



HOSPITAL DA
CRIANÇA
DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Hospital
da Criança
de Brasília
José Alencar

ANais

XIII E XIV ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2023-2024

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIIS

XIII E XIV ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2023-2024

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Brasília - DF
2024

Presidente
Ilda Ribeiro Peliz

Conselho de Administração
Carla Pintas Marques
Janete Ana Ribeiro Vaz
Maria Angela Marini Vieira Ferreira
Maria da Glória Guimarães dos Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Nadim Haddad

Conselho Fiscal
César Augusto Moreira Bergo
Lúcio Tameirão Machado
Luiz Gustavo Braz Lage

Comitê de Compliance
Alaíde Francisca de Castro
Brás Ferreira Machado
Lucio Carlos de Pinho Filho
Marcos Antonio Ferreira da Silva

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

Diretora Executiva
Valdenize Tiziani

Diretor Administrativo
Sylvio Leite Júnior

Diretora Clínica
Elisa de Carvalho

Diretor de Controladoria e Finanças
Iscleiden Araújo

Diretora de Ensino e Pesquisa
Valdenize Tiziani

Diretora de Práticas Assistenciais
Simone Prado

Diretora de Recursos Humanos
Vanderli Frare

Diretora Técnica
Isis Magalhães

Gerente de Comunicação Institucional
Michelle Oliveira

Analista de Design Gráfico
José Luis Gomes

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: João Vitor Ramos Vieira Rosa
DIAGRAMAÇÃO: José Luis Gomes

BOLSISTAS

Ana Clara Pellizzaro da Motta

Anna Beatriz Sanguinetti Regadas de Barros

Gabriel Borges Copeland

Giovanna Costa Moura Velho

Guilherme Alves da Costa

Ingridy Maria Oliveira Ferreira

João Vitor Kuhn

Júlia Pessôa de Melo Seixas

Laryssa Kellye Pereira Soares Sousa

Marco Antonio Nogueira Montenegro Filho

Talita Fernandes Nunes

Thiago Arrais de Oliveira

ORIENTADORES:

Estreânia Rodrigues Biojone

Karina Mescouto de Melo

Ricardo Camargo, Cláudia Valente

Carmen Lívia Faria da Silva Martins

Glaciele Nascimento Xavier

Paulo Augusto Souza Lara Leão, Flávio Leão Lima,
Marcio Ferreira Marcelino, Benício Oton de Lima

Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior

Renata Belém Pessôa de Melo Seixas

Karina Mescouto de Melo

Carmen Lívia Faria da Silva Martins

Felipe Magalhães Furtado

Carmen Lívia Faria da Silva Martins

COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):

Bruna Cândido Guido

Cristiane Feitosa Salviano Oliveira

José Carlos Martins Córdoba

Nadia Gruzzo

Robéria Mendonça de Pontes

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (13.: 2023: Brasília, DF). Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (14.: 2024: Brasília, DF).

Anais do 13º e 14º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 06 de outubro de 2023, 06 de março de 2024. / Comitê de IC: Bruna Cândido Guido... [et al.]. – Brasília, DF: HCB, 2024.

133 p.

ISBN 978-85-93386-16-9

Programa de Iniciação Científica do HCB, edital 02-2022. Período: agosto de 2022 a setembro de 2023. Programa de Iniciação Científica do HCB, edital 01-2023. Período: março de 2023 a março de 2024.

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

CDU 001.8

SUMÁRIO

Apresentação 7

Valdenize Tiziani.

Tratamento quimioterápico de indução em crianças com leucemia linfoblástica aguda: avaliação do cumprimento do protocolo proposto e das complicações clínicas..... 8

Ana Clara Pellizzaro da Motta, Bolsista – PIC HCB.
Estefânia Rodrigues Biojone, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com TRECS e/ou KRECS alterados atendidos em hospital público pediátrico..... 18

Anna Beatriz Sanguinetti Regadas de Barros, Bolsista – PIC HCB.
Karina Mescouto de Melo, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação da recuperação do sistema imune em pacientes pediátricos com leucemia linfoide aguda tratados com quimioterapia 26

Gabriel Borges Copeland, Bolsista – PIC HCB.
Ricardo Camargo, Orientador – PIC HCB.
Cláudia Valente, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação da qualidade de vida e do controle da asma alérgica grave em pacientes pediátricos tratados com Omalizumabe em hospital pediátrico terciário 34

Giovanna Costa Moura Velho, Bolsista - PIC HCB.
Carmen Lívia Faria da Silva Martins, Orientadora – PIC HCB

Perfil das internações de pacientes pediátricos com bronquite aguda e bronquiolite aguda nas diferentes regiões brasileiras..... 48

Guilherme Alves da Costa, Bolsista – PIC HCB.
Glaciele Nascimento Xavier, Orientadora – PIC HCB.

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



Associação da malformação de Chiari I com craniossinostose não sindrômica.....	59
---	-----------

Ingridy Maria Oliveira Ferreira, Bolsista – PIC HCB.
Paulo Augusto Souza Lara Leão, Orientador – PIC HCB.
Flávio Leão Lima, Orientador – PIC HCB.
Marcio Ferreira Marcelino, Orientador – PIC HCB.
Benício Oton de Lima, Orientador – PIC HCB.

Seleção de alvos genéticos para diagnóstico de tumores sólidos pediátricos em um hospital terciário.....	69
---	-----------

João Vitor Kuhn, Bolsista – PIC HCB.
Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior, Orientador – PIC HCB.

Avaliação clínica e epidemiológica de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade em um hospital de referência.....	81
--	-----------

Júlia Pessôa de Melo Seixas, Bolsista – PIC HCB.
Renata Belém Pessôa de Melo Seixas, Orientadora – PIC HCB.

Perfil clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) atendidos em hospital pediátrico terciário.....	98
--	-----------

Laryssa Kellye Pereira Soares Sousa, Bolsista – PIC HCB.
Karina Mescouto de Melo, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação do progresso clínico-radiológico e funcional da bronquiolite obliterante em pacientes pediátricos.....	106
---	------------

Marco Antonio Nogueira Montenegro Filho, Bolsista – PIC HCB.
Carmen Lívia Faria da Silva Martins, Orientadora – PIC HCB.

Detecção de doença residual mínima na leucemia mielóide aguda com citometria de fluxo utilizando o tubo HOVON P1 e a metodologia t-SNE	113
---	------------

Talita Fernandes Nunes, Bolsista – PIC HCB.
Felipe Magalhães Furtado, Orientador – PIC HCB.

Avaliação da capacidade pulmonar de crianças e adolescentes antes e após transplante de medula óssea em um hospital pediátrico terciário	124
---	------------

Thiago Arrais de Oliveira, Bolsista – PIC HCB.
Carmen Lívia Faria da Silva 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 fevereiro 2023. Os bolsistas do programa foram selecionados de acordo com as normas do Edital PIC-HCB 02/2022 (Portaria Nº 292 de 30/05/2022) e Edital PIC-HCB 01/2023 (Portaria Nº 314 de 10/01/2023) 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 Jose 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 cumprimentamos os alunos bolsistas, agradecemos os orientadores e membros do Comitê de IC pelo empenho e dedicação ao longo desta trajetória.

Atenciosamente,

Valdenize Tiziani
Diretora Executiva e Diretora de Ensino e Pesquisa



TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE INDUÇÃO EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: AVALIAÇÃO DO CUMPRIMENTO DO PROTOCOLO PROPOSTO E DAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Ana Clara Pellizzaro da Motta¹

Estefânia Rodrigues Biojone²

Resumo

O estudo retrospectivo realizado no Hospital da Criança de Brasília (HCB) entre julho de 2018 e dezembro de 2022 investigou o cumprimento do tratamento quimioterápico durante a fase inicial de indução em crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B (LLA B). Foram analisados dados de crianças de 1 a 17 anos e 11 meses submetidas ao tratamento, focando nas prescrições e na administração dos quimioterápicos nas etapas 1 e 2 da indução. As complicações mais frequentes foram complicações infecciosas e toxicidade hematológica, levando a interrupções no tratamento, especialmente na segunda fase de indução. A mortalidade foi mais elevada nessa fase, mas não houve evidências de que omissões ou reduções na dose dos quimioterápicos impactaram negativamente na evolução dos pacientes.

Palavras-chave: leucemia linfoblástica aguda; infantil; quimioterapia; indução; complicações.

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna das células precursoras linfóides que pode se originar na linhagem precursora das células B ou, com menos frequência, na linhagem precursora das células T (Matias, 2019). Nos EUA, sua incidência foi estimada em 1,57 por 100.000 pessoas em 2014, com, aproximadamente 5960 novos casos diagnosticados e 1470 óbitos em 2018 (Lancet, 2020). Essa neoplasia é mais frequente em crianças entre 1 a 4 anos e as taxas de sobrevida ultrapassam 90% nos países mais desenvolvidos (Matias, 2019; Lancet, 2020).

O diagnóstico da LLA é estabelecido pela presença de 20% ou mais linfoblastos malignos na medula óssea (Matias, 2019). A principal abordagem utilizada no tratamento da LLA é a quimioterapia (Inaba; Mullighan, 2020). A definição da intensidade do tratamento a ser utilizada baseia-se na identificação de fatores de risco de recidiva e na avaliação da resposta ao tratamento através da realização de aspirado de medula óssea e aferição de doença residual mínima (DRM) (Coccaro et al., 2019).

Existem diferentes protocolos utilizados para o manejo de LLA na infância, no Brasil, os protocolos mais utilizados são os do Grupo Europeu Berlim-FrankfurtMünster (BFM), utilizado desde 1982 pelo Serviço de Hematologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e, o do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância (GBTI) com objetivo de aumentar o índice de cura, além de aprimorar diagnóstico e estudo da LLA em crianças e adolescentes (INCA, 2001).

O tratamento quimioterápico da LLA é realizado com a associação de diferentes quimioterápicos, têm duração entre 2 a 2,5 anos. Apesar de existirem diferentes protocolos de tratamento da LLA na infância, todos se assemelham em relação aos medicamentos utilizados, e às fases do tratamento. Fundamentalmente, existem quatro principais fases ou componentes no tratamento de leucemias linfóides agudas na infância (Inaba; Mullighan, 2020): indução de remissão, consolidação, re-indução e a manutenção. A primeira fase da indução dura 4 semanas. Consiste na associação do uso de corticóide oral, Vincristina, l-asparaginase e daunoblastina intra-venosos além da administração de metotrexato e corticoide intra-tecais (Silva, 2019). As dosagens e esquemas ideais para quimiote-

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

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

rapia combinada são individualizados, desenvolvidos de acordo com a tolerabilidade, avaliação de resposta com DRM e estudos farmacodinâmicos e farmacogenômico (Inaba; Mullighan, 2020). A fase indutória é primordial para a definição da resposta ao tratamento, e a avaliação da DRM no final da fase de indução é atualmente o principal fator preditor de prognóstico em pacientes com LLA (Coccaro et al., 2019).).

As taxas de complicações e de mortalidade nesse período do tratamento (mortalidade indutória) são indicadores bem estabelecidos de qualidade de atendimento dos serviços oncológicos (Inaba; Mullighan, 2020). Diversos estudos avaliam taxas de complicações e de mortalidade durante a fase de indução, mas são escassos os dados referentes às falhas de administração dos medicamentos propostos pelo protocolo, em decorrência de indicação clínica ou por outros fatores como falha na adesão ao tratamento.

Diversas complicações agudas estão associadas ao tratamento com quimioterapia intensiva na LLA, especialmente na fase de indução. Destacam-se as infecções, pela frequência e gravidade, nos pacientes com neutropenia febril, Hipertensão arterial, diabetes secundário aos medicamentos (corticóides e asparaginase), alterações de função renal (associada com a lise tumoral, infecções e efeitos dos quimioterápicos) são outras complicações agudas observadas entre pacientes pediátricos em tratamento para LLA (Silva, 2019).

Estudos apontaram que aumentos na intensidade da quimioterapia convencional estão associados a efeitos adversos significativos, portanto, há um crescente interesse em avaliar a associação de novas abordagens como, a imunoterapia e terapias alvo, no tratamento da LLA que possibilitem uma redução na intensidade da quimioterapia convencional, reduzindo também, a toxicidade e beneficiando a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes (Iacobucci; Mullighan, 2017).

O HCB é um centro de referência para o tratamento de neoplasias na infância, localizado em Brasília-DF e recebe pacientes do DF, Goiás e diversos outros estados do país (especialmente da região norte). Foi possível avaliar que, são atendidos em média 24,2 casos por ano de LLA B no HCB (vide figura 1). A equipe de oncologia e hematologia responsável pelo tratamento dos pacientes com LLA a partir de julho de 2018 passou a adotar um protocolo de tratamento baseado no protocolo BFM 2009.

Figura 1 – Número de casos por ano atendidos no HCB de julho de 2018 até agosto de 2022



Desse modo, com a avaliação do cumprimento do protocolo de tratamento na fase de indução dos pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda B, é possível correlacionar possíveis modificações do tratamento com a resposta medular no fim da indução. Ademais, descrever se houveram modificações no esquema terapêutico (ajustes de dose ou mudanças no dia de administração), as causas associadas com as modificações no esquema terapêutico e descrever as complicações relacionadas à administração de quimioterapia de indução de LLA.

Metodologia

Estudo retrospectivo e prospectivo, observacional, descritivo e analítico. Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 1 ano e 17 anos e 11 meses com diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda e submetidos a tratamento no Hospital da Criança de Brasília no período de julho de 2018 a dezembro de 2022.

Critérios de exclusão: paciente com LLA associada à Síndrome de Down (por receberem protocolos de tratamento diferentes). Pacientes submetidos a tratamento prévio em outras instituições.

Foram coletados dados (doses e datas) referentes às prescrições dos quimioterápicos utilizados nas fases 1 e 2 de indução. Foram avaliadas as complicações apresentadas durante a fase de indução.

Para pacientes admitidos no período precedente ao uso de prescrição pelo sistema MV Soul, os dados foram coletados através de revisão de prontuários físicos e arquivos de prescrição médica. Para os demais pacientes, os dados foram coletados através da revisão dos prontuários eletrônicos (conferência de prescrições médicas e de anotações médicas e de enfermagem que confirmem a administração dos medicamentos). Os dados foram coletados com a utilização de formulário da plataforma RedCap previamente construído para o projeto principal. Os responsáveis pelos pacientes assinaram TCLE para a inclusão do projeto principal.

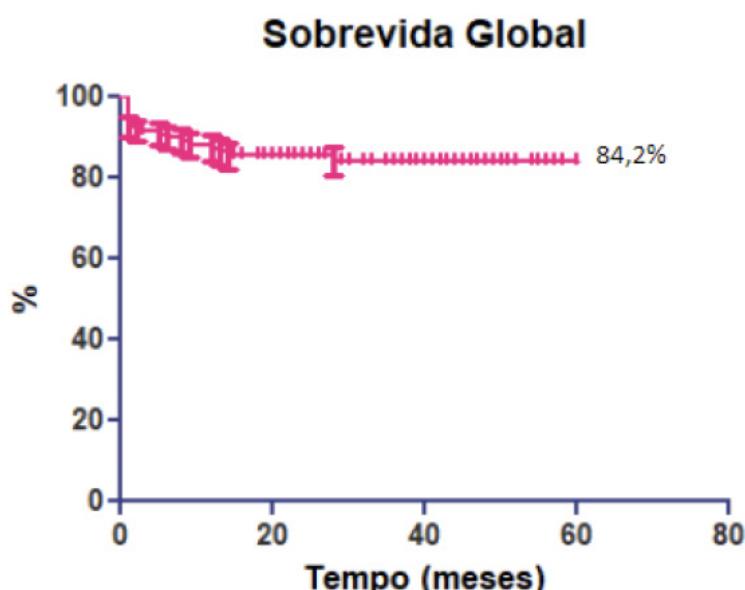
Foi realizada análise estatística convencional com auxílio do programa Planilhas Google. Além disso, avaliamos as curvas de sobrevida global e SLE utilizando o programa GraphPad Prism através do teste de log-rank (Mantel Cox). A análise de correlação foi feita através do teste exato de Fisher.

Resultados e discussão

121 crianças receberam tratamento de Indução para LLA B com esquema terapêutico baseado no protocolo BFM 2009, desses 54,5% eram do sexo masculino e 45,5% do sexo feminino. Acerca da idade ao diagnóstico, foi averiguado que os pacientes tinham uma média de 6,3 anos, com uma mediana de 4,25 e, variando de 1,3 anos até 17,6 anos.

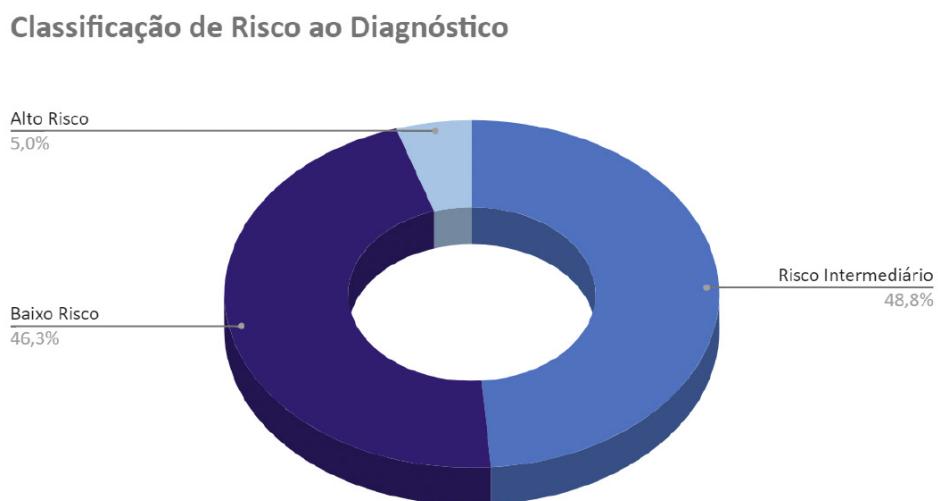
As taxas de Sobrevida global e sobrevida livre de evento encontrada nos pacientes foi de 84,2% e 84,1% respectivamente (vide figura 2).

Figura 2 – Taxa de Sobrevida Global dos pacientes



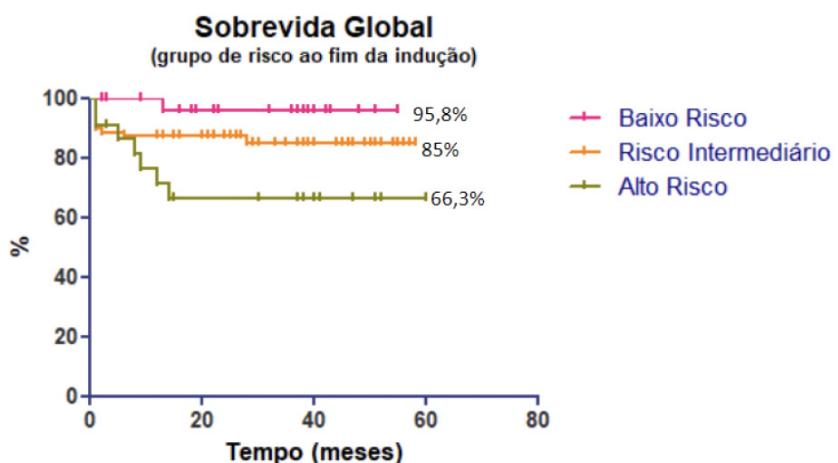
Foi avaliado que, conforme a classificação de risco, cinquenta e nove (48,8%) pacientes foram categorizados como risco intermediário, 6 (5,0%) como alto risco e cinquenta e seis (46,3%) pacientes como de baixo risco (vide figura 3).

Figura 3 – Classificação de Risco ao Diagnóstico dos pacientes



Ao considerar os diferentes grupos de risco, quando analisamos a taxa de sobrevida global no final da indução, foi observado que houve melhora baseada nos valores de DRM (vide figura 4). Isso indica que o uso da DRM para a estratificação de risco e o ajuste no tratamento, proporciona melhora na sobrevida dos pacientes.

Figura 4 – Taxa de Sobrevida Global dos pacientes conforme a estratificação de risco ao final da indução

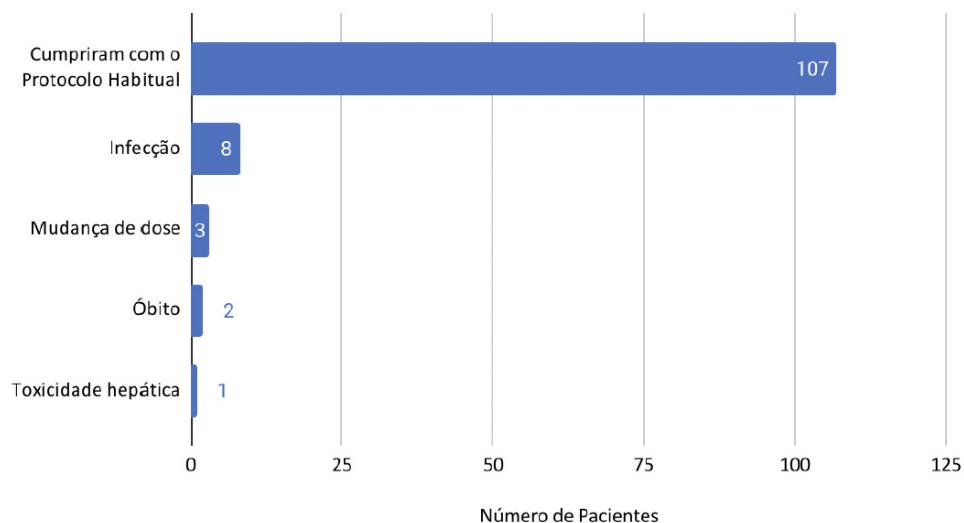


Dos 121 pacientes que completaram a indução, 107 (88,4%) receberam as quatro doses previstas de Vincristina sem atraso, em 3 (2,4%) houveram modificações nas doses e datas de administração, 8

(6,6%) pacientes tiveram atraso nas doses devido à infecção, 2 (1,6%) foram a óbito e 1 (0,8%) teve atraso por toxicidade hepática (vide figura 5).

Figura 5 – Motivos de mudança na administração das doses de Vincristina

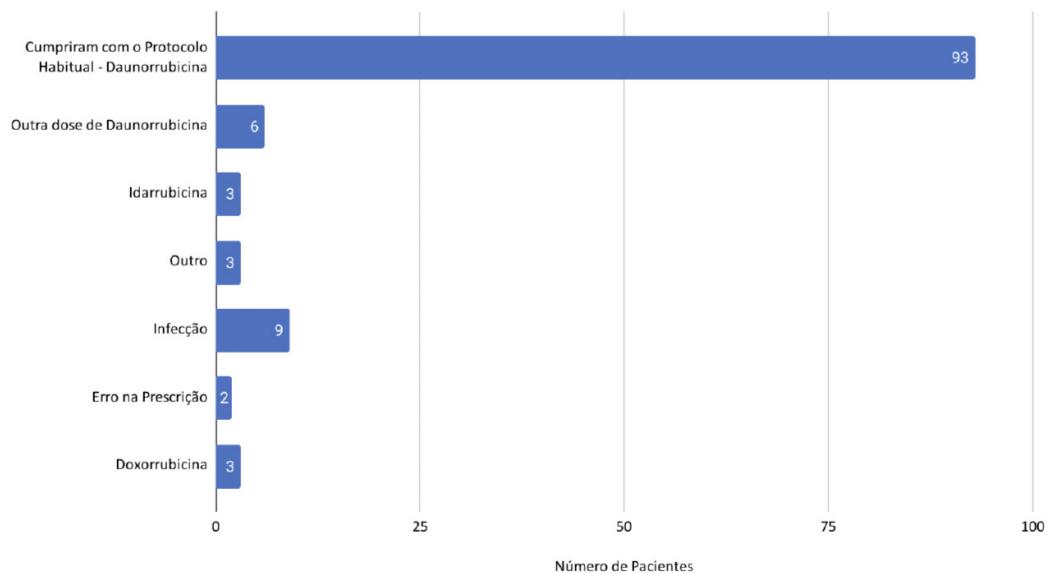
Mudança na administração de Vincristina



Em relação ao Antracíclico, em 93 (78,1%) pacientes foi administrada a Daunorrubicina em dose e tempo previstos pelo protocolo (vide figura 6). As causas para modificação do antracíclico foram mudança na dose de Daunorrubicina (6 pacientes - 5,0%), erro na prescrição (2 pacientes - 1,6%), substituição por Idarrubicina (3 pacientes - 2,4%), substituição por Doxorrubicina (3 pacientes - 2,4%), substituição por outro antracíclico (3 pacientes - 2,4%) e infecção (9 pacientes - 7,4%). As substituições da medicação ocorreram em razão do desabastecimento nacional da Daunorrubicina na época.

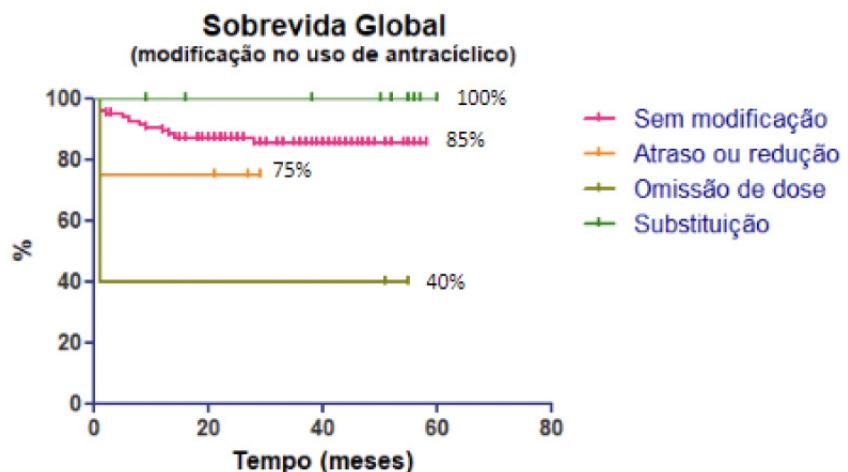
Figura 6 – Motivos de mudança na administração das doses do Antracíclico

Mudança na administração de Daunorrubicina -



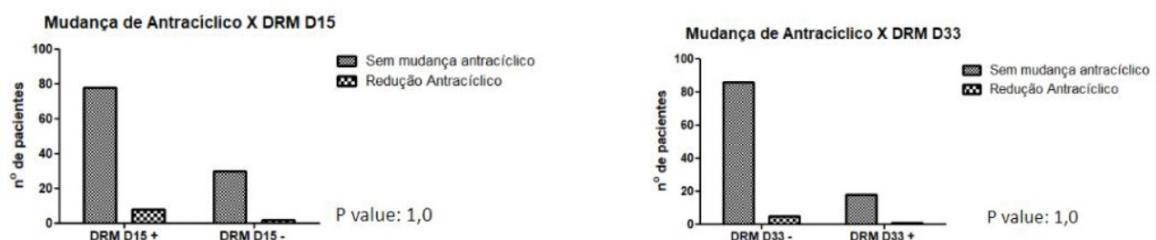
Considerando as modificações na administração de antracíclico, observamos que nos pacientes em houve atraso ou redução de dose e naqueles em que foi omitida alguma dose do medicamento, as taxas de SG foram inferiores quando comparadas aos pacientes que receberam a quimioterapia conforme o esquema previsto (SG: 75% e 40% X 85%) (vide figura 7). Entretanto, não podemos inferir que a redução nas taxas de SG seja secundária à modificação do esquema quimioterápico, uma vez que a presença de deterioração do estado clínico é um dos principais motivos para a modificação da QT (omissão ou redução de dose). O resultado pode refletir uma consequência da situação de gravidade do paciente que motivou também a mudança da QT.

Figura 7 – Taxa de Sobrevida Global em relação à mudança do Antracíclico.



No que se refere ao uso de quimioterápicos, para avaliação do impacto de mudanças nos antracíclicos, consideramos dois grupos: um grupo em que os pacientes receberam o esquema proposto ou receberam algum antracíclico substituto, sem prejuízo de dose (109 pacientes). Outro grupo, que incluiu os pacientes que foram submetidos a redução ou omissão de dose. Não foi encontrada correlação entre redução ou omissão de dose de antracíclico e a positividade de DRM no D15 ($p = 0,7265$) ou no D33 ($p = 1,0$) (vide figura 8).

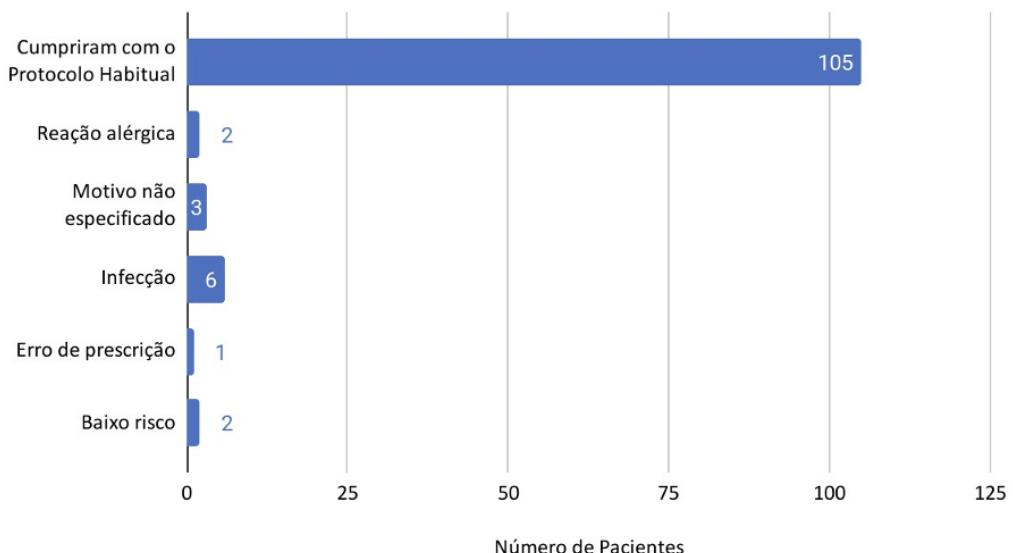
Figura 8 – Relação da mudança do Antracíclico com DRM do D15 e D33



Em relação à asparaginase, 105 (78,1%) dos pacientes receberam a PEG asparaginase (1 a 2 doses de 1000mg/m² a 2500mg/m²) conforme o protocolo (vide figura 9). Os motivos para alteração de doses da PEG foram infecção (6 pacientes - 5,0%), motivo não especificado (3 pacientes - 2,5%), reação alérgica (2 pacientes - 1,6%), baixo risco (2 pacientes - 1,6%), outro (2 pacientes - 1,6%) e erro de prescrição (1 paciente - 0,8%). Assim, 119 pacientes terminaram a primeira fase de indução.

