

Artigo / Article

Incidência pós-transfusional do HBsAg em crianças com doenças neoplásicas

Post-transfusional incidence of HBsAg in children with neoplastic diseases

Maria Zélia Fernandes¹Candice B. Militão²Kleber G. Luz³

Há 350 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (VHB). O desenvolvimento e a gravidade dessa infecção dependem de vários fatores, tais como a idade da primoinfecção e resposta imune, sendo o risco dessa cronificação menor que 5% em adultos e maior que 90% em neonatos. Indivíduo cronicamente infectado pelo VHB durante a infância tem 25% de chance de morrer por cirrose ou hepatocarcinoma. Tais evidências conduziram os autores a desenvolver este estudo cujo objetivo foi estimar a incidência pós-transfusional do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em crianças com neoplasias, que foram transfundidas no curso do tratamento ou seguimento da doença. Foi realizado um estudo retrospectivo, com revisão de 333 prontuários do serviço de oncologia do HIVS, de janeiro de 1993 a janeiro de 2005. Adotaram-se como critérios de inclusão: idade menor que 16 anos, diagnóstico de doença neoplásica e realização da pesquisa do HBsAg. Assim, 199 prontuários foram excluídos por não preencherem tais critérios, restando 134 que foram analisados quanto à realização de hemotransfusão. Das 134 crianças, 116 foram transfundidas e 18 não. Apresentaram pesquisa reativa para o HBsAg 32,8% das transfundidas e apenas 5,6% das não-transfundidas. O teste Exato de Fisher mostrou que houve significância estatística ($p = 0,023$) e observou-se que as proporções de pacientes com pesquisa reativa diferem entre os transfundidos e os não-transfundidos. O odds ratio de um paciente transfundido apresentar pesquisa reativa para o HBsAg foi calculado em 8,28 vezes maior do que um não-transfundido. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; **31**(2):80-83.

Palavras-chave: Hepatite B; transfusão; hepatite pós-transfusional; HBsAg; neoplasia infantil.

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) pode ser apontada como uma das viroses mais importantes do gênero humano. Aproximadamente dois bilhões de indivíduos, um terço da população mundial, se infectaram pelo VHB em algum momento de sua vida, e pelo menos 350 milhões desses, cerca de 5% da população mundial, se tornaram cronicamen-

te infectados. Destes, mais de 40% desenvolverão complicações hepáticas graves, tendo uma chance de 15% a 25% de morrer por doenças hepáticas relacionadas ao VHB, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. A cada ano ocorre aproximadamente um milhão de mortes por hepatite B aguda ou crônica.¹

Apesar da vacinação, das triagens em bancos de sangue e dos programas de aconselhamento para controle das

¹Profa. Adjunto IV do Depto. de Medicina Clínica - Disciplina de Doença do Sistema Linfo-Hematopoético e Depto. de Pediatria – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Responsável pelo Centro de OncoHematologia Infantil do Hospital Infantil Varela Santiago.

²Médica Residente (R2) de Cirurgia Geral do Hospital Ipiranga-SP.

³Professor do Departamento de Infectologia da UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Hospital Infantil Varela Santiago – Cidade Alta – Natal-RN.

Correspondência: Maria Zélia Fernandes

Rua Carnaúba dos Dantas, 06 – Lagoa Nova

59063-230 – Natal-RN – Brasil

Tel.: (55 84) 8848-0756; (55 84) 3206-0756

E-mail: candymilitao@gmail.com e zelia@digi.com.br

Doi:10.1590/S1516-84842009005000011

doenças sexualmente transmissíveis, a existência de um grande número de indivíduos infectados em todo o mundo chama a atenção para a gravidade da situação.² A América Latina, por apresentar regiões de baixos índices de desenvolvimento socioeconômico, exibe até os dias atuais elevado número de casos de hepatite B.³ Em áreas de alta endemicidade, o risco de infecção pelo VHB é maior que 60% e a maioria das infecções ocorre no nascimento ou precocemente na infância. Todas as crianças dessas populações têm risco elevado de adquirir infecção crônica antes dos 5 anos. Nessas áreas, a taxa de portadores crônicos varia entre 8% e 25% e a prevalência de anti-HBs é de 60% a 85%.⁴ Entre 1996 e 1997 foi conduzido um estudo soroepidemiológico em seis países da América Latina: Argentina, Brasil, Chile, República Dominicana, México e Venezuela, sendo o Brasil o único país que apresentou associação entre elevada prevalência e baixos níveis socioeconômicos.⁵ No Brasil, a infecção pelo VHB apresenta padrão de incidência moderado, baixo potencial de infectividade e curso subclínico.⁵

