vaccine (HEVAC B) in children with advanced renal failure. **Pediatr Nephrol.**, v.4, p.627-9, 1990.

- PIROFSKI, L.A.; CASADEVALL, A. Use of licensed vaccines for active immunization of immunocompromised host. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.11,p.1-26, 1998.
- PLOTKIN, S.A. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.20, p.63-75, 2001.
- POPARA, M.; PENDLE, S.; SACKS, L.; SMEGO R.A. Jr, MER M. Varicella pneumonia in patients with HIV/AIDS. **Int. J. Infect. Dis.**, v.6, p.6-8, 2002.
- POYRAZÖĞLU, H.M.; DÜŞÜNSEL, R.; PATIROĞLU, T.; GÜNDÜZ, Z.; UTAŞ, C.; GÜNES, T. Humoral immunity and frequency of peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients. **Pediatr. Nephrol.**, v.17, p.85-90, 2002.
- RANGEL, M.C.; CORONADO, V.G.; EULER, G.L.; STRIKAS, R.A. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. Centers for Disease Control and prevention. **Semin. Dial.**, v.13, p.101-7, 2003.
- RAUTENBERG, P.; PROPPE, D.; SCHÜTTE, A.; ULLMANN, U. Influenza subtype-specific immunoglobulin A and G responses after booster versus one double-dose vaccination in hemodialysis patients. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v.8, p.897-900, 1989.
- REDD, S.C.; MARKOWITZ, L.E.; KATZ, S.L. Measles vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. **Vaccines**. 3.ed. Philadelphia, Saunders, 1999. p.222-66.
- REIS, A.D.; PANNUTI, C.S.; SOUZA, V.A. Prevalência de anticorpos para o vírus da varicela-zoster em adultos jovens de diferentes regiões climáticas brasileiras. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.36, p.317-20, 2003.
- RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M.J.; HENNEKENS, C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v.101, p.1767-72, 2001.

ROITT, I.M. **Imunologia**. 5.ed. São Paulo, Atheneu, 1999. p.19-40: As imunoglobulinas.

ROSENKRANZ, A.R.; TEMPL, E.; TRAINDL, O.; HEINZL, H.; ZLABINGER, G.J. Reactive oxygen product formation by human neutrophils as an early marker for biocompatibility of dialysis membranes. **Clin. Exp. Immunol.**, v.98, p.300-5, 1994.

SANTIAGO-DELPIN, E.A. Varicella after kidney transplantation. **Pediatr. Transplant.**, v.2, p.244, 1998.

SCHARER, K.; GILLI, G. **Growth in children with chronic renal failure in end stage renal disease in children**. FINE, R.N.; GRUSKIN, A.B., eds, Philadelphia, Saunders, 1984, p271-290

SCHIFFL, H.; LANG, S.M.; STRATAKIS, D.; FISCHER, R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.16, p.1863-9, 2001.

SCHULMAN, S.L.; DEFOREST, A.; KAISER, B.A.; POLINSKY, M.S.; BALUARTE, H.J. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. **Pediatr. Nephrol.**, v.6, p.187-9, 1992.

SCHWARTZ, G.J.; BRION, L.P.; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatr. Clin. North Am.**, v.34, p.571-90, 1987.

SEROCONVERSION. In: **Dorland: Dicionário Médico**. 25. ed. São Paulo, Roca, 1997. p.691.

SERONEGATIVE. In: **Dorland: Dicionário Médico**. 25.ed. São Paulo, Roca, 1997. p.691.

SEROPOSITIVE. In: **Dorland: Dicionário Médico**. 25.ed. São Paulo, Roca, 1997. p.691.

- SESTER, U.; GIRNDT, M.; KAUL, H.; SESTER, M.; KÖHLER, H.
Immunodeficiency of patients with advanced renal failure: Altered regulation of B7-1 and B7-2 expression. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.8, p.76, 1997.
- SESTER, U.; SESTER, M.; HAUKE, M.; KAUL, H.; KÖHLER, H.; GIRNDT, M.
T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.15, p.1217-23, 2000.
- SHELDON, C.A.; CHURCHILL, B.M.; McLORIE, G.A.; ARBUS, G.S.
Evaluation of factors contributing to mortality in pediatric renal transplant recipients. **J. Pediatr. Surg.**, v.27, p.629-33, 1992.
- SHINEFIELD, H.R.; BLACK, S.B.; STAEHLE, B.O.; MATTHEWS, H.;
ADELMAN, T.; CHAN, C.Y.; VESSEY, S.J.R.; KAPLAN, K.; KUTER, B.J.;
KAISER PERMANENTE MEDICAL TEAM FOR VARIVAX. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.21, p.555-61, 2002.
- SOEIRO, E.M.D. **Análise retrospectiva das infecções em 92 crianças e adolescentes com síndrome nefrótica idiopática.** São Paulo, 2000.
Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- SOUZA, V.A.U.F. A erradicação do sarampo e o papel do laboratório.
Medicina Ribeirão Preto, v.32, p.40-8, 1999.
- SOUZA, V.A.U.F.; PANNUTI, C.S.; SUMITA, L.M.; ALBRECHT, P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measles antibody. A comparison with haemagglutination inhibition, immunofluorescence and plaque neutralization tests. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.33, p.32-6, 1991.

