



A criança merece o melhor

HOSPITAL
DA CRIANÇA
DE BRASÍLIA
JOSÉ ALENCAR

ANAIS

X ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2022

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIIS

X ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2022

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Brasília - DF
2022

Presidente
Francisco Claudio Duda

Vice-presidente
Cicero Przendsiuk

Conselho de Administração
Ana Cláudia Peixoto Leal
Carla Pintas Marques
Evanir Alves dos Santos
Janete Ana Ribeiro Vaz
Maria Angela Marini Vieira Ferreira
Maria da Glória Guimarães dos Santos
Nadim Haddad

Conselho Fiscal
Clenio Severio Teribeli
Lúcio Tameirão Machado
Luiz Gustavo Braz Lage

Conselho Consultivo
Márcia Lopes Condes
Eutália Maciel Coutinho
Maria Inez Pordeus Gadelha
Newton dos Santos Garcia
Rivadávio Fernandes Batista de Amorim
Tânia Maria Nava Marchewka

Comitê de Compliance
Brás Ferreira Machado
Charles Franklin Ferreira dos Santos
José Tadeu dos Santos Palmieri
Lucio Carlos de Pinho Filho

**Comitê de Governança Corporativa,
Remuneração e Elegibilidade**
Ana Paula Papa Miranda
Felipe Toledo Rocha
Heloisa Helena Silva de Oliveira

Superintendente Executiva
Valdenize Tiziani

Diretor Administrativo e Financeiro
Genésio Vicente

Diretora de Práticas Assistenciais
Simone Prado

Diretora Clínica
Elisa de Carvalho

Diretora de Ensino e Pesquisa
Valdenize Tiziani

Diretora de Recursos Humanos
Vanderli Frare

Diretora Técnica
Isis Magalhães

Gerente de Comunicação e Mobilização
Claudia Miani

Assessor de Comunicação
Carlos Wilson

Designer Gráfico
Messala Ciulla

ELABORAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES:
Hospital da Criança de Brasília José Alencar
AENW 3, Lote A - Setor Noroeste
Brasília - DF - CEP 70.684-831

CAPA, PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO:
Andressa Tavares Gomes Oliveira

BOLSISTAS

Amanda Gogola Ferreira
Ana Júlia S. Barbara Rehem
Ana Luísa de A. Seguti Ferreira
Beatriz Canovas Feijó
Caroliny Victória dos Santos
Emanoelle Cristina M. da Silva
Raquel Skaf N. Santana
Samara Nidale Karaja

ORIENTADORES:

Elisa de Carvalho
Flávia Delgado Martins
Isis Maria Quezado
Manuela de O. Fragomeni
Rayanne A. Parente Paula
Ricardo Camargo

COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):

Bruna Candido Guido
Cristiane Feitosa Salviano Oliveira
José Carlos Cordoba Martins

Ficha catalográfica elaborada pela biblioteca do Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (10.: 2022: Brasília, DF)

Anais do 10º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 18 de março de 2022. / Comitê de IC: Bruna Candido Guido... [et al.]. – Brasília, DF: HCB, 2022.

67 p.

ISBN 978-85-93386-12-1

Programa de Iniciação Científica do HCB, edital 01-2021. Período: janeiro de 2021 a março de 2022.

1. Pesquisa. 2. Iniciação científica. 3. Ciência da Saúde. I. Hospital da Criança de Brasília José Alencar.
II. Título.

CDU 001.8

Citação sugerida:

ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA (10.: 2022: Brasília, DF). Anais...Brasília: HCB, 2022. 67 p. ISBN 978-85-93386-12-1.

SUMÁRIO

Apresentação	7
--------------------	---

Valdenize Tiziani.

Avaliação de metodologia diagnóstica para discriminação de portadores heterozigotos de Hemoglobina C(HbC) – Traço de HbC de portadores de coherança de HbC associada à Beta-talassemia	8
--	---

Amanda Gogola Ferreira, Bolsista – PIC HCB.

Isis Maria Quezado, Orientadora – PIC HCB.

Diretriz interprofissional de doença inflamatória intestinal do Hospital da Criança de Brasília: um novo olhar na avaliação das metas assistenciais	14
---	----

Ana Júlia S. Barbara Rehem, Bolsista – PIC HCB.

Elisa de Carvalho, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação da fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica (EMOCEMP).....	19
--	----

Ana Luísa de A. Seguti Ferreira, Bolsista – PIC HCB.

Manuela de O. Fragomeni, Orientadora – PIC HCB.

Estudo de marcadores moleculares e de fatores de risco de recaídas das Leucemias Pediátricas de células precursoras B do tipo B-Others	25
--	----

Beatriz Canovas Feijó Oliveira, Bolsista – PIC HCB.

Ricardo Carmargo, Orientador – PIC HCB.

Simulação clínica para o manejo de pacientes críticos pediátricos: Construção e validação de casos	31
--	----

Caroliny Victória dos Santos, Bolsista – PIC HCB.

Rayanne A. Parente Paula, Orientadora – PIC HCB.

Meduloblastoma – Correlação das imagens radiológicas ao diagnóstico com os subtipos histológicos e moleculares de coorte de pacientes de centro único.....	49
--	----

Emanoelle Cristina M. da Silva, Bolsista – PIC HCB.

Flávia Delgado Martins, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes através do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	55
--	----

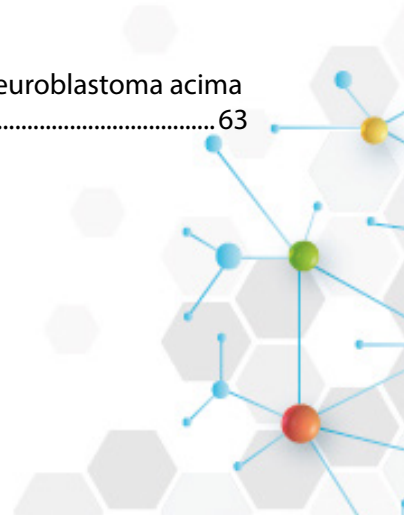
Raquel Skaf N. Santana, Bolsista – PIC HCB.

Manuela de O. Fragomeni, Orientadora – PIC HCB.

Aspectos clínicos-epidemiológicos e avaliação da sobrevida de crianças com neuroblastoma acima de 18 meses - Experiência de 9 anos.....	63
---	----

Samara Nidale Karaja, Bolsista – PIC HCB.

Flávia Delgado Martins, Orientadora – PIC HCB.



APRESENTAÇÃO

A presente publicação reúne os trabalhos de pesquisa desenvolvidos no âmbito do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília concluídos em março de 2019. Os bolsistas do programa foram selecionados de acordo com as normas do Edital PIC-HCB 01/2016 (Portaria Nº155 de 10/11/2016) do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar regulamentado pela Resolução Nº 112, de 6/06/2018.

O objetivo geral do Programa é proporcionar aos alunos de graduação situações concretas de ensino-aprendizagem dos métodos de pesquisa científica, sob orientação de pesquisador qualificado. São objetivos específicos do programa:

- criar oportunidades para estudantes de cursos de graduação do Ensino Superior na área de saúde, visando a iniciação na pesquisa científica e ao desenvolvimento do pensar científico em sua prática;
- contribuir para a formação de profissionais da saúde com impactos positivos na prática profissional, dada a incorporação de condutas investigativas;
- possibilitar maior integração entre o Hospital da Criança de Brasília José Alencar e as
- instituições de Ensino Superior do Distrito Federal, notadamente no campo das ciências da saúde;
- favorecer a inserção de jovens em programas de pós-graduação, direcionando-os para programas de mestrado e doutorado nas ciências da saúde;
- promover o desenvolvimento de iniciação científica no HCB de maneira estruturada e continuada, proporcionando a convivência de estudantes de graduação com procedimentos e metodologias de pesquisa adotadas nas especialidades médicas e demais especialidades envolvidas na assistência pediátrica; e
- estimular a pesquisa científica no Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

A publicação dos resultados dos estudos pretende dar visibilidade aos esforços empreendidos pelos pesquisadores e seus bolsistas na busca de novos conhecimentos que beneficiem diretamente a qualidade da assistência prestada ao público do HCB. O teor dos textos bem como os resultados apresentados são de responsabilidade dos respectivos autores.

Ao tempo em que cumprimos os alunos bolsistas, agradecemos os orientadores e membros do Comitê de IC pelo empenho e dedicação ao longo desta trajetória.

Atenciosamente,

Valdenize Tiziani

Superintendente Executiva e Diretora de Ensino e Pesquisa



AVALIAÇÃO DE METODOLOGIA DIAGNÓSTICA PARA DISCRIMINAÇÃO DE PORTADORES HETEROZIGOTOS DE HEMOGLOBINA C (HbC) – TRAÇO DE HbC, DE PORTADORES DE COHERANÇA DE HbC ASSOCIADA À BETA-TALASSEMIA

Amanda Gogola Ferreira¹

Isis Maria Quezado Soares Magalhães²

Resumo

A dupla heterozigose de Hemoglobina C associado a beta-talassemia é uma condição que necessita de acompanhamento clínico especializado. Apesar dessas condições estarem incluídas na Triagem Neonatal do Distrito Federal (TNDF), a detecção de portadores de dupla heterozigose de Hemoglobina C associado a beta-talassemia pelas metodologias utilizadas na triagem populacional apresenta limitações principalmente quanto a distingui-lo dos portadores heterozigotos de hemoglobina C. Desta forma, este estudo investiga a prevalência de Heterozigotos de Hemoglobina C e de Duplo heterozigotos de C/Beta+-talassêmicos nos recém-nascidos que obtiveram resultado FCA na TNDF, para estabelecer um *cutoff* (Hb C/Hb A), como critério de triagem para o diagnóstico precoce de C/Beta+-talassemia. Estudo transversal retrospectivo e prospectivo que avaliou 160 lactentes acima de seis meses de vida, nascidos entre 2018 e 2021, com resultado FCA na TNDF. Os lactentes foram convidados para coleta e quantificação de hemoglobinas por HPLC. Dos 160 lactentes avaliados: 151 com diagnóstico de heterozigoto de Hemoglobina C e 9 com diagnóstico sugestivo de dupla heterozigose C/Beta+-talassemia. Baseado nas razões HbC/HbA obtidas na TNDF, o *cutoff* estabelecido foi de 1,64 para o rastreio de C/Beta+-talassemia. A definição de um *cutoff* para discriminação entre heterozigotos de hemoglobina C e duplo heterozigotos de C/Beta+-talassêmicos é importante para o diagnóstico precoce do duplo heterozigoto para acompanhamento pela hematologia pediátrica. O *cutoff* determinado 1,64, no entanto, mostrou baixa sensibilidade no estudo atual, sendo necessário inclusão de mais pacientes no estudo para o alcance de maior robustez estatística.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias. Hemoglobina C. Talassemia beta. Pediatria.

Introdução

As hemoglobinopatias são doenças genéticas e são os distúrbios monogênicos recessivos mais comuns no mundo. Existe uma estimativa que 7 por cento da população mundial seja portadora de variantes genéticas. Podem ser divididas em alterações de síntese, que incluem as talassemias alfa e beta, e alterações estruturais, como as variantes C (Hb C) e S (Hb S).

A HbC resulta da substituição da guanina por uma adenina (GAG AAG) no sexto códon do gene da globina β , levando à substituição do ácido glutâmico por uma lisina (Glu Lys) na sexta posição da cadeia β (ADORNO, 2001). Essa substituição causa uma alteração na conformação da hemoglobina. Os eritrócitos, nesse caso, não sofrem falcização como nas hemoglobinas S, porém, podem se apresentar como células-alvo, esferócitos e, em alguns casos, eritrócitos contendo cristais, além de microcitose e hipocromia. Essas cadeias, quando em excesso, são instáveis e causam graus variáveis de hemólise (SONATI, 2008).

Por outro lado, as beta-talassemias compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos que levam a deficiência na síntese da cadeia beta da hemoglobina. A consequência dessa falha de produção é a de provocar deficiência de hemoglobinizacão e os eritrócitos apresentam-se microcíticos e hipocrômicos (SONATI, 2008). As síndromes clínicas relacionadas às talassemias são

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) e Bolsista da Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

² Hematologista Pediátrica e Diretora Técnica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

originadas da combinação de produção inadequada de um par de cadeias globínicas (que resultarão em anemia, hipocromia e microcitose) e de acúmulo de outro par, dando origem a eritropoese ineficiente e hemólise (ALMEIDA, 2011).

Os indivíduos podem ser duplo heterozigotos para talassemia beta e hemoglobina C, o que pode resultar em anemia hemolítica crônica leve a moderada. Esses pacientes são mais propensos a serem sintomáticos do que quando em heterozigose única. Podem, às vezes, cursar com graus moderados de hemólise, esplenomegalia, litíase biliar e reticulocitose. O quadro anêmico se apresenta geralmente com microcitose e hipocromia, podendo ser erroneamente assumidos como anemia ferropriva, levando a terapêutica inadequada com suplementação de ferro.

As metodologias diagnósticas atualmente utilizadas na triagem neonatal do Distrito Federal são a Focalização Isoelétrica (IEF) e *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), as quais apresentam boa eficácia em detectar em larga escala as hemoglobinas anormais, fazendo o rastreio inicial de hemoglobinopatias qualitativas, principalmente, aquelas que envolvem a cadeia da beta globina, como a HbS e HbC, que são hemoglobinas mutantes bastante prevalentes no Brasil, mas também de Hb variantes que não conseguem ser plenamente identificadas e de epidemiologia desconhecidas em nosso meio.

Foi identificada uma dificuldade de discriminação entre traços de HbC ou heterozigotos de HbC (FAC) de duplos heterozigotos de HbC associado a beta talassemia (FCA), os primeiros são indivíduos assintomáticos que recebem apenas orientação genética e não necessitam acompanhamento com hematologia, enquanto os últimos poderão cursar com anemia e precisam receber o diagnóstico correto e serem acompanhados. Para isso, esses indivíduos serão encaminhados ao HCB para dosagem das Hemoglobinas por HPLC/Eletroforese Capilar, e se apresentarem variante HbC maior a HbA, serão avaliados por metodologias de biologia molecular para pesquisa de HbC associada à Beta-talassemia.

Nesse sentido, o trabalho teve como objetivo investigar a porcentagem de Traços HbC e de C/Beta-talassemia e determinar razão quantitativa entre Hb C e Hb A, como critério de triagem excludente de Co-herança de HbC /Beta-talassemia dentro do total de pacientes com triagem neonatal alterada para FCA no ano de 2018 a 2021, dentro da triagem neonatal do Distrito Federal;

Metodologia

Essa pesquisa foi desenvolvida por meio do projeto de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília e aprovado pelo Comitê de Ética.

Trata-se de estudo transversal retrospectivo e prospectivo com análise descritiva de dados laboratoriais de pacientes triados no Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal que apresentaram resultado alterado e discriminado pelos técnicos do Programa como FCA. E que foram reconvocados para realizarem após a idade de 6 meses nova avaliação de quantificação de Hemoglobinas por HPLC.

Amostragem – Critérios de Inclusão: foram convidados a participar do estudo todos os pacientes com alteração FCA na triagem neonatal do Distrito Federal no ano de 2018 a 2021, reconvocados pela equipe de triagem neonatal com uma diferença mínima de 0,1% da fração de HbC em relação à HbA por meio da técnica de HPLC.

Para a inclusão destes pacientes foi obtido o consentimento prévio dos pais ou responsáveis legais por meio da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão: foram excluídos da pesquisa pacientes com diferença menor que 0,1% por meio da técnica de HPLC e aqueles pacientes em que os responsáveis legais não concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O cálculo do ponto de corte foi feito pela média da razão da quantificação percentual de HbC/HbA + 2 desvios padrão e utilizado estatística descritiva para caracterização dos achados.

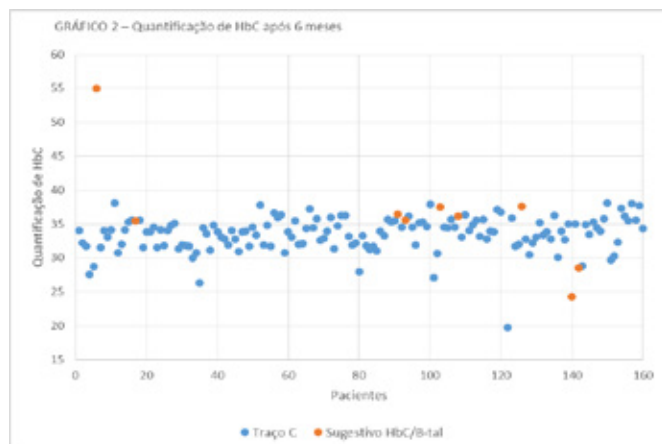
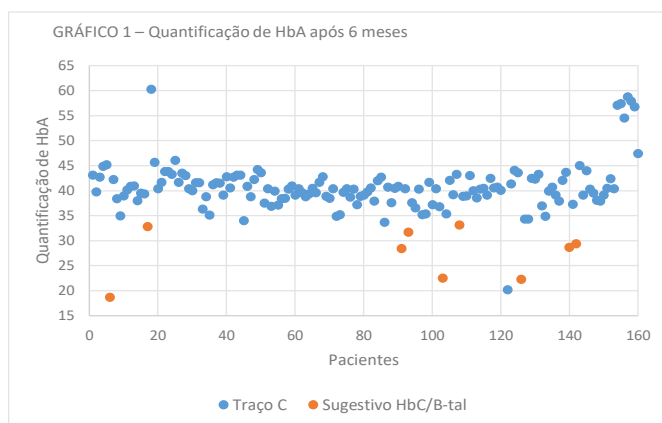
Resultados e discussão

Na Triagem Neonatal do DF durante o ano de 2018 a 2021 foram classificados com resultado alterado FCA 176 pacientes. Desses, 16 pacientes não foram encontrados por meio de busca ativa e portando não foram incluídos no estudo. Foram reconvocados 165 pacientes para a realização de HPLC na idade de 6 meses ou mais, sendo que 5 pacientes foram excluídos do estudo devido seus responsáveis legais não terem aceitado participar da pesquisa e não assinaram o TCLE. Assim sendo, ao todo, 160 pacientes participaram da pesquisa.

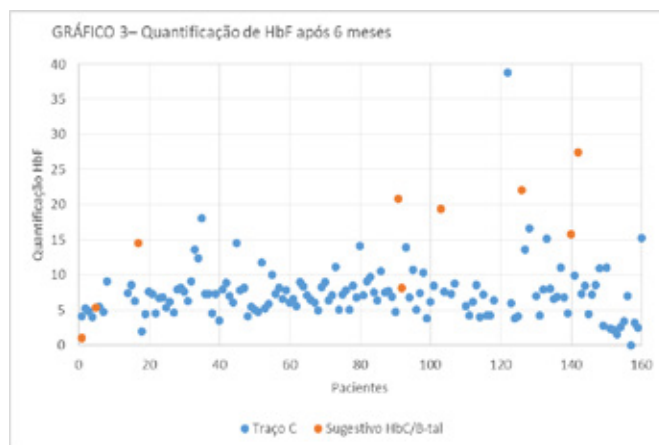
Desses 160 pacientes, 151 (94,37%) apresentaram perfil hemoglobínico compatível com Traço de Hemoglobina C e 9 (5,62%) apresentaram alterações sugestivas de Hemoglobina C/Beta-talassemia e foram encaminhados para realização de biologia molecular para confirmação da dupla heterozigose.

Dentro da amostra de 151 pacientes com traço de Hemoglobina C, foram as seguintes as variações entre os indivíduos dos valores das frações de HbA, HbC e HbF após os 6 meses de idade quantificadas pela técnica de HPLC: Em relação a HbA, o valor médio foi de 40,84% com valor máximo de 60,3% e mínimo de 20,2%, desvio padrão de 4,82 e mediana de 40,4%. Em relação à HbC, o valor médio foi de 33,50%, com valor máximo de 38,1% e mínimo de 19,7% desvio padrão de 2,52 e mediana de 33,85% . Em relação à HbF, o valor médio foi de 7,30 com valor máximo de 38,8% e mínimo de 0%, desvio padrão de 4,01 e mediana de 7%. No que se refere a HbA2, o valor médio foi de 2,62% com valor máximo de 4,90% e mínimo de 1,20%, desvio padrão de 0,48 e mediana de 2,7%.

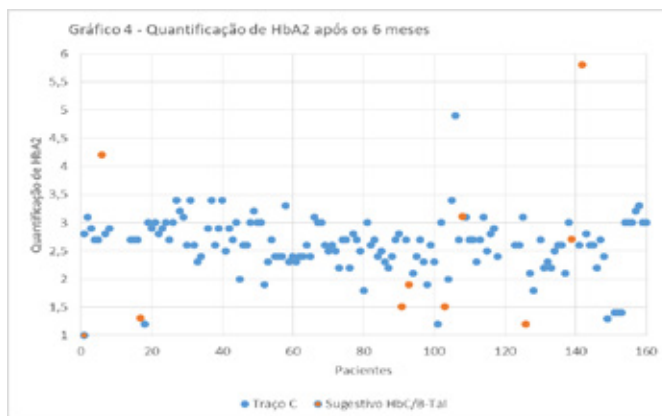
Dentro da amostra de 9 pacientes com perfil hemoglobínico sugestivo de dupla heterozigose de Hemoglobina C e beta talassemia, foram as seguintes as variações entre os indivíduos dos valores das frações de HbA, HbC e HbF após os 6 meses de idade, quantificadas pela técnica de HPLC: Em relação a HbA, o valor médio foi de 27,51%, com valor máximo de 33,1% e mínimo de 18,7%, desvio padrão de 5,15 e mediana de 28,7%. Em relação à HbC, o valor médio foi de 36,23%, com valor máximo de 54,9% e mínimo de 24,2%, desvio padrão de 8,35 e mediana de 36,1%. Em relação à HbF, o valor médio foi de 17,38%, com máxima de 27,4% e mínima de 5,5%, desvio padrão de 6,56 e mediana de 17,5%. Em relação à HbA2, o valor médio foi de 2,56%, com máxima de 5,8% e mínima de 1,2%, desvio padrão de 1,67 e mediana de 1,7%.



Nos gráficos 1 e 2 observa-se respectivamente a distribuição da quantificação de HbA e HbC nos indivíduos de ambos os perfis hemoglobínicos após os 6 meses de idade. Observa-se que os pacientes com perfil hemoglobínico sugestivo de HbC/beta-talassemia apresentam valores maiores de HbC e valores menores de HbA em relação aos pacientes com perfil hemoglobínico compatível com Traço C. Isso se dá devido a redução da produção da cadeia beta da hemoglobina, e produção reduzida de HbA nos portadores da co-herança de Hemoglobina C e Beta talassemia gerando valores proporcionalmente maiores de HbC.

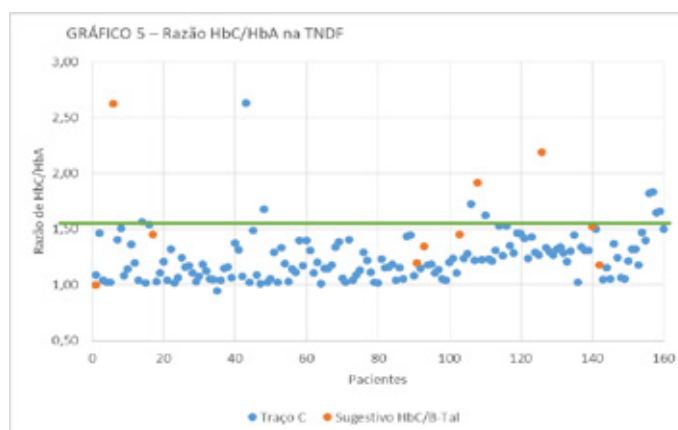


Ao se observar também a distribuição comparativa da Hemoglobina fetal entre os dois grupos, expostos no Gráfico 3, observa-se uma tendência a persistência de valores aumentados de HbF mesmo após os 6 meses de vida naqueles indivíduos cujos exame de HPLC de hemoglobina aos 6 meses são sugestivos de dupla heterozigose. Achado também observado em outras hemoglobinopatias como na anemia falciforme. Ao observar o Gráfico 4, em relação a distribuição de hemoglobina A2, após os 6 meses, observa-se uma grande dispersão dos dados, sem apresentar uma tendência.