Figura 9 – Motivos de mudança na administração das doses da PEG Asparaginase

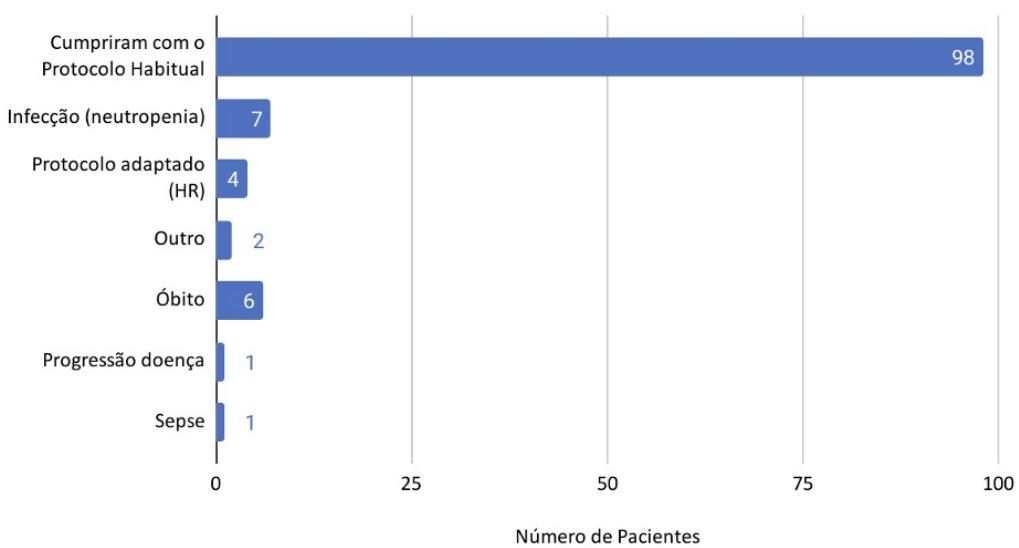
Mudança na administração de Asparaginase



No que diz respeito a Ciclofosfamida, dos 119 pacientes, 98 (82,3%) receberam a medicação em dose e tempo previstos pelo protocolo, 4 (3,3%) seguiram para os blocos de intensificação ("HR"). Foi analisado que 6 (5,0%) pacientes foram a óbito e não receberam a medicação (vide figura 10). As causas para modificação da ciclofosfamida foram neutropenia (7 pacientes - 5,8%), outro (2 pacientes - 1,6%), progressão da doença (1 paciente - 0,8%) e sepse (1 paciente - 0,8%).

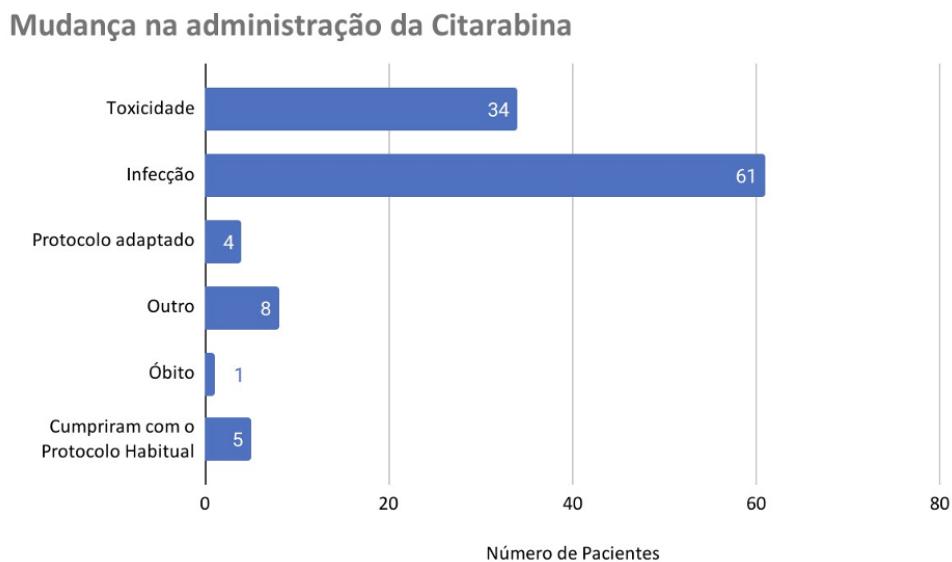
Figura 10 – Motivos de mudança na administração das doses da Ciclofosfamida

Mudança na administração da Ciclofosfamida



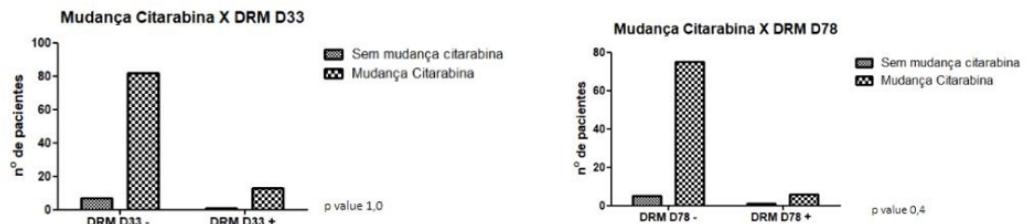
Em relação à Citarabina, dos 113 pacientes, 5 (4,2%) receberam a medicação conforme o protocolo (vide figura 11). Os motivos para alteração de doses da citarabina foram infecção (61 pacientes - 52,1%), protocolo adaptado (4 pacientes - 3,4%) e óbito (1 paciente - 0,8%).

Figura 11 – Motivos de mudança na administração das doses da Citarabina



A avaliação do impacto das interrupções ou omissão do uso de citarabina sobre a evolução dos pacientes, foi baseada na DRM do 78. Não foi observada associação entre mudança da citarabina e positividade na DRM do D78 (vide figura 12).

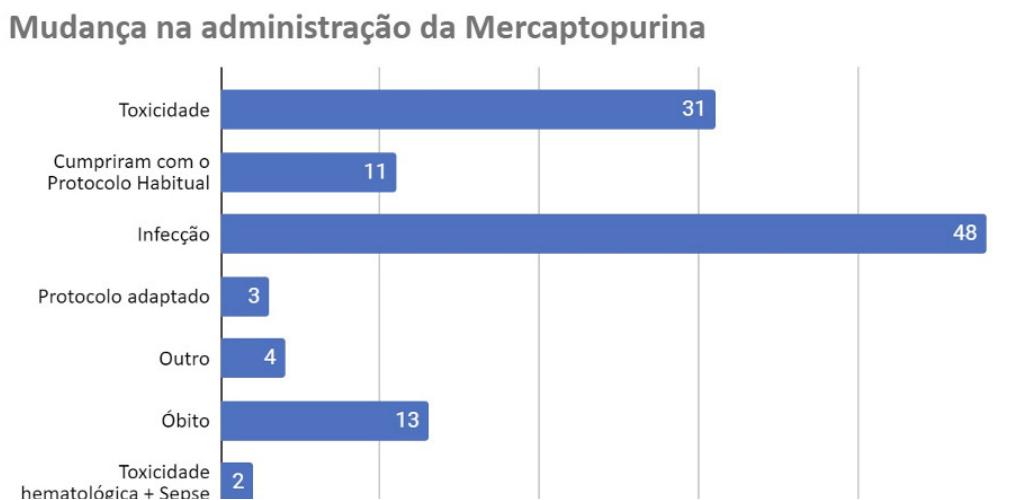
Figura 12 – Relação da mudança da citarabina com DRM do D33 e D78



No que se refere a Mercaptopurina, dos 112 pacientes, 11 (9,8%) receberam a medicação em dose e tempo previstos pelo protocolo. Foi averiguado que 13 (11,6%) pacientes foram a óbito (vide figura 13). As causas para modificação da citarabina foram infecção (48

pacientes - 42,8%), toxicidade (31 pacientes - 27,6%), outro (4 pacientes - 3,5%), protocolo adaptado (3 pacientes - 2,6%) e toxicidade hematológica com sepse (2 pacientes - 1,7%).

Figura 13 – Motivos de mudança na administração das doses da Mercaptopurina



Foi averiguado que, na primeira fase de indução houveram 2 (1,6%) óbitos e, na segunda fase, 7 (5,7%) óbitos. Assim, nossos dados alertam para a possibilidade de adoção de protocolos menos intensivos, especialmente na segunda fase de indução.

A partir de setembro de 2022, a instituição adotou o protocolo proposto pelo GBTLI que tem como objetivo reduzir a toxicidade para os pacientes e, uma das principais modificações propostas pelo protocolo é a redução da segunda fase para 2 semanas.

Conclusões

As principais causas de modificações no tratamento quimioterápico foram complicações infecciosas e toxicidade hematológica.

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento pelo protocolo adotado tiveram interrupções do tratamento na segunda fase de indução.

A mortalidade dos pacientes nessa segunda fase da indução foi maior do que a fase inicial alertando para a toxicidade desse período do tratamento.

Não foi observado impacto na evolução dos pacientes (caracterizada pelas DRM no fim de cada fase) causado por omissão ou redução de dose de quimioterápico.

Referências

1. MATIAS, N. M. A. Leucemia linfoblástica aguda: fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. 2019. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.
2. COCCARO, N. et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, v. 12, jun. 2019. DOI: 10.3390/ijms20122929.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Leucemias agudas na infância e adolescência. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 47, n. 3, p. 245-257, jul./set. 2001. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2001v47n3.2311.
4. LAKS, D. et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, abr. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200010>.
5. IACOBUCCI, I.; MULLIGHAN, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 9, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.783>.
6. INABA, H.; PUI, C. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer and Metastasis Reviews, v. 38, n. 4, p. 595-610, dez. 2019. DOI: 10.1007/s10555-019-09834-0.
7. INABA, H.; MULLIGHAN, C. G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, v. 105, n. 11, p. 2524-2539, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>.
8. SILVA, R. A. M. Terapia de indução da leucemia linfóide: fatores de risco e incidência de infecções da corrente sanguínea. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2019.

AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM TRECS E/OU KRECS ALTERADOS ATENDIDOS EM HOSPITAL PÚBLICO PEDIÁTRICO

Anna Beatriz Sanguinetti Regadas de Barros¹

Karina Mescouto de Melo²

Resumo

Os Erros Inatos da Imunidade (EII) são condições congênitas que afetam o sistema imunológico, e a quantificação de *T-cell receptor excision circles* (TRECs) e *Kappa-Deleting Recombination Excision Circles* (KRECs) é fundamental para diagnóstico precoce dessas condições. Esse estudo objetivou estudar as características clínicas e laboratoriais de pacientes com alterações desses exames em um hospital pediátrico no período de 2018 a 2022. Consistiu em um estudo observacional, transversal, realizado por meio de análise de prontuário eletrônico. Foram incluídos pacientes entre 1 mês e 18 anos, que realizaram investigação para EII no período, totalizando 290 pacientes. Destes, 80 apresentaram resultados alterados. As síndromes genéticas foram as mais diagnosticadas em pacientes com imunodeficiências, presentes em 60% deles. A trissomia do cromossomo 21 foi a mais prevalente, seguida de síndrome velocardiofacial. A consanguinidade estava presente em 8,75%, a prematuridade em 20%, e a história familiar de imunodeficiência em 11,25%. Houve possível relação entre maiores números de CD19 e melhores desfechos em pacientes com TRECs e KRECs alterados. Os dados deste estudo podem contribuir para compreender a prevalência e as características dos EIIs na população atendida no Hospital da Criança de Brasília (HCB), sendo relevante para o aprimoramento do diagnóstico e tratamento dessas condições.

Palavras-chave: pediatria; imunologia; triagem neonatal; erros inatos da imunidade; síndromes de imunodeficiência.

Introdução

A maturação dos linfócitos T e B é um processo essencial que envolve várias etapas para garantir que estas células desenvolvam receptores funcionais e evitem reações autoimunes (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023). Os linfócitos B iniciam sua maturação na medula óssea, enquanto os linfócitos T se desenvolvem no timo, e ambos migram posteriormente para os órgãos linfoideos secundários (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023; Mesquita Júnior et al., 2010).

Os Erros Inatos da Imunidade (EII), anteriormente conhecidos como Imunodeficiências Primárias (IDPs), são condições congênitas que afetam o desenvolvimento e a função do sistema imunológico, manifestando-se por infecções recorrentes, doenças autoimunes, alergias e neoplasias (Carvalho et al., 2010; Tangye et al., 2020). São categorizados em 10 grupos, incluindo imunodeficiências combinadas, deficiências de anticorpos, doenças autoinflamatórias e insuficiência da medula óssea.

O rastreio de imunodeficiências combinadas utiliza a quantificação dos círculos de excisão do receptor de célula T (TRECs) e dos círculos de excisão por recombinação kappa (KRECs), que permitem o diagnóstico precoce de defeitos nos linfócitos T e B (Kanegae et al., 2017). Mesmo em pacientes sem diagnóstico de Imunodeficiências combinadas graves (SCID) ou agamaglobulinemia, alterações em TRECs e KRECs exigem avaliação imunológica e terapêutica adequada (Kubala et al., 2022).

O tratamento principal para deficiências de anticorpos é a reposição de imunoglobulina (Ig), que visa manter concentrações adequadas de imunoglobulinas no soro e prevenir infecções e complicações (Goudouris et al., 2017). Assim, a avaliação de TRECs e KRECs é crucial no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília, orientando decisões terapêuticas e diagnósticas. Este estudo se justifica pela escassez de dados sobre essa avaliação na literatura brasileira.

Este estudo teve o objetivo de investigar as características clínicas e laboratoriais de pacientes pediátricos com alteração de TREC e/ou KREC atendidos no ambulatório de Imunologia do HCB no período de 2018 a 2022.

Metodologia

Essa pesquisa consiste em um estudo observacional e analítico com delineamento transversal. Dados foram coletados por meio da análise de prontuários eletrônicos de 290 crianças investigadas para imunodeficiência entre 2018 e 2022. Foram incluídos pacientes entre 1 mês a 18 anos com suspeita de alterações imunológicas e investigação para EI, enquanto pacientes com dados ou resultados laboratoriais incompletos foram excluídos. Foram coletadas informações adicionais de 80 pacientes com resultados alterados (TRECs e/ou KRECs < 30 cópias/uL), incluindo antecedentes pessoais e familiares, resultados laboratoriais, uso de imunoglobulinas e/ou imunossupressores, diagnóstico e desfecho. A análise de dados envolveu uma descrição geral e específica por alterações (TRECs, KRECs e ambos). Os dados foram compilados no Microsoft Excel e analisados pelo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (versão 23), com testes bilaterais e nível de significância de 5%. O teste de Fisher foi utilizado para variáveis qualitativas e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas, com comparações múltiplas de Dunn nos casos significativos.

Este estudo foi aprovado pela plataforma Brasil (CAAE: 184475418.1.0000.5553), vinculado à linha de pesquisa "Perfil dos pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos em um hospital pediátrico terciário do Distrito Federal".

Resultados e discussão

Dados descritivos gerais

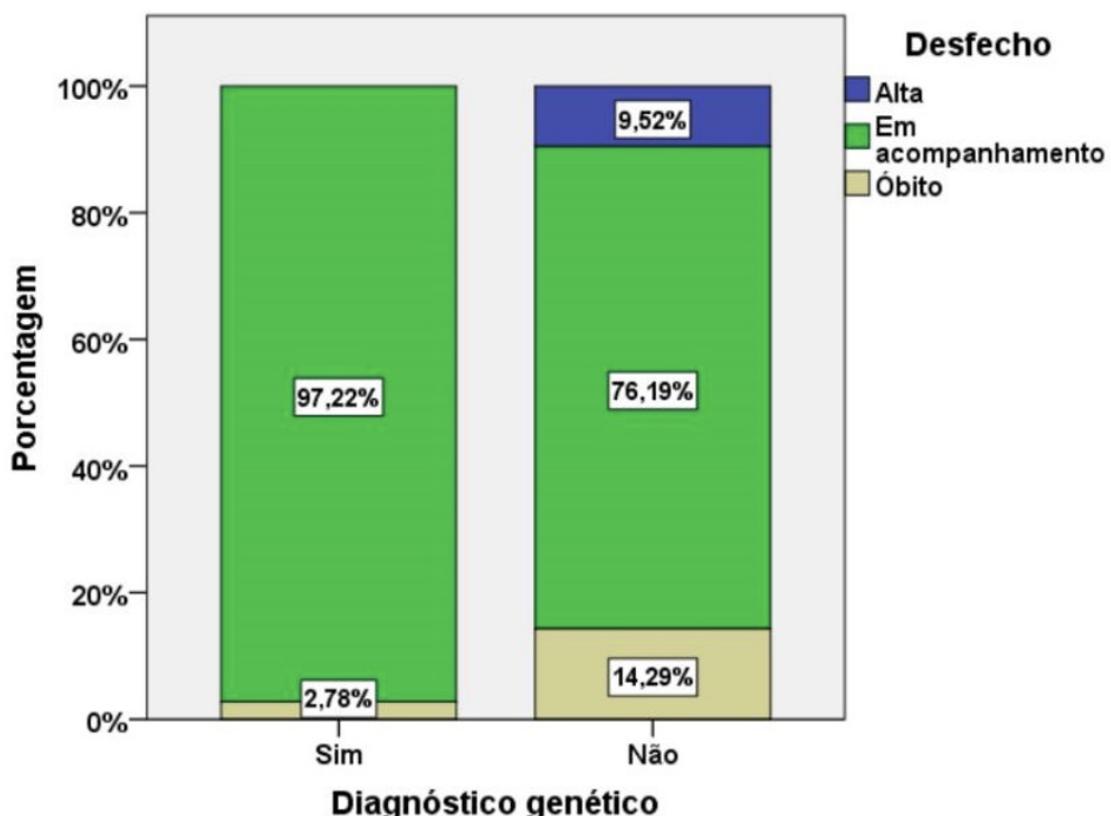
Ao todo, 290 pacientes realizaram os exames de investigação para EI entre os anos de 2018 e 2022. O sexo masculino foi o mais prevalente, representando 59,6% da amostra (n=173), em comparação com 40,4% do feminino (n=117). As idades variaram entre 9 (nove) meses a 17 anos (212 meses), com mediana de 43,32 meses. Os resultados de TREC e KRECs variaram entre < 10/uL e > 500/uL (VR > 30/uL). Destes, 80 apresentaram pelo menos um dos testes abaixo do valor de referência, sendo 57 apenas alteração de TRECs, 7 (sete) apenas alteração de KRECs e 16 alterações em ambos os testes.

Resultados alterados

Dos pacientes que apresentaram pelo menos um dos exames abaixo do valor de referência (n=80), a consanguinidade estava presente em 8,75% (n=7), a prematuridade em 20% (n=16), e a história familiar de imunodeficiência em 11,25% (n=9). Doenças e síndromes genéticas foram observadas em 60% dos pacientes (n=48). A trissomia do cromossomo 21 (ou síndrome de Down) foi a mais prevalente (n=24), seguida de síndrome velocardiofacial (ou síndrome de DiGeorge) (n=8), síndrome da Ataxia-Telangiectasia (n=2) e a síndrome Wiskott-Aldrich (n=2). A síndrome de Noonan, Coffin-Siris, Cantú e outras microdeleções também foram encontradas em menores proporções. Essas síndromes são relatadas na literatura como causas comuns de imunodeficiências. As alterações laboratoriais em pacientes com trissomia do 21 incluem: hipogamaglobulinemia, ausência de resposta a vacinas, linfopenia total ou de linfócitos T, diminuição da capacidade linfoproliferativa de linfócitos T, além de diminuição no número de TRECs/KRECs (Kusters et al., 2009; Verstegen et al., 2014; Jyonouchi et al., 2017).

A cardiopatia foi uma comorbidade prevalente em 50% do grupo (n=40), todas foram classificadas como cardiopatias congênitas, sendo defeitos do septo atrioventricular e a tetralogia de Fallot as mais relatadas. Essas malformações estão intimamente relacionadas às síndromes genéticas vistas no grupo, principalmente à trissomia do cromossomo 21. Por esse motivo, a correção dessas cardiopatias correspondeu à principal intervenção cirúrgica realizada no grupo. Ademais, acredita-se que as malformações cardíacas podem estar relacionadas com baixos valores de TREC_s mesmo que na ausência de síndrome congênitas (Gul et al., 2020).

Figura 1 – Percentual do diagnóstico genético em relação ao desfecho em pacientes com TREC_s alterados, atendidos no ambulatório de imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB) entre os anos de 2018 e 2022



Dados do grupo de pacientes com TREC_s alterados

Foram observados 57 pacientes que apresentaram apenas resultados de TREC_s alterados. Esse grupo foi composto majoritariamente por indivíduos do sexo masculino (n=36). Foram observadas 3 mortes, todas em pacientes que não faziam uso de imunoglobulina como tratamento, o que talvez possa ter influenciado este desfecho. Nos indivíduos com apenas TREC_s abaixo do valor de referência, aqueles com histórico familiar de consanguinidade evoluíram mais para óbito que os sem consanguinidade ($p=0,080$). Entretanto, devido ao número amostral reduzido, não é possível garantir relação. Dessa forma, estudos posteriores com um maior número de pacientes talvez demonstre de forma significativa.

O desfecho também foi significativamente associado ao diagnóstico genético. Visto que, pacientes com um diagnóstico genético confirmado apresentaram significativamente menos óbitos comparados aos sem diagnóstico ($p=0,029$) (Figura 1). Uma possível explicação para esse fato pode ser a importância do diagnóstico genético do EII para confirmação molecular do diagnóstico, aconselhamento genético e escolha de tratamento (Kumrah et al., 2020). Para as variáveis laboratoriais, nenhuma variável foi significativamente associada ao desfecho de pacientes com TREC_s alterados.

Dados do grupo de pacientes com KRECs alterados

Apenas 7 pacientes apresentaram resultados de KRECs alterados isoladamente. Como os pacientes com KRECs alterados estavam ‘em acompanhamento’, não foi possível realizar a análise probabilística por não haver um grupo de comparação.

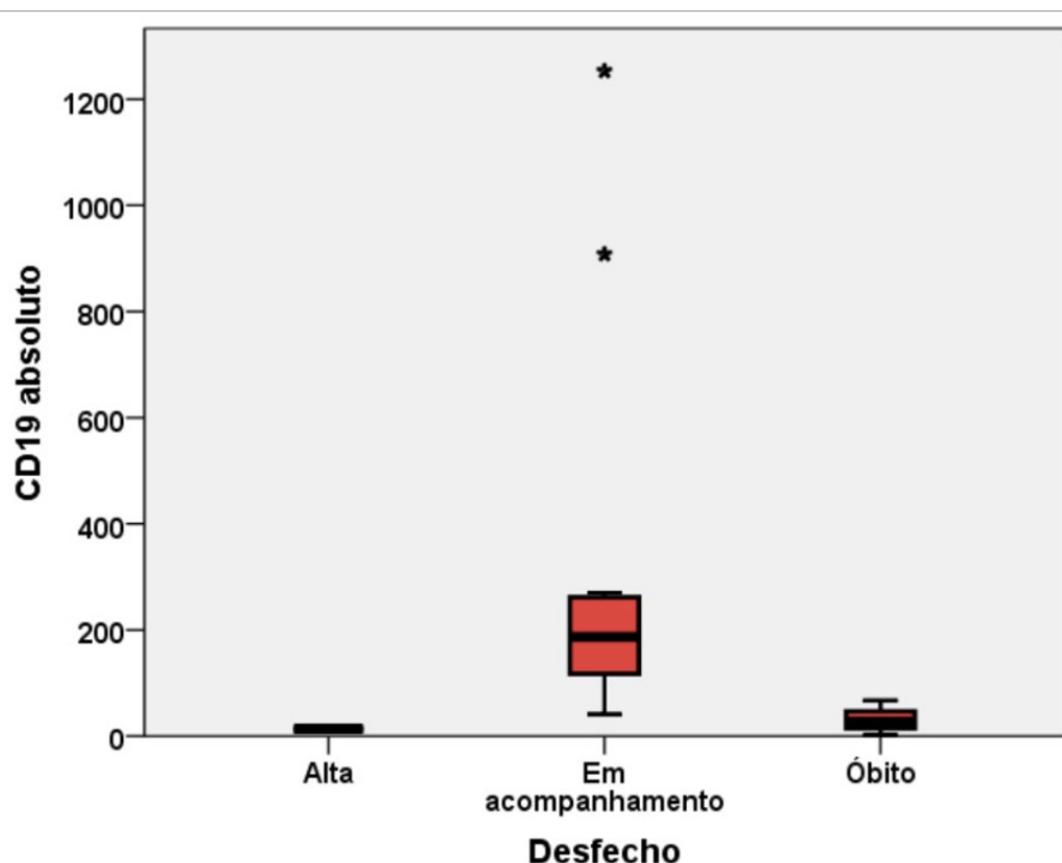
Dados do grupo de pacientes com TRECs e KRECS alterados

No grupo de 16 pacientes com ambos os valores alterados, foram relatados 3 óbitos (2 em pacientes em uso de imunoglobulina). Observa-se que houve tendência de associação de óbitos com uso de imunossupressor ($p=0,064$). Pacientes em uso de imunossupressores tiveram mais óbitos que pacientes que não utilizavam esse grupo de medicamentos. No entanto, a pequena amostra dificulta a confirmação dessa associação, uma vez que outros fatores podem influenciar os resultados, como condições clínicas subjacentes e gravidade do quadro. Observa-se também que número sérico de CD19 foi significativamente associado ao desfecho. Pacientes em acompanhamento apresentaram valores de CD19 absoluto significativamente maiores que os pacientes que vieram a óbito (óbito x em acompanhamento, $p=0,047$, Teste de Dunn) (Figura 2).

Estudos com modelos animais demonstraram que a superexpressão de CD19 aumenta a sensibilidade das células B a sinais transmembranares e promove a diferenciação induzida. Em contrapartida, a deficiência de CD19 resulta em uma redução substancial na proliferação e resposta das células B, bem como na produção de imunoglobulinas. Esses resultados sugerem que a expressão adequada de CD19 é vital para uma resposta imune humoral eficaz, especialmente em resposta a抗ígenos que requerem a assistência das células T (Wang, Wei, Liu, 2012; Zhang et al., 2023). Além disso, em estudos relacionados a doenças cardiovasculares, certas subpopulações de células B CD19, como CD19+CD86+ e CD19+CD40+, foram identificadas como possuindo funções regulatórias distintas. Algumas subpopulações estão associadas à redução do risco de eventos cardiovasculares, enquanto outras promovem respostas inflamatórias. Esses achados destacam a importância das células B CD19 na regulação do sistema imunológico e na proteção contra diversas condições patológicas (Zhang et al., 2023).

Apenas 1 (um) paciente com TRECs e KRECs alteradas teve alta, por isso, não foi descrita a amplitude dos dados.

Figura 2 – Box-plot do CD19 absoluto em relação ao desfecho em pacientes com TREC_s e KRECs alteradas, atendidos no ambulatório de imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB) entre os anos de 2018 e 2022



Imunoglobulinas

Atualmente, o uso de imunoglobulinas consiste no principal tratamento em pacientes com deficiências na imunidade. A sobrevida aumentada em imunocomprometidos provavelmente se deve à introdução da reposição de Ig e ao aumento dos níveis mínimos de Ig ao longo do tempo, que reduziram muito o número de infecções bacterianas e melhoraram a qualidade de vida de indivíduos com defeitos imunológicos em geral. Esse recurso terapêutico consiste na principal opção para pacientes com imunodeficiências primárias, entretanto, também pode ser utilizado no tratamento de imunodeficiências secundárias (Resnick et al., 2012).

A reposição de imunoglobulina humana está indicada se as concentrações séricas de IgG forem menores que 200 mg/dL e para aqueles com concentrações entre 200 e 500 mg/dL se for detectada deficiência na produção de anticorpos ou infecções graves e/ou recorrentes. Para aqueles com concentrações acima de 500 mg/dL, a reposição só está indicada se houver comprovadamente defeito na produção de anticorpos específicos e infecções recorrentes e graves (Berger, 2008). Com a finalidade de prevenir infecções graves e recorrentes e manter um nível mínimo de IgG de 500 a 800 mg/dL, está indicada a reposição de imunoglobulinas para aqueles com imunodeficiências já documentadas (Martins; Melo, 2021; Connelly; Malkovich, 2016).

Dentre os 80 pacientes com TREC_s e/ou KRECs alterados 36,25% fizeram uso de imunoglobulinas (n=29). A média de tempo de tratamento foi de 38,28 meses. As doses variaram de

166 mg/kg/mês a 547.9 mg/kg/mês. A massa infundida variou de 1 a 45 gramas. Além disso, 36,25% fizeram uso de alguma forma de imunossupressor (n=29), tendo os corticoides como principal medicamento usado para essa função, seguido por ciclosporina e rituximabe.

Diagnóstico e desfecho

Dentre os 80 pacientes com alteração nos exames de triagem, 6 (seis) evoluíram para óbito. Todos tinham suspeita de EII, 4 (quatro) apresentavam diagnóstico genético de trissomia do 21 e suspeita de hipogamaglobulinemia associada à síndrome genética. O uso de imunoglobulina como tratamento não apresentou significância estatística, porém, o uso de imunossupressor e a consanguinidade foram associados a maior risco de óbitos. Seis pacientes com alteração de apenas TREC e um com TREC e KREC alterados realizaram transplante alogênico de medula óssea, e todos os pacientes foram diagnosticados com imunodeficiência combinada grave ou imunodeficiência combinada associada à síndrome genética. Nenhum dos pacientes submetidos a transplante foi a óbito e apenas um recebeu alta do hospital.

Conclusões

A análise dos dados descritivos e resultados discutidos fornecem informações importantes acerca das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com alterações nos exames de investigação para Erros Inatos da Imunidade (EII) atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB) entre 2018 e 2022. A amostra incluiu 290 pacientes, com predominância do sexo masculino, com idades variando de 9 meses a 17 anos. Dos pacientes testados, 80 apresentaram resultados alterados nos exames de TREC e/ou KREC, indicando uma possível disfunção imunológica.