A transmissão do VHB pode ser horizontal ou vertical, entendendo-se esta como a passagem do vírus diretamente da mãe para o recém-nascido, usualmente no parto ou através do contato íntimo que se estabelece depois, e não por troca de sangue ao longo da gestação. A importância da transmissão vertical reside no aumento significativo do risco de desenvolvimento de formas crônicas, que é inversamente proporcional à idade em que se adquire a infecção. Já a transmissão horizontal decorre do contato com fluidos orgânicos, contendo o VHB, de modo especial com sangue, sêmen e saliva. Justifica-se, dessa maneira, a maior prevalência da doença entre indivíduos submetidos a determinados riscos, entre os quais se destacam: hemodiálise; multitransusão de sangue ou hemocomponentes; trabalho com sangue humano; acidente perfurocortante com material contaminado; convivência íntima com infectados; asseio pessoal insatisfatório; uso de drogas ilícitas injetáveis; exposição a múltiplos parceiros sexuais.⁶

A hepatite B pode evoluir de forma aguda ou crônica e tem como principais sequelas a cirrose e o carcinoma hepatocelular. A infecção crônica é rara em adultos imunocompetentes, mas é comum em neonatos e crianças. O risco de cronificação da infecção em um adulto é menor que 5%, já em neonatos com sistema imune imaturo o risco é maior que 90%, e em crianças infectadas durante seus primeiros anos é de 20% a 50%.⁷⁻⁹ Uma pessoa que se tornou cronicamente infectada pelo VHB durante a infância tem 25% de chance de morrer por cirrose ou câncer hepático.¹⁰ Esse curso diferente em pacientes pediátricos ocorre porque a soroconversão para o VHB em crianças é menor quando comparada à resposta de adultos imunocompetentes, havendo, assim, uma progressão da doença mais lenta nas crianças, com tendência a cronificação.¹⁰

O desenvolvimento e a gravidade da infecção crônica pelo VHB depende de vários fatores, dentre os quais estão a

idade da primoinfecção e a resposta imune. A imunossupressão, como a gerada pela corticoterapia ou quimioterapia, está associada a um aumento da carga viral e pode gerar efeitos adversos no curso da hepatite B, como a reativação ou a piora da infecção crônica, convertendo-a em uma hepatite fulminante.¹¹ Essa reativação é uma complicação bem documentada da terapia imunossupressora em infecções assintomáticas do VHB.^{10,12}

Pacientes com câncer têm maior risco de apresentar anormalidades no parênquima hepático por infiltração de células malignas, hepatotoxicidade dos medicamentos antineoplásicos e pela presença do VHB, que é mais frequentemente adquirido por meio de um portador em contato com o paciente ou por meio de hemoderivados.¹¹ Esses pacientes são rotineiramente transfundidos, tornando-se politransfundidos, o que gera um maior risco de desenvolver alguma infecção pós-transfusional. Tal relação é evidenciada em estudos prévios realizados na Europa e no Peru, que demonstram alta reatividade para VHB em crianças com doenças neoplásicas.^{11,13}

Desde 1986, todos os produtos de sangue no Brasil são testados sorologicamente com métodos de altíssima sensibilidade, gerando uma importante diminuição da incidência de hepatite B pós-transfusional. Entretanto, esses métodos não eliminaram totalmente o risco dessa infecção pós-transfusional, que pode ainda estar persistindo por erro na triagem desses doadores, pela transmissão da hepatite B por um mecanismo não transfusional, por doadores que se encontram no período de incubação de uma hepatite B aguda ou por doadores infectantes HBsAg não reativo.¹⁴

Tais evidências conduziram os autores ao interesse em desenvolver este estudo, cujo objetivo foi estimar a incidência pós-transfusional do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em crianças com doenças neoplásicas, que foram transfundidas no curso do tratamento ou seguimento da doença.

Casuística e Método

Este estudo foi do tipo retrospectivo, com revisão de 333 prontuários do Serviço de Oncologia do Hospital Infantil Varela Santiago, hospital exclusivamente pediátrico, que atende apenas pacientes do Sistema Único de Saúde, localizado na cidade de Natal-RN. O período de investigação foi de janeiro de 1993 a janeiro de 2005. O Parecer da Comissão de Ética Médica do Hospital Infantil Varela Santiago foi favorável à realização do estudo.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: ter idade menor que 16 anos, ter diagnóstico de doença neoplásica e realizado pesquisa do HBsAg. Sendo assim, 199 dos 333 prontuários revisados foram excluídos por não preencherem os critérios, restando 134 prontuários, os quais foram analisados quanto à realização de hemotransusão.