A razão hemoglobínica (HbC/HbA) na triagem neonatal dos 151 pacientes com traço de hemoglobina C, ou seja heterozigotos para HbC sem indicativos de dupla heterozigose HbC/beta talassemia, apresentaram valor médio da razão (HbC/HbA) 1,26 com valor máximo de 2,62 e mínimo de 1,01, desvio padrão de 0,19 e mediana de 1,19.

Se considerarmos o valor de corte (*cutoff*), como a média + 2DP, percebe-se que o *cutoff* da razão hemoglobínica (HbC/HbA) dos 151 pacientes Traços Hemoglobina C da pesquisa é de 1,64 ($1,26 + 2 \times 0,19$). Ao analisar o Gráfico V, infere-se que o *cutoff* de 1,64 não possibilita o rastreio amplo na triagem neonatal tendo em vista que, não engloba todos os pacientes com as co-heranças de C / Beta+-talassemia, com ocorrência de muitos falso-negativos.



Tendo em vista a grande variabilidade de expressão gênica, houveram alguns pacientes que após os 6 meses de vida foram confirmados como heterozigotos de HbC, mas durante a triagem neonatal apresentaram valores de HbC muito superiores aos de HbA, apresentando valores de razão altos, como por exemplo os pacientes que obtiveram resultados de razão de 2,63 e 1,72. Na mesma linha, alguns pacientes que após os 6 meses apresentaram perfil hemoglobínico sugestivo de dupla heterozigose, obtiveram razão hemoglobínica relativamente baixa, com valores de 1,19 e 1,34. Assim, sendo os valores das razões apresentam valores muito discrepantes entre os dois grupos, impossibilitando o cálculo de um ponto de corte que permita com segurança discriminar na triagem neonatal os pacientes heterozigotos dos duplos heterozigotos.

O cálculo do *cutoff*, por meio da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), mais adequado ainda necessita da coleta de mais dados que permitam a obtenção de mais indivíduos positivos. Tendo em vista, que não foi possível realizar a curva ROC, devido a discrepância nos valores das razões dos pacientes, com valor máximo de 2,63 e mínimo de 1,17 entre os indivíduos heterozigotos. Assim sendo, o cálculo do ponto de corte não foi possível de ser realizado, com sensibilidade e especificidade adequadas.

Conclusão

Os resultados do trabalho evidenciaram a predominância de indivíduos Traço de Hemoglobina C (FAC), dentro da amostra de pacientes FCA no teste de triagem e que devido à grande variabilidade de expressão gênica da doença, não é possível a determinação de um *cutoff*.

Ressalta-se a importância do esclarecimento da benignidade da condição de portadores heterozigotos de HbC, tendo em vista que a presença da alteração no teste de triagem neonatal gera ansiedade nos pais. E, apesar da condição da dupla heterozigose HbC/betaTalassemia levar a clínica de hemólise moderada a leve, às vezes há na prática clínica o confundimento com ferropenia e uso desnecessário de medicamentos à base de ferro, por cursarem com leve grau de anemia e microcitose, assim como podem vir a apresentar leve esplenomegalia e litíase biliar, sendo, portanto, incluídos no Programa de Atenção Integral das Hemoglobinopatias Hereditárias do HCB. Na diretriz clínica do programa estes pacientes são classificados como Baixo Risco com avaliação clínica laboratorial anual ou bianual conforme a faixa etária.

Do ponto de vista do aspecto reprodutivo no futuro, os pais necessitam também receber orientação referente à transmissão genética aos futuros filhos dos portadores tanto da dupla heterozigose HbC/Beta-talassemia, quanto para os indivíduos com traço de HbC, sendo fornecidos o resultado dos exames confirmatórios e orientado que os pacientes os portem ao longo da vida e na ocasião da vida procriativa orientados a realizar o exame de eletroforese de hemoglobina do parceiro.

Do ponto de vista, da contribuição deste trabalho ao Programa de Triagem Neonatal do DF, consideramos bastante relevante uma vez que suscitou a reorganização do serviço após Reuniões de interação da equipe do laboratório de triagem e o Programa de referenciamento dos pacientes com alteração FCA na Triagem Neonatal do Distrito Federal para o devido seguimento. Com as conclusões foi acrescentado no laudo oficial da Triagem Neonatal FCA – sugestivo de dupla heterozigose, de hemoglobina mutante C e Talassemia, uma observação de que deve ser avaliado após 6 meses, minimizando assim a ansiedade dos pais ao receber o resultado do teste do Pezinho.

Referências

1. ADORNO, E. V. **Triagem neonatal**: investigação de hemoglobinopatias em recém-nascidos da cidade do Salvador/Bahia. 2001. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2001.
2. ALMEIDA, L. P. et al . O laboratório clínico na investigação dos distúrbios da hemoglobina. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.47, n. 3, p.271-278, June 2011.
3. SONATI, M. F.; COSTA, F. F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **J. Pediatria. (Rio J.)**, Porto Alegre, v.84, n.4, supl., p.S40-S51, Aug. 2008.

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA: UM NOVO OLHAR NA AVALIAÇÃO DAS METAS ASSISTENCIAIS

Ana Júlia Santa Bárbara Rehem¹

Elisa de Carvalho²

Resumo

Objetivo: Avaliar os pacientes em acompanhamento pela Diretriz Interprofissional de Doença Inflamatória Intestinal do HCB durante os anos de 2020 e 2021. **Metodologia:** Estudo epidemiológico descritivo, prospectivo e longitudinal para analisar perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e alcance de metas. Considerou-se como fatores de inclusão pacientes diagnosticados com DII com menos de 18 anos e de exclusão pacientes com prontuários incompletos. **Resultados:** Predominou o diagnóstico de DC, classificação etária de DII pediátrica, sexo masculino. Houve alcance superior a 85% das metas clínicas pelos pacientes com DC e CU. **Conclusão:** Houve alcance significativo das metas, sobretudo clínicas, revelando a diretriz como efetiva, capaz de promover melhoria da atividade da doença.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Colite ulcerativa. Gastroenterologia. Pediatria.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) correspondem a um conjunto de alterações caracterizadas pela inflamação crônica do trato digestório – sobretudo do intestino, com curso, duração e gravidade variáveis, em indivíduos geneticamente suscetíveis. São classificadas em: doença de Chron (DC), colite ulcerativa (CU) e colite não classificada. Essas doenças apresentam semelhanças, entre as quais cabe destacar as principais manifestações clínicas que conduzem à suspeição diagnóstica (diarreia, enterorragia e dor abdominal) e a possibilidade de apresentação como crises alternadas com períodos de remissão ou em quadros crônicos progressivos. Contudo, diferem quanto à localização, à extensão e às camadas do intestino comprometidas. (SILVA; RODRIGUES, 2017)

As DII têm etiologia multifatorial, tratando-se de produtos da interação de fatores genéticos e ambientais, como via de parto, dieta, condições higiênicas e uso de antibióticos. Tal interação desencadeia alterações na permeabilidade e na resposta imune da mucosa intestinal a diversos agentes, com destaque para microrganismos patológicos ou comensais do trato gastrointestinal. (SILVA; RODRIGUES, 2017)

A DC é caracterizada por uma inflamação transmural que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até o ânus, com envolvimento assimétrico. (RODRIGUES; SDEPANIAN; FERREIRA, 2012). A CU consiste em uma inflamação superficial do intestino grosso, restrita ao revestimento mucoso e de aspecto contínuo. (SDEPANIAN, 2019)

A colite não classificada contempla casos com manifestações clínicas, endoscópicas e histológicas que não permitem a classificação como DC e RCU. (SILVA; RODRIGUES, 2017) De acordo com Silva e Rodrigues (2017), cerca de 25% dos pacientes com DII serão diagnosticados antes dos 18 anos, justificando a relevância deste tema em pediatria. Observa-se que nos últimos 50 anos houve um aumento na incidência dessas doenças, sendo estimada em 7 a 10 crianças para cada 100 mil, aumentando de 50 a 100 mil crianças atualmente. (RODRIGUES; SDEPANIAN; FERREIRA, 2012)

As DII são mais agressivas na faixa etária pediátrica, aumentando a morbidade à medida que se iniciam precocemente e resultando em impacto pondero-estatural, alterações no desenvolvimento puberal e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. (TURNER, 2018)

1 Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)..

2 Gastroenterologista, Hepatologista Pediátrica e diretora do corpo clínico do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Diante da crescente incidência e do impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, visando sistematizar a assistência e promover maior efetividade assistencial, desenvolveu-se a Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Doença Inflamatória Intestinal do Hospital da Criança de Brasília. (DE CARVALHO, 2016) A prevalência significativa e a crescente incidência das DII na faixa etária pediátrica, aliadas à elevada morbidade e ao elevado custo de tratamento, justificam a relevância deste tema. Dessa forma, é importante avaliar a evolução e o alcance das metas estabelecidas pela diretriz clínica interprofissional de DII do HCB, uma vez que estes são dados fundamentais para sobrevida e qualidade de vida destes pacientes.

Neste sentido, esse estudo tem como objetivo geral avaliar os pacientes em acompanhamento pela Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Doença Inflamatória Intestinal do HCB durante os anos de 2020 e 2021. Para tal, foram traçados os seguintes objetivos específicos: descrever o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes em acompanhamento pela diretriz interprofissional de DII do HCB; mensurar a adesão ao tratamento, inclusive durante o período da pandemia por meio das teleconsultas; avaliar a resposta à terapêutica implementada, bem como os efeitos adversos apresentados com as medicações utilizadas; estabelecer o índice de internação destes pacientes e a necessidade de tratamento cirúrgico; analisar o alcance das metas estabelecidas após mudança dos critérios, que incluem não apenas a classificação de risco da diretriz, mas também os guidelines internacionais: definição de remissão clínica, cicatrização da mucosa (normalização endoscópica), normalização transmural e histológica.

Metodologia

Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo, prospectivo e longitudinal dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em acompanhamento no HCB no período de 2020 a 2021, adotando-se as seguintes variáveis: perfil epidemiológico, perfil clínico, perfil laboratorial e alcance de metas. Analisou-se o perfil epidemiológico de todos os pacientes em acompanhamento. Entretanto, apenas analisou-se o perfil clínico, perfil laboratorial e o alcance de metas dos pacientes que completaram 1 ano de acompanhamento ao final de 2021, uma vez que essas variáveis exigem tal intervalo para avaliação.

Foram adotados como critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de DC, CU ou colite não classificada, e com menos de 18 anos; sendo excluídos os pacientes cujos prontuários encontravam-se incompletos. Os dados foram coletados a partir de prontuários eletrônicos e dispostos em planilhas excel. Para análise, foi adotada a estatística descritiva com cálculo de frequência. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa sob parecer número 3.921.265.

Resultados e Discussão

Para descrição do perfil epidemiológico dos pacientes, foram consideradas as seguintes variáveis: diagnóstico, classificação etária da DII e sexo. De um total de 78 pacientes, 40 foram diagnosticados com DC (51%) e 38 foram diagnosticados com CU (49%). Esses resultados estão de acordo com o descrito por Silva e Rodrigues (2017), “Em pediatria, o diagnóstico de DC é mais comum que o da CU na maioria dos centros, exceto nos casos de início precoce abaixo dos 5 anos, quando a colite predomina”.

Predominou a classificação etária pediátrica (DII diagnosticada entre 10 e 17 anos), tanto entre os pacientes com DC (62,5%) quanto nos pacientes com CU (53,57%). Esses resultados vão de encontro com o descrito na literatura por Sdepanian (2019) ao relatar que, apesar do pico de incidência das DII ocorrer em crianças mais velhas e adolescentes, a CU é mais prevalente em pré-escolares, enquanto a DC é mais comum em crianças maiores.

O sexo masculino predominou em ambas as doenças, representando 60% dos pacientes com DC e 57,9% dos pacientes com CU. Esses resultados correspondem ao descrito por Sdepanian (2019), que relata um discreto aumento da DC em meninos em comparação às meninas. Para descrição do perfil clínico dos pacientes com DII, foram consideradas as seguintes variáveis: índice de atividade e gravidade da doença no momento do diagnóstico, índice de atividade e gravidade da doença atual, comorbidades, uso de imunobiológico, adesão ao tratamento, recaídas, internações e cirurgias.

No momento do diagnóstico dos pacientes com DC, predominou a obtenção de PCDAI superior a 30 (76,6%), indicando doença moderada a grave. Em relação aos pacientes com CU, predominou a obtenção de PUCAI com valores de 35 a 64 (39,29%), indicando doença moderada. Atualmente, 100% dos pacientes com DC apresentam PCDAI inferior a 10, indicando doença inativa e boa resposta à terapia implementada. Quanto aos pacientes com CU, 89,29% apresentam PUCAI inferior a 10, indicando doença em remissão, enquanto os demais apresentam doença leve.

Entre os pacientes com DC, 6,67% apresentam colangite esclerosante e 50% apresentam outras comorbidades. Por outro lado, entre os pacientes com CU, 7,14% apresentam hepatite autoimune, 21,43% apresentam colangite esclerosante e 17,86% apresentam ambas as doenças associadas à DII. A associação entre DII, colangite esclerosante e/ou hepatite autoimune é bem descrita na literatura. Deeb, Karlsen e Hirschfield (2020) relatam que mais de 2/3 dos pacientes com colangite esclerosante apresentam DII concomitante. Ademais, Cardille (2017) refere uma incidência de doença hepática estimada em 6,4% a 7,8% das crianças com DII.

Em relação ao uso de imunobiológico, o infliximab é utilizado para o tratamento da DC ativa e grave em pacientes entre 6 e 17 anos que não apresentaram resposta à terapia convencional. Seu uso para o tratamento da CU não é aprovado, mas sua eficácia foi comprovada pelos estudos ACT-1 e ACT-2 (*active ulcerative colitis trial*). (MARQUES, 2012) 90% dos pacientes com DC fazem uso dessa medicação e, entre esses, foram observadas reações alérgicas em 10% dos pacientes. Por outro lado, apenas 23,9% dos pacientes com CU utilizam essa terapia, entre os quais foi verificada reação alérgica em um paciente (12,5%). Em estudo feito por Marques (2012), 6 pacientes com DII (5 com DC e 1 com CU) realizaram terapia monoclonal com infliximab. Verificou-se remissão clínica em 5 doentes e reações alérgicas ligeiras em 2 pacientes, revelando essa terapia como uma alternativa eficaz no controle da doença e bem tolerada, assim como verificado por esse trabalho.

A infusão de infliximab é feita em intervalos de 4 a 8 semanas e verifica-se o nível sérico de medicação na sexta semana de uso, uma vez que é o momento de maior probabilidade de cicatrização da mucosa a curto prazo. (TURNER, 2018) Essa estratégia permite o tratamento proativo da doença e, portanto, uma melhor resposta à terapia. Observou-se variação significativa do nível sérico de infliximab entre os pacientes, mesmo com a administração da mesma dose por Kg, sobretudo entre os pacientes com DC. Não foi possível estabelecer uma relação direta entre essa variação e os valores dos demais exames laboratoriais dos pacientes.

Para avaliar a adesão ao tratamento, considerou-se o comparecimento às consultas e o uso adequado das medicações, ou seja, conforme orientado pelos profissionais. 93,33% dos pacientes com DC compareceram às consultas e 83,33% fizeram uso correto das medicações. Quanto aos pacientes com CU, 82,14% compareceram às consultas e 85,71% fizeram uso adequado das medicações. Dewulf *et al.* (2007) avaliou a adesão ao tratamento medicamentoso de 26 pacientes com DC e 26 pacientes com CU por meio de estudo transversal. A análise dos medicamentos utilizados revelou baixa adesão em apenas 15,4% dos pacientes com DC e 13,3% com CU – resultados semelhantes aos obtidos no HCB. Entretanto, após a aplicação do teste de Morisky, que avalia os hábitos de uso dos medicamentos, obteve-se 50% de baixa adesão na DC e 63,3% na CU, revelando que a adesão ao tratamento medicamentoso pode ser superestimada.

Entre os pacientes com DC, 50% apresentaram recaídas, 40% necessitaram de internações e 20% passaram por intervenção cirúrgica. Por outro lado, entre os pacientes com CU, 28,58% tiveram recaídas, 17,86% necessitaram de internações e 7,14% passaram por intervenção cirúrgica. Segundo Moreira (2012), mais de 70% dos pacientes com DC necessitam de intervenção cirúrgica, enquanto a incidência de colectomia em pacientes com CU é de apenas 20 a 40%. Dessa forma, a maior prevalência de intervenção cirúrgica entre os pacientes com DC no HCB condiz com o que é descrito na literatura. De acordo com a associação nacional de portadores de DII, ao interromper o tratamento com monoterapia, observa-se recaída em 2 anos em 30 a 50% dos pacientes com DC e até 60% para pacientes com CU. Ao interromper o tratamento com antagonista de TNF-alfa, verifica-se recaída em 2 anos em 40 a 50% dos pacientes, tanto com DC quanto com CU. (GROSSI, 2020). A necessidade de internação está associada à realização de procedimentos, seja exames de acompanhamento quanto intervenções cirúrgicas.

Para descrição do perfil laboratorial dos pacientes no início do tratamento, foram consideradas as seguintes variáveis: albumina (para avaliação do comprometimento nutricional) e calprotectina fecal (para avaliação do grau de inflamação intestinal) (quadros 1 e 2). Mais especificamente, para os pacientes com DC, também foram considerados VHS, hematócrito e hemoglobina, uma vez que o PCDAI leva em considerações dados laboratoriais.

Quadro 1 - Média de valores do perfil laboratorial dos pacientes com DC no início do tratamento

Albumina	3,87 g/dL (desvio padrão = 0,98)
Calprotectina fecal	1796,09 mcg/g (desvio padrão = 1911,02)
VHS	34,9 mm/h (desvio padrão = 28,85)
Hematócrito	35,60% (desvio padrão = 5,31)
Hemoglobina	11,06 g/dL (desvio padrão = 237,31)

Quadro 2 - Média de valores do perfil laboratorial dos pacientes com CU no início do tratamento

Albumina	4,5 g/dL (desvio padrão = 0,32)
Calprotectina fecal	12216 mcg/g (desvio padrão = 1773,95)

Por fim, avaliou-se o alcance das seguintes metas pelos pacientes: metas clínicas, endoscópicas, de parede intestinal, histológicas e de fístulas. As metas clínicas consistem na obtenção PCDAI e PUCAI inferiores a 10. Observou-se o alcance dessa meta por 86,7% dos pacientes com DC e 85,6% dos pacientes com CU. As metas endoscópicas consistem na cicatrização da mucosa, verificada a partir de escore endoscópico SES-CD normal ou correspondente a doença leve para DC e escore endoscópico MAYO normal ou correspondente a doença leve para CU. Observou-se o alcance dessa meta por 17% dos pacientes com DC e 32% dos pacientes com CU. As metas de parede intestinal consistem em normalização transmural, verificada a partir de enterotomografia normal. Observou-se o alcance dessa meta por 27% dos pacientes com DC e 39% dos pacientes com CU. O alcance das metas histológicas traduz normalização histológica ou atividade inflamatória leve. Observou-se o alcance dessa meta por 20% dos pacientes com DC e 14% dos pacientes com CU.

Conclusão

Este trabalho tem como objetivo avaliar os pacientes em acompanhamento pela Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Doença Inflamatória Intestinal do HCB durante os anos de 2020 e 2021, a qual propõe um novo olhar das metas assistenciais. A metodologia utilizada é suficiente para alcançar os objetivos estabelecidos previamente à execução do estudo. A partir da inclusão de critérios objetivos para tal avaliação – quais sejam: metas clínicas de remissão, metas endoscópicas de cicatrização da mucosa, metas de normalização transmural da parede intestinal e metas de normalização histológica – é possível obter dados fundamentais para uma análise mais completa da evolução dos pacientes. Verifica-se um alcance significativo das metas, sobretudo das metas clínicas de remissão, revelando a Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Doença Inflamatória Intestinal como uma ferramenta assistencial efetiva e de qualidade, capaz de promover melhoria da atividade da doença e, portanto, da qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, ausência de resultados de alguns exames representa uma limitação para análise mais completa do alcance das demais metas. Como contribuição desse estudo, em função do alcance limitado da meta de cicatrização da parede intestinal, houve a contratação de um proctologista. Para estudos futuros sobre o tema, sugiro incluir o teste de Morisky para avaliação mais precisa da adesão ao tratamento e investigar se as recaídas têm relação com abandono à terapia. Além disso, é interessante identificar a causa da variação do nível sérico de infliximabe entre os pacientes, apesar da administração da mesma dose por Kg – questão não solucionada por esse estudo.

Referências

1. CARDILLE, S. et al. Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. **Scand J Gastroenterol**, v.52, n.6-7, p.662-667, 2017.
2. DE CARVALHO, E. et al. **Diretriz interprofissional de atenção à criança e ao adolescente: doença inflamatória intestinal**. Brasília: HCB, 2016. 44 p.
3. DEEB, M.; KARLSEN, T. H.; HIRSCHFIELD, G. M. The 6 C's of primary sclerosing cholangitis. **J Hepatol**, v.73, n.5, p.1255-1256, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.033.
4. DEWULF, N. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais acompanhados no ambulatório de hospital universitário. **Arq Gastroenterol**, v. 44, n. 4, p. 289-296, out/dez 2007.
5. GROSSI, G. C. Descalonamento de imunossupressores e biológicos. 2020. **DII Brasil**. Disponível em: <https://diibrasil.org.br/descalonamento-de-imunossupressores-e-biologicos>. Acesso em 28 jun 2022.
6. MARQUES, R. et al. **Uso do infliximab na consulta de gastroenterologia pediátrica**. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v.19, n.3, p.126-129, 2012.
7. MOREIRA, A. L. Tratamento cirúrgico na Doença de Crohn. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ)**, v.11, out/dez 2012.
8. MOREIRA, A. L. Tratamento cirúrgico na Retocolite Ulcerativa. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ)**, v.11, out/dez 2012.
9. RODRIGUES, M.; SDEPANIAN, V. L.; FERREIRA, C. T. Doença Inflamatória Intestinal. In: DE CARVALHO, E.; SILVA, L. R.; FERREIRA, C. T. **Gastroenterologia e nutrição em pediatria**. Barueri: Manole, 2012. Cap. 16.
10. SDEPANIAN, V. et al. **Doença Inflamatória Intestinal do Brasil**. São Paulo: Editora Mazzoni, 2019.
11. SILVA, L. R.; RODRIGUES, M. Doenças Inflamatórias Intestinais. In: FUJIYOSHI, S. M. **Tratado de Pediatria**. 4 ed. Barueri: Manole, 2017. Cap. 7
12. TURNER, D. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.67, n.2, p.257-291, 2018. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.

AVALIAÇÃO DA FADIGA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇAS DESMIELINIZANTES ACOMPANHADOS NO ESTUDO MULTICÊNTRICO OBSERVACIONAL PARA CARACTERIZAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PEDIÁTRICA (EMOCEMP).

Ana Luísa de Andrade Seguti Ferreira¹

Manuela de Oliveira Fragomeni²

Resumo

Introdução: A fadiga é uma queixa frequente na população pediátrica, afetando uma proporção relevante em crianças com doenças crônicas. A taxa na qual essa condição ocorre em crianças com doenças desmielinizantes é ainda desconhecida. **Objetivo:** Avaliar o grau de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP), correlacionando a gravidade da doença com o grau de fadigabilidade. **Métodos:** Estudo quantitativo descritivo, transversal, de levantamento de dados, realizado por meio da aplicação do Índice Neurológico de Fadiga para Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR). **Resultados:** Foram avaliadas 24 crianças com doenças desmielinizantes, sendo observado maior prevalência do diagnóstico de Esclerose Múltipla (29,3%). A predominância da fadiga foi observada em 58% dos pacientes, sendo mais predominante no domínio cognitivo. A associação entre doenças multifásicas e monofásicas com a gravidade de fadiga não foi estatisticamente diferente ao ser comparado entre os grupos. **Conclusão:** Os dados mostram que a fadiga pode afetar uma proporção considerável de pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes, obtendo uma maior pontuação do questionário de fadiga em pacientes de maior idade. Observa-se que não houve relação entre as etiologias e o grau de fadiga. Observa-se um maior predomínio de fadiga no domínio cognitivo.