A principal síndrome genética relatada nos grupos alterados foi a Trissomia do 21 e a principal comorbidade relatada foi a cardiopatia congênita. O diagnóstico genético foi relacionado com melhores desfechos, o que pode ter relação com confirmação molecular do diagnóstico, aconselhamento genético e escolha de tratamento adequados. Nos pacientes com TREC e KREC alterados um maior número de CD19 foi relacionado com melhor prognóstico. Esse dado corrobora o papel dos linfócitos CD19 não apenas no desenvolvimento das células B, mas também na manutenção de respostas imunes adequadas. A presença de histórico familiar de consanguinidade assim como o uso de imunossupressores foi relacionada com maior risco de evolução para óbito.

A principal limitação metodológica do estudo foi o número amostral. Com uma amostra de 80 pacientes que apresentaram alterações nos exames de TREC e/ou KREC, a capacidade de generalizar os resultados para uma população mais ampla é limitada. Dessa forma, a significância estatística do estudo pode não traduzir-se em significância clínica.

Em suma, os resultados deste estudo fornecem informações valiosas sobre as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com EII atendidos no HCB, destacando a importância da triagem neonatal e da avaliação imunológica para otimizar os desfechos clínicos desses pacientes.

Referências

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Imunologia celular e molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

BERGER, Melvin. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 28, n. 2, p. 413-437, 2008.

CARVALHO, Beatriz T. C. et al. I consenso brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, v. 33, n. 3, p. 104-116, 2010. CONNELLY, L.; MALKOVICH, B. Guidelines for immunoglobulin replacement therapy. *Journal of Clinical Immunology*, v. 34, p. 123-135, 2016.

GOUDOURIS, Ekaterini S. et al. II consenso brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Einstein*, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 1-16, 2017.

GUL, Kiran A. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with heart defects. *Pediatric Cardiology*, v. 41, p. 809-815, 2020.

JYONOUCHI, Soma et al. Immunodeficiencies associated with abnormal newborn screening for T cell and B cell lymphopenia. *Journal of Clinical Immunology*, v. 37, p. 363-374, 2017.

KANEGAE, Marilia P. P. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using TRECs and KRECs: second pilot study in Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 35, p. 25-32, 2017.

KUBALA, Stephanie A. et al. Natural history of infants with non-SCID T cell lymphopenia identified on newborn screen. *Clinical Immunology*, v. 245, p. 109-182, 2022.

KUMRAH, Rajni et al. Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes & Diseases*, v. 7, n. 1, p. 52-61, 2020.

KUSTERS, Maaije A. et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 156, n. 2, p. 189-193, 2009.

MARTINS, Beatriz T.; MELO, Karina M. Avaliação do sistema imune em pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de imunologia do Hospital da Criança de Brasília. In: ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA, 9., 2021, Brasília, DF. Anais [...]. Brasília: HCB, 2021.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo et al. Sistema imunitário parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, p. 552-580, 2010.

RESNICK, Irina B. et al. Immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immune deficiency: evaluation of efficacy and safety. *Journal of Clinical Immunology*, v. 32, p. 975-986, 2012.

TANGYE, S. G. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, v. 40, n. 1, p. 24-64, jan. 2020. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.

VERSTEGEN, R. H. J. et al. Down syndrome: a review on the immune system, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 177, n. 3, p. 383-393, 2014.

WANG, K.; WEI, G.; LIU, D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, v. 1, n. 1 p. 1-36, 29 nov. 2012.

ZHANG, Y. et al. Extracellular vesicles expressing CD19 antigen improve expansion and efficacy of CD19-targeted CAR-T cells. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 49-63, 5 jan. 2023.

AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DO SISTEMA IMUNE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA

Gabriel Borges Copeland¹

Ricardo Camargo²

Claúdia Valente³

Resumo

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer mais prevalente na infância e nas últimas décadas houve grande evolução no conhecimento da biologia da doença e no seu tratamento. A doença antes considerada como fatal, hoje tem probabilidade de cura de 90 % nos melhores centros. As medicações utilizadas afetam levam à imunossupressão, o que favorece a ocorrência de complicações infecciosas. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a recuperação dos linfócitos em crianças e adolescentes submetidas a quimioterapia para tratamento de leucemia linfóide aguda (LLA) de linhagem B e T. Foi feito um estudo descritivo e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo em crianças e adolescentes que concluíram tratamento quimioterápico para LLA entre julho 2021 e janeiro de 2024 no Hospital da Criança José de Alencar (HCB). Foram avaliados 12 pacientes entre 4 e 17 anos, sendo 2 casos de LLA T e 10 casos de LLA B. Os resultados mostraram que entre os tempos de 1 mês e 1 ano pós quimioterapia já existe diferença significativa nas populações de linfócitos estudadas. As populações estudadas apresentaram aumento significativo ao final do estudo, sendo que a maioria delas voltou a apresentar números dentro dos valores de normalidade.

Palavras-chave: leucemia linfóide aguda; quimioterapia; reconstituição imune; imunologia; pediatria.

Introdução

O sistema imune é o principal responsável por conferir defesas para o nosso corpo. Por meio de células, moléculas e barreiras físicas e químicas, o sistema imune é capaz de reconhecer, responder e combater os抗ígenos externos e抗ígenos próprios que foram reconhecidos como estranhos (Abbas et al., 2019). A resposta imune se divide em dois tipos: a resposta imune inata e a adaptativa.

A resposta imune inata ocorre com a ação de macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células NK, barreiras físicas e químicas que combatem em primeira instância a entrada de抗ígenos e o estabelecimento de uma infecção. Ela não possui especificidade para um patógeno específico e não é capaz de gerar imunidade duradoura. (Abbas et al., 2019; Murphy, 2014)

A resposta imune adaptativa, por outro lado, conta com a ação dos linfócitos. Ela ocorre de maneira lenta, possui alta especificidade contra抗ígenos, possui a capacidade de estimular a produção de imunoglobulinas e de gerar células de memória imunológica, por meio das quais há uma resposta mais vigorosa após reexposição ao抗ígeno específico (Abbas et al., 2019; Delves et al., 2013).

Os linfócitos T são assim chamados por terem parte da sua maturação no Timo.

Quando maduros, esses linfócitos exercem 3 funções principais: Função citotóxica (Células Citotóxicas), função de auxiliadora (Células T Auxiliares) e função regular as respostas imunes exagerada e indesejadas (Célula T Reguladora) (Abbas et al., 2019; Marti et al., 2017; Delves et al., 2013).

Os linfócitos B possuem os estágios iniciais da sua maturação na medula óssea e eventualmente migram para os linfonodos. A principal função desse tipo de célula é a produção de anticorpos, proteínas circulantes produzidas em resposta a um抗ígeno, e a produção de células de memória (Abbas et al., 2019; Marti et al., 2017).

Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B são proteínas formadas por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, formando duas regiões, uma chamada de região variável, que é responsável por ligar o anticorpo ao antígeno específico, e a outra região chamada de constante, que possui sítio de ligação com o sistema complemento, fagócitos e células NK. Os anticorpos produzidos pelo sistema imune podem ser classificados em 5 tipos principais a depender da porção pesada. Eles podem ser classificados em IgM, IgA, IgD, IgG e IgE (Delves et al., 2013; Goulet; Atkins, 2020).

O Câncer é uma doença causada pela combinação de alterações hereditárias e adquiridas no genoma, determinando distúrbios no crescimento celular, falha na diferenciação e apoptose, causadas pela ativação de proto oncogenes e pela inibição de genes supressores tumorais (Hanahan; Weinberg, 2000). No Brasil, o câncer já representa a primeira causa de mortes em pacientes pediátricos, sendo a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) a principal responsável pelos casos (INCA, 2022). No triênio de 2023/2025, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, a cada ano, 7.930 novos casos de câncer em crianças entre 0 e 19 anos sejam reportados (INCA, 2023).

As leucemias são caracterizadas como uma proliferação clonal de células tronco hematopoiéticas na medula óssea (Davis; Vieira; Mead, 2014). A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o tipo de câncer mais comum em pacientes pediátricos, responsável por cerca de 75% dos casos em crianças menores que 15 anos (Davis; Vieira; Mead, 2014; Bispo; Pinheiro; Kobetz, 2020).

A taxa de sucesso do tratamento da LLA teve uma melhora significativa desde a década de 60 (Pui; Relling; Downing, 2004), sendo o tratamento por quimioterapia muito eficaz para grande parte dos casos. Apesar da sua alta taxa de cura para a doença, a quimioterapia é extremamente danosa para o sistema imune devido à sua alta citotoxicidade e baixa especificidade contra as células tumorais (Van Tilburg et al., 2011; Silva; Casella, 2022).

A quimioterapia é definida como o uso de substâncias químicas que sejam capazes de destruir, inibir ou neutralizar o crescimento das células tumorais (Silva; Casella, 2022). Essas drogas quimioterápicas causam a morte de células por apoptose ao interferir diretamente em seu DNA, ou por terem como alvo proteínas chaves do ciclo celular (Dickens; Ahmed, 2018). Devido a sua baixa especificidade e as características de proliferação dos cânceres, as drogas quimioterápicas possuem como alvo ambientes que possuem alta divisão celular e, por isso, regiões como a medula óssea, região de origem das células pertencentes ao sistema imune, podem sofrer com esse efeito citotóxico do tratamento. (Silva; Casella, 2022; Dickens; Ahmed, 2018). Durante longos períodos de tratamento quimioterápico, nota-se que os pacientes apresentam casos de neutropenia e quedas nos números de linfócitos B e T (Williams et al., 2020), que se mantém baixos mesmo após 6 meses após o final do tratamento.

Tendo em vista a cito toxicidade do tratamento quimioterápico, se fez como objetivo para esse trabalho a avaliação da recuperação do sistema imune em crianças e adolescentes submetidos a quimioterapia para tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), tanto da resposta imune inata, quanto da resposta imune adaptativa.

Metodologia

Estudo descritivo e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo em crianças e adolescentes que concluíram tratamento quimioterápico para LLA entre julho 2021 e janeiro de 2024, no Hospital da Criança José Alencar (HCB). Foram avaliados número de linfócitos totais, subpopulações de linfócitos T e B, células NK (Quadro 1) e imunoglobulinas nos tempos de 1 mês, três meses, seis meses e doze meses pós final de tratamento para Leucemia Linfóide Aguda. A contagem das populações foi feita por citometria de fluxo de acordo com o painel de anticorpos. (Quadro 2).-

Quadro 1 - Relação entre populações analisadas e anticorpos usados na imunofenotipagem

Grupo alvo dos marcadores	Marcador
Linfócitos totais	CD45+;
Linfócito B	CD45+; CD19+;
Linfócito B <i>naive</i>	CD45+; CD19+; CD27-; IgD+;
Linfócito B de memória com <i>switch</i> de classe	CD45+; CD19+; CD27+; IgD-;
Linfócito B de memória sem <i>switch</i> de classe	CD45+; CD19+; CD27+; IgD+;
Linfócito T	CD45+; CD3+;
Linfócito T Auxiliador	CD45+; CD4+;
Linfócito T Auxiliador <i>naive</i>	CD45+; CD3+; CD4+; CD45RA+; CD27+;
Linfócito T Auxiliador Efetor	CD45+; CD3+; CD4+; CD45RA-; CD27-;
Linfócito T Auxiliador Memória	CD45+; CD3+; CD4+; CD45RA-; CD27+;
Linfócito T Citotóxico	CD45+; CD3+; CD8+;
Linfócito T Citotóxico <i>naive</i>	CD45+; CD3+; CD8+; CD45RA+ CD27+;
Linfócito T Citotóxico Efetor	CD45+; CD3+; CD8+; CD45RA- CD27-;
Linfócito T Citotóxico Memória	CD45+; CD3+ CD8+; CD45RA- CD27+;
Células NK	CD45+; CD16+; CD56+;

Quadro 2 – Painel de marcação do projeto

	FITC	PE	PERCYP PE CY5.5	APC		APC AF750	BV510	PO	
				PE	CY7				
Tubo 1	IgD		CD27	-	CD19	-	CD3	CD56	CD45
	CD16								
Tubo 2	TCRab	CD27	CD8	CD4	CD45RA	CD3	-	CD45	

O programa Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) 23, 2015 foi utilizado como ferramenta para realizar as análises estatísticas do projeto. Com ele, foram feitas as análises descritivas de cada tempo, assim como os testes estatísticos.

O programa Graphpad prism versão 8.0 foi utilizado como ferramenta para as análises estatísticas e montagem dos gráficos de resultados.

Foram feitas comparações entre os valores de cada população nos quatro tempos de 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses pós final de tratamento. As amostras também foram comparadas aos valores de referências usados para a liberação dos laudos no HCB (Teachey; Pui, 2019; Piatosa et al., 2010; Fujimura, 1991).

As variáveis quantitativas forma testadas com relação a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk. Houve rejeição de hipótese e, por isso, o teste de Friedman foi utilizado para realizar a comparação entre os 4 tempos. O teste post-hoc de Dunn foi utilizado para evidenciar entre quais tempos havia diferença dentro das populações.

Para as análises com valores de referência, os valores das populações estudadas foram

transformados em uma porcentagem da mediana do intervalo dos valores de normalidade e comparadas ao longo dos 4 tempos estudados. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado e evidenciou uma distribuição não paramétrica dos dados. Por fim, os testes de Friedman e o teste post-hoc de Dunn foram utilizados.

Resultados e discussão

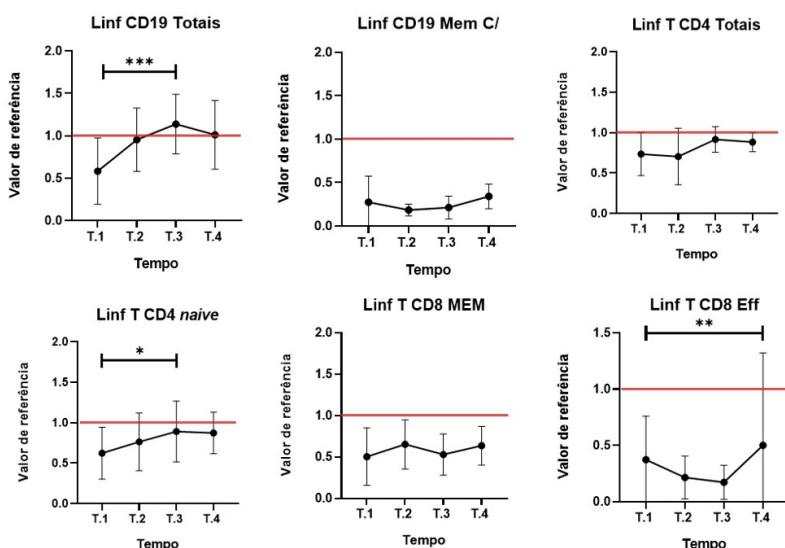
Ao todo, foram incluídos 32 pacientes (Tabela 1). Foram excluídos 20 pacientes do projeto, sendo 8 deles excluídos do projeto por perderem tempos de coleta e 12 pacientes que tiveram suas coletas realizadas depois do final de janeiro de 2024.

Tabela 1 - Tabela descritiva dos dados e quantidades de paciente

DADOS DESCRIPTIVOS		N = 12
GÊNERO	50% (M) 50% (F)	
IDADE	7 (4 - 17)	
TIPO DE LLA	83% (LLA B) 17% (LLA T)	

Muitas populações de células responsáveis pela resposta imune adaptativa foram afetadas ao ponto de caírem para números abaixo dos valores de normalidade, principalmente as células de memória. No primeiro tempo de avaliação, as populações de Linfócitos B totais, Linfócitos B de memória com switch, Linfócitos T CD4 Totais, Linfócitos T CD4 naive, Linfócito T CD8 de memória e Linfócitos T CD8 Efetores já apresentavam valores abaixo da referência.

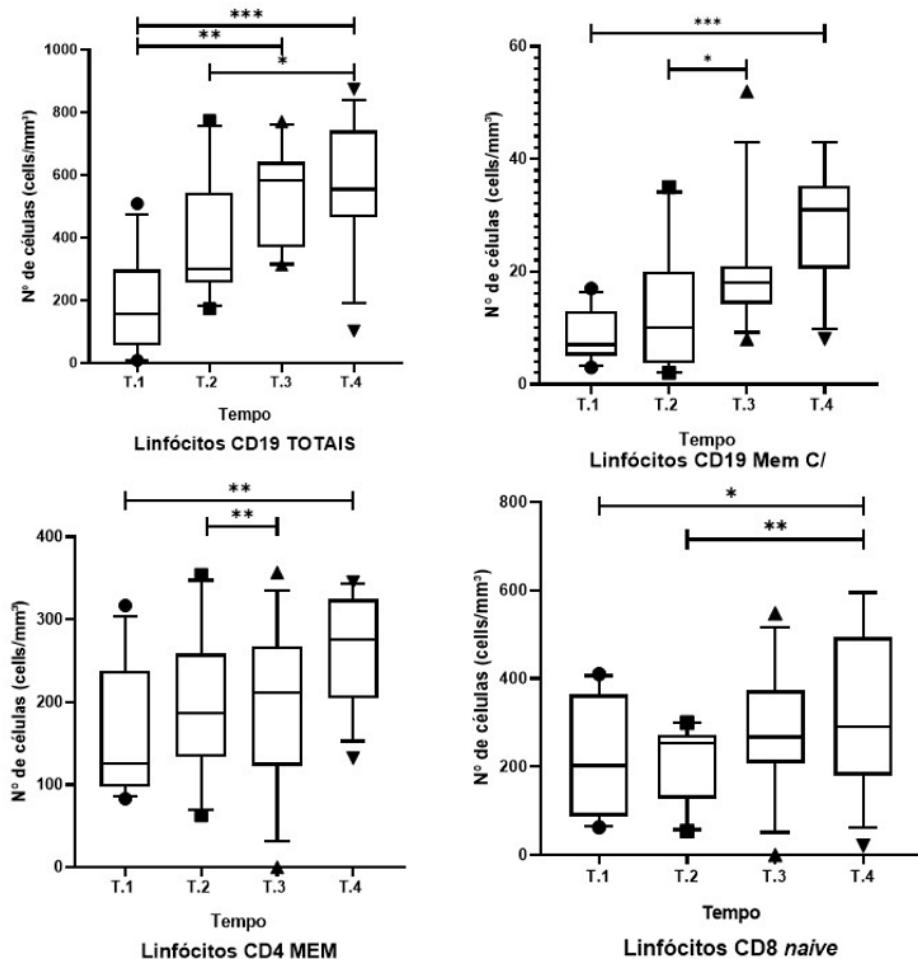
Figura 1 – Populações que apresentaram valores abaixo dos valores de referência no primeiro tempo de avaliação



Populações como as de Linfócitos B Totais, Linfócitos B de memória com switch, Linfócitos T CD4 de memória e Linfócitos T CD8 naive apresentaram aumento significativo nos valores absolutos ao longo do período avaliado, chegando aos valores de normalidade para cada idade, dentro do

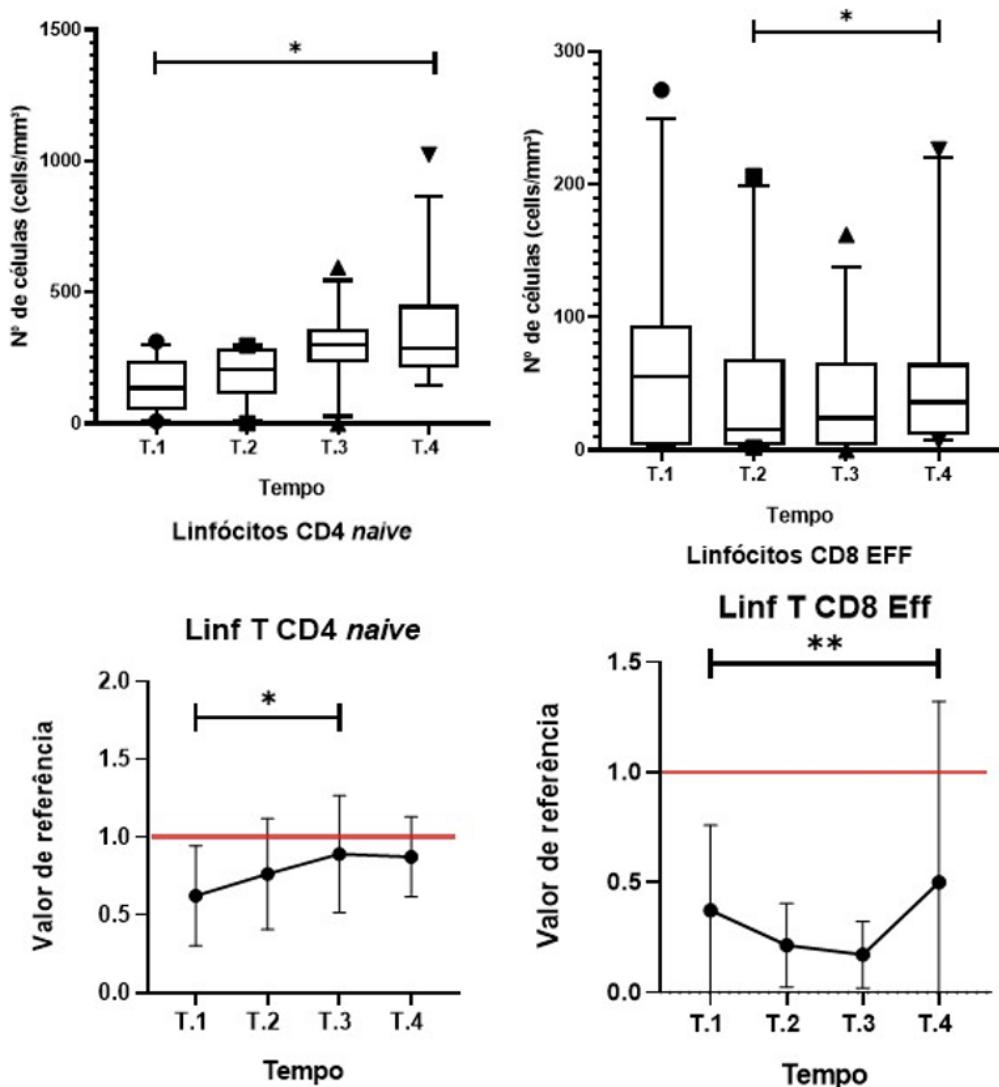
período de 1 ano de avaliação.

Figura 2 – Populações absolutas que apresentaram diferença significativa entre o primeiro e último tempo de análise



Embora algumas populações de células tenham demonstrado um aumento significativo de valores absolutos ao longo dos tempos de estudo, quando comparados com os valores de normalidade, nota-se que ainda há populações fora dos valores de normalidade, como foi o caso das populações de Linfócitos T CD4 naïve e Linfócitos T CD8 Efetores.

Figura 3 – Populações que apresentaram aumento significativo nos valores absolutos, mas não voltaram para a normalidade de acordo com os valores de referência



Conclusões

Os dados obtidos desse trabalho permitem concluir que algumas das populações de células estudadas são mais suscetíveis aos efeitos citotóxicos da quimioterapia. Enquanto algumas populações já começavam o primeiro tempo de coleta com valores abaixo dos valores de normalidade, outras populações se mantinham com valores normais de celularidade, o que pode indicar que algumas populações de células sejam mais resistentes à toxicidade da quimioterapia do que outras.

Também foi possível observar os diferentes tempos de recuperação das populações estudadas. Assim como descrito por Van Tilburg et al (Van Tilburg et al., 2011), os linfócitos T CD8 foram mais afetados pela quimioterapia do que os linfócitos T CD4. A recuperação dos Linfócitos Citotóxicos também se demonstrou mais lenta, principalmente em células de memória.

Referências

- ABBAS, A. K. et al. Cellular and molecular immunology. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2019.
- BISPO, J. A. B.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 10, n. 6, p. a034819, jun. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa2023.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2024.
- DAVIS, A. S.; VIEIRA, A. J.; MEAD, M. D. Leukemia: an overview for primary care. *American Family Physician*, v. 89, n. 9, p. 731-738, maio 2014.
- DELVES, Peter J.; MARTIN, Seamus J.; BURTON, Dennis R.; ROITT, Ivan M. Fundamentos de imunologia. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- DICKENS, E.; AHMED, S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, Oxford, v. 36, n. 3, p. 134–138, mar. 2018.
- FUJIMURA, M. D. Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças normais e nefróticas. 1991. Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.
- GOULET, D. R.; ATKINS, W. M. Considerations for the design of antibody-based therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 109, n. 1, p. 74-103, jan. 2020.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, jan. 2000.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer infantojuvenil. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estadocapital/brasil/cancer-infantojuvenil>. Acesso em: 9 jan. 2024.
- MARTI, L. C. et al. Lymphoid hematopoiesis and lymphocytes differentiation and maturation. In: ISVORANU, G. (ed.). Lymphocyte updates: cancer, autoimmunity and infection. [S. l.]: InTech, 2017. p. 1-31.
- MURPHY, K. Imunobiologia de Janeway. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- PIATOSA, B. et al. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, v. 78b, n. 6, p. 372-381, nov. 2010.
- PUI, C. H.; RELLING, M. V.; DOWNING, J. R. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 15, p. 1535-1548, 8 abr. 2004.

SILVA, R. da; CASELLA, T. Healthcare-associated infections in patients who are immunosuppressed due to chemotherapy treatment: a narrative review. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 16, n. 12, p. 1784-1795, 31 dez. 2022.

TEACHEY, D. T.; PUI, C. H. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 3, p. e142-e154, mar. 2019.

VAN TILBURG, C. M. et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. *British Journal of Haematology*, v. 152, n. 2, p. 201-210, jan. 2011.

WILLIAMS, A. P. et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for acute leucemia. *eJHaem*, v. 1, n. 1, p. 142-151, jul. 2020.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO CONTROLE DA ASMA ALÉRGICA GRAVE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS COM OMALIZUMABE EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

Giovanna Costa Moura Velho¹
Carmen Lívia Faria da Silva Martins²

Resumo

Introdução: A asma alérgica grave possui grande impacto na qualidade de vida dos pacientes por ser de difícil controle. Seus sintomas diários resultam na prescrição de altas doses de corticoide inalatório e menor qualidade de vida **Objetivo:** Caracterizar a evolução do controle da asma e da qualidade de vida em crianças e adolescentes diagnosticados com asma grave de difícil controle em tratamento com omalizumabe **Metodologia:** Estudo descritivo, observacional e transversal com uso de dados secundários. Foram incluídos no estudo pacientes em uso do omalizumabe há pelo menos 8 meses no Hospital da Criança de Brasília. Foram excluídos os pacientes que não realizam o uso regular do omalizumabe, conforme o protocolo **Resultados e Discussão:** 22 pacientes foram incluídos nesta pesquisa. Após o uso do omalizumabe, houve redução da dose de ICS diário em 68% dos pacientes, redução em 90% do número de pacientes com exacerbações da asma e redução de 41% do número de pacientes imunobiológico era de 16 pontos, após o uso do medicamento a média subiu de maneira importante para 23,5 pontos. Ademais, a média do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire antes do medicamento foi de 4 pontos e subiu para 6 pontos após o uso **Conclusão:** Foi demonstrado o grande impacto na qualidade de vida que o omalizumabe possui por meio da análise de dados dos pacientes.

Palavras-chave: asma; omalizumabe; qualidade de vida; crianças e adolescentes; pediatria.

Introdução

A asma é a doença inflamatória crônica mais frequente durante a infância e é caracterizada pela sua heterogeneidade entre os pacientes devido a variáveis níveis de obstrução do fluxo pulmonar. De acordo com a diretriz Global Initiative for Asthma (GINA), essa disfunção das vias aéreas é composta por sintomas respiratórios diversos, como: sibilância, dispneia, opressão torácica retroesternal e tosse (principalmente à noite ou no início da manhã) (GINA, 2023).

A asma alérgica é o fenótipo - expressão de genes do organismo de acordo com a influência ambiental - mais frequente e é o mais fácil de ser reconhecido devido aos seus sinais. Geralmente os sintomas da asma são iniciados durante a infância e são compostos por rinite alérgica; alergia a alimentos ou medicamentos; eczema - inflamação da pele com sintomas de coceira, vermelhidão e descamação. Ainda, a asma alérgica está frequentemente associada ao histórico pessoal ou familiar de outras doenças alérgicas (GINA, 2023).

Os outros fenótipos da asma são caracterizados como intrínsecos ao paciente e ocorrem sem evidências de atopía. A asma intrínseca está relacionada à uma resposta exacerbada de linfócitos Th2 e pode ser considerada como uma hipersensibilidade tardia do organismo (Agache et al., 2012).

Os pacientes com asma alérgica costumam responder bem ao tratamento com corticoides inalatórios (ICS). Entretanto, a gravidade dos sintomas é heterogênea e a asma grave, com sintomas

diários, pode não ser controlada mesmo com o uso de altas doses de ICS (Carvalho-Pinto et al., 2021; Wandalsen et al., 2019).

Assim, a asma pode ser classificada quanto à gravidade em leve, moderada e grave. A asma leve é a mais frequente, sendo aproximadamente 60% dos casos. Ainda, 25 a 30% dos pacientes possuem asma moderada e aproximadamente 10% possuem asma grave. Apesar dos pacientes com asma grave serem a minoria, eles necessitam de maiores recursos para o tratamento (Alves et al., 2008; Carvalho-Pinto et al., 2021).

A avaliação da gravidade pode ser realizada pela análise da frequência e intensidade dos sintomas. Ainda, a intolerância a exercícios físicos, o número de visitas ao pronto-socorro (PS), o número de hospitalizações por asma e a dose de ICS diária são aspectos também utilizados para classificar a gravidade de cada caso. Dessa forma, a classificação deve ser realizada pela equipe de saúde após avaliação de todos esses aspectos (Alves et al., 2008).

Além disso, a espirometria é um exame que pode ajudar a auxiliar no diagnóstico, na classificação e no acompanhamento da asma (Langan; Goodbred, 2020; Rodrigues et al., 2002). O exame avalia a função pulmonar por meio de manobras e quantifica fluxos e volumes pulmonares (Puckett et al., 2010; Rodrigues et al., 2002).