Para a realização da pesquisa do HBsAg, os indivíduos

foram submetidos à coleta do sangue por punção de veia periférica realizada por técnico do Laboratório do Hospital Infantil Varela Santiago. Em seguida, a amostra de sangue, sem anticoagulante, era centrifugada a 3.500rpm, para a obtenção do soro, e este era colocado em tubo de ensaio e encaminhado ao Laboratório de Sorologia do Hemonorte, banco de sangue da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Norte. As amostras foram submetidas à determinação qualitativa do HBsAg pelo método imunoenzimático, baseado na técnica Elisa, com kit produzido pela Diasorin®. Para leitura do teste utilizaram-se equipamentos do modelo ETI-MAX 3000.

Para a análise estatística, utilizou-se o teste exato de Fischer, considerando significativo um $p < 0,05$.

Resultados

Os indivíduos foram agrupados por faixa etária da seguinte forma: de 0 a 1 ano (9,7%), de 2 a 5 anos (41%), de 6 a 10 anos (35,1%) e de 11 a 16 anos (14,2%); quanto ao sexo, 60,45% eram do sexo masculino e 39,55% do feminino.

Quanto à frequência de doenças neoplásicas constatou-se que a leucemia aguda (52,2%) e o linfoma (15,17%) foram as neoplasias mais frequentes nessa população. Em seguida, o neuroblastoma com 5,22%, o tumor de Willis também com 5,22%, o retinoblastoma, o osteossarcoma e os tumores cerebrais com 3,73% cada, e outras neoplasias somaram 17,4%.

Das 134 crianças cujos prontuários tinham registro da realização da pesquisa do HBsAg, 116 haviam sido transfundidas e 18 não o foram. Dentre essas transfundidas, 32,8% apresentaram pesquisa reativa para o HBsAg, assim como 5,6% dos pacientes não-transfundidos.

Na análise dos resultados, pelo teste Exato de Fisher, houve significância estatística com $p = 0,023$, e observou-se que a proporção de pacientes com pesquisa reativa difere entre os transfundidos e os não-transfundidos. O *odds ratio* de um paciente transfundido apresentar pesquisa reativa para o HBsAg foi calculado em 8,28 vezes maior do que um paciente não-transfundido. Com o intervalo de confiança de 1,09 a 173,04.

Discussão

Quanto à caracterização da população encontrou-se um predomínio do sexo masculino em relação ao feminino, e os diagnósticos de doenças neoplásicas mais frequentes foram as leucemias agudas e os linfomas. Todos esses dados estão semelhantes com a predominância encontrada em neoplasias infantis.

Constatou-se uma maior presença do HBsAg nos indivíduos transfundidos e uma alta chance de uma criança transfundida apresentar HBsAg reativo. Porém, esse estudo não foi desenhado com esse objetivo, para tal haveria neces-

sidade da realização de um estudo tipo caso-controle. Não foram avaliados outros fatores de risco, como a transmissão por contato com portador crônico, que poderiam interferir nesse resultado.

Como o estudo foi do tipo retrospectivo, é possível que muitas das crianças que tinham registro da realização da pesquisa do HBsAg sejam aquelas que apresentaram no seguimento de sua doença algum sintoma ou dado laboratorial sugestivo de hepatite, e aquelas que não evoluíram dessa forma não realizaram a pesquisa desse antígeno, podendo esse fato ter direcionado nossos resultados, já que não era rotina no Hospital Infantil Varela Santiago a realização de sorologia para VHB antes do início de uma terapia imunossupressora.

Mais de 50% da população incluída no estudo apresentou diagnóstico de leucemia aguda ou linfoma, que são doenças que caracteristicamente evoluem com anemia e/ou plaquetopenia e têm em seu tratamento o uso rotineiro de hemotransfusões, tornando-se indivíduos politransfundidos, assumindo assim um fator de risco para a transmissão de hepatite B e podendo até justificar a tendência de se encontrar uma alta pesquisa reativa para o HBsAg nesses pacientes.