Palavras-chave: Doenças desmielinizantes. Esclerose Múltipla. Infância. Adolescência. Fadiga.

Introdução

Doença desmielinizante adquirida (DDA) imunomediada descreve um grupo de patologias neurológicas, não congênitas, onde há lesão da mielina normalmente formada, com destruição parcial ou total dos axônios e neurônios do sistema nervoso central (SNC) (SWAIMAN; FERRIERO, 2012). Podem ser monofásicas, como a encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e a síndrome clínica isolada (CIS), ou recorrentes, como a esclerose múltipla (EM), o espectro da neuromielite óptica (NMOSD) e a doença causada pelo anticorpo anti-MOG (MOGAD) (KRUPP *et al.*, 2013). A EM é caracterizada pela ocorrência de duas ou mais síndromes clínicas isoladas, separados por mais de 30 dias ou pela presença de um evento ADEM seguido de uma CIS 3 meses ou mais após o início dos sintomas associado a achados consistentes na Ressonância Magnética. (KRUPP *et al.*, 2013).

A ocorrência de doenças desmielinizantes na infância, com início com idade a 18 anos, é rara (com estimativa de 2-5% dos pacientes manifestando seus primeiros sintomas antes dos 18 anos de idade) e o seu curso varia de acordo com o diagnóstico, sendo mais lento quando comparados aos pacientes com início dos sintomas na idade adulta (TOUSSAINT-DUYSTER *et al.*, 2018). Os sintomas neurológicos mais comuns nas doenças desmielinizantes variam de acordo com a etiologia da doença e a topografia da desmielinização (CHITNIS, 2013; TARDIU *et al.*, 2016; KRUPP *et al.*, 2013). Além dos déficits neurológicos, déficits cognitivos ocorrem com frequência, assim como há relatos

¹ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

² Neurologista Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

de dificuldades de aprendizagem e alteração comportamental (CHITNIS *et al.*, 2016; AMATO *et al.*, 2010). A fadiga é um sintoma comum e refere-se a uma sensação grave e opressora de exaustão e falta de energia, que pode resultar em deficiência funcional (FERREIRA *et al.*, 2011).

A prevalência e gravidade da fadiga e sua complexa relação com disfunção cognitiva e depressão foram extensamente investigados em pacientes com EM de início na idade adulta. No entanto, até o momento, há informações limitadas sobre fadiga em crianças e adolescentes com EM e outras doenças desmielinizantes com início na infância (FERREIRA *et al.*, 2011). Contudo, o principal objetivo do estudo visa estimar a prevalência da fadiga em pacientes pediátricos diagnosticados com doenças desmielinizantes com a finalidade de avaliar o impacto no cotidiano desses pacientes, determinando em quais domínios esse sintoma é mais frequente.

Objetivos

Geral

Avaliar o grau de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes em seguimento no Hospital da Criança de Brasília e acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP)

Específicos

- Identificar a prevalência de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes através da aplicação do Índice Neurológico de Fadiga para Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR).
- Correlacionar a gravidade da doença desmielinizante com o grau de fatigabilidade.
- Avaliar se há relação entre os domínios da fadiga (físico, cognitivo e qualidade de sono) com cada doença desmielinizante.

Metodologia

Trata-se de um estudo quantitativo descritivo, transversal e de levantamento de dados no qual foram avaliados crianças e adolescentes, com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doenças desmielinizantes na idade entre 5-18 anos previamente inseridos no EMOCEMP e excluídos pacientes com menos de 5 anos, além da recusa do paciente ou responsável em participar do estudo. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e relacionados a fadiga por meio da aplicação do Índice Neurológico de Fadiga para Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR).

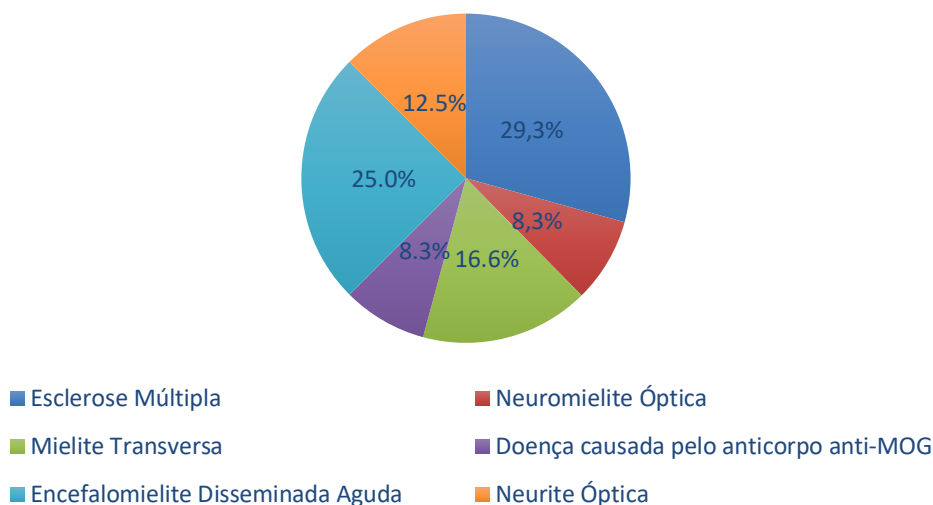
Os dados obtidos através dos questionários foram posteriormente codificados utilizando o programa Microsoft-Excel. O estudo estatístico foi dividido em análise descritiva e de associação/correlação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23,2015.

Resultados em discussão

Foram selecionados 24 pacientes, que estão em seguimento no estudo EMOCEMP e que compareceram em consulta no Hospital da Criança de Brasília durante o período de aplicação do questionário. Apesar de não ter estudos suficientes acerca da epidemiologia das doenças desmielinizantes autoimunes, devido à dificuldade diagnóstica e às várias semelhanças entre elas, observa-se uma maior prevalência de Esclerose Múltipla e Encefalomielite Disseminada Aguda na faixa etária pediátrica em relação aos demais diagnósticos.

Figura 1 - Distribuição do diagnóstico em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

Doenças Desmielinizantes



Como na EM em adultos, a fadiga é uma das principais queixas e representa um sintoma significativo de preocupação na EM pediátrica, foi documentado um impacto negativo sendo relatada em uma proporção considerável de crianças e adolescentes com EM. Adultos com EM descrevem a fadiga como o seu fator mais incapacitante, observando que este interfere significativamente no funcionamento diário, sendo responsável por redução nas horas de trabalho e transição de trabalho em tempo integral para o meio período. Esses problemas não se limitam às formas crônicas de doenças desmielinizantes, mas também são relatados em crianças após ADEM, embora ocorra uma recuperação rápida da função motora após a fase aguda na maioria dos pacientes (TOUSSAINT-DUYSTER *et al.*, 2018).

Dentre os pacientes avaliados, observa-se que aproximadamente 58% possuem sintomas que caracterizam a fadiga de acordo com o NFI-MS, possuindo uma pontuação maior ou igual a 30 (figura 2 e 3). Em um estudo canadense de crianças com EM e síndromes desmielinizantes monofásicas, foi encontrada uma correlação entre fadiga e atividade física, pacientes com EM eram menos ativos fisicamente do que pacientes com ADEM, uma doença desmielinizante monofásica, com consequente diminuição da capacidade de exercício (TOUSSAINT-DUYSTER *et al.*, 2018).

No entanto, quando se divide os diagnósticos apenas em doenças desmielinizantes monofásicas e multifásicas, observa-se que o resultado não foi estatisticamente diferente ao ser comparado entre os grupos. Este fato pode ser explicado devido à uma possível subestimação da fadiga pelos pacientes, por não estarem suficientemente cientes dos sintomas ou menos dispostos a relatar seu cansaço. Além disso, a fadiga requer um exame mais aprofundado nesta população devido a seus efeitos potencialmente significativos sobre desempenho acadêmico e desenvolvimento social. Crianças que experimentaram fadiga relatam mais problemas não apenas no funcionamento físico, mas também no funcionamento emocional, social, escolar e psicossocial. A partir da experiência clínica, observamos que crianças com doenças desmielinizantes vivenciam sofrimento psíquico e dificuldades para enfrentar o diagnóstico ou déficits residuais (TOUSSAINT-DUYSTER *et al.*, 2018).

Figura 2 - Distribuição da classificação da fadiga em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

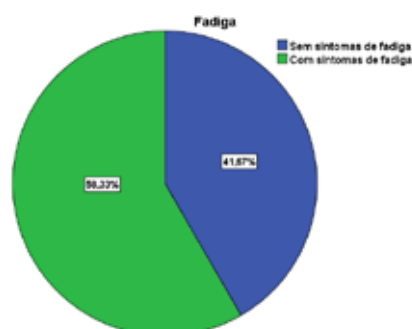


Figura 3 - Distribuição do resultado total de pontuação do índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

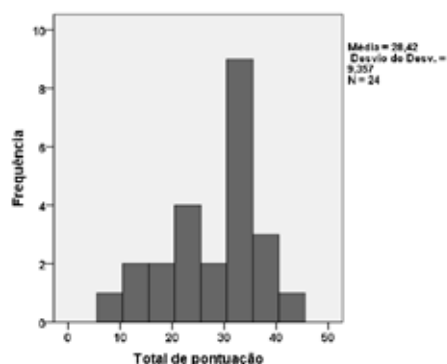


Tabela 1 - Análise do resultado do índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla em relação à classificação em multifásica ou monofásica para crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022

	Multifásica / Monofásica				P*
	Monofásica		Multifásica		
	Mediana	Amplitude interquartil	Mediana	Amplitude interquartil	
Domínio Físico	8,50	7,00	10,00	6,30	0,625
Domínio cognitivo	5,50	3,50	5,00	3,00	0,796
Domínio sono diurno / descanso	8,00	3,30	8,50	3,00	0,886
Domínio sono noturno	7,00	3,00	7,00	4,30	0,709
Total de pontuação	31,50	13,00	32,50	14,00	0,666

* Teste U de Mann-Whitney.

Em relação à fadiga referente aos domínios verificados através do questionário aplicado (físico, cognitivo, alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso e desordem no sono noturno e sonolência), observa-se que a maior média está associada ao domínio físico. No entanto, quando comparado a pontuação adquirida com o total, em percentual, de cada domínio, observa-se que 50% dos pacientes avaliados, obtiveram predomínio de maior percentual de pontuação no domínio cognitivo, em relação aos demais.

No entanto, é importante ressaltar que esse déficit não foi documentado e diagnosticado nesses pacientes, apesar de haver grande relação entre as doenças desmielinizantes e o déficit intelectual.

A correlação entre os domínios de fadiga e a idade dos pacientes, observou-se um coeficiente de correlação positivo, diretamente proporcional, ou seja, crianças e adolescentes mais velhos apresentam tendência significativa de ter valores mais altos da pontuação total do índice neurológico de fadiga para Esclerose Múltipla e dos domínios específicos (físico, cognitivo e sono noturno) (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de correlação do resultado do índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla e da idade de crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

			Idade
rô de Spearman	Domínio Físico	Coeficiente de Correlação	0,581
		<i>P</i>	0,003
		n	24
	Domínio cognitivo	Coeficiente de Correlação	0,455
		<i>P</i>	0,025
		n	24
	Domínio sono diurno / descanso	Coeficiente de Correlação	0,376
		<i>p</i>	0,070
		n	24
	Domínio sono noturno	Coeficiente de Correlação	0,458
		<i>P</i>	0,025
		n	24
	Total de pontuação	Coeficiente de Correlação	0,497
		<i>P</i>	0,013
n		24	

Conclusão

Os dados analisados confirmam que a fadiga pode afetar uma proporção considerável de pacientes pediátricos com EM e as demais doenças desmielinizantes, embora neste estudo esta proporção foi menor do que em relatórios anteriores. Além disso, observa-se uma correlação entre maior pontuação no questionário NFI-MS/BR de fadiga em pacientes pediátricos de maior idade, diversamente ao que é relatado na EM do adulto, em que não é possível obter tal conclusão quando compara-se a gravidade de fadiga com o avanço da idade desses pacientes. Constata-se ainda que não há associação entre doenças desmielinizantes monofásicas e multifásicas com a gravidade do grau de fadiga, sendo variável dentre estas etiologias. Contudo, é verificado que a fadiga no domínio cognitivo tem maior prevalência em relação aos demais, ainda que não tenha sido obtido uma avaliação objetiva em relação à este sintoma.

Portanto, ressalta-se a importância da análise multidisciplinar dos pacientes com diagnóstico de doenças desmielinizantes, com foco na fadiga e no impacto no funcionamento diário dessa população, uma vez que tal sintoma traz um prejuízo significativo para estes pacientes.

Referências

1. AMATO, M. P. et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. **Neurology**, v.75, n.13, p.1134-40, 2010.
2. CHITNIS, T. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. **Neurology**, v.87, n.9, Suppl 2, p.S38-45, 2016.
3. CHITNIS T. Pediatric demyelinating diseases. **Continuum (Minneap Minn)**, v.19, n.4 (Multiple Sclerosis), p.1023-1045, 2013. doi: 10.1212/01.CON.0000433285.84973.43. PMID: 23917099.
4. FERREIRA, F. O. et al. Velocidade de processamento, sintomas depressivos e memória de trabalho: comparação entre idosos e portadores de esclerose múltipla. **Psicologia: 10 Reflexão e Crítica**, v.24, n.2, p. 367-380, 2011.
5. GORETTI, B. et al. Fatigue and its relationships with cognitive functioning and depression in paediatric multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v.18, n.3, p.329–334, 2012.
6. KOS, D. et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. **Neurorehabil Neural Repair**, v.22, n.1, p.91-100, 2008.
7. KRUPP, L. B. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. **Mult Scler**, v.19, n.10, p.1261-1267, 2013.
8. KRUPP, L.B.; BANWELL, B.; TENEMBAUM, S.; International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. **Neurology**, v.68, n.16, Suppl 2, p.S7-12, 2007.
9. MACALLISTER, W. S. et al. Pediatric multiple sclerosis: what we know and where are we headed? **Child Neuropsychol**, v.19, n.1, p.1-22, 2013.
10. MCALLISTER, W.S. et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v.15, n.12, p.1502–1508, 2009.
11. MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL; PARALYZED VETERANS OF AMERICA. **Fatigue and Multiple Sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis**. Washington, DC: Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998.
12. TARDIEU, M. et al. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. **Neurology**, v.87, n.9, Suppl. 2, p.S8-S11, 2016.
13. TOUSSAINT-DUYSTER, L. C. et al. Fatigue and physical functioning in children with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. **Mult Scler**, v.24,n.7, p.982–990, 2018.

ESTUDO DE MARCADORES MOLECULARES E FATORES DE RISCO DE RECAÍDAS DAS LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS DE CÉLULAS PRECURSORAS B DO TIPO B-OTHERS

Beatriz Canovas Feijó Oliveira¹

Ricardo Camargo²

Resumo

A biologia molecular da Leucemia Linfóide Aguda de células B pode ser muito variada, sendo dividida em dois grandes grupos: LLA B recorrentes e LLA B-*others*. Este abrange um conjunto diverso de genótipos aparentemente menos frequentes, porém, relevantes. Assim, foram avaliados pacientes diagnosticados com LLA B no Hospital da Criança de Brasília (HCB) no período de 2016 a 2020. Objetivou-se descrever o perfil epidemiológico dos marcadores moleculares característicos do grupo dos B-*others* e correlacioná-los à evolução clínica dos pacientes, por meio de estudo descritivo, transversal e retrospectivo, com análise de prontuários e coleta de dados. Foram analisados 173 prontuários de pacientes portadores de LLA B no período descrito, dentre os quais 53,3% (n=94) foram caracterizados como B-*others*. Na diferenciação dos marcadores moleculares, 65 pacientes apresentaram ao menos uma das mutações pesquisadas: *IKZF1* esteve mutado em 20,14% dos pacientes (n=21); a fusão *P2RY8-CRLF2* em 8,5% (n=8); *FLT3* em 6,38% (n=6); *iAMP21* em 4,3% (n=4) e *PAX5* em 21,3% (n=20). Encontrou-se, portanto, uma população de B-*others* em maior frequência quando comparada à literatura; evidenciando a relevância da diferenciação molecular no manejo terapêutico individualizado, considerando a possibilidade de terapia-alvo.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda. *Philadelphia-like*. B-*others*. Marcador Molecular.

Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) caracteriza-se pela proliferação de células associadas a marcadores de estágios precoces de maturação, as quais se acumulam na medula óssea e substituem suas células normais. Essa é a neoplasia mais comum na pediatria, constituindo cerca de 25% dos cânceres na infância (WHITEHEAD *et al.*, 2016). A principal faixa etária acometida é a de 2 a 5 anos e sua taxa de sobrevida é bem favorável, chegando a 90% (HUNGER, 2018). Seu bom prognóstico se deve à prevalência de alterações genéticas neoplásicas com boa resposta à quimioterapia.

Além disso, com o avanço do conhecimento, a individualização do manejo terapêutico e a possibilidade de terapia alvo, a partir do estudo aprofundado de marcadores moleculares, impactam no incremento da sobrevida das LLAs nos últimos anos. O avanço das técnicas moleculares, no campo da medicina de precisão, vem remodelando a taxonomia das LLAs. Atualmente, a classificação das leucemias em subgrupos leva em consideração tanto o genótipo (principalmente com relação à mutação fundadora), quanto o perfil de expressão gênica. Nesses subgrupos, existem aqueles cujas mutações genéticas são identificadas em maior frequência, denominados LLA B recorrentes. Estes representam aproximadamente 73% das LLAs, sendo cerca de 29% de mutações em *ETV6/RUNX1* e 38% alterações de hiperdiploidia (ZALIOVA, 2019). Ambas as alterações genéticas estão associadas a bom prognóstico (HUNGER, 2018).

Nesse contexto, surgem as LLAs B-*others*, um subgrupo diverso composto por marcadores relativamente menos frequentes, porém relevantes, que não eram detectados, por falta de ferramenta diagnóstica. Os B-*others* constituem um grupo bastante heterogêneo, composto por diferentes subgrupos com expressões gênicas distintas, tais como *Philadelphia-like*, *iAMP21*, *PAX5* e *IKZF1*

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) e Bolsista da Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

² Biólogo e Supervisor do Laboratório de Pesquisa Translacional do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

(ZALIOVA, 2019). Dentro desse conjunto dos B-*others*, evidencia-se o subgrupo dos *Philadelphia-like* (*Ph-like*), composto por mais de 70 caracterizações diferentes (HARVEY, 2019). É assim denominado por apresentar perfil de expressão gênica semelhante ao grupo de LLA-B *Philadelphia* positivo (*Ph-positivo*); porém, sem a presença da fusão *BCR-ABL1* (MULLIGHAN, 2017). O subgrupo dos *Ph-like* é caracterizado por apresentar mutações associadas à ativação de tirosina-quinases por diversas vias de sinalização, levando à proliferação celular desordenada (FRISCH, 2019). Assim, costumam apresentar mau prognóstico, com baixa resposta terapêutica e grande chance de recaídas. Dentre os genótipos que compõem os *Ph-like*, destacam-se as mutações em *FLT3*, *CRLF2* e *JAK*.

O estudo detalhado desses subgrupos abre as portas para uso translacional da medicina de precisão, pois a caracterização de novos marcadores de prognóstico e a possibilidade de terapia-alvo são informações que subsidiam uma terapêutica adequada, com menor toxicidade, maior seletividade e, por conseguinte, maior efetividade.

Diante desse cenário, a presente proposta objetiva descrever o perfil epidemiológico dos subtipos moleculares das LLAs B-*others* em pacientes do Hospital da Criança de Brasília (HCB) e correlacionar o genótipo específico com a evolução clínica dos pacientes, visando ao desenvolvimento do melhor manejo terapêutico personalizado para esse grupo heterogêneo de LLA.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, transversal, com análise de prontuários de pacientes do HCB para levantamento de aspectos clínicos e terapêuticos e levantamentos de dados laboratoriais baseados em idade ao diagnóstico, sexo, leucometria inicial, diagnóstico prévio de Síndrome de Down, infiltração de sistema nervoso central, resposta a corticoterapia, genótipo, classificação de risco, protocolo de tratamento, doença residual mínima (DRM), recaídas e óbitos. Os dados levantados foram avaliados por estatística descritiva e o cálculo de sobrevida foi estimado pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados e Discussão

Foram analisados 173 prontuários de pacientes diagnosticados com LLA B no HCB. Dentre eles, 94 preencheram os critérios propostos para análise de prováveis B-*others*, constituindo, aproximadamente, 53,3% do total de casos de LLA B registrados. Destes, 65 apresentaram ao menos uma mutação dos genes pesquisados. Nos demais 29 casos, tais mutações não foram detectadas; porém, estes permanecem como prováveis B-*others*, uma vez que tampouco se enquadram como recorrentes. Vale ressaltar que foram pesquisados, em laboratório, os principais genótipos característicos dos B-*others* (*CRLF2*, *JAK1*, *JAK2*, *FLT3*, *IKZF1*, *PAX5*, *BTG*, *ETV6*, *CDKN2A/B*, *RB1*, *ERG* e *iAMP21*).

Dentre os 94 pacientes, 59,57% (n=56) são do sexo masculino e 40,43% (n=38) do sexo feminino. A Síndrome de Down estava presente em 9,57% dos pacientes (n=9). A faixa etária dos 2 aos 5 anos concentrou 38,4% dos casos (n=38); de 0 a 1 ano, 12,13% (n=12); de 6 a 9 anos, 22,23% (n=22); de 10 a 13 anos, 12,13% (n=12); de 14 a 18 anos, 10,11% (n=10). Foram classificados como Baixo Risco 25% dos casos (n=23); 48,91% como Risco Intermediário (n=45); 26,09% como Alto Risco (n=24); dois dos pacientes não possuem registro de estratificação de risco. A infiltração da leucemia no Sistema Nervoso Central foi observada em 15,28% dos pacientes (n=14). Com relação aos protocolos de tratamento, foram utilizados BFM, GBTLI, Interfant e R16 (para recaídas). Com relação à leucometria ao diagnóstico, 18,28% (n=17) tinham leucometria próxima à faixa de normalidade; 47,31% (n=44) apresentavam leucopenia; 34,41% (n=32) apresentavam leucocitose. Destes 32 pacientes com leucocitose, 43,75% (n=14) apresentavam hiperleucocitose (≥ 50.000 células/mm³).

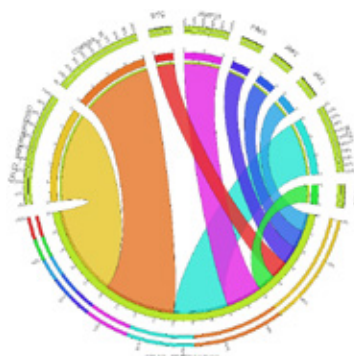
Foram bons respondedores à corticoterapia 83,52% dos pacientes (n=76), enquanto 16,48% (n=15) obtiveram má resposta. Ao avaliar a DRM (Doença Residual Mínima), no D15 de tratamento, 38,98% (n=23) obtiveram DRM $\leq 0,1\%$ (baixo risco); 35,59% (n=21) obtiveram DRM entre 0,1% e 5% (risco intermediário); 25,42% (n=15) obtiveram DRM $\geq 5\%$ (alto risco). No D33, 68,63% (n=35) obtiveram DRM $\leq 0,01\%$ (baixo risco); 23,53% (n=12) obtiveram DRM entre 0,01% e 1% (risco intermediário); 7,84% (n=4) obtiveram DRM $\geq 1\%$ (alto risco). No D78, 91,43% (n=32) obtiveram DRM $< 0,01\%$ (baixo risco), enquanto 8,57% (n=3) obtiveram DRM $\geq 0,01\%$ (alto risco).