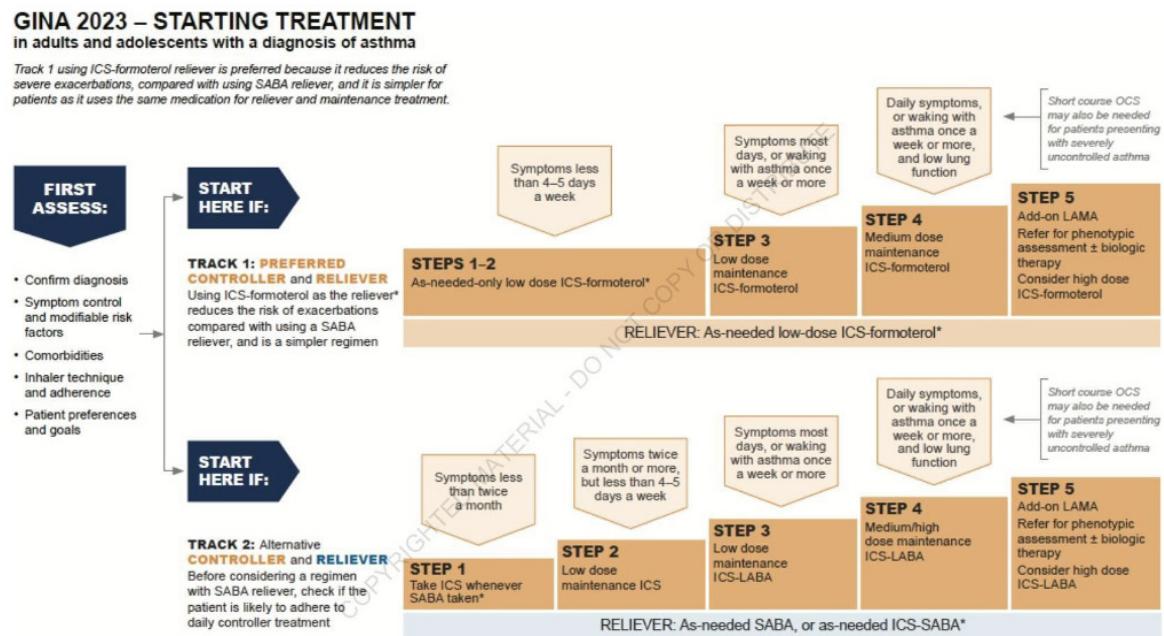
Os principais valores medidos no exame são: capacidade vital forçada (CVF); volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF (Langan; Goodbred, 2020; Trindade; Sousa; Albuquerque, 2015). A espirometria de pacientes asmáticos normalmente indica distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) sem redução da CVF ou espirometria com função pulmonar normal (Pereira, 2002; Rodrigues et al., 2002).

Ainda, a espirometria é capaz de avaliar se os fluxos pulmonares são alterados ao utilizar o broncodilatador (BD). As primeiras manobras do exame são realizadas sem o paciente ter utilizado o BD. Após, o paciente faz uso do BD e aguarda de 10 a 15 minutos para outra espirometria ser realizada. Assim, é possível verificar se há normalização da função pulmonar com o BD, se o distúrbio ventilatório é mantido e comparar os valores pré-BD e pós-BD. Nos pacientes com sintomas de asma, normalmente há resposta ao BD e o VEF1 pós-BD se torna maior que o VEF1 pré-BD (Rodrigues et al., 2002).

Pereira (2002) definiu uma classificação de gravidade do DVO de acordo com o VEF1. O DVO leve é caracterizado por VEF1 entre 80-60% do valor previsto; DVO moderado quando os valores estão entre 41-59%; e DVO grave quando os valores são menores ou igual a 40%.

Além do diagnóstico e classificação da asma, a GINA também define etapas (steps) de tratamento a serem seguidas durante a assistência ao paciente com asma (Figura 1). Os pacientes iniciam o tratamento farmacológico no step correspondente à intensidade de seus sintomas. Dessa maneira, devem ser acompanhados e reavaliados pelo médico assistente para subir steps, se os sintomas ainda não estiverem controlados, ou até mesmo descer steps se os sintomas clínicos e exames estiverem controlados (Carvalho-Pinto et al., 2021; GINA, 2023).

Figura 1 - Iniciando o tratamento de pacientes com asma



Fonte: GINA (2023)

A asma de difícil controle é definida quando o paciente está no step 4 ou 5 do tratamento. Já a asma grave, que é um subgrupo da asma de difícil controle, é diagnosticada a partir de várias consultas clínicas, onde é investigado a adesão aos medicamentos, avaliando a técnica do uso, medidas comportamentais e quais são os fatores de risco que o paciente é exposto. Dessa forma, o diagnóstico da asma grave é retrospectivo (Carvalho-Pinto et al., 2021; GINA, 2023).

Descreve-se na literatura que aproximadamente 7,8% dos pacientes com asma possuem asma grave. Esta ocasiona várias consequências na vida do paciente, com obstáculos sociais, físicos e econômicos, levando a uma queda brusca da qualidade de vida quando não está controlada. Nos pacientes pediátricos, essa queda pode ser ainda maior, pois os mesmos podem não compreender a doença e se sentir diferentes ou excluídos dos colegas ao não realizarem atividades físicas ou brincar com animais, os quais são capazes de estimular a hiperatividade brônquica (Carvalho-Pinto et al., 2021).

Para o melhor controle da asma grave, novos medicamentos foram desenvolvidos. A introdução dos medicamentos imunobiológicos alterou completamente o prognóstico e o manejo dos pacientes com asma grave não controlada. O omalizumabe, por exemplo, foi o primeiro imunobiológico autorizado para o tratamento da asma alérgica grave em 2009 e o fármaco tornou-se uma alternativa extremamente eficaz para reduzir os sintomas e as doses de ICS desses pacientes. Ainda, o uso do omalizumabe pelo Sistema Único de saúde (SUS) foi autorizado em 2019 pela Portaria n.º 64 (Brasil, 2019) e seu uso é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em pacientes maiores de 6 anos de idade (Bacharier; Jackson, 2023; Fenu et al., 2022; Nagase et al., 2023).

Os imunobiológicos tornaram-se um componente essencial no tratamento dos pacientes com asma grave, principalmente naqueles com asma alérgica e índices de IgE altos. O IgE é uma imunoglobulina que pode ser sintetizada em excesso em situações alérgicas. O omalizumabe, por exemplo, liga-se ao IgE e atenua sua ação no organismo, reduzindo os sintomas do paciente. Dessa maneira, quanto maior o índice de IgE responsável pelos sintomas da asma, provavelmente maior será o controle dos sintomas após o uso do omalizumabe (Gon et al., 2022; Nagase et al., 2023).

O omalizumabe é um antígeno monoclonal IgG1 que se liga ao IgE com alta afinidade para reduzir a resposta alérgica do corpo. Esse fármaco limita as fases induzidas por alérgenos e a fase inflamatória tardia que acontece na asma. Sua eficácia e segurança já foram descritas em diversos estudos ao diminuir drasticamente as exacerbações da asma. Ainda, melhora o controle diário e reduz as doses de corticoide utilizadas pelo paciente (Fenu et al., 2022; Gon et al., 2022; Nagase et al., 2023).

A GINA indica que o uso do omalizumabe deve ser considerado em pacientes no step 5 do tratamento, classificados com asma grave não controlada ou controlada com altas doses de ICS. Nos pacientes com alto risco de exacerbações e com sintomas mal controlados, o omalizumabe é a melhor opção para reduzir esses sintomas diários, diminuir as doses de medicamentos e reduzir drasticamente os riscos de exacerbações com alta segurança (GINA, 2023; Gon et al., 2022).

Os pacientes podem realizar o tratamento por meio de aplicações mensais ou quinzenais. O manejo no Brasil é definido por meio do protocolo do Ministério da Saúde (Distrito Federal, 2013). A dose e o intervalo entre as aplicações são definidas por meio do nível de IgE basal e o peso do paciente. Quanto maior o nível sérico de IgE ou maior o peso, mais provável que a aplicação seja quinzenal (Quadros 1 e 2). Portanto, ressalta-se a importância do acompanhamento longitudinal do paciente, acompanhando o seu peso para verificar se o tratamento está sendo realizado da maneira correta.

Quadro 1 - Administração a cada 4 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300		
> 200–300	150	150	225	300	300					
> 300–400	225	225	300							
> 400–500	225	300								
> 500–600	300	300								
> 600–700	300									

Administração a cada duas semanas:
Veja Tabela 3

Fonte: Distrito Federal (2013).

Quadro 2 - Administração a cada 2 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
> 30–100										
> 100–200									225	300
> 200–300						225	225	225	300	375
> 300–400				225	225	225	300	300	450	525
> 400–500			225	225	300	300	375	375	525	600
> 500–600		225	300	300	375	450	450	450	600	
> 600–700	225	225	300	375	450	450	450	525		
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000–1100	225	300	375	450	600					
> 1100–1200	300	300	450	525	600					
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose

Fonte: Distrito Federal (2013).

Além do omalizumabe, já existem outros imunobiológicos que possuem como alvos diversas imunoglobulinas (IgE, IL-5, IL-4/IL-13) e linfopoetina estromal tímica (TSLP - citocina produzida pelas células epiteliais do pulmão). Todos estão disponíveis e aprovados no Brasil, porém, apenas o medicamento anti-IgE e anti-IL-5 são aprovados para o uso em pacientes pediátricos maiores de 6

anos e são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2019; Nagase et al., 2023).

Ainda, é necessário atentar-se que a asma grave é constituída por diferentes fenótipos clínicos e, por isso, a escolha de qual imunobiológico será utilizado deve ser realizada com cautela pelo médico especialista. Para terapias anti-IL-5, por exemplo, é importante definir a contagem de eosinófilos no sangue antes de iniciar o tratamento. Por outro lado, para terapias com dupilumabe, com anti-IL-13 ou com anti-IL4, quantificar a fração exalada de óxido nítrico é essencial. Por fim, a escolha do imunobiológico deve ser realizada com atenção e após esses exames específicos (Akenroye et al., 2023; Nagase et al., 2023).

Entretanto, mesmo realizando os exames específicos, ainda não foram encontrados marcadores sanguíneos confiáveis o suficiente para definir o prognóstico do paciente antes de iniciar o uso do omalizumabe. Dessa maneira, só é possível avaliar se o paciente realmente irá responder ao medicamento após o uso. Os níveis de IgE podem auxiliar na identificação de pacientes elegíveis para o uso do imunobiológico, mas não é o único fator determinante para o prognóstico (Gon et al., 2022; Nagase et al., 2023).

Portanto, além dos marcadores sanguíneos, é essencial identificar os fatores prognósticos clínicos do paciente e traçar um plano com um objetivo realista a ser alcançado por meio da terapia biológica antes de iniciar o tratamento. Assim, é possível instruir o paciente e a família sobre a realidade e definir expectativas realistas (Fenu et al., 2022; Gon et al., 2022).

Os sintomas diários da asma grave causam grande impacto na qualidade de vida do paciente. Além disso, o tratamento não farmacológico, o qual é constituído por medidas comportamentais, também podem diminuir a qualidade de vida. Um dos principais pilares do tratamento não farmacológico é evitar o convívio com animais de estimação, pois os pelos podem acumular poeira e estimular antígenos alérgicos nos pacientes. Dessa forma, os pacientes não podem ter animais em casa, o que pode fazer com que a criança se sinta diferente e excluída. Assim, é necessário que a equipe de saúde monitore e acompanhe a qualidade de vida do paciente. Para isso se tornar possível, existem diversos questionários que podem ser utilizados para avaliar o controle da asma e avaliar a qualidade de vida do paciente (Fenu et al., 2022).

Foi desenvolvido um questionário denominado Asthma Control Test (ACT), o qual pode ser autoaplicável e possui perguntas sobre os sintomas, uso de remédios de alívio e efeito da asma nas atividades diárias no último mês. Esse questionário é efetivo e é muito utilizado na clínica médica para acompanhar os sintomas do paciente ao longo do tempo e guiar o tratamento (Roxo et al., 2015).

Além do ACT, o Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) é um dos questionários mais utilizados ao redor do mundo para avaliar o impacto que a asma possui na qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Este questionário é utilizado mundialmente e o HCB possui autorização para aplicar o formulário traduzido para o português de forma impressa aos seus pacientes (Poachanukoon, et al., 2005; Silva; Silva, 2007).

Esse questionário validado é o instrumento doença-específico mais utilizado na asma atualmente. As perguntas avaliam limitações causadas pela asma no cotidiano do paciente, como: atividades físicas, brincadeiras no colégio, ou até se o paciente se sente triste e chateado devido a asma (Souza et al., 2011).

O questionário é composto por 23 perguntas, as quais são agrupadas em 3 domínios: (1) sintomas - 10 perguntas; (2) limitação de atividades - 5 perguntas; e (3) função emocional - 8 perguntas. Ainda, estudos que utilizaram o PAQLQ definiram que a qualidade de vida do paciente é influenciada, principalmente, pela gravidade dos sintomas, a morbidade e a capacidade que o mesmo possui de lidar com dificuldades (La Scala et al., 2005; Souza et al., 2011).

Dessa maneira, a asma grave é uma condição que deve ser abordada com seriedade e avaliada sempre de maneira contínua. A equipe de saúde deve acompanhar a evolução do paciente, avaliando os sintomas e como está a sua qualidade de vida. Dessa maneira, é possível verificar quando é necessário aumentar doses do medicamento ou o momento de introduzir o omalizumabe (Carvalho-Pinto et al., 2021).

Por fim, esse estudo buscou demonstrar os resultados do uso do Omalizumabe em um hospital de referência, o que é essencial para acompanhar a evolução dos pacientes e demonstrar a eficácia e segurança de um medicamento de alto custo financiado pelo Estado. Portanto, este estudo possui alta relevância para corroborar o efeito positivo na vida das crianças atendidas pelo HCB.

Objetivos

Objetivo Geral:

Caracterizar a evolução do controle da asma e da qualidade de vida em crianças e adolescentes diagnosticados com asma grave de difícil controle em tratamento com Omalizumabe.

Objetivos Específicos:

1. Identificar a prevalência de idade, sexo e Índice de Massa Corporea (IMC);
2. Descrever o número de doses já utilizadas (administradas) de Omalizumabe no HCB;
3. Comparar o número de internações, número de crises e idas ao pronto-socorro antes e após o início do omalizumabe;
4. Comparar a dose de corticoide inalatório antes e depois do omalizumabe;
5. Comparar a função pulmonar, por meio do VEF1, antes e após o tratamento com omalizumabe;
6. Comparar a qualidade de vida e controle dos sintomas, respectivamente por meio do PAQLQ e do ACT, antes e após o medicamento.

Metodologia

Desenho, Local e População do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional e transversal com o uso de dados secundários do prontuário do paciente e aplicação de questionários aos pacientes que utilizam o omalizumabe no Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os pacientes foram selecionados para o estudo por meio de critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de Inclusão: pacientes na faixa etária de 6 a 18 anos completos; com diagnóstico clínico de asma alérgica grave; com início do uso de omalizumabe no período de outubro de 2019 a janeiro de 2024; em uso de omalizumabe por no mínimo 8 meses (intervalo escolhido devido às consultas médicas no HCB possuírem um intervalo de aproximadamente 4 meses);
- Critérios de Exclusão: pacientes com o uso irregular do omalizumabe ou com outras condições clínicas associadas que podem exacerbar a asma e influenciar no uso do medicamento;

Coleta de Dados

Para a avaliação dos dados antropométricos e para avaliar o IMC de cada paciente de acordo com o seu percentil, foi utilizada a calculadora da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) para avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes (BVS, 2023).

Os dados como número de doses, exacerbações, internações e idas ao pronto-socorro (PS) foram coletados por meio do prontuário eletrônico de cada paciente, no sistema utilizado pelo HCB (Soul MV), por meio do login da pesquisadora. Dessa mesma maneira, também foram coletados quais são os medicamentos em uso, as comorbidades associadas (como rinite e dermatite atópica) e o VEF1 pós-broncodilatador.

O número de doses do omalizumabe foi contabilizado até 31 de janeiro de 2024. O número de crises e idas ao PS foram registrados durante o intervalo de 8 (oito) meses antes e 8 meses depois do início do imunobiológico. Esse intervalo foi escolhido para a pesquisa devido às consultas médicas no HCB possuírem um intervalo de aproximadamente 4 meses. Assim, buscamos avaliar a melhora do paciente após pelo menos 2 (duas) consultas médicas desde o início do tratamento com o medicamento.

As doses de ICS de manutenção foram coletadas da última consulta antes do início do

omalizumabe e comparadas com as doses da consulta mais atual até 31 de janeiro de 2024. O VEF1 pós-BD foi registrado por meio de uma espirometria antes do início do tratamento e comparada com o registro da espirometria mais atual do paciente.

Além disso, foram aplicados dois formulários para avaliação da qualidade de vida e controle dos sintomas da asma nos pacientes. O primeiro foi o PAQLQ, criado por Elizabeth Juniper, o qual é mundialmente reconhecido e o HCB já possui autorização da própria autora para aplicar o questionário de maneira impressa. Além do PAQLQ, o ACT também foi aplicado para avaliar objetivamente os sintomas do paciente e verificar objetivamente se a asma está controlada.

Todos os questionários foram aplicados de maneira impressa e as respostas foram registradas na plataforma Typeform. Após, as respostas foram cadastradas em uma planilha do Google Sheets, compartilhada somente entre a pesquisadora e sua orientadora pelo Google Drive. Em nenhuma hipótese outra pessoa possuiu acesso aos dados recolhidos.

A planilha consta com os seguintes dados colhidos: número de identificação do paciente; idade; data de nascimento; gênero; IMC; data do início do omalizumabe; número de aplicações já realizadas; comorbidades associadas; dose do corticoide inalatório; número de idas ao pronto-socorro e exacerbações durante 8 meses antes e depois do início do tratamento.

Foram registradas na planilha os escores do PAQLQ e do ACT da seguinte forma: (1) antes do início do omalizumabe, (2) até 8 meses após o início do tratamento e (3) o mais recente, o qual foi aplicado pela pesquisadora.

Análise Estatística

Para as análises estatísticas e de confecção dos gráficos, foram utilizados o próprio Google Sheets e o pacote Tidyverse (versão 1.3.1) no Software R (versão 4.0.5). A descrição dos dados foi apresentada na forma de frequência absoluta e relativa (em porcentagem) e, quando se trataram de variáveis contínuas, foram apresentados seus valores mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão e o gráfico de sua dispersão. Para variáveis categóricas, foi utilizado teste de χ^2 -quadrado ou o teste de Pearson (no caso de poucas observações) para avaliar possíveis associações da gravidade ou estado de controle da doença com o tipo de distúrbio ventilatório. Todos os testes foram bilaterais, com nível de significância de alfa $\alpha=0.05$ e partiram da premissa que as amostras eram independentes.

Aspectos Éticos

Todos os pacientes cadastrados foram identificados utilizando um número, sem identificação do seu nome, e suas informações serão mantidas em sigilo. Foram respeitadas as premissas éticas, que incluem benefícios sem malefícios. Foram oferecidos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para as crianças, adolescentes, pais ou responsáveis. Esta pesquisa faz parte de um projeto original, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa na Plataforma Brasil (CAAE: 38004520.4.0000.5553).

Resultados

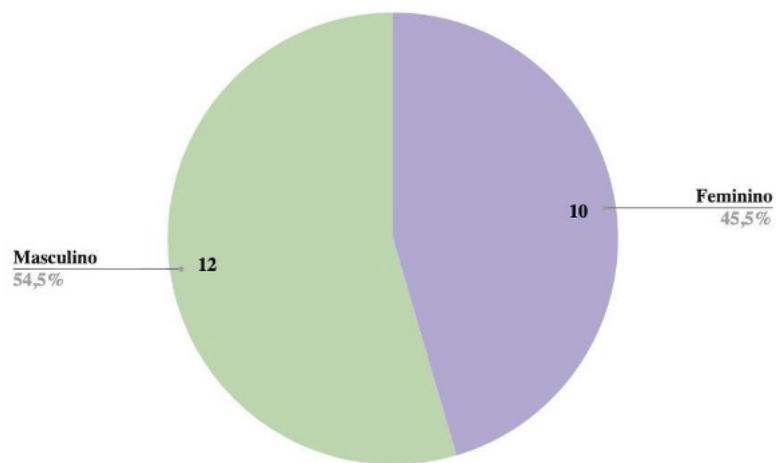
Existem poucos estudos sobre a prevalência da asma grave e, atualmente, é estimado que 5-10% de todos os pacientes com asma sofrem de asma grave. Entretanto, já existem estudos que demonstram que, na realidade, a asma grave pode ser muito menos frequente e até classificada como doença rara (Carvalho-Pinto et al., 2021; Hekking et al., 2015). Ademais, a diretriz GINA estima que 2-3% dos pacientes com asma irão necessitar de imunobiológicos (GINA, 2023). Portanto, estudos como este que descrevem a epidemiologia desses pacientes de alta complexidade são muito importantes e somam na literatura brasileira.

O Hospital da Criança de Brasília atende 24 pacientes com asma alérgica grave que utilizam o omalizumabe. Desses, 2 (dois) foram excluídos do estudo, 1 (um) paciente foi excluído, pois já completou 19 anos e um outro paciente foi excluído devido ao uso irregular do omalizumabe. Portanto, 22 pacientes foram incluídos na análise de dados. Destes 22 pacientes, 50% ($n=11$) são eutróficos, 9% ($n=2$) possuem sobrepeso, 31% ($n=7$) são obesos e 9% ($n=2$) está com baixo IMC para a idade.

Aproximadamente, 55% ($n=12$) dos pacientes são do sexo masculino e 45% ($n=9$) do sexo

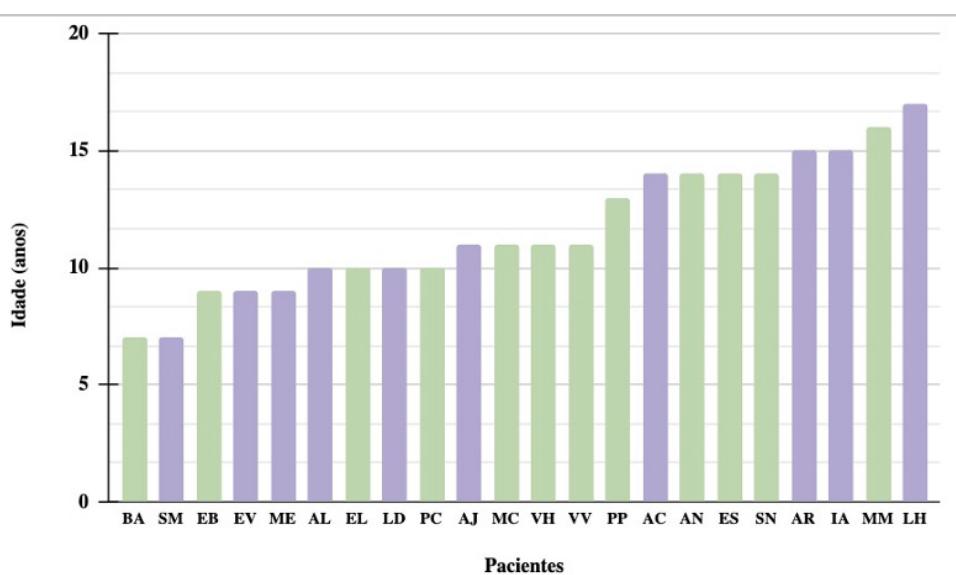
feminino (Figura 2). Com isso, observa-se que na amostra estudada, houve predomínio do sexo masculino. Tal achado corrobora com o demonstrado na literatura, que indica o sexo masculino como mais prevalente em crianças com asma (Dharmage et al., 2019).

Figura 2 - Prevalência de sexo



O uso dos imunobiológicos já faz parte do tratamento da asma há aproximadamente 20 anos ao redor do mundo. Já foi comprovada a segurança e a sua eficácia na população pediátrica. Atualmente, o omalizumabe, o mepolizumabe e o dupilumabe são aprovados para crianças maiores de 6 anos nos Estados Unidos (Akenroye et al., 2023; Bacharier; Jackson, 2023). O protocolo institucional do HCB, em consonância com a portaria de aprovação do uso de imunobiológicos na asma (Brasil, 2019), autoriza o uso somente do omalizumabe em pacientes maiores de 6 anos. O paciente mais novo atualmente no programa possui 7 anos e o mais velho 17 anos. A idade média dos pacientes em uso de omalizumabe no HCB é de aproximadamente 11 anos (Figura 3).

Figura 3 - Prevalência de idade



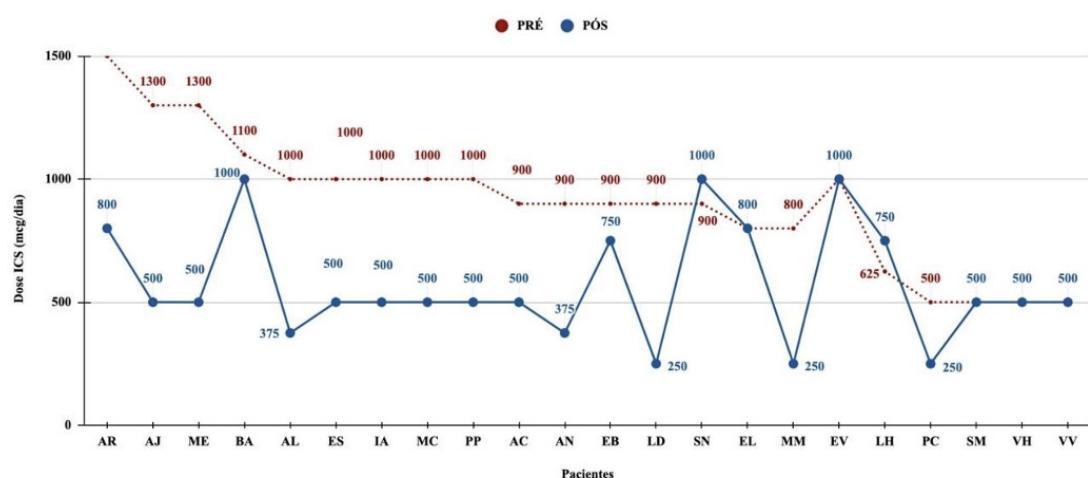
O total de doses aplicadas pelo HCB dentro da população deste estudo foi de 879 aplicações. Esse dado demonstra a excelência deste hospital pediátrico. A média de aplicações do omalizumabe em cada paciente foi de 38. Entretanto, é importante lembrar que os pacientes iniciaram o tratamento em períodos diferentes e possuem frequências diferentes das aplicações (mensais ou quinzenais). Dentro desta população, a criança que realiza as aplicações há mais tempo iniciou o tratamento em outubro de 2019 e a que utiliza há menos tempo iniciou suas aplicações em junho de 2023. Esses

dados comprovam que além de excelência na quantidade de doses, o hospital também permanece buscando novos pacientes que seriam beneficiados pela medicação e expandindo o cuidado à criança e ao adolescente.

Ainda, o omalizumabe é um imunobiológico capaz de reduzir drasticamente os sintomas da asma alérgica grave e, dessa forma, viabiliza a diminuição da dose de ICS (Nagase et al., 2023). Houve redução da dose do corticoide inalatório após o início do omalizumabe em 68% dos pacientes (n=15), o que corrobora a eficácia do medicamento. Ainda, a dose após o tratamento foi mantida em 22% (n=5) e aumentada em 9% (n=2) (Figura 4). Por fim, houve queda brusca da dose diária de ICS, principalmente no paciente

LD, o qual antes do início do medicamento utilizava 900 mcg/dia de ICS e após o omalizumabe passou a utilizar somente 250 mcg/dia. Neste paciente, houve redução de 72% da dose de manutenção, o que é extremamente benéfico para a qualidade de vida do paciente e para a diminuição dos efeitos colaterais do corticoide.

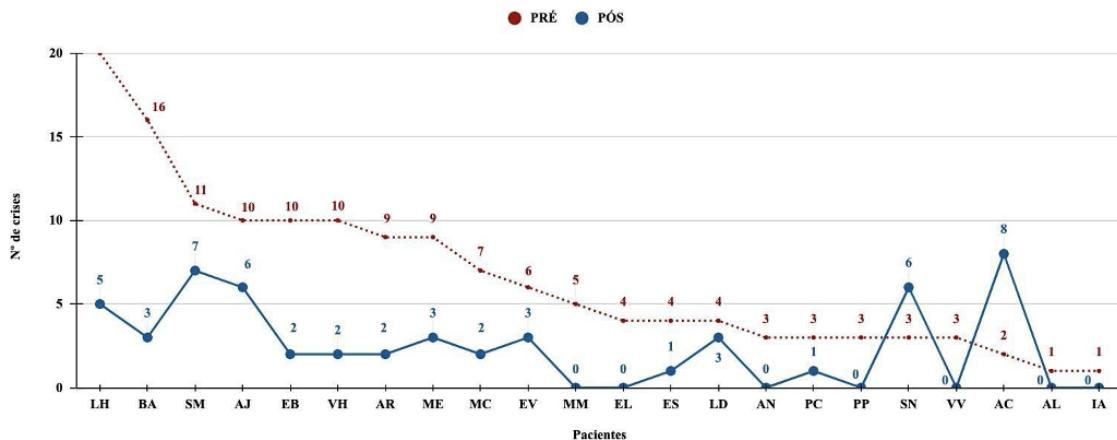
Figura 4 - Dose do corticoide inalatório (mcg/dia)



Os pacientes com asma grave costumam sofrer mais com crises asmáticas durante a vida. Alguns fatores externos como o clima e vírus sazonais são capazes de instabilizar o quadro do paciente (Brusselle; Koppelman, 2022). Antes do início do tratamento com o omalizumabe, todos os pacientes possuíam crises de asma, com uma média de aproximadamente 5 crises durante o período de 8 meses. Entretanto, após o início do tratamento, o número de crises diminuiu em 90% (n=20) dos pacientes (Figura 5).