O risco de transmissão do HIV, VHC e VHB por transfusão foi reduzido drasticamente nos últimos vinte anos. Atualmente, o risco residual é resultante dos seguintes fatores: existência de variantes virais, infecções crônicas com anticorpos negativos, erros nos testes laboratoriais e falhas dos testes de *screening* em detectar doadores recentemente infectados que estão no período da "janela imunológica". Este último fator se constitui na fonte principal de transmissão de infecções por patógenos já testados na rotina de triagem sorológica.¹⁴ É importante que os profissionais de saúde façam uso racional do "sangue", sempre conscientes de que se trata de um procedimento não isento de riscos.

Finalmente, verificou-se que a pesquisa do HBsAg esteve presente em 29,1% da população que foi submetida à pesquisa, estando a transfusão de sangue e/ou hemoderivados associada à presença do HBsAg. Entretanto, não podemos afirmar que a transfusão seja a única causa da hepatite B nos nossos pacientes. O uso de vacinação para hepatite B nas crianças é uma rotina estabelecida pelo Programa Nacional de Imunizações, mas sabe-se que imunodeprimidos podem perder seu *status* de imunidade quando acometidos por doença imunodepressora grave.

Daí, sugere-se a realização de um estudo do tipo caso-controle, para que, aumentando a população de pacientes não-transfundidos com realização da pesquisa do HBsAg possamos realmente verificar a existência ou não dessa associação.

Abstract

There are 350 million individuals infected by the hepatitis B virus (HBV). The development and the severity of the infection depend on several factors, such as: age at the first infection and the immunity response of the subject. The risk of chronic infection is less than 5% for adults and greater than 90% for newborn babies. An individual who is chronically infected by HBV during childhood has a 25% risk of dying due to cirrhosis or liver cancer. This data led the authors to design a study with the objective of estimating the post-transfusion incidence of the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in children with neoplasias who were transfused during treatment or during the follow up. A retrospective study was performed that revisited 333 medical records from the oncology service in the HIVS from January 1993 to January 2005. The inclusion criteria were: age less than 16 years old, diagnosis of cancer and the results of the HBsAg test. Thus, 199 patients were excluded because they did not fulfill the criteria. The remaining 134 patients' records were analyzed in regards to blood transfusion. Of the 134 children who satisfied the criteria, 116 were transfused and 18 were not. Results of the HBsAg test were positive in 32.8% of the transfused patients and in only 5.6% of non-transfused individuals. The Fisher Exact Test demonstrated a statistically significant difference ($p = 0.023$). The ODDS ratio of a transfused patient presenting with reactive results for HBsAg was calculated at 8.28 times greater than non-transfused individuals. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(2):80-83.

Key words: Hepatitis B; transfusion; post-transfusion hepatitis; HBsAg; childhood cancer.

6. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. Medicina (Ribeirão Preto). 2003; 36:30-6.
7. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. Intervirology. 2003;46(6):329-38.
8. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol. 2005;34 Suppl 1:S139-42.
9. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2005;42(5):760-77.
10. Tovo PA, Lazier L, Versace A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. Curr Opin Infect Dis. 2005;18(3):261-6.
11. Espinoza-Holguin M, Arteaga-Vizcaíno M, Porto L, Montilva R, Atencio R, Diana C, et al. Hepatitis B en niños con cáncer. Rev Gastroenterol Peru. 2006;26(3):259-64.
12. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. Ann Intern Med. 1982;96(4):447-9.
13. Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Hepatitis B and C virus infection in Polish children with malignancies. Eur J Pediatr. 1997;156(6):454-6.
14. Bruguera M. Hepatitis B y bancos de sangue. Med Clin (Barc). 1992;98(12):469-71.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 27/11/2007
Aceito após modificações: 26/11/2008

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hemocentro-RN na pessoa do Dr. Manoel Josué Batista Neto pela realização dos exames sorológicos, aos funcionários do Laboratório do Hospital Infantil Varela Santiago pela coleta e envio do material ao Hemocentro, e aos funcionários do Centro de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Varela Santiago e a todos os colaboradores que fizeram este estudo realizado.

Referências Bibliográficas

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis. 2002;2(7):395-403.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997;337(24):1733-45.
3. de Paula VS, Arruda ME, Vitral CL, Gaspar AM. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96(8):1123-8.
4. Silveira TR, Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, et al. La seroprevalencia de hepatitis B en América Latina. Rev Panam Salud Publica. 1999;6(6):378-83.
5. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e hepatite Delta (VHD) em Lábrea, rio Purus, Estado do Amazonas. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2004;13:35-46.