Durante o período analisado, 11,7% (n=11) pacientes tiveram recaídas e 15,96% (n=15) evoluíram a óbito. Dentre as causas de óbito constatadas, 46,67% (n=7) correspondem a óbitos decorrentes da progressão da LLA, enquanto 53,33% (n=8) correspondem a causa infecciosa. A sobrevivência acumulativa final calculada foi de 76,6%.

No contexto da diferenciação dos B-*others*, 65 pacientes apresentaram ao menos uma das mutações nos genes pesquisados. A frequência de cada alteração gênica foi a seguinte: 28,2% *CDKN2A/B* (n=28); 21,15% *IKZF1* (n=21); 20,14% *PAX5* (n=20); 17,12% *CRLF2* hiperexpresso em (n=17); 8,5% *CRLF2* rearranjado (n=8); 10,7% *ETV6* (n=10); 10,7% *RB1* (n=10); 8,6% *BTG* (n=8); 7,5% *ERG* (n=7); 6,4% *FLT3* (n=6); 4,3% *iAMP21* (n=4); 2,1% *JAK2* (n=2); 0,7% *JAK1* (n=1). Vale ressaltar que essa é a frequência de cada mutação de forma isolada. O mesmo paciente pode apresentar mais de um gene mutado.

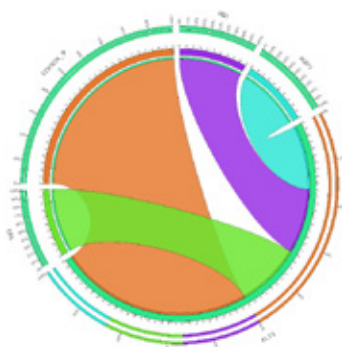
Foram detectados oito casos de rearranjo de *CRLF2* -fusão *P2RY8-CRLF2*-, dentre os quais, um está associado à mutação em *JAK1* e um à mutação em *JAK2*, ambas do tipo missense. O *CRLF2* rearranjado é considerado fator de mau prognóstico por causar proliferação celular desordenada (FRISCH, 2019). Desses pacientes, 25% (n=2) tiveram recaídas e 25% (n=2) evoluíram a óbito. Constatou-se que 25% (n=2) estão associados a *iAMP21*; 37,5% (n=3) a deleções em *IKZF1* e 50% (n=4) a *CDKN2A/B* (Figura 1). Tem-se que 62,5% (n=5) estão associados à hiperexpressão do *CRLF2*. Vale destacar que a hiperexpressão de *CRLF2* isoladamente não é considerada fator de mau prognóstico (FISCH, 2019). A fusão *P2RY8-CRLF2* tem frequência consideravelmente maior quando avaliada em pacientes com Síndrome de Down, podendo chegar a 50% dos casos de LLA-B nesses pacientes (MULLIGHAN, 2009). No grupo estudado, constatou-se que 44,4% (n=4) dos pacientes portadores de Síndrome de Down (n=9) apresentaram rearranjo de *CRLF2*.

Figura 1. Rearranjo de *CRLF2* associado a cada uma das demais alterações gênicas em porcentagem de ocorrência em pacientes diagnosticados com LLA-B do tipo B-*others* nos anos de 2016 a 2020 no HCB.



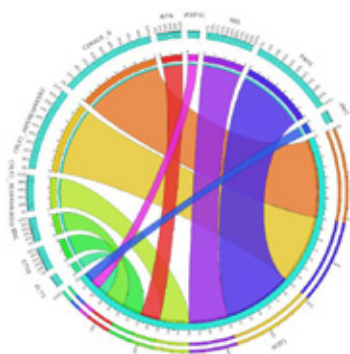
Foram detectadas seis mutações no gene *FLT3*, sendo uma delas do tipo *FLT3-ITD* (duplicação), duas do tipo *FLT3del* (c.1765_1771delTACTTCTinsC / p.Tyr589_Tyr591delinsHis e c.1764_1775del / p.Glu588_Val592delinsAsp) e três *FLT3-TKD* (c.2505T>G / p.Asp835Glu; c.2808_2510del / p.Ile836del e c.2503G>T / p.Asp835Tyr). As mutações do tipo *FLT3-TKD* e *ITD*, também marcadores de mau prognóstico, apresentam-se classicamente em Leucemias Mieloides, sendo mais raras em Leucemias Linfoides (ZHANG, 2019). Desses pacientes, 16,65% (n=1) tiveram recaída e 33,33% (n=2) evoluíram a óbito. Ao avaliar as associações (Figura 2), constatou-se que 16,67% (n=1) estão associados a deleções em *IKZF1* e 50% (n=3) a deleções em *CDKN2A/B*.

Figura 2. Alteração em *FLT3* associado a cada uma das demais alterações gênicas em porcentagem de ocorrência em pacientes diagnosticados com LLA-B do tipo B-*others* nos anos de 2016 a 2020 no HCB.



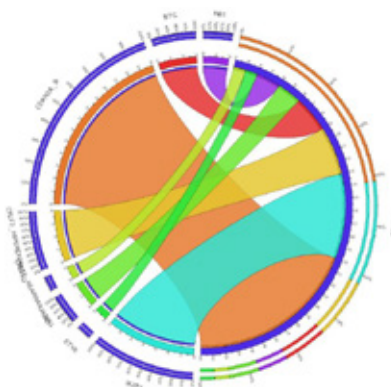
Foram detectados 21 casos de deleção em *IKZF1*, gene codificador do fator de transcrição *IKAROS* – regulador da linfopoiese e supressão tumoral – cuja deleção pode conferir mau prognóstico (STANULLA, 2020). Dentre eles, todos ocorreram em heterozigose, sendo 42,86% (n=9) caracterizados como deleção completa; 4,76% (n=1) com deleção na região ex2-3; 14,29% (n=3) na região ex2-7; 33,33% (n=7) na região ex4-7; 14,29% (n=3) na região ex4-8. Por fim, 9,52% (n=2) dos casos se deram em duplo heterozigose, um deles na região de ex2-3 e ex2-8 e o outro caso na região de ex4-7 e ex2-8. As deleções em *IKZF1* podem afetar tanto uma parte do gene, como ele por completo, sendo a região mais comumente afetada a região de ex4-7 (STANULLA, 2020). A deleção em *IKZF1* foi encontrada associada a deleções em *CDKN2A/B* em 42,86% dos casos (n=9) e associada à hiperexpressão de *CRLF2* em 31,1% (n=8). (Figura 3). As deleções em *IKZF1* são comumente encontradas em crianças mais velhas e estão associadas a maiores leucometrias ao diagnóstico e maiores níveis de *DRM* (MULLIGHAN, 2020). No grupo avaliado, 66,66% das crianças (n=14) tinham idade maior ou igual a nove anos. Ademais, 42,86% (n=9) apresentaram leucocitose ao diagnóstico.

Figura 3. Deleção em *IKZF1* associado a cada uma das demais alterações gênicas em porcentagem de ocorrência em pacientes diagnosticados com LLA-B do tipo B-*others* nos anos de 2016 a 2020 no HCB.



Foram identificados 20 casos de *PAX5 alt* – alteração no número de cópias ou rearranjos no gene *PAX5*, gene regulador da diferenciação celular da linhagem B e função central na leucemogênese (GU et al, 2019). Em sua maioria, encontraram-se associados a deleções em *CDKN2A/B* (65%; n=13); 35% (n=7) associados a deleções em *IKZF1* e 15% (n=3) à hiperexpressão de *CRLF2*. (Figura 4). Com relação à sobrevida dos pacientes com *PAX5 alt*, 25% deles (n=5) sofreram recaídas e 25% (n=5) evoluíram a óbito.

Figura 4. *PAX5 alt* associado a cada uma das demais alterações gênicas em porcentagem de ocorrência em pacientes diagnosticados com LLA-B do tipo B-*others* nos anos de 2016 a 2020 no HCB.



Foram descritos quatro casos de amplificação intracromossômica do cromossomo 21 (*iAMP21*), cuja função ainda não é bem elucidada na literatura, mas é definido como marcador de mau prognóstico (MULLIGHAN, 2021). Dentre eles, 50% (n=2) estão associados ao rearranjo do *CRLF2* (fusão *P2RY8-CRLF2*), que pode aparecer como mutação secundária ao *iAMP21* (MULLIGHAN, 2021). Ademais, os casos de *iAMP21* foram encontrados em associação a alterações em *CDKN2A/B* em 50% (n=2), tal qual a *JAK2* (50%; n=2). (Figura 5). A amplificação intracromossômica do cromossomo 21 é mais comum em crianças maiores de 10 anos (MULLIGHAN, 2021), o que condiz com a média das idades dos pacientes em que se detectou *iAMP21* - 10,25 anos. Pacientes com *iAMP21* apresentam maior risco de recaída quando tratados como risco intermediário (HARRISON, 2015), podendo apresentar melhor prognóstico quando classificados e tratados como alto risco (MULLIGHAN, 2021). No grupo avaliado, 25% (n=1) foi classificado como baixo risco; 50% (n=2) como risco intermediário e 25% (n=1) como alto risco. O desfecho foi majoritariamente favorável: 75% (n=3) evoluíram sem recaídas ou óbitos até o momento; enquanto nos demais 25% (n=1), houve desfecho desfavorável. De maneira contraditória ao que traz a literatura, o paciente tratado como alto risco foi o único deste subgrupo com desfecho desfavorável, com recaída em 1 ano após o diagnóstico, evoluindo a óbito seis meses depois.

Figura 5. *iAMP21* associado a cada uma das demais alterações gênicas em porcentagem de ocorrência em pacientes diagnosticados com LLA-B do tipo B-*others* nos anos de 2016 a 2020 no HCB.



Conclusões

Percebe-se uma população de B-*others* em maior proporção quando comparado à literatura, que traz esse subgrupo como menos frequente em relação ao subgrupo de marcadores recorrentes. Logo, é evidente a relevância das ferramentas diagnósticas da biologia molecular para a identificação de marcadores de mau prognóstico e, conseqüentemente, melhor estratificação de risco e manejo terapêutico individualizado. Assim, articulação entre laboratório e corpo clínico é essencial para a medicina de precisão, considerando a possibilidade de terapia-alvo e seu impacto no incremento da sobrevida desses pacientes.

Referências

1. ARMSTRONG, S. A. et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 103, n. 9, p. 3544-3546, 2004.
2. BONAVENTURE, A. et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. **The Lancet Haematology**, v. 4, n. 5, p. e202-e217, 2017.
3. BURNATT, G. et al. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, 2017.
4. DE SOUSA, D. W. L. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 4, p. 223-229, 2015.
5. FRISCH, A.; OFRAN, Y.; How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 104, n. 11, p. 2135, 2019.
6. GU, Z. et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. **Nature genetics**, v. 51, n. 2, p. 296-307, 2019.
7. HARVEY, R. C.; TASIAN, S. K. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. **Blood Advances**, v. 4, n. 1, p. 218-228, 2020.
8. HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 2015.
9. KHAZAEI, Z. et al. Epidemiology, incidence, and mortality of leukemia in children early infancy to 14 years old of age in south-central Asia: A global ecological study. **Journal of Comprehensive Pediatrics**, v. 10, n. 1, 2019.
10. MACIEL, A. L. T. et al. IKZF1 deletions associate with CRLF2 overexpression leading to a poor prognosis in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. **Translational Oncology**, v. 15, n. 1, p. 101291, 2022.
11. MULLIGHAN, C. G. et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor–and Down syndrome–associated acute lymphoblastic leukemia. **Nature genetics**, v. 41, n. 11, p. 1243-1246, 2009.
12. PUI, C. et al. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 17, n. 8, p. 464-470, 2017.
13. ROBERTS, K. G.; MULLIGHAN, C. G. The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 10, n. 7, p. a034835, 2020.
14. SILVA, F. A. **Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese**. 2009. Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional do Câncer (INCA-RJ), Rio de Janeiro, 2009.
15. STANULLA, M. et al. IKZF1 deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia: still a poor prognostic marker ? **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 135, n. 4, p. 252-260, 2020.
16. TRAN, T. H.; LOH, M. L. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. **Hematology, American Society of Hematology Education Program**, v. 2016, n. 1, p. 561-566, 2016.
17. WHITEHEAD, T. P. et al. Childhood leukemia and primary prevention. **Current Problems in Pediatric and Adolescent HealthCare**, v. 46, n. 10, p. 317-352, 2016.
18. YOUNG, D. J. et al. Deletions in FLT-3 juxtamembrane domain define a new class of pathogenic mutations: case report and systematic analysis. **Blood Advances**, v. 5, n. 9, p. 2285-2293, 2021.
19. ZALIOVA, M. et al. Genomic landscape of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia in a consecutive European cohort. **Haematologica**, v. 104, n. 7, p. 1396-1406, 2019.
20. ZHANG, Y. et al. The mutational spectrum of FLT3 gene in acute lymphoblastic leukemia is different from acute myeloid leucemia. **Cancer Gene Therapy**, v. 27, n. 1, p.81-88, 2020.

SIMULAÇÃO CLÍNICA PARA O MANEJO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS: CONSTRUÇÃO E VALIDAÇÃO DE CASOS

Caroliny Victoria dos Santos Silva¹

Rayanne Augusta Parente Paula²

Resumo

A utilização de metodologias ativas têm sido amplamente discutidas, com ênfase na simulação clínica, capazes de promover a autonomia do estudante e profissional. O objetivo do estudo foi criar e validar casos de simulação clínica no manejo de pacientes pediátricos. Para o estudo, foi realizada a validação de conteúdo por juízes especialistas. As análises dos dados foram realizadas no programa Excel e IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Foi utilizado o *Content Validity Index* (Índice de Validade de Conteúdo – IVC) para verificar o grau de concordância dos juízes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital da Criança de Brasília e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde. O IVC foi o método utilizado para medir a porcentagem de juízes que estavam em concordância sobre o instrumento avaliado. Neste estudo, todos os itens tiveram um IVC de 1, acima da concordância estabelecida pela literatura científica e desse modo, considerados de alta relevância para aplicação nos cenários de simulação. A publicização dos instrumentos validados, associados à capacitação de profissionais para atuar com esta metodologia, podem contribuir para a garantia de resultados favoráveis a uma simulação realística de excelência.

Palavras- chaves: Simulação. Pediatria. Técnico de Enfermagem. Educação em Enfermagem.

Introdução

A dinamicidade cada vez maior da saúde tem representado um cenário complexo, que exige uma perspectiva do processo de ensino aprendizagem diverso do modelo formativo vigente. É necessária uma abordagem apoiada pelo professor e aluno de modo efetivo na construção de saberes, com o intuito de melhorar a qualidade da assistência, envolver a aprendizagem interativa e permitir a compreensão do papel de cada profissional (REEVES *et al.*, 2016).

A utilização das metodologias ativas tem sido amplamente discutida, com ênfase na simulação clínica, por meio da abordagem de aprendizagem baseada em problemas (ABP), capazes de promover a autonomia do estudante e profissional (SOBRAL *et al.*, 2012; TELES *et al.*, 2020). Desse modo, pode subsidiar práticas de prevenção de erros no cuidado em saúde, o agir coletivo, desenvolvimento de segurança e confiança para lidar em situações reais (REEVES *et al.*, 2016; SOBRAL *et al.*, 2012).

O presente estudo pretende disponibilizar aos que trabalham com educação continuada e permanente em enfermagem, particularmente no campo de cuidados ao paciente pediátrico, casos clínicos validados que possam subsidiar a simulação clínica no manejo da piora clínica de pacientes pediátricos como nos casos de pós operatório e Bronquiolite. Simular requer método, processos e ferramentas, para alcançar o fim desejado (SASSO *et al.*, 2015).

Para tanto, faz-se necessária à validação de casos clínicos, pois é preciso garantir que tenham completude e reprodutividade e que estejam alinhados com os padrões recomendados para a criação dos cenários de simulação clínica (SASSO *et al.*, 2015). Dessa forma, a questão de pesquisa foi: A construção e validação de casos clínicos são pertinentes para aplicação na simulação em saúde ao técnico de enfermagem no manejo do paciente pediátrico?

1 Enfermeira pela Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

2 Enfermeira da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e Mestre em enfermagem pela Universidade de Brasília.

Objetivo Geral

Criar e validar casos de simulação clínica no manejo de pacientes pediátricos.

Objetivos Específicos

Construir casos para os cenários de simulação clínica;

Validar o conteúdo dos casos clínicos por juízes especialistas.

Metodologia

Objetivos Específicos

Tratou-se de uma pesquisa de desenvolvimento metodológico para construção e validação de casos para cenários de simulação clínica em enfermagem no manejo de pacientes pediátricos. A meta nesse tipo de estudo é a elaboração de instrumento confiável, preciso e utilizável que possa ser empregado por outros pesquisadores e outras pessoas. Para tornar um caso válido, sua construção e aplicabilidade devem permitir uma descrição que se aproxime de um ambiente real. No estudo, foi realizada a validação de conteúdo (POLIT; BECK, 2019).

Para os juízes especialistas foram incluídos enfermeiros com titulação de doutor e/ou mestre ou com experiência profissional (clínica, ensino, pesquisa). Todos preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo faz parte da dissertação de Mestrado da aluna Raquel Paniago da Universidade de Brasília com a colaboração da enfermeira mestre Rayanne Augusta Parente Paula.

Etapas da pesquisa

Etapa 1 - Seleção dos especialistas:

Os especialistas foram escolhidos baseados nos critérios de avaliação da escala Fehring (1987), por meio das informações que constavam no currículo Lattes. Para participar da validação dos casos clínicos, o critério estabelecido foi que os avaliadores alcançassem o mínimo de 5 pontos. A seleção dos especialistas ocorreu na modalidade *online*, de acordo com a experiência clínica na área de assistência ao paciente pediátrico ou na docência com experiência em simulação.

Tabela 1. Critérios estabelecidos por Fehring (1987), para seleção dos especialistas, 2021.

Pontuação	Titulação
5	Doutor em Enfermagem com dissertação direcionada a tecnologia de cuidados em enfermagem ao paciente crítico pediátrico
4	Mestre em Enfermagem com tese direcionada a tecnologia de cuidados em enfermagem ao paciente crítico pediátrico
3	Especialista na área de Enfermagem em Terapia Intensiva pediátrica ou neonatal
2	Artigos ou resumos publicados sobre cuidados em enfermagem ao paciente crítico pediátrico
2	Um ano de estudo na área
1	Conferências e cursos concluídos relevantes para a área de assistência ao paciente crítico pediátrico
1	Premiação na área

Fonte: Fehring (1987). Adaptado.

Para a validação *online* dos casos clínicos com os especialistas a pesquisa prosseguiu da seguinte forma: Os especialistas foram contatados por correspondência eletrônica (*e-mail*) que obedeceram a pontuação mínima estabelecida pela da escala de Fehring (FEHRING, 1987). No e-mail foi enviado um convite apresentando os objetivos da pesquisa, o TCLE, termo de sigilo e confidencialidade e os casos descritos juntamente com os checklists

(APÊNDICE A e B). O TCLE e o termo de sigilo e confidencialidade foram preenchidos após o aceite do especialista e devolvidos como resposta ao e-mail enviado.

Aqueles que aceitaram participar acessaram o link descrito no corpo do e-mail para visualizarem o formulário de avaliação do caso/cenário no Google Forms (Figura1).

Figura 1. Estrutura do formulário *online*

Simulação clínica para o manejo de pacientes críticos pediátricos: Construção e validação de casos

*Obrigatório

Avaliação do cenário

Instrumento para validação do caso de simulação n° 1 que possui como tema: Pós-operatório imediato de Neurocirurgia de Meningioma

Sobre os aspectos analisados indique se os mesmos se encontram inadequado, parcialmente adequado ou adequado e ainda se houver sugestões, descreva-as

Plausibilidade do caso clínico *

☐ Inadequado

☐ Parcialmente adequado

☐ Adequado

Fonte: Google Forms (2021). Elaboração própria.

Etapa 2 - Análise estatística:

A análise estatística realizada referiu-se aos questionários de validação dos casos para os cenários de simulação (APÊNDICES A e B), com 40 itens, preenchidos por juízes especialistas na área, caracterizando cada item do instrumento em Inadequado, Parcialmente adequado e Adequado. As análises das respostas foram realizadas no programa Excel (Microsoft Office Professional Plus, 2013) e IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. Além disso, foi utilizada a estatística descritiva, com o intuito de descrever os dados obtidos, por meio do Content Validity Index (Índice de Validade de Conteúdo – IVC).

O IVC é um método utilizado com frequência na área da saúde que mede a proporção ou porcentagem de juízes que estão em concordância sobre determinados aspectos do instrumento e de seus itens. De modo inicial, permite analisar cada item de forma individual, sendo calculado pela divisão do número de juízes que julgaram o item como relevante ou de extrema relevância (parcialmente adequado e adequado) pelo total de juízes; assim como permite analisar o instrumento como um todo, por meio da soma de todos os IVC calculados separadamente, dividindo-os pelo número de itens de cada instrumento. Para verificar a validade de maneira geral, os autores recomendam uma concordância mínima de 0,75 (MEDEIROS et al., 2015; LEON et al., 2018).

No que se refere ao tratamento dos dados do questionário aplicado aos juízes para validação dos casos clínicos, foram realizadas análises de estatística descritiva para obtenção de média, desvio padrão (DP) e percentis.

Etapa 3 - Análise estatística:

Os aspectos éticos desta pesquisa estão em conformidade com as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital da Criança de Brasília com o CAAE: 34157620.4.3001.5553 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde com o CAAE: 34157620.4.0000.0030.

Resultado e discussão

Os resultados da pesquisa estão descritos de acordo com as etapas apresentadas no método (Etapa 1, 2 e 3).

Etapa 1

Foram elaborados dois casos clínicos para serem validados para os cenários de simulação (APÊNDICE A e B), bem como o instrumento *online* de validação dos casos (Figura 1).

Etapas 2 e 3

Para realizar a validação dos casos clínicos, participaram ao todo 6 (seis) especialistas. Os produtos das etapas 2 e 3, correspondentes à validação *online*, foram distribuídos em duas tabelas, correspondentes a cada caso clínico. Nas tabelas 2 e 3 estão dispostos os resultados numéricos e percentuais obtidos de acordo com o cálculo do IVC em relação aos itens avaliados para cada caso.

Para a validação dos elementos dos cenários nos casos clínicos, foram utilizados critérios conforme as Tabelas 2 e 3. No IVC foi considerado como válido as respostas Parcialmente adequado ou Adequado. Ao considerar a proporção ou percentual de juízes que estão em concordância sobre os critérios avaliados no instrumento, todos os itens avaliados obtiveram um IVC de 1, ou seja, 100% de itens válidos no questionário.

A partir do que a literatura científica recomenda, é possível inferir que os instrumentos elaborados para a simulação neste estudo são considerados válidos e possuem fidedignidade para serem aplicados em simulações voltadas para o ensino e apoio ao manejo clínico em enfermagem, de modo a possibilitar a aprendizagem e uma assistência pautada na qualidade (NEGRI *et al.*, 2017; LEON *et al.*, 2018; PAULA, 2020).

A variável 17 da tabela número 2 refere-se aos Materiais e equipamentos disponíveis aos técnicos de enfermagem no momento da simulação e foi o item com maior necessidade de revisão sugerida pelos especialistas, avaliados com uma média de 33% como parcialmente adequados. As sugestões fizeram referência a “inclusão de um monitor multiparamétrico com cabos e sensor de oximetria”, “após a verificação dos sinais vitais, os mesmos serem ditos pelo avaliador da simulação”, “impressos de Exame Físico e Prescrição médica” e “inclusão de saco coletor para retirada do exsudato do dreno”. Os ajustes dos casos clínicos foram realizados em conformidade com as recomendações dos juízes e com a literatura científica. As alterações incluídas ou retiradas estão destacadas nos APÊNDICES A e B.