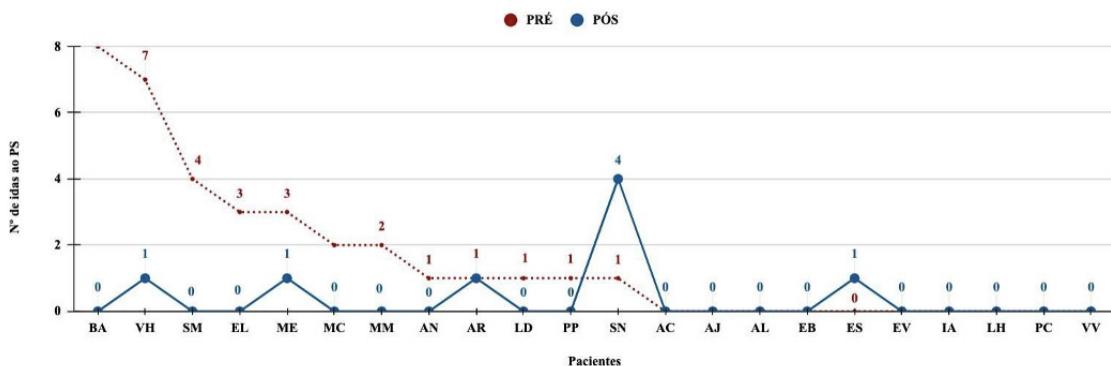
Durante 8 meses após o início do imunobiológico, a média do número de crises foi de 2 (duas) entre os pacientes. Dessa forma, o omalizumabe também pode diminuir significativamente as crises e idas ao PS, entretantos fatores ambientais ainda influenciam fortemente crises agudas (Brusselle; Koppelman, 2022).

Figura 5 - Número de crises



Algumas crises são muito intensas e fazem com que o paciente busque assistência no PS. Antes do tratamento com o omalizumabe, 12 pacientes precisaram frequentar o PS devido a exacerbação da asma, redução em 41%. Todavia, após o início do medicamento, somente 5 (cinco) pacientes precisaram ir ao PS devido a crise asmática. Ainda, houve uma diminuição brusca das idas ao PS após o início do medicamento em 76% ($n=10$) dos pacientes que apresentaram exacerbação antes do início do tratamento ($n=13$) (Figura 6). O paciente BA, por exemplo, buscou o PS 8 vezes durante os 8 meses prévios ao início do medicamento, entretanto, o mesmo não precisou ir ao PS nenhuma vez após 8 meses do início do tratamento. Assim, houve redução de 100% das suas idas ao PS por efeito do omalizumabe. Dessa maneira, é notória a eficácia do medicamento e como ele pode impactar positivamente a vida da criança e do adolescente.

Figura 6 - Número de idas ao pronto-socorro



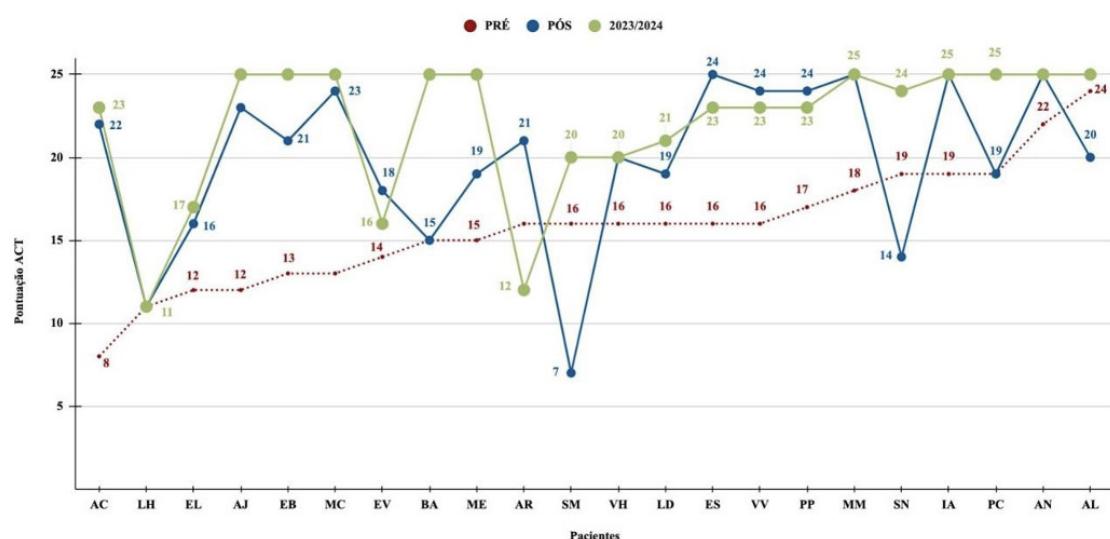
A função pulmonar do paciente também foi avaliada neste estudo por meio da espirometria. Para a análise da função pulmonar, dos 22 pacientes que compuseram a amostra final, destes, 6 (seis) foram excluídos por não terem realizado espirometria com resposta ao broncodilatador antes ou depois do início do medicamento. Portanto, somente 16 pacientes tiveram a função pulmonar avaliada. Entre eles, 7 (sete) foram diagnosticados com DVO leve antes do início do medicamento. Após o início do omalizumabe, 6 (seis) pacientes obtiveram DVO leve no exame. O restante dos pacientes estavam com a função pulmonar dentro da normalidade.

A resposta ao broncodilatador é um sinal de hiperresponsividade brônquica, portanto, a diminuição do número de espirometrias com resposta ao BD é um sinal significativo de melhora da função pulmonar (Langan; Goodbred, 2020; Puckett et al., 2010; Rodrigues et al., 2002). Entre os 16 indivíduos analisados, 8 (oito) apresentaram resposta significativa ao BD antes de iniciar o

omalizumabe. Após o início do imunobiológico, 4 indivíduos obtiveram resposta ao BD. Dessa forma, o omalizumabe possui impacto positivo sobre a função pulmonar. Para avaliar o controle da asma, foram coletados o escore do questionário: Teste de Controle de Asma (ACT), o qual é de 5 a 25 pontos, em 3 momentos: (1) até 8 meses antes do início do tratamento com o omalizumabe - PRÉ; (2) até 8 meses após o início do tratamento - PÓS; e (3) no ano de 2023, para avaliar o controle atualmente - 2023/2024 (Figura 7). A média da pontuação antes do omalizumabe é de 16 pontos; após o omalizumabe é de 20,5 pontos; e atualmente é de 23,5 pontos.

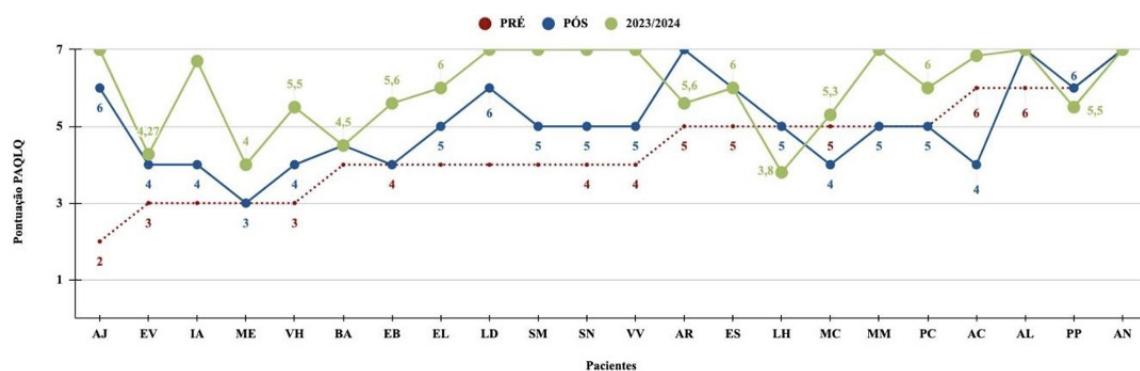
O ACT é aplicado como rotina nas consultas médicas da asma para avaliar o controle dos sintomas no último mês (Roxo et al., 2015). Antes do tratamento, a média de 16 pontos demonstra que os sintomas dos pacientes não estavam controlados. Após o início do omalizumabe, houve um aumento expressivo da pontuação média para 23,5 pontos. Este aumento demonstra que o imunobiológico foi capaz de melhorar os sintomas clínicos nos pacientes com asma, corroborando a eficácia clínica do medicamento (Nagase et al., 2023).

Figura 7 – ACT



Para avaliar a qualidade de vida do paciente, foram coletados os escores do Questionário de Qualidade de Vida (PAQLQ), de 1 a 7 pontos, em 3 momentos: (1) no dia da primeira aplicação do omalizumabe - PRÉ; (2) em até 8 meses após o início do tratamento - PÓS; e (3) no ano de 2023/2024, para avaliar o controle atualmente - 2023/2024 (Figura 8). A média da pontuação antes do omalizumabe é de 4 pontos; após o omalizumabe é de 5 pontos; e atualmente é de 6 pontos.

Figura 8 – PAQLQ



O PAQLQ é muito utilizado para verificar o impacto que a asma possui na qualidade de vida do paciente. O questionário avalia se o paciente se sente diferente dos amigos, se o mesmo sente medo das exacerbações e até como se sente se não pode realizar algumas atividades com a família ou na escola. Ainda, estudos que utilizaram o PAQLQ definiram que a qualidade de vida do paciente é influenciada, principalmente, pela gravidade dos sintomas, a morbidade, o sexo e a capacidade que o mesmo possui de lidar com dificuldades (Souza et al., 2011; La Scala et al., 2005).

A média da pontuação antes do imunobiológico neste estudo foi de 4 pontos e é um reflexo de como os sintomas são capazes de impactar a qualidade de vida dos pacientes negativamente, com o poder de excluí-los de atividades e causar medo no paciente que ainda não é capaz de entender completamente a doença (Poachanukoon et al., 2005; Silva; Silva, 2007).

Atualmente, a média da pontuação de 6 pontos demonstra uma melhora considerável na vida dessas crianças e adolescentes devido ao uso contínuo do omalizumabe. Dessa maneira, este estudo ratifica a literatura ao demonstrar o aumento significativo da qualidade de vida do paciente após o início do uso do medicamento (Nagase et al., 2023).

Os dados encontrados na presente pesquisa reafirmaram a eficácia do omalizumabe nos pacientes com asma alérgica grave, com benefícios impactantes na qualidade de vida e controle da doença. Ainda, novas pesquisas podem ser realizadas para ampliar os dados encontrados. Estudos multicêntricos e que avaliam com maior profundidade as respostas ao questionário PAQLQ podem ser realizados no futuro para contribuir com os dados encontrados nesta pesquisa e com a epidemiologia da asma grave no Brasil.

Limitações

Por fim, futuros estudos que analisem uma maior quantidade de pacientes e os acompanhem por um maior período de tempo, podem continuar demonstrando como o imunobiológico é benéfico na qualidade de vida do paciente e podem contribuir com o estudo da asma no Brasil.

Considerações finais

Por fim, ficou demonstrado a eficácia e segurança do omalizumabe por meio da análise de dados dos pacientes do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Os pacientes em uso do omalizumabe no referido hospital possuíam menor número de exacerbações da asma, menor quantidade de idas ao PS e melhor função pulmonar. Ainda, o início do omalizumabe foi capaz de reduzir as doses diárias de ICS e diminuir os sintomas diários da doença. Dessa forma, o melhor controle da asma impactou diretamente na melhor qualidade de vida das crianças e dos adolescentes e, assim, o omalizumabe foi capaz de aumentá-la e melhorar ainda mais a vida dos pacientes e seus familiares.

Referências

- AGACHE, I. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, v. 67, n. 7, p. 835846, 2012.
- AKENROYE, A. T. et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: a target trial emulation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, v. 151, n. 5, p. 1269-1276, 2023.
- ALVES, R. de S. A. et al. Fenótipos clínicos de asma grave. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 9, p. 646-653, 2008.
- BACHARIER, L. B.; JACKSON, D. J. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 151, n. 3, p. 581-589, 2023.
- BRASIL. Portaria n.º 64, de 27 de dezembro de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta-2 agonista de longa ação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, v. 123, seção 2, parte 3, p. 12345, 2021.
- BRUSSELLE, G. G.; KOPPELMAN, G. H. Biologic therapies for severe asthma. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 2, p. 157-171, 2022.
- BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Calculadora de IMC infantil. [2023]. Disponível em: <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>. Acesso em: 18 jul. 2023.
- CARVALHO-PINTO, R. M. et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 6, p. e20210273, 2021.
- DHARMAGE, S. C. et al. Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in Pediatrics*, v. 7, p. 246, 2019.
- DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Saúde. Protocolo clínico: Omalizumabe. Brasília: Secretaria de Saúde, 2013.
- FENU, G. et al. Severe pediatric asthma therapy: omalizumab-a systematic review and metaanalysis of efficacy and safety profile. *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, p. 1033511, 2022.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. 2023 global strategy for asthma management and prevention main report. GINA, 2023. Disponível em: https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf. Acesso em: 7 mar. 2022.
- GON, Y. et al. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 839011, 2022.
- HEKKING, P. P. W. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 135, n. 4, p. 896-902, 2015.
- LA SCALA, C. S. K. et al. Adaptação e validação do pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. *Jornal de Pediatria*, v. 81, p. 54-60, 2005.
- LANGAN, R. C.; GOODBRED, A. J. Office spirometry: indications and interpretation. *American Family Physician*, v. 101, n. 6, p. 362-368, 2020.

NAGASE, H. et al. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, v. 72, n. 1, p. 11-23, 2023.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, v. 62, n. 9, p. 758-766, 1 set. 2007.

PEREIRA, C. A. Espirometria. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, n. 3, p. S1-S82, 2002.

POACHANUKOON, O. et al. Pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ): validation among asthmatic children in Thailand. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 17, n. 3, p. 207-212, 2005.

PUCKETT, J. L. et al. An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma. *Pediatric Pulmonology*, v. 45, n. 2, p. 174-181, 2010.

ROCHA, C. C. Qualidade de vida e inflamação das vias aéreas em diferentes níveis de controle da asma. 2013. Dissertação (Mestrado em ciências médicas) – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, 2013.

RODRIGUES, J. C. et al. Prova de função pulmonar em crianças e adolescentes. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, n. 3, p. S207-S221, out. 2002.

ROXO, J. P. F. et al. Validação do teste de controle da asma em português para uso no Brasil: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 2, p. 159-166, 2010.

SILVA, L. M. C.; SILVA, L. C. C. Validação do questionário de qualidade de vida em asma (Juniper) para o português brasileiro. *Revista AMRIGS*, v. 51, n. 1, p. 31-37, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Capítulo II - diagnóstico e classificação da gravidade. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, Supl. 1, p. 6-8, jun. 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso brasileiro no manejo da asma (1998). *Jornal de Pneumologia*, v. 24, n. 4, p. 172-276, jul./ago.1998.

SOUZA, P. G. D. et al. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão da literatura. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 29, n. 4, p. 640-644, 2011.

TRINDADE, A. M.; SOUSA, T. L. F. de; ALBUQUERQUE, A. L. P. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão RJ*, v. 24, n. 1, p. 3-7, 2015.

WANDALSEN, G. F. et al. Guia para o manejo da asma grave 2019: Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. v.3, n. 4, p. 337-362, 2019.

PERFIL DAS INTERNAÇÕES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM BRONQUITE AGUDA E BRONQUIOLITE AGUDA NAS DIFERENTES REGIÕES BRASILEIRAS

Guilherme Alves da Costa¹
Glaciele Nascimento Xavier²

Resumo

Introdução: as doenças respiratórias são as maiores causas de internações de crianças menores de 5 anos, sendo a bronquiolite aguda a maior causa de internação em lactentes e a bronquite aguda um dos achados diagnósticos frequentemente encontrados em clínicas pediátricas. **Objetivo:** descrever o perfil das internações de pacientes de 0-5 anos de idade com bronquiolite aguda e bronquite aguda nas regiões brasileiras durante o período de 2018 a 2022. **Método:** trata-se de estudo ecológico de base populacional, observacional e transversal por meio de uma análise retrospectiva realizada através dos arquivos públicos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS). Foi utilizado os tabuladores de dados TabNet e o TabWin. **Resultados:** verificou-se um maior número de internações nas crianças menores e do sexo masculino. Em relação às regiões brasileiras, no período analisado, a região sudeste apresentou um maior volume de hospitalizações. Quanto aos custos hospitalares e os gastos com profissionais, observou-se maior gasto nas internações de lactentes menores de 6 meses. **Conclusão:** sugere-se que os resultados do perfil das internações do público estudado contribuam para programas de prevenção durante o período das sazonalidades.

Palavras-chave: pediatria; bronquiolite; bronquite; hospitalização; sistemas de informação hospitalar.

Introdução

A bronquiolite aguda (BA) e a bronquite aguda são condições respiratórias comuns em crianças e adultos, respectivamente, que afetam significativamente a saúde e o bem-estar dos pacientes. Embora sejam doenças distintas, podem levar a sintomas semelhantes, como tosse, produção de muco, chiado no peito, febre baixa e dificuldade respiratória (EBSERH, 2022).

De acordo com dados do Ministério da Saúde (2023), a bronquiolite aguda é a principal doença respiratória que leva à hospitalização em crianças menores de 2 anos de idade durante os meses de outono e inverno. A bronquiolite aguda, é uma condição marcada pela infecção e inflamação das menores vias aéreas dos pulmões, os bronquíolos. Os vírus respiratórios, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o rinovírus e o adenovírus, são os principais agentes causadores dessa condição (EBSERH, 2022; Figuls et al., 2023).

A bronquiolite aguda é mais comum em crianças e lactentes, especialmente aquelas com menos de um ano de idade. Bebês prematuros, com idade gestacional menor que 37 semanas, também têm maior probabilidade de serem afetados de forma mais grave. Além disso, outros fatores de risco incluem crianças com problemas de saúde subjacentes, como doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, sistema imunológico comprometido, baixo peso ao nascer e exposição ao fumo passivo (Peixoto et al., 2023).

De acordo com o Instituto Nacional de Saúde da Mulher e da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), a bronquiolite aguda é a principal causa de internação em lactentes previamente hígidos. Os sintomas graves da bronquiolite aguda, como cianose observada ou relatada, apneia observada ou relatada, bradicardia ou taquicardia persistente, letargia ou agitação excessiva, desidratação, indisponibilidade de uso de medicamentos por via oral, hipoxemia e esforço respiratório moderado a grave são os principais sintomas para indicações de tratamentos hospitalares desses pacientes. É importante ressaltar que nem todas as crianças com bronquiolite aguda necessitam de internação. A maioria dos casos é leve e pode ser tratada de forma ambulatorial, com cuidados domiciliares e acompanhamento médico regular. O critério para internação é baseado na avaliação clínica do médico, levando em consideração a gravidade dos sintomas e o risco de

complicações. (EBSERH, 2022).

A bronquite aguda, por sua vez, é uma inflamação aguda dos brônquios. Os brônquios têm o papel crucial de conduzir o ar do trato respiratório para os pulmões. Geralmente, a inflamação é causada por infecções virais ou bacterianas, embora também possa ser desencadeada por exposição a irritantes ambientais, como fumaça de cigarro. A bronquite aguda é mais comum em adultos, mas também acomete crianças. (Acute [...], 2023).

Com base nesse contexto, o objetivo principal deste artigo é analisar o perfil das internações de pacientes de 0 a 5 anos com bronquiolite aguda e bronquite aguda nas diversas regiões brasileiras durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. Como objetivos secundários temos: descrever dados como o número de internações de bronquiolite e bronquite aguda nas diferentes regiões brasileiras, bem como dias e média de permanência hospitalar; descrever os valores dos serviços hospitalares e profissionais e relatar a quantidade de óbitos no período do estudo; analisar também, um perfil das internações, no âmbito do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

Metodologia

Trata-se de estudo ecológico de base populacional, observacional e transversal por meio de uma análise retrospectiva realizada através dos arquivos públicos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) disponíveis no site www.datasus.saude.gov.br. A conferência dos dados foi realizada por tabuladores disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

Os tabuladores utilizados foram TabNet, encontrado no site www.datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet, e o TabWin, que permitiu tabulações mais avançadas sobre os arquivos capturados. O download dos dados foi realizado no formato .csv e analisados no gerenciador de planilhas Microsoft Excel.

Foram analisados dados de internação, dias de permanência, média de permanência, AIH aprovadas, valores de serviços hospitalares, valores de serviços profissionais e quantidades de óbitos de crianças de 0 a 5 anos, nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. O diagnóstico de internação foi utilizado conforme a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10^a edição (CID-10) (OMS, 2008), os quais foram: bronquiolite aguda (CID-10 J21) e bronquite aguda (CID-10 J20) (Brasil, 2008).

A análise estatística descritiva foi elaborada utilizando números absolutos e médias aritméticas simples. Os custos hospitalares adotados foram acessados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Aspectos éticos

Em relação aos aspectos éticos, os arquivos do SIH/SUS são informações de domínio público, estando disponíveis na internet sendo divulgados pelo Ministério da Saúde em um formato que resguarda a confidencialidade e o sigilo das informações dos pacientes. De acordo com as Resoluções 466/2012 e 510/2016 - Conselho Nacional de Saúde, o estudo não necessita ser submetido, portanto, ao sistema CEP/CONEP.

Resultados e discussão

O número de internações hospitalares de crianças de 0 a 5 anos no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022 por bronquiolite aguda e bronquite aguda independente do agente causador, no Brasil, totalizou 246.841 casos, sendo que, destes, 240.175 ocorreram por bronquiolite e 6.666 por bronquite.

Observa-se na tabela 1 que, em relação ao sexo das crianças, o maior número de internações por bronquiolite aguda, 141.003 (59%), deu-se no sexo masculino, enquanto o sexo feminino representou o total de 99.172 casos (41%). Examinando os valores em relação a bronquite aguda da tabela 1, também foi verificado maior número de internações no sexo masculino com 3.859 casos (57,8%), o sexo feminino apresentou o total de 2.807 casos (42,2%). Estudos demonstram que os meninos desenvolvem com mais frequência infecções respiratórias do que as meninas. Segundo

Pereira et al. (2022), existem evidências de que as vias aéreas periféricas dos meninos nos primeiros anos de vida são mais estreitas do que a de meninas, o que pode predispor esse público a infecções do trato respiratório inferior.

Em relação ao número de internações nas diferentes regiões brasileiras demonstrados na tabela 1, a região sudeste apresentou maior número de internações quando comparada às outras regiões do Brasil devido à alta densidade populacional dessa região quando comparada às outras regiões. Esse achado condiz com estudo realizado por Tumba et al. (2020).

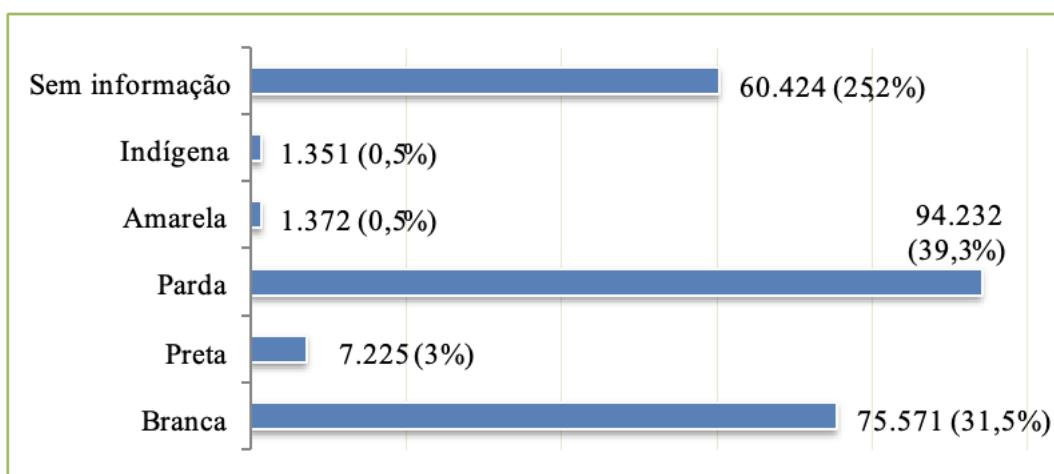
Tabela 1 – Características das internações por bronquiolite aguda e bronquite aguda no Brasil de crianças de 0 a 5 anos nos anos de 2018 a 2022

	Bronquiolite	Bronquite
Diagnóstico, n		
Quantidade de internações por sexo		
Masculino	141.003	3.859
Feminino	99.172	2.807
Quantidade de internações por região		
Norte	19.054	379
Nordeste	41.534	704
Sul	43.521	263
Sudeste	115.839	4.718
Centro-Oeste	20.227	602
Quantidade de internações por faixa etária		
0 - 11 meses	182.689	2.271
1 ano	30.298	1.374
2 anos	11.576	1.055
3 anos	6.906	836
4 anos	4.623	658
5 anos	3.212	469
Média de permanência em dias por faixa etária		
0 - 11 meses	4,6	3,8
1 ano	3,5	3,1
2 anos	3,1	2,8
3 anos	3,0	2,5
4 anos	2,9	2,6
5 anos	2,9	2,5
Média de permanência em dias por sexo		
Masculino	4,5	3,4
Feminino	4,4	3,4
Quantidade de óbitos por região		
Norte	73	0
Nordeste	106	1
Sul	56	0
Sudeste	206	18
Centro - Oeste	31	1

Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Os dados referentes a bronquiolite aguda quanto à idade, 182.689 internações se concentraram na faixa etária de menor que 1 ano representando 76,4% do total, enquanto crianças com 1, 2, 3, 4 e 5 anos de idade apresentaram respectivamente 30.298 (12,6%), 11.576 (4,8%), 6.906 (2,9%), 4.623 (2%) e 3.212 (1,3%) internações (Tabela 1). Além disso, a cor parda foi a mais frequente com 94.232 casos (39,3%), seguida pela raça branca com 75.571 (31,5%) e por 60.424 casos (25,2%) em que não houve informações sobre a raça da criança (Gráfico 1).

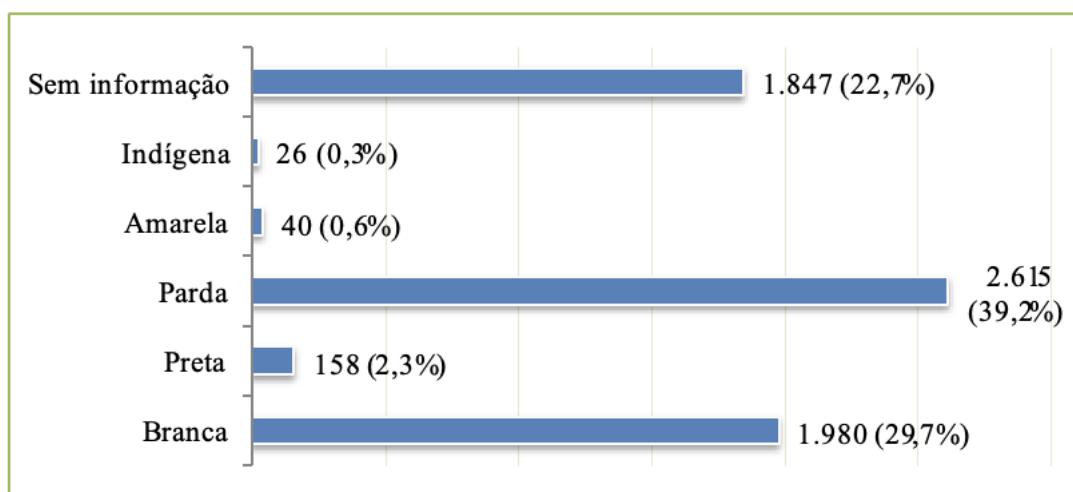
Gráfico 1 – Quantidade de internações pediátricas por bronquiolite aguda de crianças de 0 a 5 anos no Brasil por raça (2018-2022).



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Analizando os valores para bronquite aguda, das 6.666 internações, 2.271 (34%) pertenciam aos menores de 1 ano de idade, 1.374 (20,7%) aos de 1 ano de idade, 1.055 (15,9%) para os de 2 anos, 836 (12,6%) para os de 3 anos, 658 (9,8%) para os de 4 anos e 469 (7%) os de 5 anos. (Tabela 1). Pardos representaram 2.615 internações (39,2%), brancos 1.980 (39,7%), pela variável Sem Informação 1.847 (22,7%), pretos 158 (2,3%), indígenas 26 (0,3%) e amarelos 40 (0,6%) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Quantidade de internações pediátricas por bronquite aguda de crianças de 0 a 5 anos no Brasil por raça (2018-2022).



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Em nosso estudo, foi observado em ambas as patologias, um maior número de internações nas crianças abaixo de 1 ano e isso pode ser explicado, pois crianças dessa faixa etária são mais predispostas a adquirirem vírus respiratórios pela ausência de um sistema imunológico maduro. O calibre das vias aéreas é menor nessa faixa etária também é reduzido, sendo assim, a presença de uma inflamação provocada por essas patologias, acarretam em um estreitamento para a passagem do ar e a esses fatores pode facilitar uma evolução mais grave e necessidade de hospitalização.

No presente estudo, o número de internações foi maior nos declarados pardos do que nas outras raças. No Brasil, a maior parte da população brasileira se declarou como parda de acordo com os resultados demonstrados no Censo 2022. Apesar da raça demonstrar diferenças, ela não é considerada atualmente um fator de risco para a BA (Inagaki et al. 2021). Mais estudos são necessários no Brasil para desenvolver e implementar políticas de saúde voltadas para reduzir as disparidades raciais na bronquite e a bronquiolite (Inagaki et al. 2021).

Em relação aos óbitos por bronquiolite aguda (Tabela 1), ocorreram nos grupos de 13 meses de vida, respectivamente, 83 (18%), 63 (14%) e 58 (12%). A maioria dos casos de óbitos ocorreram na região sudeste com um número de 206 (43,4%), seguido pela região nordeste com 106 (22,3%) e norte com 73 (15,7%). Considerando as concentrações de óbitos por bronquite aguda (Tabela 1), um valor mais alto foi observado em bebês com 5 meses (3 casos) e 6 meses (3 casos) de vida. Região sudeste apresenta maior número com 18 (90%) óbitos, seguidos pela região nordeste e centro-oeste com apenas 1 caso (10%).