SOUZA, V.A.U.F.; PANNUTI, C.S.; SUMITA, L.M.; ANDRADE JUNIOR, H.F.
Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. **J. Med. Virol.**, v.52, p.275-9, 1997.

SWAIN, S.L. Helper T cell differentiation. **Curr. Opin. Immunol.**, v.11, p.180-5, 1999.

TAKAHASHI, M.; OKUNO, Y.; OTSUKA, T.; OSAME, J.; TAKAMIZAWA A
Development of a live attenuated varicella vaccine. **Biken J.**, v.18, p.25-33, 1975.

TAKAHASHI, M.; OTSUKA, T.; OKUNO, Y.; ASANO, Y.; YAZAKI, T. Live vaccine used to prevent spread of varicella in children in hospital. **Lancet**, v.2, p.1288-90, 1974.

TAKAHASHI, T.; KUBOTA, M.; NAKAMURA, T.; EBIHARA, I.; KOIDE, H.
Interleukin-6 gene expression in peripheral mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Ren. Fail.**, v.22, p.345-54, 2000.

TOLKOFF-RUBIN, N.E.; RUBIN, R.H. Uremia and host defenses. **N. Engl. J. Med.**, v.322, p.770-2, 1990.

VAISBICH, M.A.; FURUSAWA, E.A.; FUJIMURA, M.D.; DIOGO, C.L.;
OLIVEIRA, L.C.; OKAY, Y.; KOCH, V.H. Vacina contra hepatite B em crianças com insuficiência renal crônica sob tratamento conservador. **J. Bras. Nefrol.**, v.20, p.138-43, 1998.

VANHOLDER, R.; RINGOIR, S. Polymorphonuclear cell function and infection in dialysis. **Kidney Int.**, v.42, p.S91-S95, 1992. Supplement.

VAR, C.; GULTEKIN, F.; CANDAN, F.; TURKAY, C.; SENCAN, M.;
ICAGASIOGLU, S.; DOKMETAS, S.; TOPCU, S.; ICLI, F.; VAR, F.;
EGILMEZ, R. The effects of hemodialysis on duodenal and gastric mucosal changes in uremic patients. **Clin. Nephrol.**, v.45, p.310-4, 1996.

- VERRIER, J. XXXX ERA-EDTA Congress, Berlin, 2003. Disponível em: <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp> Acesso em: 27 nov. 2003.
- VESSEY, S.J.; CHAN, C.Y.; KUTER, B.J.; KAPLAN, K.M.; WATERS, M.; KUTZLER, D.P.; CARFAGNO, P.A.; SADOFF, J.C.; HEYSE, J.F.; MATTHEWS, H.; LI, S.; CHAN, I.S. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. **J. Pediatr.**, v.139, p.297-304, 2001.
- WASSNER, S.J.; BAUM, M. Chronic Renal Failure: physiology and management. In: BARRATT, T.M.; AVNER, E.D.; HARMON, W.E. **Pediatric Nephrology**. 4. ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994. p.1155-82.
- WATERLOW, J.C.; BUZINA, R.; KELLER, W.; LANE, J.M.; NICHAMAN, M.Z.; TANNER, J.M. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. **Bull WHO**, v.55, p.489-98, 1977.
- WEBB, N.J.; FITZPATRICK, M.M.; HUGHES, D.A.; BROCKLEBANK, T.J.; JUDD, B.A.; LEWIS, M.A.; POSTLETHWAITE, R.J.; SMITH, P.A.; CORBITT, G. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Trans-Pennine Paediatric Nephrology Study Group. **Arch. Dis. Child.**, v.82, p.141-3, 2000.
- WECKX, L.Y.; CARVALHO, E.S. Calendário vacinal: dinâmica e atualização. **J. Pediatr.** (Rio de Janeiro), v.75, p.S149-54, 1999. Suplemento 1.
- WESLEY, A.; COOVADIA, H.M.; WATSON, A.R. Immunization against measles in children at risk for severe disease. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.73, p.710-5, 1979.
- WHO - World Health Organization. Countries. Brazil. Disponível em: <http://www.who.int/country/bra/en/>. Acesso em 20 dez 2002.

WHO - World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. **WHO Tech Report Ser.** Geneva: WHO, 1995. p.854.

WILLIAMS, T.M.; MOOLTEN, D.M.; MAKNI, H.; KIM, H.W.; KANT, J.A.; KAMOUN, M. CD28-stimulated IL-2 gene expression in Jurkat T cells occurs in part transcriptionally and is cyclosporine-A sensitive. **J. Immunol.**, v.148, p.2609-16, 1992.

WOLLERT, K.C.; DREXLER, H. The role of interleukin-6 in the failing heart. **Heart Fail. Rev.**, v.6, p.95-103, 2001.

WONG-CHEW, R.M.; BEEELER, J.A.; AUDET, S.; SANTOS, J.I. Cellular and humoral immune responses to measles in immune adults re-immunized with measles vaccine. **J. Med. Virol.**, v.70, p.276-80, 2003.

YU, A.L.F.; COSTA, J.M.; AMAKU, M.; PANNUTI, C.S.; SOUZA, V.A.U.F.; ZANETTA, D.M.T.; BURATTINI, M.N.; MASSAD, E.; AZEVEDO, R.S. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v.42, p.125-8, 2000.

ZAMORA, I.; SIMON, J.M.; da SILVA, M.E.; PIQUERAS, A.I. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. **Pediatr. Nephrol.**, v.8, p.190-2, 1994.