Ainda na tabela 2, as variáveis 4, 7, 18, 19 e 20 também tiveram considerações enviadas pelos especialistas, como: “informar sobre o ambiente, explicando sobre os materiais, atores e possíveis meios de comunicação”, “Sugiro um quarto ator para representar a voz da criança, assim a mesma poderá explicar melhor sua dor e se comunicar de forma mais eficaz com o participante”, “Sugiro incluir uma prescrição médica com analgésicos - se necessário”. Todas as sugestões foram analisadas e incluídas no caso clínico 1, de acordo com a necessidade e obedecendo aos objetivos propostos.

Na tabela 3, as sugestões de melhoria dos itens 17, 18, 19 e 20 foram as seguintes: “sugiro adicionar o pijama hospitalar pediátrico (pijama cirúrgico) aos atores e formulários/impressos de identificação do leito, exame físico, prescrição médica”, “no *debriefing* questionar sobre conhecimento prévio de protocolos institucionais” e “Sugiro a avaliação da estratégia pelos participantes por meio de escalas específicas de satisfação quando o caso for utilizado na simulação”. Todas as sugestões pertinentes foram acatadas para melhoria dos casos.

De modo geral, as considerações dos especialistas foram referentes as sugestões de melhoria quanto a complexidade em relação ao nível de conhecimento e habilidades do técnico de enfermagem e às informações fornecidas ao técnico de enfermagem antes da simulação e ao *debriefing*, de modo

a deixar o caso menos complexo, considerando as atribuições de cada profissional de saúde, bem como o tempo curto de simulação para a realização de todas as condutas propostas inicialmente.

Nas tabelas 4 e 5, estão apresentadas a média, média percentual e desvio padrão (DP), dos casos clínicos de Pós-operatório imediato de Neurocirurgia de Meningioma (caso 1) e Bronquiólite (caso 2), respectivamente.

Para cada variável preenchida no questionário de validação os juízes tiveram a opção de responder Adequado, Parcialmente adequado e Inadequado, que receberam os números 3, 2 e 1, respectivamente, durante a análise estatística. Sendo assim, os itens avaliados como adequado corresponderam a 70% de todos os avaliados. O DP variou entre 0,41 e 0,52 em 6 variáveis, sendo que os outros 14 itens tiveram um DP de zero, ou seja, 70% das respostas não sofreram variação, e portanto, possuem um grau de dispersão baixo, indicando que o conjunto de dados analisados é coerente e uniforme (Tabela 4).

Na tabela 5, referente ao caso clínico sobre Bronquiólite, os itens avaliados como adequado corresponderam a 80% de todos os avaliados, isto é, a maioria das avaliações classificaram as variáveis como coerentes. O DP foi de 0,41 em 4 variáveis, sendo que os outros 16 itens tiveram um DP de zero, ou seja, a maioria das respostas estavam em concordância e o fator de dispersão nos 4 itens foi baixo, sendo também um conjunto de dados homogêneo que reforça a validade do caso clínico proposto (Tabela 5).

Tabela 2. Distribuição de frequência e porcentagem de respostas dos juízes relacionada ao caso clínico 1: Pós-operatório imediato de Neurocirurgia de Meningioma. Brasília –DF, 2022.

Caso 1 - Pós-operatório imediato de Neurocirurgia de Meningioma						
	Adequado	%	Parcialmente adequado	%	Inadequado	%
1. Plausibilidade do caso clínico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
2. Realismo	6	100,00	0	0,00	0	0,00
3. Aderência às evidências científicas disponíveis	6	100,00	0	0,00	0	0,00
4. Complexidade em relação ao nível de conhecimento e habilidades do técnico de enfermagem	5	83,33	1	16,67	0	0,00
5. Descrição/Sumário do caso	6	100,00	0	0,00	0	0,00
6. Objetivos da simulação fornecidos ao técnico de enfermagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
7. Informações fornecidas ao técnico de enfermagem antes da simulação	5	83,33	1	16,67	0	0,00
8. Dados fornecidos ao técnico de enfermagem durante a simulação	6	100,00	0	0,00	0	0,00
9. Apoio fornecido ao técnico de enfermagem durante a simulação	6	100,00	0	0,00	0	0,00
10. Objetivos de aprendizagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
11. Promoção do pensamento crítico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
12. Promoção da capacidade de priorizar avaliações e intervenções de enfermagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
13. Promoção da resolução autônoma de problemas	6	100,00	0	0,00	0	0,00
14. Adequação do simulador ao caso clínico/ Tipo do simulador	6	100,00	0	0,00	0	0,00
15. Parâmetros do simulador condizentes com o caso clínico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
16. Ambiente simulado	6	100,00	0	0,00	0	0,00
17. Materiais e equipamentos disponíveis aos técnicos de enfermagem	4	66,67	2	33,33	0	0,00
18. Aspectos avaliados/ questionamentos no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
19. Reflexão e análise das ações no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
20. Síntese e feedback ao técnico de enfermagem no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
IVC geral (considerando adequado e parcialmente adequado)	1	100,00				

Fonte: Elaboração própria (2022).

Tabela 3. Distribuição de frequência e porcentagem de respostas dos juízes relacionada ao caso clínico 2: Bronquiolite. Brasília –DF, 2022.

Caso 2 - Bronquiolite						
	Adequado	%	Parcialmente adequado	%	Inadequado	%
1. Plausibilidade do caso clínico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
2. Realismo	6	100,00	0	0,00	0	0,00
3. Aderência às evidências científicas disponíveis	6	100,00	0	0,00	0	0,00
4. Complexidade em relação ao nível de conhecimento e habilidades do técnico de enfermagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
5. Descrição/Sumário do caso	6	100,00	0	0,00	0	0,00
6. Objetivos da simulação fornecidos ao técnico de enfermagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
7. Informações fornecidas ao técnico de enfermagem antes da simulação	6	100,00	0	0,00	0	0,00
8. Dados fornecidos ao técnico de enfermagem durante a simulação	6	100,00	0	0,00	0	0,00
9. Apoio fornecido ao técnico de enfermagem durante a simulação	6	100,00	0	0,00	0	0,00
10. Objetivos de aprendizagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
11. Promoção do pensamento crítico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
12. Promoção da capacidade de priorizar avaliações e intervenções de enfermagem	6	100,00	0	0,00	0	0,00
13. Promoção da resolução autônoma de problemas	6	100,00	0	0,00	0	0,00
14. Adequação do simulador ao caso clínico/ Tipo do simulador	6	100,00	0	0,00	0	0,00
15. Parâmetros do simulador condizentes com o caso clínico	6	100,00	0	0,00	0	0,00
16. Ambiente simulado	6	100,00	0	0,00	0	0,00
17. Materiais e equipamentos disponíveis aos técnicos de enfermagem	5	83,33	1	16,67	0	0,00
18. Aspectos avaliados/ questionamentos no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
19. Reflexão e análise das ações no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
20. Síntese e feedback ao técnico de enfermagem no <i>debriefing</i>	5	83,33	1	16,67	0	0,00
IVC geral (considerando adequado e parcialmente adequado)	1	100,00				

Fonte: Elaboração própria (2022).

Tabela 4. Distribuição da média, média percentual e desvio padrão do caso de Pós-operatório imediato de Neurocirurgia de Meningioma

Variáveis	Média de concordância de variáveis adequadas	%	Desvio padrão
Plausibilidade do caso clínico	3,00	100	0,00
Realismo	3,00	100	0,00
Aderência às evidências científicas disponíveis	3,00	100	0,00
Complexidade em relação ao nível de conhecimento e habilidades do técnico de enfermagem	2,83	94	0,41
Descrição/Sumário do caso	3,00	100	0,00
Objetivos da simulação fornecidos ao técnico de enfermagem	3,00	100	0,00
Informações fornecidas ao técnico de enfermagem antes da simulação	2,83	94	0,41
Dados fornecidos ao técnico de enfermagem durante a simulação	3,00	100	0,00
Apoio fornecido ao técnico de enfermagem durante a simulação	3,00	100	0,00
Objetivos de aprendizagem	3,00	100	0,00
Promoção do pensamento crítico	3,00	100	0,00
Promoção da capacidade de priorizar avaliações e intervenções de enfermagem	3,00	100	0,00
Promoção da resolução autônoma de problemas	3,00	100	0,00
Adequação do simulador ao caso clínico/ Tipo do simulador	3,00	100	0,00
Parâmetros do simulador condizentes com o caso clínico	3,00	100	0,00
Ambiente simulado	3,00	100	0,00
Materiais e equipamentos disponíveis aos técnicos de enfermagem	2,67	89	0,52
Aspectos avaliados/ questionamentos no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41
Reflexão e análise das ações no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41
Síntese e feedback ao técnico de enfermagem no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41

Fonte: Elaboração apoio da equipe de estatística HCB (2022).

Tabela 5. Distribuição da média, média percentual e desvio padrão do caso Bronquiolite

Variáveis	Média de concordância de variáveis adequadas	%	Desvio padrão
Plausibilidade do caso clínico	3,00	100	0,00
Realismo	3,00	100	0,00
Aderência às evidências científicas disponíveis	3,00	100	0,00
Complexidade em relação ao nível de conhecimento e habilidades do técnico de enfermagem	3,00	100	0,00
Descrição/Sumário do caso	3,00	100	0,00
Objetivos da simulação fornecidos ao técnico de enfermagem	3,00	100	0,00
Informações fornecidas ao técnico de enfermagem antes da simulação	2,83	94	0,41
Dados fornecidos ao técnico de enfermagem durante a simulação	3,00	100	0,00
Apoio fornecido ao técnico de enfermagem durante a simulação	3,00	100	0,00
Objetivos de aprendizagem	3,00	100	0,00
Promoção do pensamento crítico	3,00	100	0,00
Promoção da capacidade de priorizar avaliações e intervenções de enfermagem	3,00	100	0,00
Promoção da resolução autônoma de problemas	3,00	100	0,00
Adequação do simulador ao caso clínico/ Tipo do simulador	3,00	100	0,00
Parâmetros do simulador condizentes com o caso clínico	3,00	100	0,00
Ambiente simulado	3,00	100	0,00
Materiais e equipamentos disponíveis aos técnicos de enfermagem	2,83	94	0,41
Aspectos avaliados/ questionamentos no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41
Reflexão e análise das ações no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41
Síntese e feedback ao técnico de enfermagem no <i>debriefing</i>	2,83	94	0,41

Fonte: Elaboração apoio da equipe de estatística HCB (2022).

De acordo com Eduardo e colaboradores (2016) e Goes et al. (2014), para que seja conferida confiabilidade e fidedignidade para aplicação dos casos clínicos construídos, é essencial a validação por juízes especialistas na área. Os critérios de elaboração dos casos devem estar de acordo com os objetivos almejados para cada prática simulada. Nesse sentido, esta pesquisa está em conformidade com o proposto pelos estudos citados, já que utilizou os critérios de avaliação da escala Fehring (1987) para seleção dos especialistas, por meio das informações que constavam no currículo Lattes e estabelecendo pontuação mínima para participação.

Para a validação dos casos clínicos, o presente estudo utilizou a técnica de validação de conteúdo. Isso porque, de acordo com a literatura, a validade do conteúdo permite a melhoria na formulação de propostas teóricas de modo a garantir precisão quando utilizados enquanto guia de habilidades e comportamentos a serem seguidos pelo participante durante a simulação (POLIT; BECK, 2019). Portanto, o método desse estudo foi construído pautado em evidências científicas recentes disponíveis, que defende a elaboração de instrumento confiável, preciso e utilizável que possa ser empregado por outros pesquisadores e outras pessoas.

O IVC foi o método utilizado para medir a porcentagem de juízes que estavam em concordância sobre o instrumento. Estudos como os de Beck (2006), Alexandre e Coluci (2011) e Paula (2020) recomendam uma concordância mínima de 0,75 no IVC geral ou de cada item avaliado para verificar a validade dos casos clínicos. Como mostram as tabelas 2 e 3, todos os itens tiveram um IVC acima da concordância mínima estabelecida e desse modo, considerados de alta relevância para aplicação nos cenários de simulação. Reitera-se ainda, que os itens considerados como parcialmente adequados com sugestões de melhoria foram reformulados e reavaliados de acordo com a pertinência para cada caso.

Considerando que a validação dos casos clínicos para a simulação permite maior segurança aos aplicadores, os instrumentos utilizados nos dois casos clínicos estão qualificados para atender aos objetivos da simulação realística no âmbito educacional. Defende-se que essa metodologia é uma tecnologia importante para melhorar a aprendizagem de estudantes de enfermagem, bem como para o incremento da capacidade técnica de profissionais dos serviços de saúde, como é o caso dos técnicos em enfermagem (GOES et al., 2014; MEDEIROS et al., 2015).

Conclusão

O estudo alcançou o objetivo proposto, que foi o de construir e validar o conteúdo de dois casos clínicos de modo a serem disponibilizados para posterior aplicação em cenários de simulação realística no contexto da saúde da criança. Além disso, ressalta-se a importância da contribuição dos juízes especialistas, com o intuito refinar os instrumentos para que se tornem o mais próximos possíveis da realidade e atendam aos objetivos centrais da simulação, voltados ao ensino e aprendizagem, por meio da metodologia ativa (LEON *et al.*, 2018; PAULA, 2020).

Para tanto, a publicização destes casos clínicos e dos instrumentos validados no presente estudo, associados à capacitação de outros profissionais, para atuar com esta metodologia de ensino, podem contribuir para a garantia de resultados favoráveis a uma simulação realística de excelência na área da saúde infantil. Ademais, incentiva-se a continuidade de pesquisas que envolvam simulação na área da saúde da criança, tais como esta, a fim de constatar a efetividade da aplicabilidade destes casos clínicos na formação e atualização do conhecimento de técnicos de enfermagem na assistência em saúde, considerando a escassez de estudos neste campo temático.

Uma limitação neste estudo é a participação voluntária na avaliação dos casos clínicos, o que implicou em um número pequeno, de seis juízes participantes. Além disso, o cenário de pandemia pela Covid-19 restringiu a possibilidade de aplicação prática em cenários de simulação.

Referências

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis clinical practice guideline. **Pediatrics**, v. 118, n. 4, p. 1774-1793, 2006.
2. ARCHER, N.D. Guideline for the management for bronchiolitis in children. **United Bristol Health Care-NHS Trust**, 2006. Disponível em: www.nrr.nhs.uk. Acesso em: 13 jun., 2021.
3. BAPTISTA, R. C. et al. Simulação de alta-fidelidade no curso de enfermagem: Ganhos percebidos pelos estudantes. **Revista Enfermagem Referência**, v.4, n.1, p.135-144, 2014.
4. CHONG, C.J. Giant pediatric meningioma: Case report and review of literature. **Revista Chilena De Neurocirugía**, v.45, n.3, 2019.
5. DEVI, L.; PINZON, A. Evaluación clínica de meningioma intraventricular: reporte de caso paciente pediátrico y paciente adulto. **Rev.fac.med [online]**, v.25, n1, p.78-86, 2017.
6. EDUARDO, A. H. et al. Cenário para simulação de resíduos de serviços de saúde: Estudo metodológico. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v.15, n.4, p.611-616, 2016.
7. FEHRING, R. Methods to validate nursing diagnoses: College of Nursing Faculty Research and Publications. **Heart & Lung**, v. 16, n.6, 1987.
8. GÓES, F. S. et al. Desenvolvimento de casos clínicos para o ensino do raciocínio diagnóstico. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.16, n.1, p.44-51, 2014.
9. HANEL, R.A. Meningiomas in pediatric patients: report of two cases. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, n.59, v.3, 2001.
10. LEON, C. G. R. M. P. DE et al. Construção e validação de casos clínicos para utilização no ensino de enfermagem no contexto materno-infantil. **Revista de Enfermagem Referência**, p. 51-62, 2018.
11. MACEDO, K.C. Diretrizes e Protocolo clínico Bronquiólite. **Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais**, 2012. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1344436363029_Protocolo_Bronquiólite.pdf. Acesso em: 14 jun. 2021.
12. MARQUES, B.A; MEZÊNCIO, C.G.S. Protocolos clínicos Bronquiólite viral aguda. **Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais**. Disponível em: http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php?preview=1&option=com_dropfiles&format=&task=frontfile.download&catid=1394&id=14357&Itemid=1000000000000. Acesso em: 15 jun. 2021.
13. MEDEIROS, R. K. et al. Validação de conteúdo de instrumento sobre a habilidade em sondagem nasogástrica. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.17, n.2, p.278-289, 2015.
14. OLIVEIRA, T. G. S. et al. Nursing interventions with drains in the perioperative period: An integrative review. **Research, Society and Development**, v. 9, n.7, 2020.
15. PAULA, R.A.P. **Construção e validação de casos clínicos para simulação no contexto da prematuridade**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2020.
16. POLIT, D. F.; BECK, C. T. Métodos mistos e outros tipos especiais de pesquisa. In: **Fundamentos de pesquisa em enfermagem, avaliação de evidências para a prática da enfermagem**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. p. 302-303.
17. REEVES, S. et al. A BEME systematic review of the effects of interprofessional education: BEME Guide Nº 39. **Med Teach**, v.38, n.7, p.656-658, 2016.

18. SASSO, G.M.D. et al. **Guia metodológico para simulação em enfermagem** – CEPETEC. Centro de Ciências da Saúde, 2015. Disponível em: <https://nfr.ufsc.br/files/2015/11/GUIA-METODOL%C3%93GICO-PARA-SIMULA%C3%87%C3%83O-EM-ENFERMAGEM-CEPETEC.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2021.
19. SOBRAL, F.R.; CAMPOS, C.J.G. The use of active methodology in nursing care and teaching in national productions: an integrative review. **Rev. Esc. Enferm.**, v.46, n.1, p.208-218, 2012.
20. TELES, M.G. et al. Simulação clínica no ensino de Enfermagem pediátrica: percepção de estudantes. **Rev. Bras. Enferm.**, v.73, n.2, 2020.
21. VAL, J.A.C.; FURTADO, L.M. Cuidados operatórios em neurocirurgia pediátrica. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v.18, n.2, p.176-185, 2014.

APÊNDICE A

Tema: POI de Neurocirurgia de Meningioma		
Etapa 1 – visão geral do cenário	Tempo de duração do cenário: 10 minutos	
	Conhecimento prévio dos funcionários do setor: A equipe realizará a simulação com base nos conhecimentos prévios da prática clínica.	
	Objetivos da aprendizagem: - Cuidados pós-operatórios imediatos; - Cuidados com drenos; - Realizar anamnese e exame físico; - Monitorizar sinais vitais; - Desenvolver confiança e segurança para lidar com situações reais; - Relacionar a teoria com a prática;	
	Descrição dos participantes: Este cenário será apresentado para os técnicos de enfermagem do setor de oncologia do Hospital da Criança de Brasília.	
	Materiais	Responsável
	Mobiliário/ Decoração: 1 Leito 1 Mesa auxiliar 1 Lixeira 1 Balança/Recipiente para mensurar o conteúdo do dreno 1 Telefone para contato com os setores da unidade - Impressos sobre rotina da unidade	Instituição de saúde
	Materiais médico-hospitalares - Algodão Álcool - Capote - Luvas de procedimento - Máscara 1 caixa para descarte de material perfurocortante 1 dreno portovac 1 estetoscópio 1 esfigmomanômetro 1 termômetro 70% 1 monitor multiparamétrico com cabos e sensor de oximetria - Saco coletor para retirada do exsudato - Prescrição dipirona SOS	Instituição de saúde
	Manequins/ bonecos: - 1 boneco em idade escolar (7 anos)	Instituição de saúde
	Figurino dos atores: - Profissionais de saúde: jaleco - Acompanhante da criança: roupa de pessoas próxima a 26 anos	Atores

Tema: POI de Neurocirurgia de Meningioma		
	Maquiagem: Não existe a necessidade de maquiagem ou caracterização específica para o caso.	
	Caracterização dos simuladores/ atores: 1 ator/atriz representando um(a) enfermeiro (a) - com roupas normais por baixo, porém usando jaleco; 1 ator representando o acompanhante da criança – com roupas que aparentam 26 anos de idade. 1 ator/atriz para atender o telefone, caso seja necessário. 1 ator para representar a voz da criança	
Etapa 2 - Preparo do cenário	Espaço físico: Para que o cenário seja reproduzido de forma realística, é importante que a estrutura seja preparada o mais próxima possível de uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica (UTIPed). Para isso, será necessário mobiliário compatível e equipamentos comumente utilizados nesse ambiente: leito, régua de gases, cadeira para acompanhante, mesa auxiliar, dentre outros. Para montagem desse cenário necessita-se de espaço compatível com o leito da UTIPed para recuperação pós-cirúrgica, três atores/atrizes, representando o profissional de enfermagem, o acompanhante da criança, um ator par atender o telefone dos setores, e um boneco de 7 anos de idade para representar o filho.	
	Descrição do cenário: - Descrição sucinta a ser apresentada ao técnico de enfermagem (participante) antes de iniciar o cenário: H.G. 7 anos, foi admitida no hospital com histórico de cefaléia frontal latejante há 2 anos e diagnosticada há um mês com o tumor Meningioma cerebral. O exame físico neurológico não evidenciou anormalidades, mas a ressonância nuclear magnética (RM) de crânio mostrou lesão com 5 cm de diâmetro, além de volumoso cisto adjacente e edema cerebral perilesional. Realizou-se craniotomia frontal direita e o tumor foi ressecado totalmente. A escolar encontra-se em recuperação pós-operatória imediata no leito da Unidade de Terapia Intensiva, acompanhada do pai. No que se refere aos dispositivos, foi feita a inserção de Dreno Portovac com o intuito de retirar líquidos e sangue acumulados no local da cirurgia, prevenir infecções e auxiliar na cicatrização. Na última verificação de sinais vitais FC: 102bpm; FR: 21rpm; Sat O ² : 98%. - Descrição completa do cenário: Após a passagem de plantão pelo enfermeiro do setor, o técnico de enfermagem (participante) ficará encarregado de realizar os cuidados pós-operatórios imediatos da H.G. O técnico de enfermagem chegará ao quarto e encontrará a paciente. Os materiais para realização do exame físico estarão disponíveis, bem como um recipiente e balança para mensurar o conteúdo do dreno. Além disso, ao observar a inserção do dreno, o técnico poderá observar vazamento de exsudato serossanguinolento do curativo. Ainda, o exsudato coletado dreno estará em quantidade abundante. Se questionado, o pai da paciente deve relatar que ela queixa dor de cabeça e está um pouco preocupado. - Descrição atual da criança: Escolar queixa dor de cabeça, respira espontaneamente em ar ambiente, sem auxílio de oxigênio e sem sinais de desconforto respiratório, eliminações vesicais e intestinais preservadas. Ao exame físico (responder ao participante apenas o que for perguntado, pois o exame físico será conduzido por ele): - responsivo, orientado no tempo e espaço, corado, febril (Temperatura axilar: 37,6°C), peso: 24kg. - <u>Respiratório</u> : eupneico (FR: 20 rpm), SaO ² 98%, Ausculta respiratória: murmúrios vesiculares; Palpação: expansibilidade torácica preservada; Percussão: som claro pulmonar. - <u>Cardíaco</u> : normocárdico (FC:90 bpm), Ausculta cardíaca: 1° e 2° bulha NR e NF, sem presença de sopro; PA: 100 x 60 mmHg; - <u>Abdominal</u> : Inspeção: Abdome plano; Ausculta: ruídos hidroaéreos; Percussão: sons timpânicos; Palpação: sem dor a palpação profunda, fígado com borda lisa e macia e aproximadamente 8cm; Testes de <i>Giordano</i> , <i>Piparote</i> , <i>Murphy</i> , <i>Blumberg</i> e <i>Rosving</i> negativos. - Se perguntado sobre exames laboratoriais, informar que não foram coletados após a cirurgia.	