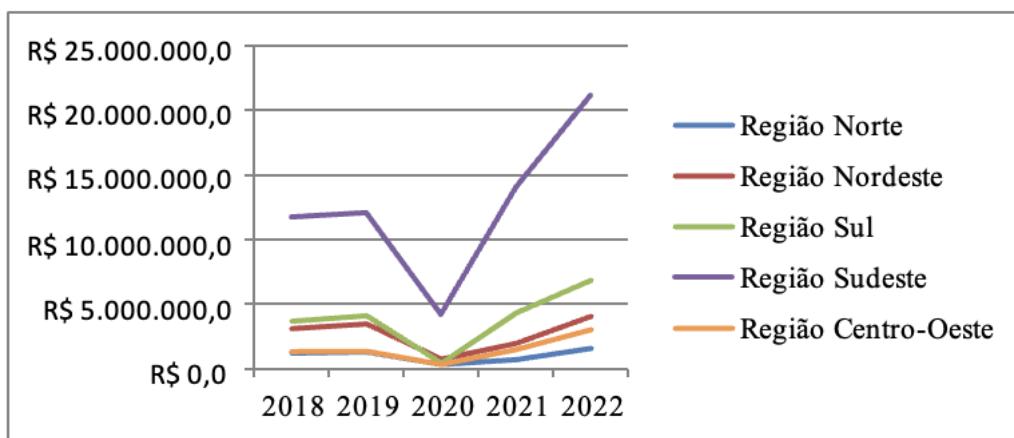
Quanto ao diagnóstico por CID – 10, na bronquiolite aguda, 121.463 (50%) das crianças internaram por bronquiolite aguda (CID-10 J21), 68.002 (28%) por bronquiolite aguda devido outros microrganismos especificados (CID-10 J21.8) e 53.461 (22%) internaram por bronquiolite aguda devido ao vírus sincicial respiratório (VSR) (CID-10 J21.0). No Brasil, o VSR tem sido apontado como a maior causa de hospitalizações em crianças menores de 5 anos. Estudos demonstraram que o VSR foi encontrado em 23,1-42,2% das crianças internadas com infecções do trato respiratório inferior que foram testadas. O VSR esteve associado a 3,6% dos óbitos. (Freitas et al., 2016; Salomao et al., 2011; Lamarão et al., 2012)

Ao analisar o tempo de permanência dos pacientes internados por bronquiolite aguda, obteve-se média de 4,5 dias para o sexo masculino e 4,4 para o sexo feminino. Bebês com 0-11 meses de vida tiveram o maior tempo médio de internação (Tabela 1). No tempo de permanência por bronquite, a média de dias é 3,4 para ambos os sexos. (Tabela 1).

Em relação ao valor total hospitalar pago pelas internações por bronquiolite, observase uma tendência de elevação de custos nas regiões entre os anos de 2018 a 2022, e uma queda no custo total das internações no ano de 2020, em comparação com os outros anos (Gráfico 3). Todas as regiões tiveram seu pico de maiores valores pagos em 2022. A média anual de gastos hospitalares pelas internações nos últimos anos é R\$ 21.958.177,58. Quanto ao valor total profissional pago pelas internações de bronquite, também se observa tendência de elevação, queda em 2020 e pico maior em 2022 (Gráfico 4). A média anual de gastos profissionais é R\$ 3.330.112,60. No cenário da bronquite aguda, as regiões norte, sudeste e centro-oeste tiveram maior valor total hospitalar pago pelas internações em 2022, na região nordeste em 2019 e sul em 2021 (Gráfico 5). A média de custos hospitalares é R\$ 593.383,12. Já em relação aos valores profissionais (Gráfico 6) região norte, nordeste, sudeste e centro-oeste registraram maior valor em 2022 e região sul em 2021. Média anual de valores profissionais é R\$ 72.236,09.

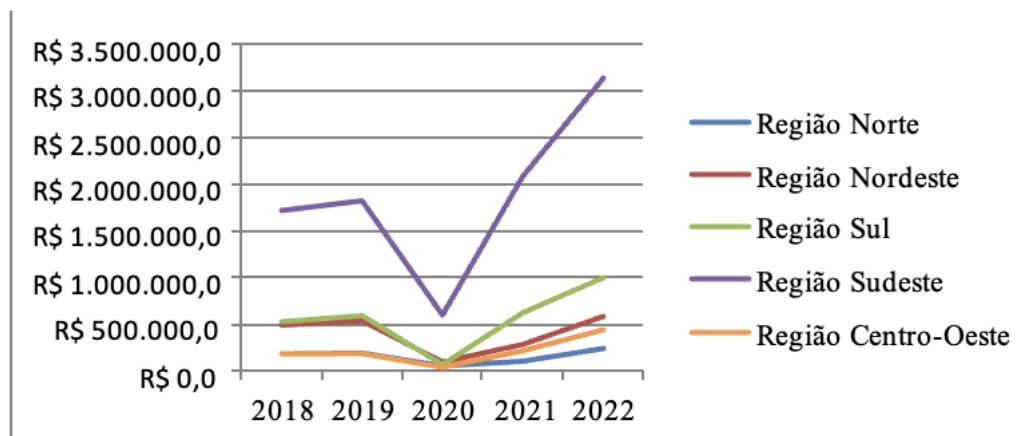
De acordo com o estudo de Cohen et al. (2021), uma teoria que poderia explicar a redução da incidência de bronquiolite aguda e bronquite aguda no ano de 2020, é a de que a pandemia de COVID-19 impôs uma série de medidas de higiene (distanciamento, máscaras, lavagem das mãos, redução do número de contatos, etc.). Estas intervenções contribuíram para limitar a transmissão do SARS-CoV-2, e reduziram a propagação de outros agentes patogênicos. Essas intervenções impostas pela pandemia de COVID-19 conseguiram, assim, abrandar a transmissão e o contágio e, portanto, a incidência do SARS-CoV-2 e de outras doenças como, por exemplo, a bronquiolite.

Gráfico 3 – Tendência anual de custos no valor total hospitalar pago pelas internações por bronquiolite aguda de acordo com as regiões brasileiras (2018-2022)



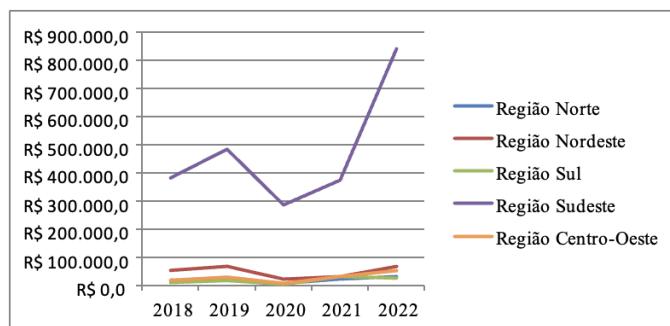
Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Gráfico 4 - Tendência anual de custos no valor total profissional pago pelas internações por bronquiolite aguda de acordo com as regiões brasileiras (2018-2022)



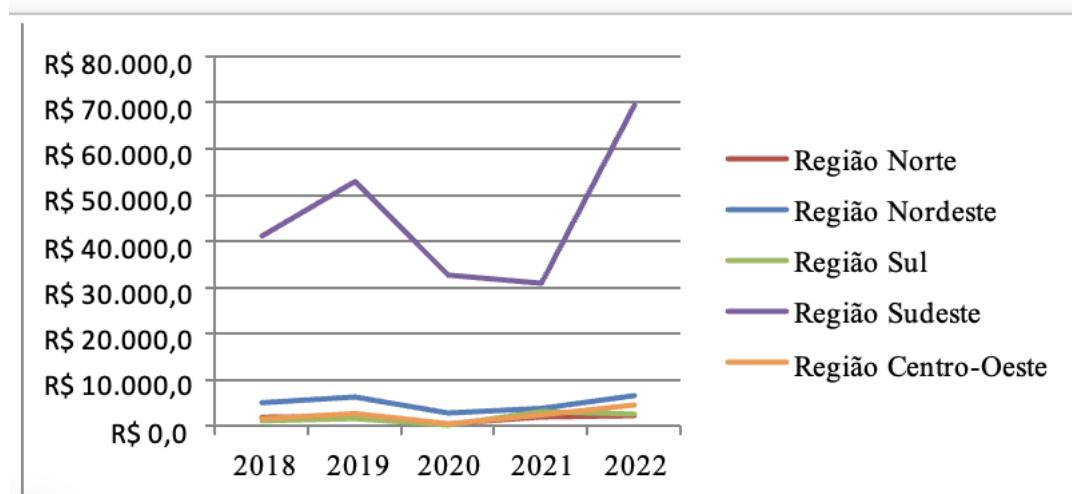
Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Gráfico 5 – Tendência anual de custos no valor total hospitalar pago pelas internações por bronquite aguda de acordo com as regiões brasileiras (2018-2022)



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS – SIH/SUS (TabNet).

Gráfico 6 – Tendência anual de custos no valor total profissional pago pelas internações por bronquite aguda de acordo com as regiões brasileiras (2018-2022)



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Ao observar os resultados de médias de dias e custos das internações, foi constatado que crianças menores tem um maior tempo de internação, principalmente do sexo masculino, e consequentemente, esse mesmo grupo detém os maiores gastos hospitalares e profissionais.

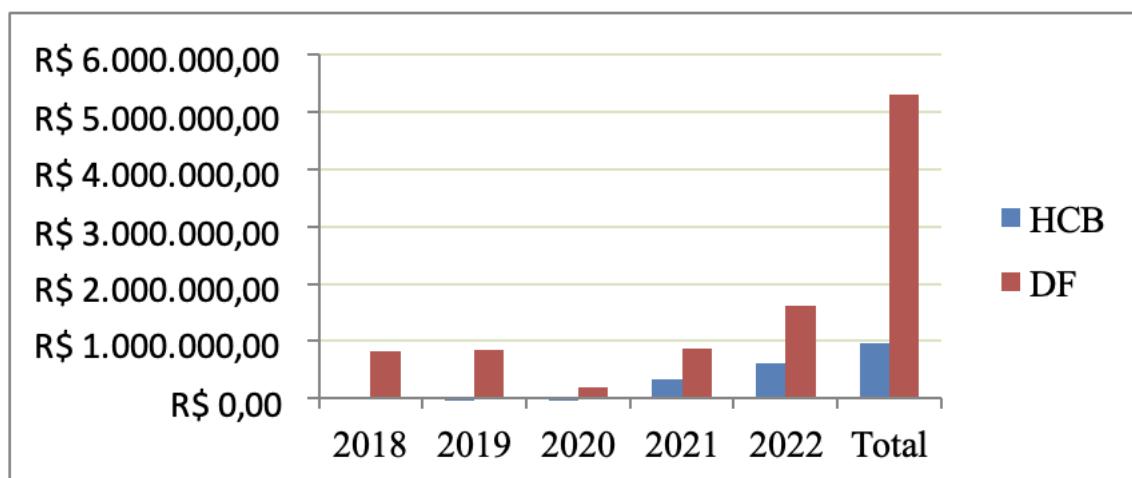
No âmbito hospitalar do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), o número de internações por bronquiolite aguda foi de 233 internações, sendo 140 (60%) de crianças do sexo masculino e 93 (40%) do sexo feminino. Já para bronquite aguda, internações masculinas totalizaram 4 (80%), enquanto do sexo feminino houve apenas 1 (20%) caso. Em relação à faixa etária, em ambas as patologias o número de internações nas crianças menores de um ano foi maior no período analisado. No que se refere aos custos hospitalares, para bronquiolite os gastos totalizaram R\$ 836.423,83. Já para bronquite aguda, totalizou R\$ 7.923,02. Ao analisar o tempo de permanência dos pacientes internados por bronquiolite aguda, obteve-se média de 10,3 dias para o sexo masculino e 8,8 para o sexo feminino. Para bronquite aguda houve a média de 4,5 dias para o sexo masculino, e 7 dias para o sexo feminino. Não houve óbitos. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características das internações por bronquiolite e bronquite aguda no Brasil de crianças de 0 a 5 anos nos anos de 2018 a 2022 no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)

	Bronquiolite	Bronquite
Diagnóstico,n		
Quantidade de internações por faixa etária		
0 - 11 meses	193	2
1 ano	24	1
2 anos	10	1
3 anos	2	1
4 anos	2	0
5 anos	2	0
Quantidade de internações por sexo		
Masculino	140	4
Feminino	93	1
Média de permanência em dias por sexo		
Masculino	10,3	4,5
Feminino	8,8	7

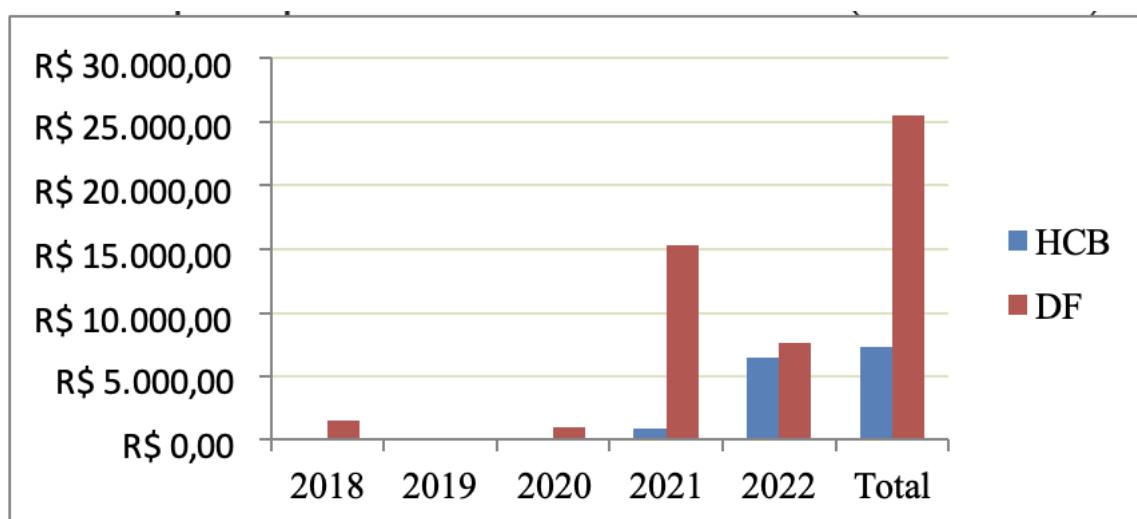
Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Gráfico 7 - Custo anual das internações de crianças de 0 a 5 anos por bronquiolite aguda no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) comparado ao custo dos demais hospitais pediátricos no Distrito Federal (2018 a 2022)



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

Gráfico 8 – Custo anual das internações de crianças de 0 a 5 anos por bronquite aguda no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) comparado ao custo dos demais hospitais pediátricos no Distrito Federal (2018 a 2022)



Fonte: elaborado pelo autor. Dados: DATASUS - SIH/SUS (TabNet).

O HCB no período analisado apresentou uma tendência ao aumento dos custos, exceto em 2020, assim como observado nos dados obtidos nas regiões brasileiras (Gráficos 7 e 8). O HCB é um hospital que atende exclusivamente pacientes do sistema único de saúde (SUS) no Distrito Federal. O HCB admitiu no período analisado pacientes com maior necessidade de internação e suporte intensivo.

Conclusões

Nesse estudo foi analisado o perfil das internações de pacientes de 0 a 5 anos com bronquiolite aguda e bronquite aguda nas diversas regiões brasileiras durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. O presente estudo demonstrou que crianças menores de 1 ano de vida são as mais afetadas, sendo que as crianças do sexo masculino são as que possuem o maior número de internações por bronquiolite aguda e bronquite quando comparadas com o sexo feminino. A Região Sudeste obteve o maior número de internações em ambas as patologias quando comparada com as outras regiões do Brasil no período analisado. Os custos hospitalares e profissionais anuais demonstraram uma tendência de crescimento no período analisado, exceto no ano de 2020, que devido a pandemia da apresentou um decréscimo nos custos. No âmbito do HCB, para as ambas as patologias foi demonstrado um aumento das internações e dos custos hospitalares, sendo que as crianças menores de 1 ano do sexo masculino tiveram o maior número de casos e o maior tempo de internação quando comparado ao sexo feminino. No HCB não foi registrado óbitos relacionados a bronquite e a bronquiolite no período analisado.

Conhecer o perfil das internações de pacientes pediátricos e os custos envolvidos com as hospitalizações podem auxiliar os gestores no planejamento de programas de prevenção, vacinação e alocação de recursos humanos e financeiros durante o período da sazonalidade.

O presente estudo apresenta algumas limitações: trata-se de uma análise retrospectiva com informações obtidas da plataforma de dados do DATASUS da qual a confiabilidade das informações depende do diagnóstico adequado e da correta inserção das informações pelos profissionais de saúde na admissão dos pacientes.

Referências

- ACUTE Bronchitis: clinical overview. Clinical Key, 17 jan. 2022. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!content/clinical_overview/67-s2.0-a940922d-3a3b-4558bd3a-b2f08d7fadbd. Acesso em: 01 maio 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 221, de 17 de abril de 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0221_17_04_2008.html. Acesso em: 25 jul. 2023.
- BRASIL. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. DATASUS, 2014. Disponível em: <http://www.datasus.saude.gov.br>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- COHEN, R. et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now*, v. 51, n. 5, p. 418-423, 2021.
- EBSERH. Manejo da bronquiolite viral aguda. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2022. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br>. Acesso em: 31 jul. 2023.
- FERNANDES, T. Internações por bronquiolite aguda na rede pública da região metropolitana de Porto Alegre – RS de 2012 a 2014. *Revista Eletrônica Científica da UERGS*, v. 7, n. 2, p. 196-202, 2021.
- FIGULS, M. et al. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, n. 4, 2023.
- FREITAS, A. et al. Respiratory syncytial vírus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 111, n. 5, p. 294-301, 2016.
- INAGAKI, K. et al. Racial/ethnic disparities in the incidences of bronchiolitis requiring hospitalization. *Clinical Infectious Diseases*, v. 72, n. 4, p. 668-74, 2021.
- LAMARÃO, L. et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infectious Diseases*, v. 12, p. 1-7, 2012.
- OLIO, D. et al. Treatment of acute viral bronchiolitis. *Residência Pediátrica*, v. 11, n. 3, 2021.
- OMS. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10. 2008. Disponível em: www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm. Acesso em: 25 jul. 2023.
- PEIXOTO, G. et al. Bronquiolite viral aguda. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, n. 11, 2023.
- PEREIRA, E. et al. Temporal-spatial analysis of hospitalizations for bronchiolitis in Brazil: prediction of epidemic regions and periods for immunization against the Respiratory Syncytial Virus - PMC. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 41, 2022.
- RALSTON, S. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, v. 134, n. 5, p. 1474-1502, 2014.
- SALOMÃO, J. et al. Vírus respiratório sincicial humano em crianças hospitalizadas por infecções agudas das vias aéreas inferiores. *Jornal de Pediatria*, v. 87, p. 219-224, 2011.
- TUMBA, K. et al. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 38, 2020.

ASSOCIAÇÃO DA MALFORMAÇÃO DE CHIARI I COM CRANIOSSINOSTOSE NÃO SINDRÔMICA

Ingridy Maria Oliveira Ferreira¹

Paulo Augusto Souza Lara Leão²

Flávio Leão Lima³

Marcio Ferreira Marcelino⁴

Benício Oton de Lima⁵

Resumo

Introdução: A malformação de Chiari tipo 1 (CM1) trata-se da descida cerebelar abaixo de 5 mm do forame magno e pode estar associada à craniossinostose (CS), o fechamento prematuro das suturas cranianas. **Objetivo:** Associar a sinostose da sutura sagital e a CM1 e a idade ao momento do diagnóstico. **Metodologia:** Foi feito um estudo retrospectivo com crianças submetidas a correção de CS e CM 1 nos últimos 4 anos. Foram analisadas imagens de tomografia computadorizada, ressonância magnética e a presença de sinostose, ectopia cerebelar e índice céfálico, além de casos sem craniossinostose. **Resultados:** Foram incluídas 181 crianças, sendo que em 105 delas ocorreu CS de sutura única. O estudo identificou 32% com sinostose sagital sem associação com a malformação de Chiari tipo 1 (CM1). Ademais, dois casos foram identificados com CM1 sem diagnóstico prévio, mas as imagens radiológicas mostraram sinostose sagital, prevalecendo uma idade média de 11 anos. **Discussão e Comentários finais:** Estudos anteriores vinculam CM1 a craniossinostoses sindrômicas. Entretanto, há uma literatura limitada sobre a relação entre CM1 e sinostose única, especialmente a sinostose sagital. Foi observado maior risco de desenvolver hérnias cerebelares posterior a CS sagital prévia e a importância de acompanhamento até a adolescência.

Palavras-chave: craniossinostose; Chiari I; escafocefalia; malformação de Chiari; pediatria.

Introdução

A Malformação de Chiari tipo I é descrita como o deslocamento das tonsilas cerebelares por mais de 5mm através do forame magno. Sendo este tipo o princípio mais brando, já que o tronco cerebral e o quarto ventrículo continuam no mesmo local, embora não haja evidência científica entre a correlação direta entre a gravidade clínica e a localização das amígdalas (Mancarella; Delfini; Landi, 2019).

É considerada uma anomalia heterogênea e multifatorial que inclui formas congênitas e adquiridas. A forma congênita resulta de um distúrbio mesodérmico que leva à hipoplasia de a fossa craniana posterior (FCP), com consequente superlotação e com posterior deslocamento caudal das tonsilas cerebelares (Massimi et al., 2011). Além de estudos mostrarem que pode estar associado a condições que determinam a redução do volume intracraniano como espessamento do crânio secundário a distúrbios ósseos (osteopetrose, displasia fibrosa) ou massa supratentorial (Mancarella; Delfini; Landi, 2019; Saletti et al., 2019; Cinalli et al., 2005). E outras teorias falarem a respeito de uma possível tração da medula espinhal, a qual estaria aberta e amarrada puxando o tronco cerebral e o cerebelo inferiormente, resultando em alongamento e herniação das estruturas da fossa posterior (Mancarella; Delfini; Landi, 2019).

Em contraste, em ectopias tonsilares adquiridas devido a hipertensão craniana, hipotensão espinhal e constrição craniana, as alterações da fossa craniana não estão presentes. Ademais, essa condição foi relatada secundária também a procedimentos de derivação ventricular e lombar ou fístula líquórica crônica em coluna (Saletti et al., 2019; Cinalli et al., 2005).

Os sintomas mais comuns em todos esses pacientes são dores de cabeça e cervicais, frequentemente associadas à disestesia no dermatomo C2 e agravadas pela tosse e espirro. Além de alterações no padrão respiratório (incluindo períodos de apneia, estridor e disfagia resultando em aspiração); um reflexo de vômito deprimido; movimentos oculares involuntários, rápidos e para

baixo; e perda de força do braço (Mancarella; Delfini; Landi, 2019).

Está frequentemente associada à Craniossinostose de origem sindrômica, estando presente entre 5,6% a 7,6% dos pacientes com sinostose, dependendo do tipo e da gravidade (Newton et al., 2021). Sendo essa condição, resultado da fusão prematura de uma ou mais dessas suturas cranianas, ocasionando um formato anormal da cabeça, bem como restrição no crescimento e desenvolvimento do cérebro (Punchak et al., 2023). Essa relação foi notada pela primeira vez por Saldino et al. (1972 apud Cinalli et al., 2005), que em 1972 descreveu uma criança com síndrome de Pfeiffer que, após craniotomias bicoronal, biparietal e suboccipital, desenvolveu “uma hidrocefalia comunicante associada a uma malformação de Chiari e herniação tonsilar bilateral”.

Uma hipótese sobre a patogênese da CM1 envolve superlotação na região craniana posterior devido a um rombencéfalo de tamanho normal no osso occipital subdesenvolvido que induz secundariamente a uma herniação descendente do cérebro (Choi; Lim; Shin, 2016). No entanto, essa teoria ainda é controversa (Davis et al., 2019).

Existe uma ampla literatura sobre a associação da CM1 com craniossinostose complexa e/ou sindrômica. A patogênese é descrita como multifatorial e bem documentada em alguns estudos. Está relacionada principalmente ao baixo volume craniano, ingurgitamento venoso, hidrocefalia e pequena fossa posterior (Valentini et al., 2019), apresentando taxas entre 50% e 100% (Davis et al., 2019; Leikola et al., 2010).

Até o momento, são poucos os relatos sobre a associação de sinostose única com CM1. Sobre a associação com a sutura lambdóide, um estudo demonstra que pacientes com essa condição (55,6%) ou craniossinostose de sutura múltipla incluindo sutura lambdóide (57,1%) são muito mais propensos a ter malformação de Chiari associada do que todos os outros pacientes com craniossinostose (Saletti et al., 2019; Newton et al., 2021). Já a sinostose sagital isolada é responsável por metade de todos os casos de craniossinostose, incluindo casos sindrômicos e não sindrômicos e pode vir associada posteriormente a hidrocefalia tardia. (Valentini et al., 2019; Sun et al., 2023) A fusão prematura da sutura sagital pode estar completa ou envolver as regiões anterior, média ou posterior (Milhorat et al., 2010). A presença de CM1 é considerada como uma complicação de uma possível sinostose não tratada, apesar de já ter sido relatada em séries de casos (Davis et al., 2019; Valentini et al., 2019; Pouratian et al., 2007).

Devido à associação entre CM1 e CS, diferentes abordagens operatórias foram descritas, mas a complexidade desses pacientes implica na falta de uma paradigma de manejo claro (Pouratian et al., 2007; Poggi et al., 2020). As CM 1 são tipicamente tratadas com descompressão da fossa posterior com ou sem duroplastia de expansão, mas alguns estudos recentes falam sobre o uso de stent no quarto ventrículo como forma de manejo (Sun et al., 2023; Feller; Jensen; Lew, 2021). A descompressão da fossa posterior com ressecção de tonsilas que consiste em tonsilectomia subpial ou coagulação tonsilar com bipolar é realizada com menor frequência devido ao seu caráter invasivo e ainda carece de evidências de alta qualidade, o que impede a formação de diretrizes cirúrgicas na CM1 (Feller; Jensen; Lew, 2021).

Pesquisas no campo de neurodesenvolvimento destacaram que a CS sagital está associada a um risco aumentado de déficits leves, mas persistentes, na velocidade de atenção e processamento, aprendizado, memória, fala e linguagem e habilidades visuo-espaciais, além de alterações na via respiratória associado a CM1 mostrando a relevância de diagnóstico, acompanhamento e tratamento (Valentini et al., 2019).

Por fim, esta associação oferece alguns insights interessantes sobre a relação de sinostose da sutura sagital e CM1, sendo relatada em apenas 3 estudos (Davis et al., 2019; Valentini et al., 2019; Pouratian et al., 2007), a respeito da necessidade de revisão do acompanhamento dos pacientes e sobre mais estudos envolvendo o tratamento do complexo CM1 mais USS.

O objetivo principal dessa análise é investigar se existe a associação a sinostose da sutura sagital não tratada e a malformação de Chiari I. Além disso, analisar a idade ao diagnóstico e a prevalência no sexo feminino ou masculino.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa analítica retrospectiva, sendo a população de estudo, pacientes portadores de craniossinostose, espacialmente de sutura sagital e as crianças submetidas a cirurgia para correção da malformação de Chiari I sem o diagnóstico de craniossinostose. Tem sido aprovado pelo comitê de ética CAAE 61649822.0.0000.0144.

Os critérios de inclusão foram imagens tomográficas e de ressonância magnética disponíveis nos bancos de dados no período de 2020 a 2023 do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, sendo selecionadas as crianças com CS sindrômicas como Crouzon, Pfeiffer, Apert, Muenke, Saethre-Chotzen e outras, juntamente com os pacientes com fechamento de sutura única. Já os critérios de exclusão foram os pacientes cujas imagens tomográficas ou de ressonância estavam com resolução inadequada ou que não foram localizadas.

Em um primeiro momento, foram estudadas as imagens de tomografia computadorizada de crânio e uma vez identificados, foram avaliados: a presença de sinostose única ou sindrômica, qual seu tipo e a distância da porção mais inferior da amígdala cerebelar em relação ao forame magno, considerando a herniação igual ou maior a 5 mm como diagnóstico de Chiari, além de observar a prevalência do sexo. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: sutura única sem CM1, sutura única com CM1, sindrômicos sem CM1 e sindrômicos com CM1.

Em um segundo tempo, foi pesquisada as crianças portadoras exclusivamente de craniossinostose sagital, nas imagens de tomografia computadorizada de crânio e de ressonância magnética (RM) de 2020 a 2023 sendo examinado o índice céfálico, espessura da bainha do nervo óptico pela RM, a presença ou não de ectopia cerebelar, sexo e idade ao diagnóstico. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com CM1 e sem CM1.

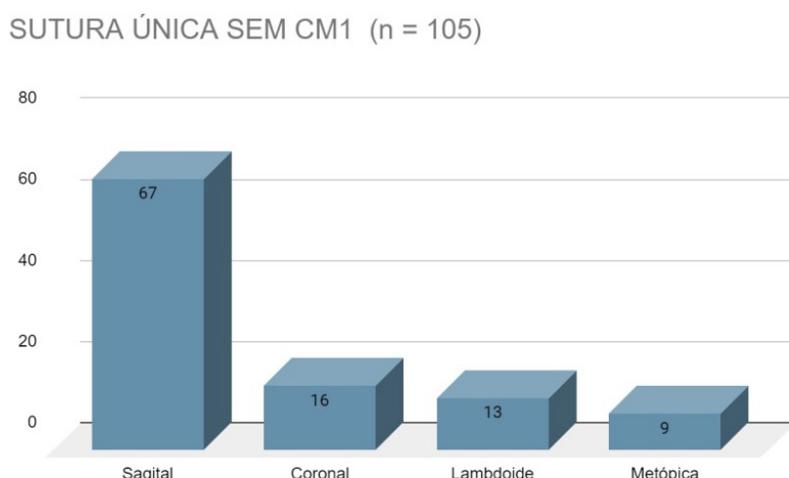
Não tendo sido observado nenhuma alteração e associação, foi necessário mudar a perspectiva do estudo, pensar de forma diferente e começar a analisar o possível resultado que seria a malformação e não a causa que seria a craniossinostose.

Com isso, em um terceiro período, analisamos retrospectivamente os casos de crianças submetidas a cirurgia para correção de malformação de Chiari I sem o diagnóstico de craniossinostose. Nesses casos foi pesquisado a presença de um crânio dolicocefálico pela aferição do índice céfálico e a presença de sinostose sagital, mesmo sem a deformidade craniana. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: CM1 sem sinostose, CM1 com sinostose e CM1 com sinostose, mas dolicocefálico.

Resultados e Discussão

No nosso estudo foram analisadas, em momentos diferentes, um total de 205 crianças que fazem acompanhamento no Hospital da Criança de Brasília José de Alencar por meio de tomografias computadorizadas e ressonância magnéticas.

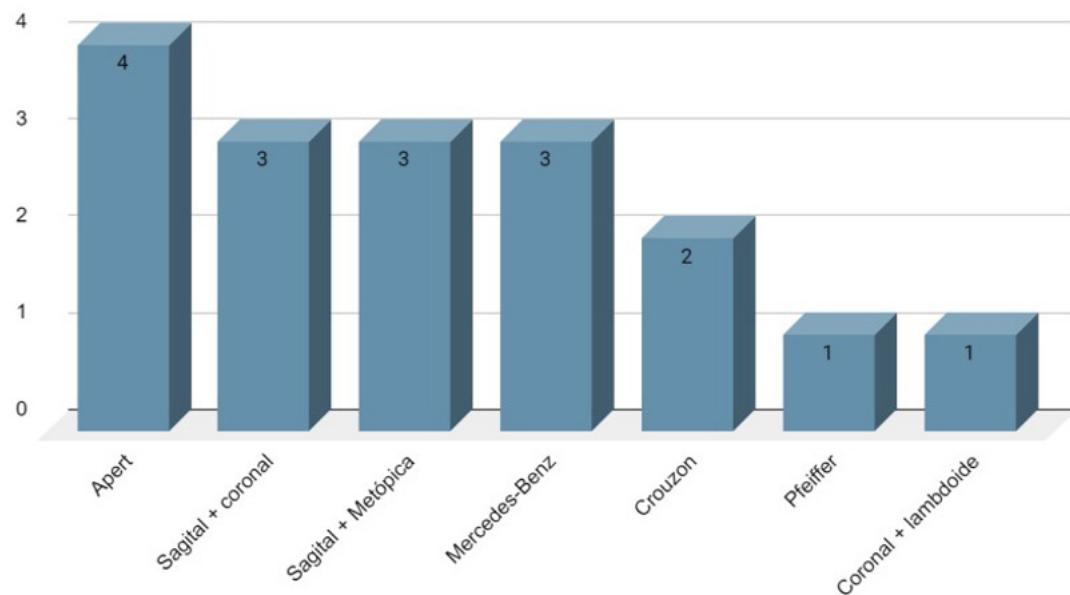
Gráfico 1 – Representação de crianças portadoras de craniossinostose de sutura única SEM CM1 no serviço do HCB e divisão por sutura acometida



Em um primeiro momento foi observado que das 105 crianças diagnosticadas com craniossinostose de sutura única, 63% possuem sinostose da sutura sagital, 15% de coronal, 12% da lambdóide e 8% da metópica, sendo representado esquematicamente no gráfico 1 acima . Foi visto também que das 105 crianças, 64,8% são meninos e 35,2% são meninas, mostrando assim a uma proporção no sexo masculino de aproximadamente 2:1. E não foi constatado nenhum caso de craniossinostose de sutura única associada à CM 1.

Gráfico 2 – Representação das crianças portadoras de craniossinostose sindrômica sem CM1 no serviço do HCB e divisão por síndrome

SINDRÔMICA SEM CM1 (n = 17)

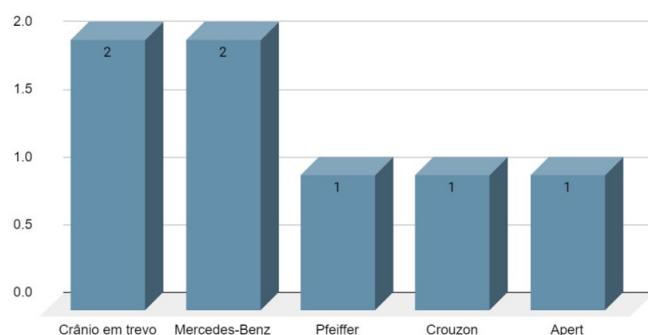


Encontrados 22 casos de crianças portadoras de CS sindrômica, ou seja, sinostose envolvendo mais de uma sutura. Destes, como demonstrado no gráfico 2, 17 casos, não tinham CM1.

Nos casos sem CM1, 23% apresentam síndrome de Apert, 17% com acometimento da sutura sagital e coronal, 17% da sagital e da metópica, 17% exibe Mercedes Benz (fechamento precoce da sutura sagital e de ambas as suturas metópicas), 11% síndrome de Crouzon, 5% Pfeiffer e 5% sinostose da sutura coronal e da lambdóide. Também foi visto que 64,7% das crianças com CS sindrômica/complexa eram meninas e 35,3% eram meninos, mostrando uma predominância dessa condição na população feminino em nossa série de casos.

Gráfico 3 – Representação das crianças portadoras de craniossinostose sindrômica COM CM1 no serviço do HCB e divisão por síndrome

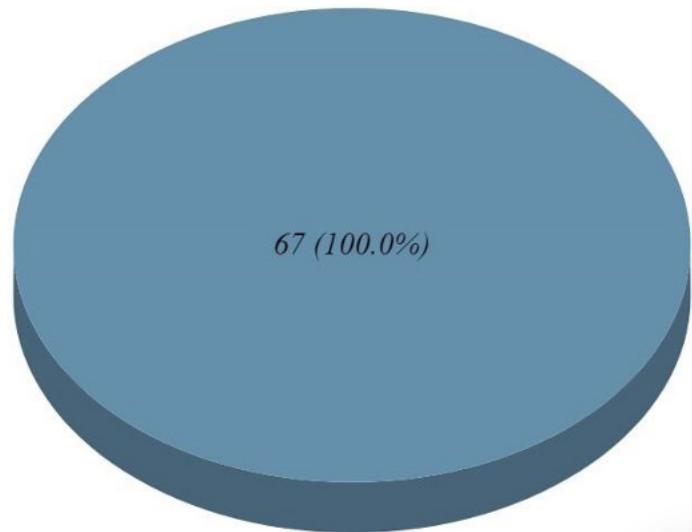
SINDRÔMICA COM CM 1 - n = 7



Havia sete crianças portadoras de CS sindrômicas e CM1. Desses, 28% tinham síndrome de Kleeblattschadel (crânio em trevo), 28% apresentam fechamento precoce de sutura sagital e lambdoides (Mercedes Benz), 14% Pfeiffer, 14% Crouzon e 14% Apert como representado no gráfico 3 acima. Das sete crianças, 85,7% eram meninas e 14,3% eram meninos, mostrando a grande incidência de síndromes associadas a CM1 em meninas na nossa série.

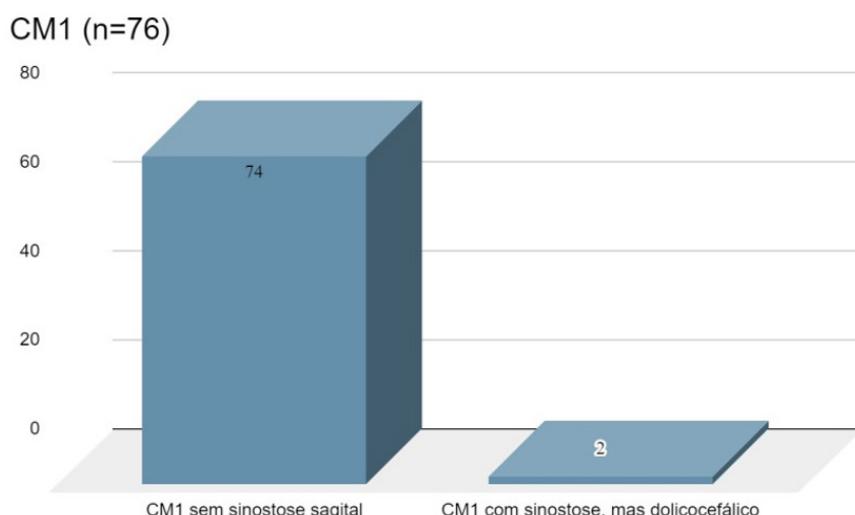
Gráfico 4 – Representação das crianças portadoras de craniossinostose sagital única SEM CM1 no serviço do HCB

SS SEM CM1 (n = 67)



Foram revisados os casos já estudados de pacientes portadores de craniossinostose, dando um foco maior para o acometimento da sutura única sagital, observando que em 67 das crianças acometidas 100% sinostose sagital sem a associação com CM1 e 0% apresentava a relação com CM 1, como representado no gráfico 4 acima. Ademais, foi identificada uma prevalência maior no sexo masculino de CS sagital sem CM1 em detrimento do feminino, com 71,6% nos meninos e 28,4% nas meninas.

Gráfico 5 – Representação das crianças portadoras de malformação de chiari I e presença ou não se sinostose.



Foram estudados 76 pacientes que foram admitidos com diagnóstico clínico de malformação de Chiari, representados no gráfico 5 acima. Em duas dessas crianças (2,6%) foi diagnosticado também craniossinostose sagital isolada. Nessas duas crianças não havia sinais ectoscópicos que sugerissem CS sagital e o índice cefálico das duas crianças estava dentro da faixa normal, que é entre 75-85. Nos dois casos, os índices cefálicos foram 78 e 79.

Figuras 2 e 3 – Imagens de tomografia computadorizada do primeiro paciente evidenciando a presença de sinostose, mas em um crânio dolicocefálico.

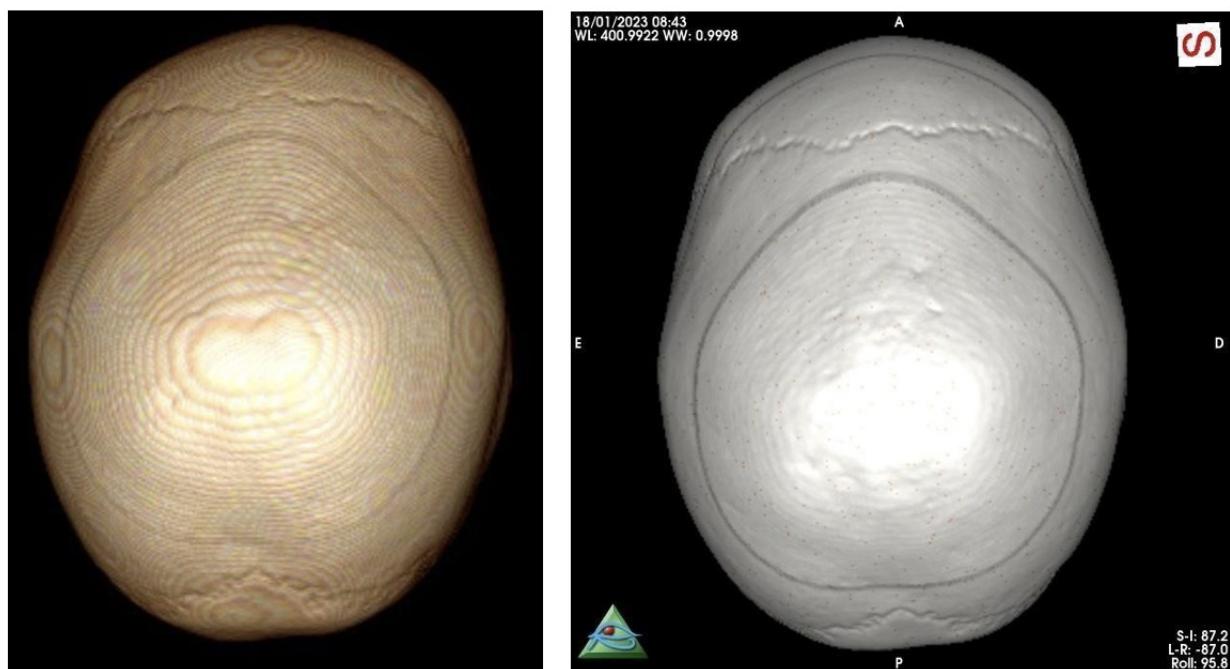
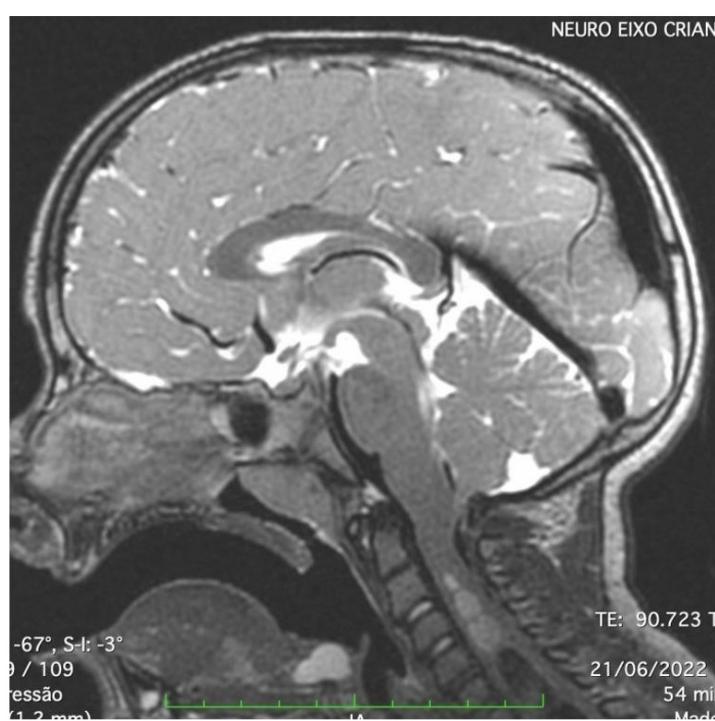


Figura 4 – Imagem de ressonância magnética mostrando a presença da ectopia cerebelar medindo 9mm abaixo do forame magno do primeiro paciente



O primeiro paciente de 6 anos de idade, do sexo masculino, estava em investigação para transtornos do comportamento e apresentava à RM herniação cerebelar para dentro do canal raquiano de 9 mm representado na figura 4 acima, configurando a presença de Chiari I com siringomielia e feita tomografia computadorizada do crânio mostrando a presença de sinostose, mas em um crânio dolicocefálico. Foi submetida à cirurgia clássica para descompressão da fossa posterior com expansão de dura máter e evoluiu bem.

Figuras 5 e 6 – Imagem de ressonância magnética mostrando a presença da ectopia cerebelar medindo 15 mm abaixo do forame magno do segundo paciente.

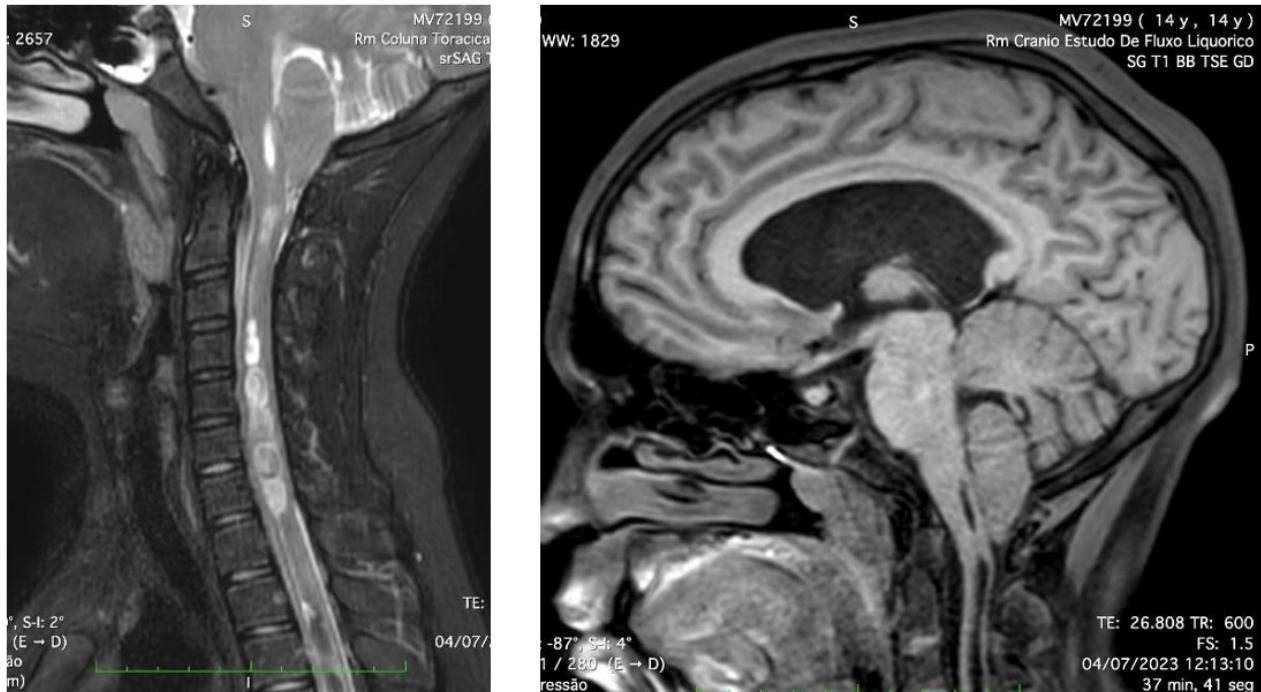


Figura 7 – Imagem de ressonância magnética mostrando a presença de dilatação ventricular no segundo paciente



O segundo paciente de 14 anos de idade, foi iniciado investigação clínica após trauma de crânio leve e desde então passou a ter cefaléia e vômitos. A neuroimagem de RM figuras 5 e 6, confirmou de herniação cerebelar de 15mm e presença de siringomielia, além de leve dilatação ventricular representada na figura 7 acima. Esse paciente foi submetido inicialmente a terceiro ventriculostomia endoscópica para controle da hidrocefalia, seguido de tratamento cirúrgico clássico para craniosinostose sagital, sem descompressão da fossa posterior. Também teve uma boa evolução.

Pesquisas prévias revelaram uma incidência de CM1 de 100% na síndrome de Kleeblattschadel, de 70% na síndrome de Crouzon, 75% na oxicefalia, 50% na síndrome de Pfeiffer, entre outros achados raros (Engel et al., 2012). E por mais que exista uma vasta literatura sobre a ocorrência de CM1 vinculada a CS complexa, existem poucos relatos sobre a relação da CM1 com sinostoses de sutura única, especialmente a de sutura sagital (Davis et al., 2019; Valentini et al., 2019; Pouratian et al., 2007).

Em um estudo de Engel do Hospital Universitário de Heidelberg na Alemanha feito com 215 crianças, mostrou uma incidência de acometimento de sutura sagital em torno de 15% e uma taxa de associação com CM1 muito baixa, variando por volta de 1,1% (Engel et al., 2012). Outro estudo já citado neste artigo, mostrou um aumento da incidência em 4,6%, chegando a um total de 5,7%, o que representa 23 pacientes de um total de 400 pacientes com diagnóstico de CS sagital não tratada (Davis et al., 2019). Outra análise investiga casos de pacientes operados, mostrando uma incidência de 0 a 8% (Davis et al., 2019).

Em nossa série de casos de crianças com CM1, assim como nas outras pesquisas, a relação com sinostose sagital não tratada não foi observada em um percentual tão grande, apresentando nessa situação uma taxa de apenas 2,6% dos casos. Entretanto, é evidenciada que essa condição e tal relação existe e que para um número de casos limitados, este "n" representa quase 1:25 dos casos relatados, mostrando-se significativa. Além de mostrar que a craniosinostose se não tratada, por considerarem apenas um fator cosmético, pode mais tarde levar a consequências e complicações como a CM1.

A patogênese dessa relação entre comorbidades tem sido expressa como o crescimento craniano compensatório para baixo, causando uma restrição à expansão vertical na fossa posterior do crânio e contribuindo para a uma migração descendente do rombencéfalo, como já explicado anteriormente. Além de fatores secundários colaboradores como hipertensão craniana, alterações da fossa craniana, hipotensão espinhal, procedimentos de derivação ventricular (Sano; Yoshimura; Fujii, 2018; Davis et al., 2019; Pouratian et al., 2007). Com o passar da idade, o crânio vai se tornando mais restrito ainda, um local impróprio para o cérebro em crescimento e desenvolvimento, fazendo com que os efeitos desses mecanismos patogênicos só tendam a aumentar.

Esse pensamento pode explicar a ocorrência tardia de CM1 em pacientes com craniosinostose sagital não tratada, apresentando uma idade em torno em média de 11 anos quando diagnosticado, se comparada com a idade dos pacientes identificados com CS complexa, identificado principalmente nos primeiros meses de vida e primeiros anos de vida. Observando, assim, a necessidade de um acompanhamento de pacientes portadores CS por mais tempo.

Além disso, é claro que a melhor forma de prevenção do CM1 seria a correção da CS se ela estiver presente, entretanto, para os casos não diagnosticados inicialmente é importante a realização de uma investigação. O CM1 é uma condição progressiva, então, os médicos podem esperar que a malformação e seus sintomas piorem com o tempo. Portanto, deve ser feita uma busca por meio de ressonância magnética e de tomografia computadorizada, a fim de encontrar eventual sinostose sagital tardivamente. Da mesma forma, nos pacientes portadores de CS devem ser acompanhados por um período prolongado na pesquisa do aparecimento de CM1 tardivamente.

Conclusão

Com base nisso, a presente série de casos de CM 1 associada a CS sagital não tratada evidenciou essa relação, tendo nesse caso uma prevalência de 2,6%. Além de levantar algumas informações sobre uma possível cronologia da CS sagital não tratada: possui o risco de desenvolver um CM1 assintomático, que mais tarde se tornará sintomático quando a CM1 já estiver em proporções mais graves. E mostrando assim também, que a craniossinostose não se trata apenas de uma questão cosmética, mas de fator precursor de possíveis complicações tardias como a CM1.

Recomendamos um maior seguimento de pacientes portadores de CS e de CM1, até a adolescência, por meio de tomografias computadorizadas e de ressonâncias magnéticas. Caso identificado essa associação, deve ser analisado se o paciente está assintomático ou sintomático. Se assintomático sugere-se um acompanhamento cuidadoso e realização de RM sequenciada com a finalidade de descartar complicações como siringomielia e hidrocefalia. Caso esteja sintomático, principalmente apresentando sinais de aumento na PIC, há uma alta indicação cirúrgica, sendo a remodelação da abóbada craniana a primeira opção considerada.

Referências

- ANTKOWIAK, Lukasz; TABAKOW, Paweł. Comparative assessment of three posterior fossa decompression techniques and evaluation of the evidence supporting the efficacy of syrinx shunting and filum terminale sectioning in Chiari malformation type I: a systematic review and network meta-analysis. *World Neurosurgery*, v. 152, p. 31-43, 2021.
- CHOI, Jung Won; LIM, So Young; SHIN, Hyung-Jin. Craniosynostosis in growing children: pathophysiological changes and neurosurgical problems. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, v. 59, n. 3, p. 197-203, 2016.
- CINALLI, Giuseppe et al. Chiari malformation in craniosynostosis. *Child's Nervous System*, v. 21, p. 889-901, 2005.
- DAVIS, Amani Ali et al. The incidence of Chiari malformations in patients with isolated sagittal synostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, v. 7, n. 2, 2019.
- ENGEL, M. et al. Chiari malformation in nonsyndromal single craniosynostosis: much ado about nothing?. *Acta neurochirurgica*, v. 154, p. 1803-1807, 2012.
- FELLER, Christina N.; JENSEN, John N.; LEW, Sean M. Chiari malformation type 1 and syringomyelia in a patient with prior surgically-treated sagittal synostosis effectively treated with posterior cranial vault distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 32, n. 6, p. 2110-2113, 2021.
- LEIKOLA, Junnu et al. The incidence of Chiari malformation in nonsyndromic, single suture craniosynostosis. *Child's Nervous System*, v. 26, p. 771-774, 2010.
- MANCARELLA, Cristina; DELFINI, Roberto; LANDI, Alessandro. Chiari malformations. *New Trends in Craniovertebral Junction Surgery: Experimental and Clinical Updates for a New State of Art*, p. 89-95, 2019.
- MASSIMI, Luca et al. Section of the filum terminale: is it worthwhile in Chiari type I malformation?. *Neurological Sciences*, v. 32, p. 349-351, 2011.
- MILHORAT, Thomas H. et al. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta neurochirurgica*, v. 152, p. 1117-1127, 2010.
- NEWTON, E. et al. Chiari I malformation with craniosynostosis and persistent falcine sinus draining into the straight sinus. *Morphologie*, v. 105, n. 351, p. 323-326, 2021.
- POGGI, Jonathan et al. Revisiting the resolution of Chiari malformation in nonsyndromic craniosynostosis: a case of posterior cranial vault reconstruction in secondary pan-suture synostosis. *World Neurosurgery*, v. 143, p. 158-162, 2020.
- POURATIAN, Nader et al. Chiari malformations in patients with uncorrected sagittal synostosis. *Surgical neurology*, v. 67, n. 4, p. 422-427, 2007.
- PUNCHAK, Maria A. et al. Craniosynostosis in primary metabolic bone disorders: a singleinstitution experience. *Child's Nervous System*, p. 1-6, 2023.
- SALETTI, Veronica et al. Chiari I malformation in defined genetic syndromes in children: are there common pathways? *Child's Nervous System*, v. 35, p. 1727-1739, 2019.
- SANO, Masakazu; YOSHIMURA, Junichi; FUJII, Yukihiko. Adult Chiari type 1 malformation with holocord syringomyelia associated with sagittal synostosis. *NMC Case Report Journal*, v. 5, n. 1, p. 27-30, 2018.
- SUN, Peng et al. Fourth ventricle stent placement for treatment of type I Chiari malformation in children. *Child's Nervous System*, v. 39, n. 3, p. 671-676, 2023.
- VALENTINI, Laura Grazia et al. Chiari 1 malformation and untreated sagittal synostosis: a new subset of complex Chiari? *Child's Nervous System*, v. 35, p. 1741-1753, 2019.

SELEÇÃO DE ALVOS GENÉTICOS PARA DIAGNÓSTICO DE TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO

João Vítor Kuhn¹
Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior²

Resumo

Os tumores sólidos pediátricos caracterizam-se pelo crescimento desordenado de células de um tecido, apresentando origens histopatológicas, período de latência, agressividade, crescimento, resposta ao tratamento e prognóstico diferentes quando comparado aos de adulto. Nessa perspectiva, precisa-se de um sequenciamento genético específico e de uma análise epidemiológica distinta. O propósito deste estudo é realizar levantamento epidemiológico de tumores sólidos pediátricos no Distrito Federal e propor uma customização de um painel genético dedicado ao diagnóstico de câncer nesse público-alvo. Trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional por meio da análise de dados epidemiológicos entre o Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA), da criação de lista de genes consenso nos processos tumorais pediátricos e indicação de um painel de genes para os tumores sólidos pediátricos. O HCB apresenta os tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) como o segundo tipo de câncer com maior número de casos, ficando atrás apenas para a leucemia, e em primeiro quando comparada aos outros tumores sólidos. Foram verificados 147 genes envolvidos em processos tumorais pediátricos pela pesquisa bibliográfica e, a partir da comparação com listas de genes responsáveis por cânceres em adultos, obteve-se uma correspondência de 86,39% com Sick Kids 2023, demonstrando ser um bom painel para diagnósticos por sequenciamento genético.

Palavras-chave: oncologia; pediatria; sequenciamento de nucleotídeos em larga escala; biologia molecular.

Introdução

O câncer infantil difere significativamente do câncer em adultos em diversos aspectos, como origem histopatológica, período de latência, agressividade, padrão de crescimento, resposta ao tratamento e prognóstico. Essas distinções levam a uma classificação específica para os tumores pediátricos. Uma abordagem relevante nesse contexto é a Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI), que divide os tumores pediátricos em doze grupos distintos. Esses grupos incluem leucemias, linfomas e neoplasias retículo-endoteliais, tumores do sistema nervoso central, tumores do sistema nervoso simpático, retinoblastoma, tumores renais, tumores hepáticos, tumores ósseos malignos, sarcomas de partes moles, neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonodais, carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais, além de outros tumores malignos não especificados (Rezende, 2015).

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu a Classificação de Tumores Pediátricos, a qual adota uma abordagem hierárquica. Nessa classificação, os tumores são listados por localização, categoria, família e tipo. Cada tipo de tumor é detalhadamente descrito, apresentando um conjunto comum e definido de características. Quando há ausência de informações sobre determinado tipo de tumor, isso é explicitamente indicado no documento (Basolo et al., 2023).

Os tumores sólidos caracterizam-se pelo crescimento desordenado de células de um tecido, exceto o tecido hematopoiético. No Brasil, há 154,3 casos de câncer pediátrico por milhão de pessoas, conforme os Registros de Câncer de Base Populacional, sendo 60% destas ocorrências representadas por tumores sólidos (Camargo et al., 2010; INCA, 2019; Santos, 2019).

No âmbito do diagnóstico dos tumores pediátricos, observou-se um avanço notável nas técnicas disponíveis, especialmente no estudo dos genes e na análise da expressão de proteínas nos diferentes subgrupos tumorais (Conway et al., 2019; Ferreira-Facio et al., 2021). Uma abordagem cada vez mais adotada é o sequenciamento genético de nova geração (NGS), que envolve o sequenciamento massivo do DNA para examinar genes específicos ou regiões do genoma. Isso é fundamental para investigar as características transcricionais, genômicas, epigenômicas e metabólicas das células cancerosas, proporcionando uma compreensão mais profunda de suas características biológicas e dinâmicas. O NGS possibilita a identificação

precisa de alterações genéticas associadas ao câncer, conhecidas como marcadores tumorais, o que tem sido considerado essencial para um diagnóstico preciso e para orientar o tratamento adequado (Lei et al., 2021; Alix-Panabières; Pantel, 2021; Siravegna et al., 2019). Este avanço na tecnologia de diagnóstico é amplamente reconhecido e adotado pela comunidade científica como uma ferramenta valiosa no estudo e tratamento dos tumores pediátricos. A partir desses marcadores tumorais são elaborados painéis genéticos oncológicos, os quais listam os principais genes responsáveis por variantes causadoras de patologias. Esses painéis facilitam o diagnóstico por reduzirem a investigação do genoma para partes específicas do DNA, o que diminui o tempo e o custo para a identificação de processos tumorais (Kentsis, 2020; Lei et al., 2021).

Painéis genéticos usados para o diagnóstico e acompanhamento de tumores comuns em adultos já estão sendo integrados à prática clínica. No entanto, é raro encontrar painéis específicos para os tumores recorrentes em pacientes pediátricos (Alix-Panabières; Pantel, 2021). Portanto, a comunidade científica está intensificando seus esforços para desenvolver painéis adequados para pacientes pediátricos, uma vez que seus tumores apresentam características singulares e frequentemente possuem marcadores genéticos distintos. Enquanto os tumores em adultos geralmente resultam de mutações aleatórias no tecido em replicação, os cânceres pediátricos são influenciados pela interação entre hereditariedade, predisposição constitucional, processos mutacionais endógenos e exposição a agentes oncogênicos (Kentsis, 2020).