Tema: POI de Neurocirurgia de Meningioma

Etapa 3 – Desenvolvimento do cenário

Script do cenário:

O cenário iniciará com o enfermeiro realizando a passagem de plantão da paciente e deverá **informar sobre o ambiente, explicar os materiais, atores e possíveis meios de comunicação**. A paciente encontra-se na UTIped para cuidados Pós-Operatório Imediatos (POI), 12hrs após a realização da cirurgia. O enfermeiro informará que foi realizada uma craniotomia frontal direita para retirada do tumor Meningioma e também a inserção de um dreno Portovac para auxiliar na drenagem de líquidos e prevenção de infecções, mas que ainda não foi avaliado ou desprezado o conteúdo drenado nas últimas horas. Informará ainda que os sinais vitais estão estáveis, mas que é necessário verificar novamente, pois o protocolo recomenda um intervalo de 3-3hrs. Espera-se que o técnico tenha a percepção de líquido aumentado com característica serosanguinolenta.

Apesar de se tratar de uma anamnese não existem falas específicas definidas para os atores a priori, já que quem conduz a anamnese é o técnico. Os atores devem memorizar as informações pré-definidas para o caso descritas na etapa 2 desse estudo e à medida que forem questionados pelos participantes irão responder. Ao longo do caso, se não for perguntado, o acompanhante da criança deve informar que H.G. queixa dor de cabeça.

Os participantes deverão:

- Se apresentar ao chegar ao leito;
- Lavar as mãos com água e sabão;
- Fornecer informações ao acompanhante e paciente quando questionado;
- Fechar o clampe antes de manusear o dreno;
- Mensurar e avaliar as características do exsudato drenado;
- Valorizar o excesso de exsudato drenado e comunicar o enfermeiro;
- Desprezar o conteúdo do dreno;
- Refazer o vácuo do dreno Portovac empurrando o coletor para baixo e fechando a tampa;
- Abrir o clampe do dreno após finalizar o procedimento;
- Valorizar a queixa de dor de cabeça descrita pelo acompanhante;
- Realizar o exame físico;

Perguntas que podem estimular o participante:

- "A H.G. está reclamando de dor de cabeça há algumas horas. Estou preocupado"
- "Acho que saiu muita "secreção" do dreno, você não acha?"

Tempo estimado de debriefing: 10 minutos

APÊNDICE B

Tema: Cuidados com o paciente com bronquiolite.											
Etapa 1 – Visão geral do cenário	Tempo de duração do cenário: 10 minutos										
	Conhecimento prévio dos funcionários do setor: A equipe realizará a simulação com base nos conhecimentos prévios da prática clínica.										
	Objetivos da aprendizagem: - Admitir paciente na unidade; - Realizar anamnese e exame físico; - Monitorizar sinais vitais; - Identificar sinais de gravidade; - Fornecer elementos de apoio ao manejo clínico da bronquiolite; - Desenvolver confiança e segurança para lidar com situações reais; - Relacionar a teoria com a prática.										
	Descrição dos participantes: Este cenário será apresentado para os técnicos de enfermagem do Hospital da Criança de Brasília.										
	Recursos materiais: Materiais necessários para montagem do ambiente e responsável:										
	<table><tr><th>Materiais</th><th>Responsável</th></tr><tr><td>Mobiliário/ Decoração: 1 Leito 1 Mesa auxiliar 1 Lixeira - Impressos sobre rotina da unidade 1 Telefone para contato com os setores da unidade 1 régua de gases </td><td>Instituição de saúde</td></tr><tr><td>Materiais médico-hospitalares 1 estetoscópio 1 esfigmomanômetro 1 termômetro Algodão Álcool 70% - Luvas de procedimento - Máscara - Capote 1 caixa para descarte de material perfurocortante - Cateter de O2 - Extensor - Máscara para nebulização 1 monitor multiparametro com cabos e sensor de oximetria </td><td>Instituição de saúde</td></tr><tr><td>Manequins/ bonecos: - 1 boneco lactente (3 meses) </td><td>Instituição de saúde</td></tr><tr><td>Figurino dos atores: - Profissionais de saúde: jaleco - Acompanhante da criança: roupa de pessoas próxima a 28 anos </td><td>Atores</td></tr></table>	Materiais	Responsável	Mobiliário/ Decoração: 1 Leito 1 Mesa auxiliar 1 Lixeira - Impressos sobre rotina da unidade 1 Telefone para contato com os setores da unidade 1 régua de gases	Instituição de saúde	Materiais médico-hospitalares 1 estetoscópio 1 esfigmomanômetro 1 termômetro Algodão Álcool 70% - Luvas de procedimento - Máscara - Capote 1 caixa para descarte de material perfurocortante - Cateter de O2 - Extensor - Máscara para nebulização 1 monitor multiparametro com cabos e sensor de oximetria	Instituição de saúde	Manequins/ bonecos: - 1 boneco lactente (3 meses)	Instituição de saúde	Figurino dos atores: - Profissionais de saúde: jaleco - Acompanhante da criança: roupa de pessoas próxima a 28 anos	Atores
	Materiais	Responsável									
	Mobiliário/ Decoração: 1 Leito 1 Mesa auxiliar 1 Lixeira - Impressos sobre rotina da unidade 1 Telefone para contato com os setores da unidade 1 régua de gases	Instituição de saúde									
	Materiais médico-hospitalares 1 estetoscópio 1 esfigmomanômetro 1 termômetro Algodão Álcool 70% - Luvas de procedimento - Máscara - Capote 1 caixa para descarte de material perfurocortante - Cateter de O2 - Extensor - Máscara para nebulização 1 monitor multiparametro com cabos e sensor de oximetria	Instituição de saúde									
	Manequins/ bonecos: - 1 boneco lactente (3 meses)	Instituição de saúde									
Figurino dos atores: - Profissionais de saúde: jaleco - Acompanhante da criança: roupa de pessoas próxima a 28 anos	Atores										

Tema: Cuidados com o paciente com bronquiolite.		
	Maquiagem: Não existe a necessidade de maquiagem ou caracterização específica para o caso.	
	Caracterização dos simuladores/ atores: 1 ator/atriz representando um(a) enfermeiro (a) - com roupas normais por baixo, porém usando jaleco; 1 ator representando o acompanhante da criança – com roupas que aparentam 28 anos de idade. 1 ator/atriz para atender o telefone, caso seja necessário.	
Etapa 2 - Preparo do cenário	Espaço físico: Para que o cenário seja reproduzido de forma realística, é importante que a estrutura seja preparada o mais próxima possível de uma unidade de internação do HCB. Para isso, será necessário mobiliário compatível e equipamentos comumente utilizados nesse ambiente: leito, régua de gases, cadeira para acompanhante, mesa auxiliar, dentre outros. Para montagem desse cenário necessita-se de sala compatível com o tamanho do quarto de admissão, três atores/atrizes, representando o profissional de enfermagem, o acompanhante da criança, um ator para atender o telefone dos setores, e um boneco lactente de 4 meses para representar o filho.	
	Descrição do cenário: - Descrição sucinta a ser apresentada ao técnico de enfermagem (participante) antes de iniciar o cenário: L.K. 4 meses, foi levado pela mãe ao Pronto Socorro do hospital mais próximo da sua região administrativa, pois apresentava febre leve há 2 dias, cansaço, chiado no peito e dificuldade para respirar. A mãe informou que L.K. ficou resfriado há cerca de 6 dias e notou piora da tosse e cansaço na última noite, além de dificuldade para mamar. Em casa, tem contato com o irmão de 5 anos que também apresentou episódio de resfriado, e atualmente apresenta tosse. Após anamnese e exame físico, L.K. recebeu o diagnóstico clínico de Bronquiolite e foi encaminhado para internação no HCB. Ele acabou de ser admitido na Unidade de Internação. -Descrição completa do cenário: Na passagem de plantão o enfermeiro informará o caso, incluindo os sinais e sintomas constatados no pronto socorro, bem como o diagnóstico clínico de Bronquiolite e também fornecer informações sobre o cenário, atores e materiais que podem ser utilizados. O técnico de enfermagem (participante da simulação) ficará encarregado de admitir L.K. na unidade de internação do HCB, realizar anamnese, exame físico, verificar sinais de risco e as prescrições médicas e de enfermagem. Nas condutas foi prescrito: Oxigênio por cateter nasal 2L/min, nebulização 3ml de SF 0,9% e sulfato de sabutamol 0,10 mg por kg de peso, durante 10 minutos; repetir, se necessário, cada 4 horas; reavaliar após nebulização. Se questionada, a mãe do paciente deve relatar que reside em casa de alvenaria com o marido e os dois filhos, tem contato com poeira e mofo nas paredes e possui 1 gato e 3 cachorros. A mãe tem 28 anos, é professora, tabagista e nega comorbidades. O pai, 32 anos, vendedor, tabagista e nega outras comorbidades. Caso o participante não realize o exame físico, o acompanhante da criança deverá questionar sobre a avaliação. - Descrição atual da criança: Lactente, ao exame físico apresenta batimento de asa de nariz, acianótico, tiragem intercostal, retração subcostal, sibilos expiratórios Ao exame físico (responder ao participante apenas o que for perguntado, pois o exame físico será conduzido pelo técnico): - responsivo, palidez cutânea, febre leve (Temperatura axilar: 37,5°C), peso: 6kg. - Respiratório: taquipneico (FR: 66 rpm), SaO₂ 90%, Ausculta respiratória: estertores grossos; Palpação: expansibilidade torácica diminuída; Percussão: hipertimpânico. - Cardíaco: normocárdico (FC:140 bpm), Ausculta cardíaca: 1° e 2° bulha NR e NF, sem presença de sopro; - Abdominal: Inspeção: Abdome plano; Ausculta: ruídos hidroaéreos; Percussão: sons timpânicos; Palpação: Testes de <i>Giordano, Piparote, Murphy, Blumberg e Rosving</i> negativos.	

Tema: Cuidados com o paciente com bronquiolite.	
Etapa 3 – Desenvolvimento do cenário	Script do cenário: O cenário iniciará com a passagem de plantão pelo enfermeiro que informará o caso para o técnico de enfermagem (participante da simulação), incluindo os sinais e sintomas constatados no pronto socorro, bem como o diagnóstico clínico de Bronquiolite. O técnico de enfermagem (participante da simulação) será o encarregado de admitir L.K. na unidade de internação do HCB. Espera-se que o técnico realize anamnese e exame físico dos principais sistemas e confira se existem prescrições médicas e de enfermagem. Devem ser realizadas as terapias medicamentosas prescritas : Oxigenoterapia por cateter nasal 2L/min, manter em observação, nebulização 3ml de SF 0,9% e sulfato de sabutamol 0,10 mg por kg de peso, durante 10 minutos; repetir, se necessário, a cada 4 horas; reavaliar após nebulização. Por se tratar de uma anamnese não existem falas específicas definidas para os atores a priori, já que quem conduz a anamnese é o técnico. Se questionada, a mãe do paciente deve relatar que reside em casa de alvenaria com o marido e os dois filhos, tem contato com poeira e mofo nas paredes e possui 1 gato e 3 cachorros. A mãe tem 28 anos, é professora, tabagista e nega comorbidades. O pai, 32 anos, vendedor, tabagista e nega outras comorbidades. Os atores devem memorizar as informações pré-definidas para o caso descritas na etapa 2 desse estudo e à medida que forem questionados pelos participantes irão responder. Os participantes deverão: - Se identificar como técnico de enfermagem do setor; - Se paramentar corretamente, de acordo com protocolo do hospital; - Prestar um cuidado humanizado ao paciente e acompanhante; - Informar ao acompanhante sobre todos os procedimentos que serão realizados; - Identificar no exame físico: baixa saturação, dificuldade respiratória e estertores na ausculta pulmonar; - Iniciar as condutas prescritas de oxigenoterapia; - Preparar a nebulização; - Reavaliar paciente após terapia medicamentosa.
	Tempo estimado de <i>debriefing</i>: 10 minutos

MEDULOBLASTOMA – CORRELAÇÃO DAS IMAGENS RADIOLÓGICAS AO DIAGNÓSTICO COM OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS E MOLECULARES DE COORTE DE PACIENTES DE CENTRO ÚNICO

Emanoelle Cristina Machado da Silva¹

Flávia Delgado Martins²

Resumo

Introdução: Atualmente, o meduloblastoma é classificado em quatro subgrupos moleculares, com características genômicas, epidemiológicas e prognósticos distintas. Esta classificação permite melhor planejamento terapêutico conforme a estratificação de risco. O objetivo do estudo é correlacionar os aspectos heterogêneos das imagens de ressonância magnética com as características histológicas e moleculares desse tumor. **Metodologia:** Foram analisados os prontuários, as imagens radiológicas pré-cirúrgicas e a classificação histológica e molecular de todos os pacientes com idade inferior a 18 anos com meduloblastoma, tratados na instituição de referência oncológica infantil entre 2011 e 2021. As imagens foram avaliadas por 1 neurorradiologista cego para os dados clínicos e moleculares. **Resultados:** Dos 47 pacientes com meduloblastoma, 32 foram analisados após o estudo biomolecular e radiológico. Média de idade de 7,2 anos; 23 pacientes do sexo masculino; 8 com metástase ao diagnóstico; 7 com ressecção parcial. A análise das imagens diagnósticas revelou a localização do tumor, a presença de hemorragia/calcificação, as margens do tumor e o padrão de realce como preditores na identificação dos subgrupos moleculares. **Conclusão:** Apesar das limitações, foi possível identificar características que podem contribuir para o uso da ressonância magnética como método de individualização da abordagem dos pacientes portadores de meduloblastoma.

Palavras-chave: Neoplasias encefálicas. Meduloblastoma. Classificação. Pediatria. Ressonância magnética.

Introdução

O meduloblastoma (MB), a neoplasia maligna mais comum do sistema nervoso central na faixa etária pediátrica, é caracterizado por ser um tumor de origem embrionária que acomete o cerebelo. (KOELLER; RUSHING, 2003; GERBER *et al.*, 2014). O diagnóstico e estadiamento do MB são fundamentados nas características clínicas, exames de imagem, citologia do líquido cefalorraquidiano e análise molecular e histopatológica. Habitualmente, o MB se revela de forma heterogênea na imagem radiológica (KOELLER; RUSHING, 2003).

Até recentemente, o MB era identificado com base na histopatologia, a qual engloba meduloblastoma clássico, desmoplásico/nodular (D/N), com nodularidade extensa (MBEN) e de grandes células/anaplásico (LC/A) (REDDY *et al.*, 2020). Com a atualização da classificação dos tumores do sistema nervoso central realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, foram incorporados quatro subgrupos baseados nos perfis genômicos do MB: Wingless (WNT), Sonic hedgehog (SHH), Grupo 3 e Grupo 4 (DASGUPTA; GUPTA, 2019).

A implementação da análise genômica na prática clínica pode enfrentar obstáculos devido à falta de acesso aos dispositivos de análise molecular e/ou seu alto custo (PERREAULT *et al.*, 2014). Alguns estudos asseguraram que a imagem radiológica do MB apresenta aspectos heterogêneos e que é possível correlacionar as particularidades fenotípicas radiológicas com os subtipos histológicos e moleculares, o que torna a ressonância magnética (RM) um instrumento promissor para a identificação dos diferentes subtipos de MB (CHOUDHRI; SIDDIQUI; KLIMO, 2016; COLAFATI *et al.*, 2018).

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

² Neuro-Oncologista Pediatra do Hospital da Criança de Brasília (HCB)..

Thompson e colegas (2016) investigaram o valor prognóstico da dimensão da ressecção tumoral de forma específica para cada subgrupo de MB e obtiveram como resultado que, após levar em consideração o subgrupo molecular, o benefício de aumentar a amplitude da ressecção é consideravelmente atenuado. Vale lembrar que não somente a ressecção cirúrgica, mas também a radioterapia exerce um importante efeito sobre a qualidade de vida (KOELLER; RUSHING, 2003). Essa terapia adjuvante também pode ser modelada a partir do reconhecimento genético do tumor (COLAFATI *et al.*, 2018).

Assim, a possibilidade de identificar o subgrupo molecular no pré-operatório, tornaria viável a estratificação de risco antes da análise histopatológica e molecular. Isso proporcionaria benefício prognóstico em relação à extensão da ressecção cirúrgica e à escolha da terapia adjuvante, as quais variam de acordo com a classificação do MB (DASGUPTA; GUPTA, 2019).

Conclui-se que o estudo da RM pré-operatória possibilitará maior individualização no planejamento cirúrgico e na escolha das terapias adjuvantes nos serviços em que há limitação no acesso às técnicas de análise molecular. Diante do exposto, este estudo se propõe a analisar, retrospectivamente, características de imagem específicas do tumor por ressonância magnética ao diagnóstico e a correlação com os subtipos histológicos e moleculares de coorte de pacientes atendidos em centro de referência em tratamento de cânceres pediátricos.

Metodologia

Trata-se de estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal, realizado a partir da coleta de dados dos pacientes menores de 18 anos ao diagnóstico de meduloblastoma do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, admitidos no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, através da revisão de prontuários médicos eletrônicos dos sistemas Trackcare e MV, e estudo das imagens de ressonância magnética pré-operatórias disponíveis no banco de dados de neurorradiologia Horos. Foi consentido ao projeto o qual esse se filia (FEPECS 3.8208.18) isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os pacientes coletados até 2018. Posteriormente a este ano, foi necessário a coleta do TCLE.

Os critérios de exclusão do presente estudo foram: pacientes com dados diagnósticos e clínicos inacessíveis, aqueles que houve impossibilidade de identificação do subtipo molecular e os que não foram submetidos a nenhum tipo de estudo por imagem ao diagnóstico ou que as imagens não se encontravam disponíveis para análise. As variáveis estudadas foram: gênero e data de nascimento; idade ao diagnóstico; presença de metástase ao diagnóstico; grau de ressecção cirúrgica; histopatologia; biologia molecular; estratificação de risco; protocolo de tratamento; características qualitativas e quantitativas das imagens de tomografia computadorizada (TC) e de RM ao diagnóstico.

As imagens foram avaliadas por um neurorradiologista experiente na área, cego para as informações clínicas e moleculares. Foram avaliados os seguintes achados: a localização do tumor, o padrão de realce, a homogeneidade, a intensidade de sinal, as margens, a presença de cistos/cavidades, hemorragia/calcificação e metástase intracraniana/ no canal raquiano.

Para aqueles pacientes que possuíam os dados de histologia e biologia molecular disponíveis em prontuário, foi realizada revisão retrospectiva dos laudos. Em conjunto, os demais pacientes que não possuíam tal dado, foi revisado o material de patologia remanescente. Foi realizada a análise descritiva de desempenho do diagnóstico, de sobrevida e de associação entre os subtipos moleculares e os dados qualitativos da imagem. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 23, 2015. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise descritiva foi dividida em dados qualitativos e quantitativos: os dados qualitativos foram apresentados por meio de frequência (n) e porcentagem (%); os dados quantitativos foram expressos como média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil. O desempenho diagnóstico foi analisado através da curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

A sobrevida global foi investigada usando o método de Kaplan-Meier, e a comparação das curvas de sobrevida global e livre de evento entre a idade, a ressecção cirúrgica, a presença de metástase, o intervalo entre o diagnóstico e o início da radioterapia, o subtipo molecular e o subtipo histológico foram realizadas usando o teste de Log-Rank. A análise de associação dos subtipos moleculares com os subtipos histológicos e as variáveis qualitativas das imagens foi realizada usando o teste exato de Fisher, enquanto que as variáveis quantitativas foram avaliadas em relação à distribuição dos dados por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e da análise dos gráficos Q-Q plot, não havendo rejeição da hipótese nula de normalidade. Sendo assim, foi utilizada a Análise de Variância Unidirecional (ANOVA), com o teste de Levene para igualdade das variâncias. O teste de Tukey HSD foi utilizado como teste Post-hoc para comparações múltiplas (avaliação aos pares).

Resultados

Revisamos retrospectivamente os prontuários dos 47 pacientes diagnosticados com meduloblastoma entre 2011 e 2021 em serviço de referência em oncologia infantil. No entanto, após análise dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 10 pacientes. Assim, 32 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade do estudo.

Houve predominância do sexo masculino na amostra, constituindo uma proporção de 1:2,5. A média de idade ao diagnóstico, considerando a data da cirurgia, foi de 7,2 anos. Cerca de 37% dos pacientes foram classificados como de alto risco, devido a presença de metástases ou resíduo tumoral $> 1,5 \text{ cm}^2$.

Entre os subtipos histológicos e subgrupos moleculares de MB, a variante clássica (71,8%) e o subgrupo molecular grupo 4 (43,8%) foram predominantes. Não foi possível classificar com exatidão um pequeno grupo de pacientes ($n = 2$, 6,3%), uma vez que a análise molecular resultou em sobreposição dos subgrupos. Sendo assim, esses casos receberam a classificação “não-WNT/ não-SHH”.

A análise de associação entre os subtipos moleculares e as características da imagem (localização, presença e local de hemorragia/calcificação, presença de cisto/ cavidade, margens do tumor, área de realce do tumor, sequências ponderadas em T1 e T2 - homogeneidade e intensidade de sinal) e características de restrição à difusão/ ADC [ROI de todo o tumor (média), ROI do componente sólido com realce ($10\text{-}6 \text{ mm}^2/\text{s}$), relação tumor/ tálamos, relação tumor/ cerebelo, relação sólido/ tálamos e relação sólido/ cerebelo], foram feitas considerando-se as seguintes classificações, demonstrando os seguintes resultados:

- 4 subgrupos moleculares: grupo 3, grupo 4, WNT e SHH, excluindo-se os tumores não passíveis de classificação molecular (2 tumores não-SHH/não-WNT). Observou-se que o subgrupo SHH apresentou significativa localização (TC/ RM e RM) mais comum no hemisfério cerebelar, menos presença de hemorragia/ calcificação e margens do tumor mal definidas em relação aos outros subgrupos. O grupo 4 apresentou significativamente menos realce em comparação aos demais subtipos (ver tabela 3 e figuras 7, 8, 9 e 10);
- 3 subgrupos moleculares: grupo 4, WNT e SHH (excluindo-se os não-SHH/não-WNT e o indivíduo único pertencente ao grupo 3). Esta análise resultou nas mesmas variáveis com significância estatística que quando realizada com 4 subgrupos moleculares, ou seja, o subgrupo SHH manteve significativamente mais localização no hemisfério cerebelar, menor presença de hemorragia/ calcificação e margens do tumor mal definidas, os tumores do subgrupo 4 apresentaram significativamente menor realce. Na análise da restrição à difusão, observou-se que os valores da relação tumor tálamos foi significativamente maior para o subgrupo WNT em relação ao SHH e ao Grupo 4;
- 3 subgrupos moleculares: SHH, WNT e não-SHH/não-WNT (considerando-se neste último grupo todos os classificados como grupo 3, grupo 4 e não-SHH/não-WNT). Observou-se que tumores pertencentes ao subgrupo SHH, assim como na análise anterior, apresentaram significativamente mais localização no hemisfério cerebelar e menos presença de hemorragia/ calcificação em relação aos outros 2 subgrupos. Além disso, no que se refere à restrição à difusão (ADC), os valores do ROI de todo o tumor ($10\text{-}6 \text{ mm}^2/\text{s}$) - 1 foram significativamente maiores para o subgrupo WNT.

Discussão

O presente estudo objetivou avaliar se a RM ao diagnóstico pode contribuir para definir os subgrupos de MB em coorte de pacientes com determinação molecular dos subgrupos.

A evolução da tecnologia e dos estudos de imagem por RM confirmam a importância desse exame como um auxílio na correlação entre o fenótipo e as características moleculares, impactando na abordagem terapêutica (COLAFATI et al., 2018). Northcott e colegas (2019) citam a RM craniana e espinhal como exame de escolha para diagnóstico e estadiamento do MB e consideram a TC obsoleta pela alta carga de radiação e pela qualidade da imagem da RM.

Apesar de alguns estudos explicitarem que a RM não pode ser utilizadas como método padrão ouro para determinação do subtipo molecular, as particularidades da imagem podem ser úteis na predição dos subgrupos moleculares em situações de limitação de alcance (REDDY et al., 2020). Dentre as características exploradas no presente estudo, foram analisadas diversas particularidades encontradas nos exames de imagem realizados ao diagnóstico, evidenciando a localização do tumor, a presença de hemorragia/calcificação, o padrão de margens do tumor e o padrão de realce ao contraste como preditivos na identificação dos subgrupos moleculares. Na análise realizada por Perreault et al. (2014), a localização e o padrão de realce também seguiram um padrão de correlação com a biologia molecular.

No que diz respeito à localização tumoral, os nossos resultados concordam com o que é encontrado na literatura, que aponta o vermis cerebelar/quarto ventrículo como a localização mais comum. Encontramos uma prevalência de 70% desta localização, dado compatível com o que é descrito em outro estudo que realizou tal correlação (REDDY et al., 2020).

O subtipo SHH é caracteristicamente encontrado nos hemisférios cerebelares, como também foi evidenciado no nosso estudo em cerca de 55% dos pacientes deste subtipo. (PERREAULT et al., 2014; REDDY et al., 2020).

Embora Perreault *et al.* (2014) tenham evidenciado que o subgrupo WNT surge, em geral, em localizações fora da linha, uma vez que encontraram 75% (3 de 4) dos tumores WNT estudados no pedúnculo cerebelar e cisterna do ângulo pontocerebelar, a localização principal em linha média dos tumores WNT por nós estudados está de acordo com evidências mais atuais. Stock *et al.* (2019) encontraram 28 dos 38 tumores WNT analisados localizados na linha média; predominância também encontrada em casuísticas menores, como os estudos de Teo et al. (2013), Gibson *et al.* (2010) e Lastowska et al. (2015), respectivamente 5 de 5, 6 de 6 e 5 de 6.

Outro fator preditivo foi o padrão de realce ao contraste, com mais de 80% dos tumores do grupo 4 apresentando menos de 50% de área de realce e nenhum indivíduo neste grupo com mais de 90%, característica condizente com a literatura, bem como a localização em linha média (vermis cerebelar/quarto ventrículo) (PERREAULT et al., 2014).

No presente estudo, houve detecção de hemorragia/calcificação intratumoral em cerca de 64% da amostra, equiparando-se a literatura (PERREAULT et al., 2014). Esta característica se correlacionou com os subtipos moleculares WNT e grupo 3, com 100% da amostra desses tumores apresentando tal achado. Embora Phoenix et al. (2016) tenham relatado que a ativação de WNT induziu vasculatura fenestrada aberrante, sugerindo que sangramento intratumoral deve ser mais comum para este subgrupo e Stock et al. (2019) tenham encontrado produtos de degradação hemática nas imagens de mais de 60% da casuística que analisou apenas tumores do subgrupo WNT, não é possível afirmar esta característica como preditiva do subgrupo WNT, devido à escassez da amostra (4 tumores).

Sendo o SHH o único subgrupo a não apresentar todos os tumores estudados com margens definidas, a correlação entre este subgrupo com o critério de margens tumorais mal definidas foi estatisticamente significativa. Perreault *et al.* (2014) encontraram significância estatística na coorte de 47 tumores estudados na relação entre a margem tumoral mal definida e o subgrupo 3, apresentando-se em 63% dos pacientes deste grupo ($P = 0,03$) e em apenas 3 tumores do subgrupo SHH, embora esta característica como preditora de subgrupo não tenha sido encontrada na coorte de validação (52 indivíduos) neste mesmo trabalho. Interessantemente, no estudo atual margens mal definidas foram somente encontradas em tumores do subgrupo SHH. Destacando-se que havia

apenas um tumor pertencente ao subgrupo 3 e, analisando-se conjuntamente o estudo de Perreaut et al. (2014), ressaltamos esta característica possivelmente preditora dos subgrupos 3 e SHH, hipótese que deve ser avaliada em estudos prospectivos e com maiores casuísticas.

Conclusões

Conclui-se que a localização tumoral, a definição das margens, o padrão de realce e a presença de hemorragia/ calcificação são características que, quando analisadas individualmente ou em conjunto, podem predizer o subgrupo molecular e contribuir para melhor abordagem terapêutica. O estudo por difusão deve ser melhor caracterizado para seu uso na prática, embora pareça fornecer dados relevantes ao diagnóstico por imagem dos subgrupos de meduloblastoma.

Ao analisar retrospectivamente a coorte de pacientes com doença de maior prevalência entre os cânceres cerebrais na infância, nota-se que a sistematização para diagnóstico e abordagem terapêutica dos meduloblastomas na faixa etária pediátrica mostra-se imprescindível. Irrefutavelmente, a melhora da taxa de mortalidade por esse grupo de tumores e a diminuição das sequelas provenientes da terapia podem ser alcançadas a partir da adoção de protocolos institucionais rigorosos ou estudos multicêntricos prospectivos, como atualmente vem sendo feito na instituição.

Referências

1. BEIER, D. et al. The Neuroradiological Spectra of Adult and Pediatric Medulloblastoma Differ. **Clinical Neuroradiology**, v. 28, n. 1, p. 99–107, 22 jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334102/>. Acesso em: 25 jan. 2021.
2. Cerebellar Tumors. **Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America**, v. 24, n. 4, p. 811–821, nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742118/>. Acesso em: 18 jan. 2021.
3. COLAFATI, G. S. et al. MRI features as a helpful tool to predict the molecular subgroups of medulloblastoma: state of the art. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 175628641877537, jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977341/>. Acesso em: 25 jan. 2021.
4. DASGUPTA, A.; GUPTA, T. MRI-based prediction of molecular subgrouping in medulloblastoma: images speak louder than words. **Oncotarget**, v. 10, n. 47, p. 4805–4807, 6 ago. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730591/>. Acesso em: 25 jan. 2021.
5. GERBER, N. U. et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 3, p. 356–365, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389035/>. Acesso em: 18 jan. 2018.
6. GIBSON, P. et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. **Nature**, v. 468, n. 7327, p. 1095–1099, dez. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649159/>. Acesso em: 20 fev. 2022.
7. KOELLER, K. K.; RUSHING, E. J. From the Archives of the AFIP. **RadioGraphics**, v. 23, n. 6, p. 1613–1637, nov. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615567/>. Acesso em: 18 jan. 2021.
8. ŁASTOWSKA, M. et al. Contrast enhancement pattern predicts poor survival for patients with non-WNT/SHH medulloblastoma tumours. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 123, n. 1, p. 65–73, 11 abr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439433/>. Acesso em: 3 set. 2021.
9. NORTHCOTT, P. A. et al. Medulloblastoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, 14 fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765705/>. Acesso em: 18 jan. 2021.
10. PERREAULT, S. et al. MRI Surrogates for Molecular Subgroups of Medulloblastoma. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 7, p. 1263–1269, 15 maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831600/>. Acesso em: 20 jan. 2021.
11. PHOENIX, T. N. et al. Medulloblastoma Genotype Dictates Blood Brain Barrier Phenotype. **Cancer Cell**, v. 29, n. 4, p. 508–522, abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050100/>. Acesso em: 22 fev. 2022.
12. REDDY, N. et al. Pediatric Posterior Fossa Medulloblastoma: The Role of Diffusion Imaging in Identifying Molecular Groups. **Journal of Neuroimaging**, v. 30, n. 4, p. 503–511, 12 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529709/>. Acesso em: 22 jan. 2021.
13. STOCK, A. et al. Imaging Characteristics of Wingless Pathway Subgroup Medulloblastomas: Results from the German HIT/SIOP-Trial Cohort. **American Journal of Neuroradiology**, 24 out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649159/>. Acesso em: 25 jan. 2021.
14. TEO, W.-Y. et al. Implications of Tumor Location on Subtypes of Medulloblastoma. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 60, n. 9, p. 1408–1410, 19 mar. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23512859/>. Acesso em: 19 jan. 2021.
15. THOMPSON, E. M. et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 484–495, abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976201/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇAS DESMIELINIZANTES ATRAVÉS DO QUESTIONÁRIO GENÉRICO PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY (PEDSQL)

Raquel Skaf Nacfur Santana¹

Manuela de Oliveira Fragomen²

Resumo

Introdução: De forma geral, doenças crônicas parecem alterar o eixo psíquico-comportamental. Entretanto, a investigação da qualidade de vida em pacientes pediátricos com diagnóstico de doenças desmielinizantes ainda carece de informações. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida de pacientes na faixa etária pediátrica com doenças desmielinizantes acompanhadas no ambulatório de neurologia e incluídas no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP) por meio do questionário PedSQL, além de associar com possíveis alterações psíquicas. **Métodos:** Estudo quantitativo descritivo, transversal e de levantamento de dados, realizado por meio da aplicação do questionário PedSQL e Depression, Anxiety and Stress Scales-21 (DASS-21). **Resultados:** Foram avaliadas 24 crianças com doenças desmielinizantes e que estão em acompanhamento no EMOCEMP, sendo observado maior prevalência do diagnóstico de Esclerose Múltipla (29,3%) e Encefalomielite Disseminada Aguda (25%). Desses, 62,5% apresentaram qualidade de vida acima da média. Em relação ao gráfico DASS-21, 25% apresentaram ansiedade e estresse moderados e 17 % depressão moderada. **Conclusão:** Os dados analisados mostram que, apesar da qualidade de vida nos pacientes analisados estar acima da média descrita pela literatura, há uma alta frequência de alterações psíquicas em pacientes diagnosticados com doenças desmielinizantes na faixa etária pediátrica em acompanhamento no HCB

Palavras-chave: Doença desmielinizante. Infância. Adolescência. Qualidade de vida. Saúde mental.

Introdução

As doenças desmielinizantes são afecções inflamatórias e imunomediadas que afetam a bainha mielina, promove a falha do isolamento elétrico para os neurônios e as conexões neuronais. As destruições podem ser parciais ou totais dos axônios e neurônios do sistema nervoso central (SNC), sendo as manifestações do processo de desmielinização monofocais ou polifocais (POLMAN, et al., 2011; MENKES, SARNAT, MARIA, 2006). Os principais distúrbios desmielinizantes na infância incluem a esclerose múltipla (EM), espectro da neuromielite óptica (NMOSD), encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e síndrome clínica isolada (CIS) (MENKES, SARNAT, MARIA, 2006; KETELSLEGGERS, et al., 2012; KRUPP, et al., 2013).

É um grupo de doenças raras com maior incidência em adultos jovens, entre os 20 e os 55 anos, com um pico entre 20 e 40 anos (ETEMADIFAR, et al., 2015; BELMAN, et al., 2007; RAMAGOPALAN, SADOVNICK, 2011). A ocorrência em idade pediátrica é rara (os estudos não contabilizam a epidemiologia de forma exata) e apresenta um curso mais lento. No entanto, os pacientes atingem a fase mais avançada da doença em idades mais jovens, o que leva a perda da funcionalidade mais precocemente (KRUPP, et al., 2007).

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde, “qualidade de vida (QV) é a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de preocupações”. O conceito de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um termo mais específico, que se refere à avaliação do indivíduo sobre como seu problema de saúde e seu tratamento afetam a sua capacidade em realizar atividades funcionais e o impacto sobre seus valores (KLATCHOIAN, et al., 2008).

¹ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

² Neurologista Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

Mowry *et al* (2010) constataram que crianças com esclerose múltipla pediátrica ou CIS têm uma redução da QVRS em comparação com seus irmãos saudáveis, principalmente quanto às funções físicas, escolares e emocionais.

A manifestação de uma doença crônica em um período em que o aprimoramento neuropsicomotor fisiológico ainda está em desenvolvimento, como na infância e adolescência, acarreta um forte impacto na vida do indivíduo e de seus familiares. Muitas vezes, a sua vida passa a ser regida pela doença, estando afetada toda a interação dessa criança ou adolescente na sociedade, uma vez que certamente ocorre uma repercussão no seu grau de funcionalidade e atividades de vida diária (SÁ, *et al.*, 2015).

Assim, tratando-se de um conjunto de doenças crônicas, o cuidado desses pacientes deve visar não apenas o controle da doença propriamente dita, mas também melhorar o seu estado funcional, reduzir os sintomas, entre eles a dor e postergar as limitações. É de suma importância atentar-se para o contexto físico, social e emocional, identificar demandas e promover ações de intervenção precoce, de forma a minimizar o impacto da doença sobre a qualidade de vida, no presente e no futuro (AMÂNCIO, 2017).

Diante do exposto, o papel do projeto no contexto vivenciado no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) procura correlacionar as condições clínicas neurológicas com o eixo psíquico de pacientes na faixa etária pediátrica, buscando elucidar a interferência dessas patologias no dia a dia de crianças e adolescentes, aumentando a informação sobre o assunto e procurando mostrar a importância da valorização do paciente como um ser individual mesmo dentro da condição vivenciada e mostrando possibilidades de uma vida normal.

Objetivos

Geral

Avaliar a qualidade de vida de pacientes na faixa etária pediátrica com doenças desmielinizantes acompanhadas no ambulatório de neurologia e incluídas no *Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP)* por meio do questionário PedSQL.

Específicos

- Avaliar a saúde mental dos pacientes pediátricos através da aplicação do questionário hospitalar de ansiedade e depressão, Depression, Anxiety and Stress Scales-21 (DASS-21)
- Comparar os achados dos dois questionários relacionando qualidade de vida e saúde mental
- Determinar a proporção de pacientes com doenças desmielinizantes com alteração da funcionalidade.

Metodologia

Trata-se de um estudo série de casos, analítico e transversal, no qual foram avaliados crianças e adolescentes, com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do HCB no período entre março de 2021 e março de 2022. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doenças desmielinizantes na idade entre 5-18 anos previamente inseridos no EMOCEMP e excluídos paciente com menos de 5 anos, além da recusa do paciente ou responsável em participar do estudo. Inicialmente foram aplicados os questionários PedsQL e DASS-21 aos pacientes acompanhados.

Os dados obtidos através dos questionários foram posteriormente codificados utilizando o programa Microsoft- Excel. Em relação ao questionário PedsQL foi realizado a média e o desvio padrão de todos os resultados obtidos e posteriormente foi feito a comparação do indivíduo com a média do próprio estudo, com pacientes reumatológicos e de crianças saudáveis de acordo com Klatchoian DA *et al* (2008). Já em relação ao questionário DASS-21, foi calculado o índice de depressão, ansiedade e estresse em cada paciente individualmente e depois foi realizado a soma dos valores em cada escore.

O estudo foi dividido na análise descritiva e de associação / correlação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015, com ajuda da equipe estatística do HCB.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 24 pacientes, que estão em seguimento no estudo EMOCEMP e que compareceram em consulta no Hospital da Criança de Brasília durante o período de aplicação do questionário. Apesar de não ter estudos suficientes acerca da epidemiologia das doenças desmielinizantes autoimunes, devido à dificuldade diagnóstica e às várias semelhanças entre elas, observa-se uma maior prevalência de Esclerose Múltipla e Encefalomielite Disseminada Aguda na faixa etária pediátrica em relação aos demais diagnósticos.

Figura 1 - Distribuição do diagnóstico em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

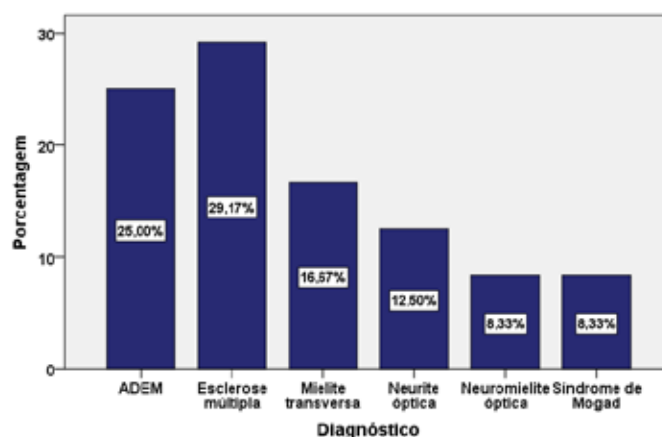


Figura 2 - Distribuição da idade (anos) de crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022

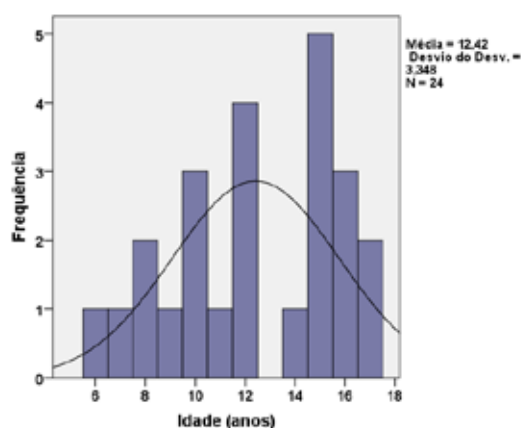


Figura 3 - Distribuição do sexo em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022

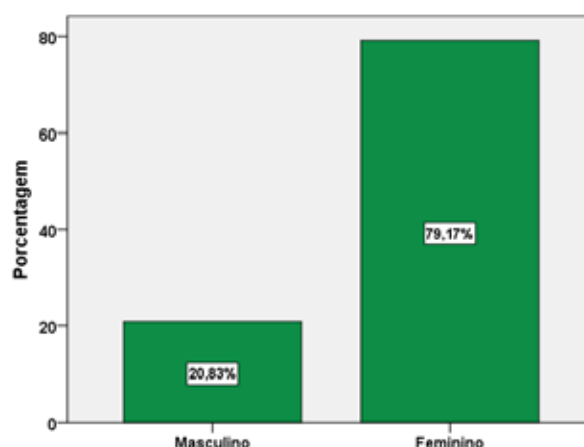
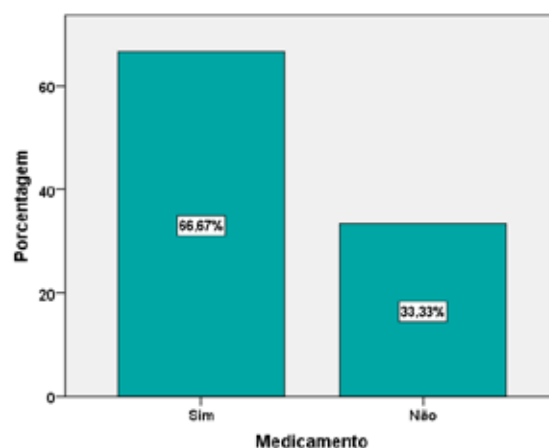


Figura 4 - Distribuição do uso de medicamento por crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.



Em relação a tabela 1 e ao quadro 1 abaixo, a respeito da avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças desmielinizantes, quando comparado com pacientes que apresentavam doenças reumatológicas de acordo com Klatchoian DA *et al* (2008), 13 pacientes (54,1%) apresentavam qualidade de vida acima da média e quando comparados com crianças saudáveis, apenas 2 crianças apresentavam-se acima da média.

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis quantitativas de crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Amplitude interquartil
Qualidade de vida	24	71,52	75,00	15,20	46,70	94,50	31,03
Idade (anos)	24	12,42	12,00	3,35	6,00	17,00	5,00

Quadro 1- Análise comparativa da qualidade de vida segundo Klatchoian DA et al (2008)

Escala PedsQL	n	Média	Desvio-padrão
Pacientes com doenças reumatológicas	95	74,28	16,73
Crianças saudáveis	180	88,9	7,35

Figura 5 - Distribuição do resultado do questionário de Qualidade de vida - PedsQL em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

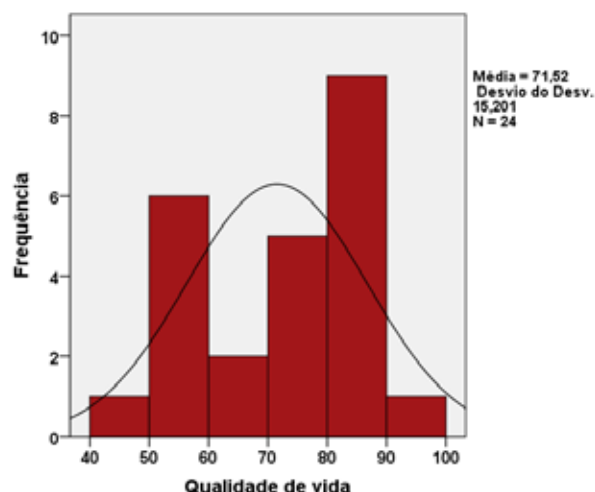


Figura 6 Distribuição do resultado do questionário DASS 21 Estresse em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

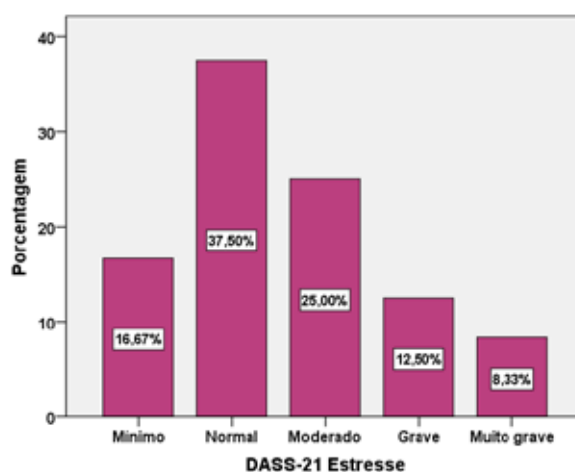


Figura 7 - Distribuição do resultado do questionário DASS-21 Ansiedade em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

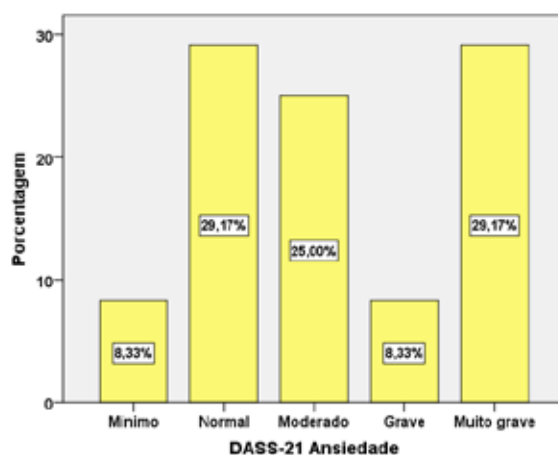


Figura 8 - Distribuição do resultado do questionário DASS-21 Depressão em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

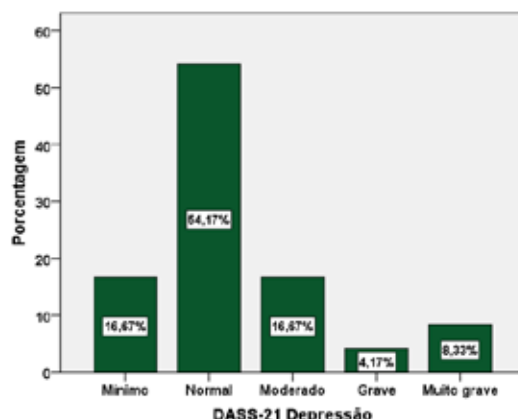


Tabela 2 - Análise do resultado do questionário PedsQL em relação ao resultado do DASS-21 em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

Qualidade de vida		n	Média	Desvio Padrão	P
DASS-21 Estresse	Mínimo	4	76,60	15,43	0,238
	Normal	9	78,10	13,11	
	Moderado	6	67,72	14,88	
	Grave	3	63,00	19,81	
	Muito grave	2	55,91	6,94	
DASS-21 Ansiedade	Mínimo	2	65,70	20,79	0,005
	Normal	7	83,63	7,92	
	Moderado	6	73,18	16,22	
	Grave	2	80,95	2,33	
	Muito grave	7	56,95	8,26	
DASS-21 Depressão	Mínimo	4	60,60	16,40	0,020
	Normal	13	79,54	11,43	
	Moderado	4	69,83	13,52	
	Grave	1	46,70		
	Muito grave	2	57,01	5,39	
Total		24	71,52	15,20	

* Análise de variância unidirecional (ANOVA)

Considerada a desordem desmielinizante mais comum do sistema nervoso central, a EM é caracterizada por episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão variável (GARG; SMITH, 2015). A doença e os efeitos colaterais de medicamentos impactam negativamente a saúde e o bem-estar desses indivíduos, interferindo na qualidade de vida (QV) de seus portadores (TINTORE, et al., 2015).

Do conjunto das complicações psicológicas com origem na EM a depressão é um dos sintomas mais frequentes (TAUIL, et al., 2018). Acomete de 27% a 54% dos pacientes, embora taxas mais baixas tenham sido estimadas, e os sintomas são descritos como moderados ou graves (FINKELSZTEJN, et al., 2014). Em um estudo multicêntrico realizado no Canadá, com 3.125 pacientes, observou-se que a depressão é 7,5 vezes maior que a da população geral para a mesma idade, e a ideação suicida está presente em 28,6% dos pacientes com EM (ELBERS, et al., 2012).

Em relação a quadros depressivos, observa-se que dentro da amostra de pacientes acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do HCB e aqueles que participaram da pesquisa um valor abaixo da encontrada na pesquisa acima.

Além disso, a ansiedade em pacientes com EM também costuma apresentar pontuações mais elevadas nas escalas de avaliação de ansiedade quando comparada a pacientes ansiosos que não têm a doença (JONES; SALEM; AMTMANN, 2018). O medo da dor, da incapacidade e a imprevisibilidade da doença podem intensificar os sintomas da ansiedade (YOUNG-BLOOD, et al., 2016).

Em relação ao quadro ansioso, observa-se que dentre os pacientes entrevistados, a maior parte deles (70,83%) apresentam algum grau de ansiedade. Tal resultado converge com dados da literatura, que mostra a maior prevalência de quadros ansiosos em pacientes com doenças desmielinizantes, sendo investigadas mais frequentemente na EM. Em relação aos pacientes entrevistados na faixa etária pediátrica, associamos o alto grau de ansiedade ao contexto atual da pandemia da Covid-19, com a maior parte das crianças/adolescentes sem aulas presenciais ou atividades físicas, acrescentando ao quadro patológico de maior suscetibilidade a conjuntura atual.

Ademais, quando o estresse é vivenciado de forma intensa ou prolongada, pode trazer consequências psicológicas que prejudicam a saúde da criança, como: depressão, dificuldades de relacionamento, comportamento agressivo, ansiedade, choro excessivo, gagueira, dificuldades escolares, pesadelos, irritabilidade e insônia. As consequências também podem ser físicas, como: doenças dermatológicas, dores de cabeça e asma. Dessa forma, o estresse, sobretudo na infância, pode ocasionar prejuízos para o desenvolvimento do sujeito, seu aprendizado e interações sociais (LIPP, et al., 1991).

Nesta pesquisa, 62,5% dos pacientes analisados foram considerados com estresse em nível variável, o que vem a corroborar com pesquisas que mostram aumento de eventos estressores em pacientes com doenças crônicas, que muitas vezes precisam passar por longas internações, idas as consultas em hospitais e ainda alguns necessitam de medicamentos de alta complexidade. O conjunto desse ambiente estressor reduz a qualidade de vida desses pacientes, aumentando a incidência de distúrbios psíquicos nessa população.

Conclusões

Os dados analisados mostram que, apesar da qualidade de vida nos pacientes analisados estar parecido com a média descrita pela literatura, há uma alta frequência de alterações psíquicas em pacientes diagnosticados com doenças desmielinizantes na faixa etária pediátrica em acompanhamento no HCB. Desta forma, faz-se necessário o apoio multidisciplinar visando o benefício da criança e do adolescente, desmistificando as dúvidas acerca dos diagnósticos, unindo esforços para a normalização da vida individual, social e familiar de tais pacientes.

A rede que cerca os pacientes tem a capacidade de influir diretamente na sua qualidade de vida, ajudando-os na restauração de uma vida igual a de pessoas sem a patologia, aumentando o bem estar pessoal, social, cognitivo e consequentemente reduzindo as possibilidades de agudizações das doenças desmielinizantes.

Portanto, é necessário o treinamento de equipes multidisciplinares no acompanhamento de pacientes com doença desmielinizantes na faixa etária pediátrica e de adolescentes. O apoio ao paciente e aos familiares esclarece as possíveis inseguranças causadas pelo diagnóstico, levando a um maior entendimento a respeito da condição vivida.

Referências

1. AMÂNCIO, A. P. R. L. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes acompanhados em ambulatório especializado em hospital terciário.** 2017. 104f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.
2. BELMAN, A. L.; CHITNIS, T.; RENOUX, C.; WAUBANT, E.; International Pediatric MS Study Group. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. **Neurology**, v.68, n.16, Suppl 2, p.S70-74, 2007.
3. ELBERS, R. Y. et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. **Qual Life Res**, v.21, n.6, p.925-944, 2012. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0009-2>
4. ETEMADIFAR, M.; NASR, Z.; KHALILI, B.; TAHERIOUN, M.; VOSOUGHI, R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. **Mult Scler Int**, v.2015, p.1-8, 2015.
5. FINKELSZTEJN, A.; LOPES, J. S.; NOAL, J.; FINKELSZTEJN, J. M. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v.72, n.2, p.104-106, 2014. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130216>
6. GARG, N.; SMITH, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. **Brain Behav**, v.5, n.9, e00362, 2015. <https://doi.org/10.1002/brb3.362>
7. JONES, S. M. W.; SALEM, R.; AMTMANN, D. Somatic symptoms of depression and anxiety in people with multiple sclerosis. **Int J MS Care**, v.20, n.3, p.145-152, 2018. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-069>
8. KLATCHOIAN, D. A. et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. **J Pediatr (Rio J)**, v.84, n.4, p.308-315, 2008. doi:10.2223/JPED.1788.
9. KETELSLEGERS, I. A. et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. **J Neurol**, v.259, n.9, p.1929-35, 2012.
10. KRUPP, L. B.; BANWELL, B.; TENEMBAUM, S.; GROUP IPMS. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. **Neurology**, v.68, n.16, Suppl 2, p.S7-S12, 2007.
11. KRUPP, L. B. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. **Mult Scler J**, v.19, n.10, p.1261-1267, 2013.
12. LIPP, M. N. et al. **Como enfrentar o stress infantil.** São Paulo: Ícone, 1991.
13. MENKES, J. H.; SARNAT, H. B.; MARIA, B. L. **Child neurology.** 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISSN 9780781751049.
14. MOWRY, E. M. et al. Health-Related Quality of Life is Reduced in Pediatric Multiple Sclerosis. **Pediatr Neurol**, v.43, n.2, p.97-102, 2010. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.007.
15. POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. **Ann Neurol**, v.69, n.2, p.292-302, 2011.
16. RAMAGOPALAN, S.V.; SADOVNICK, A. D. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurol Clin**, v.29, n.2, p.207-17, 2011.
17. SÁ, M. R. C. et al. Reflexões sobre a rede de atenção especializada em reabilitação de crianças e adolescentes com condições crônicas de agravos à saúde. **Cad Educ Saúde e Fisioter**, v.2, n.3, 2015.
18. TAUIL, C. B. et al. Suicidal ideation, anxiety, and depression in patients with multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**, v.76, n.5, p.296-301, 2018. doi: 10.1590/0004-282X20180036.
19. TINTORE, M. et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. **Brain**, v.138, n.7, p.1863-1874, 2015. <https://doi.org/10.1093/brain/aww105>
20. YOUNG-BLOOD, M. R. et al. Ansiedade e depressão em pacientes com esclerose múltipla. **PsicoFAE**, v.5, n.1, p.31-46, 2016.

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E AVALIAÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS COM NEUROBLASTOMA ACIMA DE 18 MESES - EXPERIÊNCIA DE 9 ANOS

Samara Nidale Karaja¹

Flávia Delgado Martins²

Resumo

Introdução: Neuroblastoma é o tumor extracraniano sólido com maior prevalência em crianças. Diante do espectro amplo de apresentação da doença e do prognóstico, entende-se que o estadiamento correto e a estratificação de risco são de extrema importância para o estabelecimento de terapia. **Metodologia:** Estudo observacional, analítico, longitudinal e retrospectivo. Foram coletados dados dos pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre 01/2011 e 02/2021 com mais de 18 meses de vida ao diagnóstico. O principal objetivo foi descrever características epidemiológicas e clínicas dessa amostra. **Resultados:** 30 pacientes recrutados, sendo 20 com idade entre 18 e 69 meses. A localização mais frequente foi a abdominal e a maioria dos pacientes foram avaliados para fatores prognósticos. **Conclusão:** A coorte analisada apresenta características semelhantes às descritas na literatura, tanto no que tange às características clínico epidemiológicas, a resposta à terapia e à Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Eventos (SLE) para pacientes com mesmos fatores prognósticos (> 60 meses, presença de metástases à distância). O TMO no primeiro tratamento demonstrou aumentar a SLE. Os pacientes com idade mais avançada ao diagnóstico, maiores que 60 meses, parecem apresentar doença de curso indolente, porém pouco quimiossensível.

Palavras-chave: Neuroblastoma. Prognóstico. Sobrevida.

Introdução

O neuroblastoma é o tumor extracraniano sólido com maior prevalência em crianças e o segundo congênito mais comum, sendo raro em indivíduos acima de 5 anos de idade (PARK; EGGERT, 2010).

No neuroblastoma, a diferenciação inadequada das células não é completamente explicada, mas existem diversas alterações relacionadas ao câncer, como a amplificação no oncogene MYC (NEW LOUIS; SHOHET, 2014; TSUBOTA; KADOMATSU, 2018). O MYCN amplificado é observado em 20% dos neuroblastomas e identifica um subtipo extremamente agressivo, levando a um prognóstico desfavorável (WESTERMANN et al., 2008).

A grande variedade clínica desse tumor decorre dos diversos fatores que o influenciam, como a idade do paciente, a localização tumoral, o tipo histológico, presença de metástase e síndromes paraneoplásicas (PARK; EGGERT, 2010; ORA; EGGERT, 2011). O mau prognóstico é observado em crianças com mais de 18 meses, possuindo 50% menos chance de sobreviver e apresentando maior chance de metástase para ossos e medula óssea (MATTHAY, 2004).

Devido à menor incidência em pacientes maiores de 18 meses, à diversidade com que essa patologia se apresenta, ao prognóstico variado relacionado ao diagnóstico em idades menos precoce e a importância do estadiamento e estratificação correta do risco para determinação do melhor tratamento, este estudo se propôs a analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com mais de 18 meses de vida atendidos em um centro de referência em tratamento oncológico pediátrico no Distrito Federal.

1 Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Brasília (Uniceub) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

2 Neuro-oncologista Pediatra do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Objetivos

Objetivo geral

Descrever características epidemiológicas e clínicas de portadores de neuroblastoma acima de 18 meses, admitidas pelo Hospital da Criança José de Alencar (HCB) no período de 2011 a 2021.

Objetivos específicos

Analisar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) para todos os pacientes e segundo os critérios: idade (menor ou maior que 60 meses), resposta à indução (total ou parcial), TMO no 1º tratamento (sim ou não); ácido vanilmandélico (VMA) ao diagnóstico ($>$ ou $<$ 5); presença de amplificação do gene NMYC (sim ou não) e local primário (adrenal ou paravertebral); analisar a SG e SLE para todos os pacientes com NMYC não amplificado (excluindo-se aqueles não avaliados e com resultado positivo para amplificação) e segundo os critérios: idade (menor ou maior que 60 meses), resposta à indução (total ou parcial), TMO no 1º tratamento (sim ou não); VMA ao diagnóstico ($>$ ou $<$ 5); presença de amplificação do gene NMYC (sim ou não) e local primário (adrenal ou paravertebral); para aqueles pacientes submetidos a TMO no primeiro tratamento, avaliar a SG e SLE relacionada à resposta à indução (total ou parcial); para aqueles pacientes com resposta parcial à indução, avaliar a SG e SLE relacionada à idade ao diagnóstico (menor ou maior que 60 meses); e analisar se houve associação entre o local primário (adrenal ou paravertebral) e a idade (menor ou maior que 60 meses);

Metodologia

Trata-se de estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo. Foram coletados dados de todos os pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre 01/2011 e 02/2021 com mais de 18 meses de vida ao diagnóstico. Houve isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de inclusão foram crianças acima de 18 meses de vida, com diagnóstico histopatológico de neuroblastoma e que receberam tratamento no HCB. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com prontuários inacessíveis ou com dados incompletos. Foi feita análise clínica e epidemiológica, com destaque para idade e sexo, datas do início dos sintomas e do anatopatológico, local do tumor primário, amplificação do MYCN, VMA entre o diagnóstico e tratamento, estratificação dentro do International Neuroblastoma Staging System (INSS) e International Neuroblastoma Risk Group (INRG), além do tratamento instituído pela unidade. As análises estatísticas dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. O estudo foi dividido na análise descritiva, de sobrevivência e de associação.

Resultados e Discussão

Conforme dados fornecidos pelo Registro de Câncer do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, 72 pacientes com diagnóstico histopatológico de tumores neuroblásticos foram admitidos entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Após análise, foram excluídos 42 pacientes da amostra (pacientes menores de 18 meses, histologia ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma). Foram incluídos na análise prontuários eletrônicos de 30 pacientes. Como descrito na literatura, a coorte avaliada apresentou maior incidência do neuroblastoma em pacientes menores que 5 anos de vida (66% dos casos), com mediana de 47 meses ao diagnóstico. A idade ao diagnóstico é inversamente proporcional ao prognóstico, na maioria dos casos (MATTHAY, 2016). Houve discreta predominância no gênero masculino, cerca de 1:1,14, dado condizente com a literatura.

No contexto dos reguladores do Neuroblastoma, a implicação do oncogene NMYC desempenha um papel crucial, uma vez que quando amplificado, está associado a mau prognóstico e a estádios tumorais avançados (CIACCIO et al., 2021). Dos 17 pacientes avaliados para este fator, 15 eram metastáticos ao diagnóstico e apenas um apresentou amplificação (5,88% da amostra total estudada para este fator, 6,66% da amostra de pacientes metastáticos estudada para este fator). A positividade abaixo do esperado pode ser explicada pela pequena coorte de pacientes avaliados.

A catecolamina urinária frequentemente coletada pelo serviço é o VMA. Este exame foi coletado para 21 dos 30 pacientes incluídos no estudo. Para aqueles pacientes avaliados por este critério, o VMA apresentava-se acima da normalidade em cerca de 76% dos casos, dado que se equipara à literatura (HORNER, 2009). É sugerido que, se aumentado, é um bom exame para diagnóstico e acompanhamento, porém sem fator prognóstico (WOODS, 2021).

O local mais frequente de surgimento tumoral foi a região abdominal (66%), conforme também demonstrado pela literatura, inclusive nacional (LUCENA *et al.*, 2018). Dentre os neuroblastomas intra abdominais, a glândula adrenal foi a localização mais acometida (75%), cerca de 50% de todas as localizações. As características discrepantes entre locais foram doença de estágio 4, amplificação de MYCN, ferritina elevada, DHL (lactato de desidrogenase) elevada e aberrações cromossômicas segmentares, todas mais frequentes em adrenais versus tumores não adrenais ($P = 0,001$). A SLE e SG diferiram significativamente de acordo com o local primário ($P = 0,001$), mostrando-se menores para aqueles com tumores adrenais.

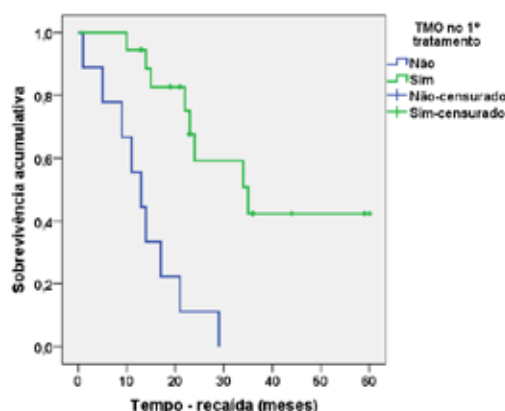
Considerado o tratamento padrão, 18 pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo após indução segundo o Protocolo CCG 3891. Destes, 11 pacientes necessitaram de radioterapia pós transplante por doença residual. A terapia mieloablativa e o resgate autólogo de células hematopoiéticas resultam em SLE significativamente melhor em 5 anos do que a quimioterapia não mieloablativa, no entanto, essa terapêutica não foi capaz de melhorar a SG.

Quanto à análise de sobrevivência, a média estimada de SG de toda a coorte foi de 40,724 meses e mediana de 45,000 meses e a média estimada de SLE foi de 31,812 meses e mediana de 23,000 meses durante o follow-up do estudo.

A comparação da SG e SLE encontrada em nosso estudo fica prejudicada pela faixa etária avaliada, uma vez que na grande maioria dos estudos são incluídos também aqueles pacientes menores que 12 ou 18 meses de vida, o que contribui para a melhora das taxas de sobrevida. Em comparação a estudo nacional, em que foram avaliadas as curvas de sobrevida por estadiamento, aqueles pacientes com INSS 4 apresentaram SG de cerca de 20%, equiparando-se ao nosso estudo (LUCENA *et al.*, 2018). Ainda assim, sabe-se que, sem levar em consideração outros fatores prognósticos, a SG é inversamente proporcional a idade do paciente. Na avaliação do SEER entre 1975 e 2006, encontrou-se SG para menores que 1 ano de 90%, entre 1 a 4 anos 68% e entre 5 a 9 anos 52% (HORNER, 2009). Sendo este estudo focado na análise de pacientes acima de 18 anos, em sua maioria com metástase ao diagnóstico, 27 de 30, é esperado que a SG e SLE apresentem-se baixas.

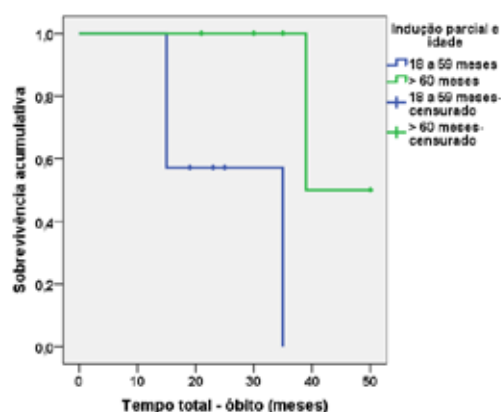
A média estimada de SLE para aqueles não submetidos ao TMO no 1º tratamento foi de 13,333 meses e mediana de 13,000 meses. Já para os indivíduos submetidos ao TMO no 1º tratamento foi de 38,863 meses em média e mediana de 35,000 meses, durante o follow-up do estudo, determinando diferença estatística significativa ($P < 0,001$), sendo que, pacientes que fizeram TMO no 1º tratamento apresentaram SLE significativamente maior que os que não fizeram (Figura 1), conforme demonstrado na literatura (Matthay, 2009).

Figura 1 - Curva de probabilidade de sobrevida livre de eventos por TMO no 1º tratamento, de Kaplan-Meier, para pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,000 para crianças que não fizeram e 0,423 para crianças que fizeram TMO no 1º tratamento.



No que tange a análise de pacientes com resposta parcial à indução e NMYC não amplificado, evidenciou-se que a média estimada de SG em crianças com diagnóstico de neuroblastoma entre 18 a 59 meses foi de 26,429 meses e mediana de 35,000 meses. Já para as crianças maiores de 60 meses foi de 44,500 meses em média e mediana de 39,000 meses, durante o follow-up do estudo (Figura 2). Houve diferença estatística significativa para as curvas de sobrevida em relação à idade ($P = 0,024$), onde pacientes maiores de 60 meses ao diagnóstico apresentaram SG significativamente maior que os pacientes entre 18 e 59 meses de idade ao diagnóstico.

Figura 2 - Curva de probabilidade de sobrevida global por idade, de Kaplan-Meier, para pacientes com indução parcial e diagnóstico de neuroblastoma (MYC não amplificado) admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,000 para 18 a 59 meses e 0,500 para maiores de 60 meses



Conclusões

A coorte analisada apresenta características semelhantes às descritas na literatura, tanto no que tange a características clínico epidemiológicas e a resposta à terapia;

A SG e SLE não sofreram alterações significativas quando relacionadas à idade ao diagnóstico, resposta à indução, VMA ao diagnóstico, presença de metástases ou NMYC amplificado e local primário da doença, mesmo quando excluídos os pacientes com NMYC não avaliável ou amplificado;

A SG foi influenciada pela realização de TMO no primeiro tratamento. O TMO no primeiro tratamento demonstrou aumentar a SLE, nas duas análises realizadas, conforme status NMYC;

Os pacientes com idade mais avançada ao diagnóstico, maiores que 60 meses, parecem apresentar doença de curso indolente, porém pouco quimiossensível; Não foi possível constatar relação entre o local primário da doença e a idade ao diagnóstico.

Não foi possível constatar relação entre o local primário da doença e a idade ao diagnóstico.

Referências

1. CIACCIO, Roberto et al. Targeting oncogenic transcriptional networks in Neuroblastoma: from N-Myc to epigenetic drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p.12883, 2021.
2. HORNER, Marie-Josophe (ed) et al. SEER Cancer Statistics Review: 1975-2006. **National Cancer Institute**. 2009. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/. Acesso em: 10 fev. 2022.
3. LUCENA, Januária Nunes et al. Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do Instituto de Oncologia Pediátrica, São Paulo. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p. 254–260, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/bQWwcQQgs75y4tw7xJ9YJqG/?lang=pt>. Acesso em: 2 mar. 2022.
4. MATTHAY, Katherine et al. Neuroblastoma. **Nat Review**, v.2, p.1-17, nov. 2016.
5. MATTHAY, Katerine. Neuroblastoma: evolving therapies for a disease with many faces. **Pediatric Drugs**, v.6, n.2, p.107-122, 2004. doi: 10.2165/00148581-200406020-00004.
6. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. **Annu Rev Med**, v.66, p.49-63, 2015. doi: 10.1146/annurev-med-011514-023121
7. ORA, Ingrid; EGGERT, Angelika. Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research. **Semin Cancer Biol**, v.21, p.17-228, 2011.
8. PARK, Julie; JR, EGGERT, Angelika; CARON, Huib. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. **Hematol Oncol Clin North Am**, v.35, p.275-278, 2010.
9. PARK, Julie et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Neuroblastoma. **Pediatric Blood Cancer**, v.60, p.985–993. 2013.
10. TSUBOTA, Shoma; KADOMATSU, Kenji. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. **Cell Tissue Res**, v.372, n.2, p.211-221, 2018.
11. WESTERMANN, Frank et al. Distinct transcriptional MYCN/c-MYC activities are associated with spontaneous regression or malignant progression in neuroblastomas. **Genome Biology**, v.9, n.10, 2008.
12. WOODS, William G. Screening for Neuroblastoma using urinary catecholamines: the end of the story. **JNCI Cancer Spectrum**, v.5, n.4, 2021.

Hospital da Criança de Brasília José Alencar
AENW 3, Lote A - Setor Noroeste
Brasília - DF - CEP 70.684-831
www.hcb.org.br
0800 0022345



Secretaria
de Saúde

GOVERNO DO
DISTRITO FEDERAL



Habilitado pelo Ministério da Saúde como unidade de assistência de alta complexidade em neurocirurgia, em oncologia pediátrica (Unacon), em terapia nutricional enteral/parenteral, e em transplante de medula óssea autogênico e alogênico aparentado.



Hospital membro da Aliança St. Jude Global e da Aliança Apoio Maior Aumentando Recursos e Treinamento Especializado - Amarte.