Portanto, este trabalho tem como objetivo principal a implementação de um fluxo metodológico para o diagnóstico e acompanhamento do câncer pediátrico por meio do sequenciamento genético. Nesta perspectiva, este estudo propõe uma estratégia para a seleção cuidadosa de genes relevantes a serem incluídos em um painel genético voltado para a investigação de tumores pediátricos. Além disso, busca-se discutir quais opções de painéis comerciais, já validados para uso em rotinas diagnósticas, seriam mais adequadas para o contexto de um hospital pediátrico terciário que trata pacientes com câncer.

Objetivos

- Determinar os tumores pediátricos mais comuns em um hospital de oncologia pediátrica no Distrito Federal, Brasil.
- Comparar genes previamente identificados em tumores pediátricos com painéis genéticos comerciais disponíveis no Brasil, para criar um índice de frequência de genes.
- Investigar na literatura as alterações genéticas associadas aos tumores mais frequentes no hospital estudado, para selecionar uma lista de genes para sequenciamento genético.
- Identificar o painel genético comercial que abrange a maioria dos genes associados aos tumores pediátricos descritos na literatura e atendidos no hospital em questão.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional e visa fomentar a implementação de um fluxo metodológico para diagnóstico e monitoramento do câncer pediátrico em hospital público terciário do Distrito Federal através do sequenciamento genético.

O estudo foi conduzido em quatro etapas distintas: primeiro, identificamos os tumores sólidos pediátricos mais comuns na população atendida pelo hospital; em seguida, realizamos a curadoria de uma lista de genes provenientes de painéis comerciais ou previamente publicados; posteriormente, elaboramos uma lista de genes consenso para os tumores sólidos pediátricos recorrentes no serviço; por fim, selecionamos um painel de genes apropriado para esses tumores, adaptado à realidade diagnóstica do serviço.

Aspectos éticos

Esse trabalho foi aprovado pelo comitê de ética pelo número de provação 66964123.4.0000.0144.

Materiais e Métodos

Identificação dos tumores recorrentes

Para identificar os tumores mais tratados no hospital, consolidamos todos os casos registrados de câncer no período entre 2016 e 2021. O número absoluto de diferentes tipos de tumores foi representado em um gráfico de barras e utilizado para classificar os tipos tumorais mais frequentes.

Curadoria de lista de genes responsáveis por processos tumorais de kits comerciais ou outras listas previamente disponíveis.

Para descrever os genes mais frequentemente encontrados em kits comerciais ou em listas genéticas relevantes para o estudo de tumores sólidos pediátricos, analisamos um total de 18 painéis. Dentre esses, 14 eram painéis comerciais, como (KAPA Pan Cancer Panel, Illumina TruSight Oncology 500, IDT xGen™ Pan-Cancer Hyb, Illumina Comprehensive Cancer Panel, Illumina Focus Panel, Roche AVENIO Tumor Tissue CGP, Agilent SureSelect Cancer All-InOne, QIAgen Sarcoma Panel, QIAseq® Pan-cancer Multimodal, QIAseq Targeted DNA Human Comprehensive Cancer Panel, QIAseq Targeted DNA Human Inherited Disease Panel, QIAseq Targeted DNA Human Tumor Mutational Burden Panel, QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel), 2 listas se referem a de genes anteriormente curadas e publicados como relevantes em tumores câncer pediátrico (Sick Kids 2023 e Memorial Gene Panel), uma lista de genes farmacologicamente acionáveis (Grobner et al., 2018) e outra lista extraída das alterações genéticas de câncer pediátrico disponíveis no banco de dados St Jude Children's Research Hospital também foram incluídos.

Para definir a frequência de aparecimento de cada um dos genes ao comparar todas as listas foi criado um score. Este score que atribui 1 ponto para cada vez que determinado gene está presente nas diferentes listas. Sendo assim, o valor mínimo de score é 1 para genes que só estavam presentes em 1 único painel e o valor máximo de score era 18 quando o referido gene estava presente em todos os painéis. Os genes que possuíam média e mediana de score mais altos eram aqueles mais frequentes nas listas analisadas.

Criação de lista de genes importantes para tumores sólidos pediátricos atendidos no hospital

Durante esta fase, foram compiladas listas atualizadas de genes mutados mais frequentemente associados a 11 tipos de cânceres sólidos pediátricos selecionados. Essas listas foram elaboradas com base em genes citados em artigos científicos publicados em revistas médicas, obtidos através das plataformas PubMed e ClinicalKey utilizando palavras-chave como oncologia pediátrica, oncogenes e patologia molecular. Os tipos tumorais foram escolhidos com base em sua recorrência nos registros do hospital e nacionalmente, utilizando dados epidemiológicos disponíveis, e foram incluídos: astrocitoma pilocítico, ependimoma, meduloblastoma, craniofaringioma, nefroblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Ewing e hepatoblastoma. Posteriormente, com base nessas listas, foi desenvolvido um painel único que engloba os genes associados a esses tipos de câncer, que foi então usada como lista padrão para ranquear os painéis comerciais mais apropriados para o uso da clínica pediátrica em contexto do atendimento regional.

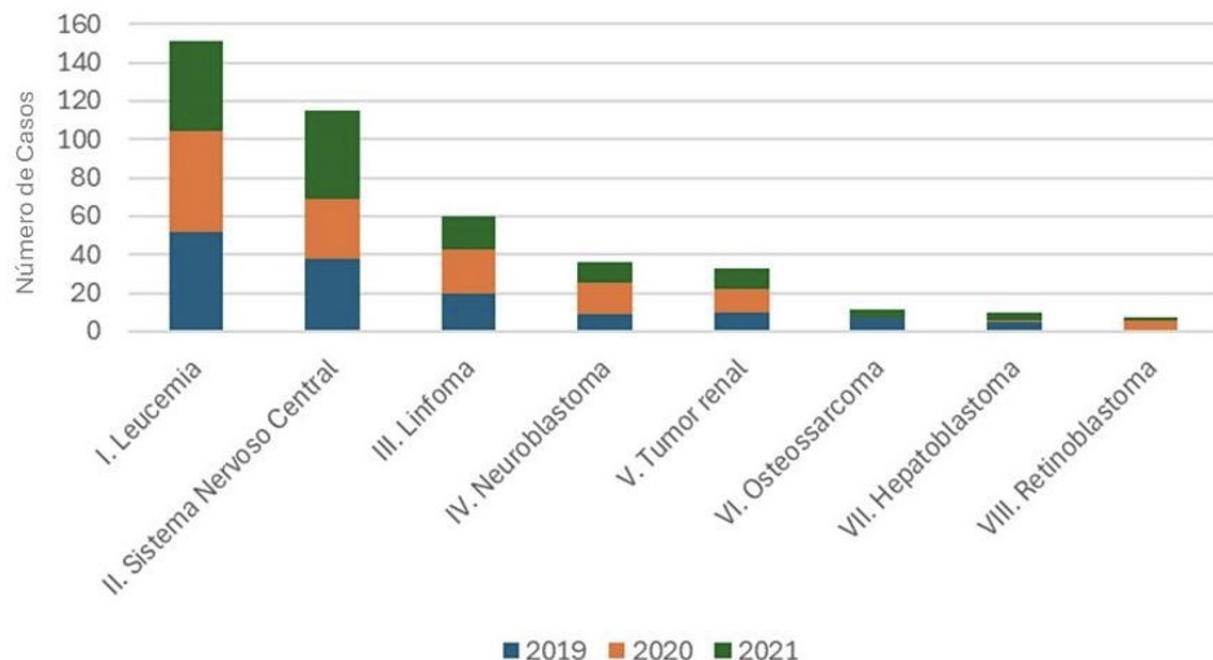
Resultados e discussão dos resultados

Dados epidemiológicos

Conforme o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), o percentual mediano, no Brasil, dos tumores em crianças e adolescentes (0-19 anos) foi de 3%, sendo a leucemia, o linfoma e tumores do sistema nervoso central, em ordem decrescente respectivamente, os mais incidentes para essa faixa etária. (Feliciano et al., 2018)

No Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB), diferentemente do cenário nacional, os cânceres do Sistema Nervoso Central (SNC) foram os que apresentaram - nos anos de 2019, 2020 e 2021 - o segundo maior número de casos, ficando atrás apenas para leucemia, como pode ser visto na figura 1.

Figura 1 – Número de casos de câncer tratados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Números total do triênio 2019 – 2021



No serviço, as leucemias são a maior parte dos casos oncológicos com média de 50 casos ano, os dados obtidos pelas leucemias são concordantes com o que é descrito pela literatura já que esses são apresentados como o tipo de câncer mais comum na infância.

Steliarova-Foucher et al. (2017) demonstram que as leucemias são os cânceres mais comuns na pediatria, sobretudo nas crianças mais jovens, sendo ultrapassadas por outros tipos tumorais apenas na última fase da infância, dos 15 aos 19 anos. Por outro lado, os linfomas apresentam uma distribuição inversa em relação às leucemias, ou seja, são menos frequentes nas fases iniciais da infância e mais comuns na adolescência, tornando-se os cânceres mais prevalentes nesse período específico. Os Tumores do Sistema Nervoso Central ocupam o segundo lugar em número de casos em pacientes de 0 a 14 anos.

Os estudos epidemiológicos sobre a frequência dos tumores pediátricos geralmente baseiam-se em dados relativamente antigos. Por exemplo, os trabalhos epidemiológicos que fundamentam as principais informações da última publicação da Organização Mundial da Saúde, "Câncer na Infância", utilizam coortes da primeira década do século, resultando em um hiato de pelo menos 14 anos (Steliarova-Foucher et al., 2017). É provável que os números se mantenham consistentes ao longo do tempo, e que estudos com coortes mais recentes possam apresentar resultados semelhantes. No entanto, acreditamos ser fundamental o esforço para manter dados epidemiológicos atualizados, especialmente porque novas tecnologias têm impactado significativamente o diagnóstico dos tumores. Além disso, é importante promover pesquisas que se dediquem à descrição epidemiológica de populações específicas, considerando a influência da predisposição genética em alguns tipos de câncer.

Painéis Gênicos

Os painéis genéticos representam uma evolução na análise genética, permitindo a inclusão gradual de mais genes para resolver problemas como a heterogeneidade genética ou investigação de diferentes manifestações clínicas, ou investigação de síndromes de predisposição ao câncer distintas. Hoje, esses painéis representam uma boa ferramenta para testar apenas alguns genes, podendo ser uma alternativa mais direcionada e econômica que o rastreio de todo o exoma.

O teste de painel genético consiste no sequenciamento de vários genes predefinidos usando plataformas de sequenciamento Next Generation Sequencing (NGS). Esses testes podem ser realizados para avaliar mutações germinativas relacionadas ao risco de câncer hereditário ou para identificar mutações genéticas específicas de um tumor sólido ou leucemia/linfoma, fornecendo informação sobre mutações somáticas envolvidas na carcinogênese e potencialmente informando alvos para o tratamento.

Recentemente, testes de painel genético usando tecnologia NGS foram introduzidos por várias empresas de biotecnologia e instituições de pesquisa, contudo, os genes testados nesses painéis ainda estão mais direcionados aos casos oncológicos da comunidade adulta, uma vez que a doença oncológica em crianças é rara.

Ao comparar os 18 painéis analisamos um total de 1688 genes. Na tabela 1 apresentamos os genes que mais aparecem nos painéis analisados, e o Score representa a frequência que os genes aparecem em determinada lista. Sendo assim, 83 genes apresentam alta redundância nas diferentes listas aparecendo pelo menos 12 vezes (Score 12). Somente 3 genes: KIT, KRAS, PDGFRA, estavam presentes em todas as listas ganhando assim a pontuação máxima (Score 18).

Tabela 1 – SCORE dos genes analisados conforme os painéis

SCORE	Genes
18	KIT, KRAS, PDGFRA
17	AKT1, BRAF, CDKN2A, EGFR, HRAS, IDH2, MET, NF1, NRAS, PIK3CA, PTEN
16	ALK, EZH2, IDH1, JAK3, NOTCH1, PTPN11, RB1, SMARCB1
15	APC, CDK4, CTNNB1, DNMT3A, ERBB4, FBXW2, FGFR1, FGFR3, FLT3, JAK1, JAK2, KDR, MTOR, NTRK1, NTRK3, PTCH1, RET, TP53, TSC2
14	CCND1, ERBB2, ERBB3, FGFR2, MLH1, MSH2, MSH6, MYC, NF2, NPM1, PIK3R1, RAF1, ROS1, TERT, TSC1, WT1
13	ABL1, CDK13, EP300, ESR1, FGFR4, GNA11, GNAQ, GNAS, HNF1A, KDM6A, MAP2K1, MPL, SETD2, SMAD4, SMARCA4, STAG2, STAK11, TET2, VHL
12	AR, CREBBP, MDM2, PDGFRB, PMS2, RUNX1, SUFU

Na tabela 1 mostramos que existe um montante de genes que estão recorrentemente presentes na maior parte das soluções comerciais, e que estes genes são importantes para várias condições oncológicas. Contudo, é importante destacar que existem muitos genes pouco representados, que devem ser obrigatoriamente considerados para os cânceres pediátricos. Sendo assim, a escolha de um painel com maior média de pontuação pode não representar diretamente a melhor escolha para uma análise compreensiva dos cânceres da pediatria.

Com intuito de identificar os genes mais importantes para os cânceres pediátricos, sobretudo aqueles de maior recorrência no serviço pediátrico tema desse estudo, criamos uma lista de genes baseados em dados disponíveis na literatura científica. Sendo assim, baseado na frequência dos tumores registrado pelo serviço de registro de câncer do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, foram pesquisados 11 tipo tumorais diferentes. Na tabela 3 citamos o número de artigos científicos usados como referência para elencar os genes de importância clínica para cada condição.

Tabela 2 – Contagem de referência utilizada para gerar a lista de gene para cada câncer pediátrico

Câncer	Número de referências
Astrocitoma pilocítico	8
Ependinoma	6
Meduloblastoma	5
Craniofaringioma	4
Nefroblastoma	3
Retinoblastoma	4
Neuroblastoma	6
Rabdiossarcoma	6
Osteosarcoma	3
Ewing Sarcoma	3
Hepatoblastoma	5
	TOTAL = 53

O processo de busca literária resultou na coleção de 147 genes com importância para os tumores triados. Muitos desses genes foram arrolados com importância clínica em mais de um tumor.

O astrocitoma é classificado em quatro tipos (I, II, III e IV) com base na histopatologia e marcadores tumorais. O astrocitoma pilocítico (tipo I), predominante em crianças, é caracterizado pela ausência de anaplasia, frequentemente encontrado no cerebelo, terceiro ventrículo, região hipotalâmica e via óptica anterior. Principais alterações incluem fusão dos genes KIAA1549-BRAF e mutações nos genes BRAF V600E e KRAS, além da associação do gene NF1 com neurofibromatose e bilateralidade do astrocitoma pilocítico (Faria et al., 2006; Perry, 2018).

O ependimoma é dividido com base na localização e marcadores tumorais. Grupos A e B, ambos na fossa posterior, apresentam superexpressão do EZHIP e fusão com o gene YAP1, respectivamente. O ependimoma supratentorial, mais agressivo, tem fusão c11orf95-RELA e mutações no gene CDKN2A (Gojo et al., 2020; Junger et al., 2021).

O meduloblastoma, dividido em subtipos, apresenta o subtipo Wingless com alteração no caminho de sinalização WNT, subtipo Hedgehog com mutação no gene TP53 e amplificação do gene MYCN, além dos subtipos 3 e 4 com outras mutações (Juraschka; Taylor, 2019; Northcott et al., 2010; Roussel et al., 2020; Sursal et al., 2022).

O craniofaringioma demonstra mutações nos genes CTNNB1 e BRAF V600E (Drapeau et al., 2019; Otte et al., 2021; Muller et al., 2019; Muller, 2010).

No nefroblastoma, observa-se ganho do cromossomo 1q, mutações nos genes MYCN e TP53, e perda dos cromossomos 1p e 16q relacionados a maior chance de recidiva e morte (Vujanic et al., 2018; Spreafico et al., 2021; Nelson et al., 2021).

O retinoblastoma pode ser hereditário ou não, com mutações nos genes RB1 e MYCN (Francis et al., 2021; Alali et al., 2018; Dimaras; Corson, 2019; Mehta et al., 2012). No neuroblastoma, há amplificação do gene MYCN (Park et al., 2010; Chung, 2021; Zafar, 2021; Tsubota et al., 2018; Maris et al., 2010; Izmir, 2018).

No rhabdiossarcoma, ocorrem mutações nos genes TP53, KRAS, NRAS e HRAS (Shern et al.,

2015; Skapek, 2019; Martin-Giacalone et al., 2021; Wardin et al., 2023). O osteossarcoma apresenta mutações nos genes TP53, RB1, ATRX e PTEN (Guimarães, 2021; Rickel et al., 2017; Sayles et al., 2019).

A fusão dos genes EWS-ERG e EWS-ETV1 é comum no sarcoma de Ewing, também presente no hepatoblastoma, juntamente com mutações nos genes CTNNB1 e MYC, associadas à maior agressividade (Ozaki, 2015; Zhang et al., 2018; Lessnick, 2012; Basturk et al., 2022; Aguiar, 2019; Rodrigues, 2014).

Nesse sentido, desafiamos os a lista de genes apresentadas pelos kits comerciais e outras anteriormente curadas, com os genes listados por busca na literatura a partir da frequência dos casos tratados no hospital (Tabela 3). Deste modo, podemos apresentar a porcentagem de genes importantes a nossa comunidade pediátrica presentes nos produtos anteriormente analisados.

Tabela 3 – Comparação dos genes importantes presentes em cada painel

Lista de genes de processos tumorais em adultos	Total de genes presentes.	Porcentagem de cobertura (%) do total de genes importantes para pediatria.
KAPA pan Cancer	49	33,33
Illumina TruSight Oncology 500	115	78,23
IDT xGen™ Pan-Cancer Hyb	40	27,21
Illumina Comprehensive Cancer Panel	102	69,39
Illumina Focus Panel	25	17,00
Roche AVENIO Tumor Tissue CGP	86	58,50
Agilent SureSelect Cancer All-In-One	56	38,09
QIAgen Sarcoma Panel, QIAseq® Pan-cancer multimodal	64	43,54
QIAseq Targeted DNA Human Comprehensive Cancer Panel	91	61,90
QIAseq Targeted DNA Human Inherited Disease Panel	63	42,86
QIAseq Targeted DNA Human Tumor Mutational Burden Panel	105	71,43
QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel	43	29,25
Memorial Gene Painel	110	74,83
AmpliSeq for Illumina Childhood	67	45,58
Sick Kids 2023	127	86,39
St Jude Children's Research Hospital (DataBank)	123	83,67
Grobner et al. (2018)	32	21,76

Analizando a tabela 4, conclui-se que as listas Sick Kids 2023, banco de dados St Jude Childre's Research Hospital e Illumina TruSight Oncology 500 apresentaram a maior similaridade com a lista de genes pediátrico, com porcentagem de cobertura de, respectivamente, 86,39%, 83,67% e 78,23%.

O painel mais apropriado, apresentando maior cobertura de genes de interesse foi o Sick Kids 2023, pois, além de possuir a maior porcentagem de cobertura, abrange todos os principais genes envolvidos nos processos tumorais pediátricos (TP53, KRAS, NRAS, HRAS, MYC, MYCN, BRAF,

RB1, NF1, CDK2NA, CTNNB1, OTX2, CDK6, ATRX, PTEN). Por outro lado, painéis comerciais extensivos como é o caso do Illumina TruSight Oncology 500 podem ser uma alternativa viável sobretudo àqueles serviços em que não é viável customizar um painel genes próprio.

Conclusões

Com base nas análises realizadas, concluímos que há uma falta significativa de dados epidemiológicos sobre câncer pediátrico em níveis regional e global. Esta escassez de informações pode dificultar a implementação de estratégias eficazes de prevenção e controle da doença em escala mundial. Porém, esforços para compreender o cenário local podem auxiliar na criação de estratégias adaptadas às necessidades específicas de cada região.

Quanto à implementação de um painel de NGS para diagnóstico rotineiro, observamos diferenças nos genes relacionados aos tumores pediátricos e adultos. Mesmo com o uso de listas propostas anteriormente, como o painel Sick Kids, não conseguimos abranger todos os genes clinicamente relevantes. No entanto, descobrimos que painéis comerciais podem ser alternativas viáveis, alguns deles cobrindo aproximadamente 80% dos genes de interesse.

Para avançar em nossos estudos, é crucial continuar refinando as listas de genes associadas a esses tumores e explorar outras opções de diagnóstico e tratamento. À medida que a compreensão molecular dos tumores pediátricos evolui, novos marcadores genéticos podem ser incluídos, exigindo uma atualização constante das listas de genes de interesse. Esses esforços são essenciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com câncer.

Referências

- AGUIAR, T. Estudo genômico do tumor embrionário hepatoblastoma. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) – Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2019.
- ALALI, A. et al. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. *Asia-Pacific Journal Ophthalmology*, v. 7, p. 160-168, 2018.
- ALIX-PANABIÈRES, C.; PANTEL, K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application. *Cancer Discovery*, v. 11, n. 4, p. 858-873, 1 abr. 2021.
- BASOLO, F.; MACEROLA, E.; POMA, A. M.; TORREGROSSA, L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicularderived thyroid carcinoma. *Endocrine*, v. 80, n. 3, p. 470-476, jun. 2023. DOI: 10.1007/s12020-023-03336-4.
- BASTURK, O. et al. Immunohistology of pancreas and hepatobiliary tract. *Diagnostic Immunohistochemistry*, v. 15, p. 561-606, 2022.
- BLANK, P. et al. Molecular markers and targeted therapy in pediatric low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 150, p. 5-15, 2020.
- CAMARGO, B. de et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *International journal of cancer*, v. 126, n. 3, p. 715-720, 1 fev. 2010.
- CHUNG, D. Pediatric surgery. In: TOWSEND, C. *Sabiston textbook of surgery*. 21. ed. St Louis: Elsevier, 2021. p. 1871-1873.
- COLLINS, V. et al. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanismsand markers. *Acta Neuropathol*, v. 129. p. 75-788, 2015.
- CONWAY, J. R. et al. Next-generation sequencing and the clinical oncology workflow: data challenges, proposed solutions, and a call to action. *JCO Precision Oncology*, v. 3, n. 3, p. 110, dez. 2019.
- DIMARAS, H; CORSON, T. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *Neuroscience Research*, v. 97, n. 1, p. 29-44, 2019.
- DRAPEAU, A. et al. Pediatric craniopharyngioma. *Child's Nervous System*, v. 35, p. 21332145, 2019.
- FARIA, M. et al. Astrocitomas: uma revisão abrangente. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, v. 25, n. 1, p. 23-33, mar. 2006.
- FELICIANO, S. et al. Incidência e mortalidade por câncer entre crianças e adolescentes: uma revisão narrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64. p. 389-396, 2018.
- FERREIRA-FACIO, C. S. et al. Flow cytometry immunophenotyping for diagnostic orientation and classification of pediatric cancer based on the euroflow Solid Tumor Orientation Tube (STOT). *Cancers*, v. 13, n. 19, 1 out. 2021.
- FRANCIS, J. et al. Molecular changes in retinoblastoma beyond RB1: findings from nextgeneration sequencing. *Cancers*, v. 13, p. 149, 2021.
- GOJO, J. et al. Single-cell RNA-Seq reveals cellular hierarchies and impaired developmental trajectories in pediatric ependymoma. *Cancer Cell*, v. 38, n. 1, p. 44-59, 2020.

GROBNER, S. N. et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*, v. 555, n. 7696, p. 321-327, 15 mar. 2018.

GUIMARÃES, G. Investigação do perfil molecular do osteossarcoma em crianças e adolescentes de diferentes grupos etários utilizando painel de sequenciamento de nova geração. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021.

HAUWE, L. et al. Spinal trauma and spinal cord injury (SCI). In: HODLER, J.; KUBIKHUCH, R. A.; VON SCHULTHESS, G. K. (ed.). *Diseases of the brain, head and neck, spine 2020–2023: diagnostic imaging*. Cham (CH): Springer; 2020. cap. 19.

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA. Registro de Câncer do HCB. Brasília: HCB, 2023.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

IZMIR, N. Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical importance.

Current Pediatric Reviews, v. 14, p. 73-90, 2018.

JUNGER, S. et al. Pediatric ependymoma: an overview of a complex disease. *Child's Nervous System*, v. 37, p. 2451-2463, 2021.

JURASCHKA, K.; TAYLOR, M. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, v. 24, p. 353-363, 2019

KENTYSIS, A. Why do young people get cancer? *Pediatric Blood & Cancer*, v. 67, n. 7, jul. 2020.

KILDAY, J. et al. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular Cancer Research*, v. 7, n. 6, jun. 2009.

LEI, Y. et al. Applications of single-cell sequencing in cancer research: progress and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, p. 91, 2021.

LESSNICK, S. Molecular pathogenesis of ewing sarcoma: new therapeutic and transcriptional targets. *Annual Review of Pathology*, v. 7, p. 145-159, 2012.

LI, H. et al. Germline cancer predisposition variants in pediatric rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *Journal od the National Cancer Institute*, v. 113, n. 7, 2021.

MALBARI, F. Pediatric neuro-oncology. *Neurologic Clinics*, v. 39, p. 829-845, 2021.

MARIS, J. et al. Recent advances in neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 23, p. 2202-2211, 2010.

MARTIN-GIACALONE, B. et al. Pediatric rhabdomyosarcoma: epidemiology and genetic susceptibility. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, p. 20-28, 2021.

METHA, M. et al. Retinoblastoma. *Singapore Medical Journal*, v. 3, n. 2, p. 128, 2012.

MULLER, H et al. Craniopharyngioma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 75, 7 nov. 2019.

MULLER, H. The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology*, v. 110, p. 753-766, 2010.

NELSON, M. et al. New approaches to risk stratification for wilms tumor. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 33, n. 1, p. 40-48, 2021.

NEUMANN, J. et al. Molecular characterization of histopathological ependymoma variants. *Acta Neuropathologica*, v. 139, p. 305-318, 2020.

NORTHCOTT, P. et al. Genomics of medulloblastoma: from giemsa-banding to nextgeneration sequencing in 20 years. *Neurosurgical Focus*, v. 28, n. 1, 2010.

OTTE, A. et al. Childhood-onset craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 10, p. e3820-e3836, 2021.

OZAKI, T. Diagnosis and treatment of ewing sarcoma of the bone: a review article. *Journal of Orthopaedic Science*, v. 20, p. 250-263, 2015.

PARK, J. et al. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematology/Oncology Clinics*, v. 24, p. 65-86, 2010.

PAUGH, B. Novel oncogenic PDGFRA mutations in pediatric high-grade gliomas. *Cancer Research*, v. 73, p. 6219-6229, 2013.

PÉREZ, V. Rastreamento de mutações no gene RAS em leucemias agudas em lactentes. 2010. Dissertação (Mestrado) - Programa de Hematologia e Oncologia pediátricos, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2010.

PERRY, A. Central nervous system. In: GOLDBLUM, J. *Surgical pathology*. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1977-2007.

REZENDE, F. Câncer infantil no Centro-Oeste do Brasil: tendência de incidência, mortalidade e sobrevida. 2015. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2015.

RICKEL, K. et al. Molecular genetics of osteosarcoma. *Bone*, v. 102, p. 69-79, set. 2017.

RODRIGUES, T. Anomalia genéticas e peigenéticas no tumor embrionário hepatoblastoma. 2014. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

RODRIGUEZ, F. et al. Pathological and molecular advances in pediatric low grade astrocytoma. *Annual Review of Pathology*, v. 8, p. 361-379, 24 jan. 2013.

ROUSSEL, M. et al. Modeling pediatric medulloblastoma. *Brain Pathology*, v. 30, p. 703712, 2020.

RUHEN, O. et al. Molecular characterization of circulating tumor DNA in pediatric rhabdomyosarcoma: a feasibility study. *JCO Precision Oncology*, v. 6, 2022.

RUSSANO, M. et al. Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: the potentiality of blood samples. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 39, n. 1, 27 maio 2020.

RYALL, S.; TABORI, U.; HAWKINS, C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 8, n. 30, 2020.

SALLES, D. et al. Pilocytic astrocytoma: a review of general, clinical, and molecular characteristics. *Journal of Child Neurology*, v. 35, n. 12, p. 852-858, out. 2020.

SANTOS, M. de O. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64, n. 3, p. 439-440, 2019.

SAYLES, L. et al. Genome-informed targeted therapy for osteosarcoma. *Cancer Discovery*, v. 9, n. 1, p. 46-63, jan. 2019.

SHERN, J. et al. Pediatric rhabdomyosarcoma. *Critical Reviews in Oncogenesis*, v. 20, n. 34, p. 227-243, 2015.

SIRAVEGNA, G. et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Annals of Oncology*, v. 30, n. 10, p. 1580-1590, 1 out. 2019.

STELIAROVA-FOUCHER, E.; COLOMBET, M.; RIES, L. A. G.; MORENO, F.; DOLYA, A.; BRAY, F.; HESSELING, P.; SHIN, H. Y.; STILLER, C. A. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*, v. 18, n. 6, p. 719-731, jun. 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.

SKAPEK, S. Rhabdomyosarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, 2019.

SPREAFICO, F. et al. Wilms tumour. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 7, n. 75, 2021.

SURSAL, T. et al. Molecular stratification of medulloblastoma: clinical outcomes and therapeutic interventions. *Anticancer Research*, v. 42, p. 2225-2239, 2022.

TSUBOTA, S. et al. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*, v. 372, p. 211-221, 2018.

VALIM, G. Análise de expressão do gene KIAA1549-BRAF e das mutações dos genes IDH1 e IDH2 em amostras de astrocitomas de baixo grau da infância. 2013. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013.

VUJANIC, G. et al. Wilms tumour pathology andmolecular biology protocol. *Nature Reviews: Urology*, v. 15, 2018.

WARDIN, H. et al. Sequential genomic analysis using a multisample/multiplatform approach to better define rhabdomyosarcoma progression and relapse. *NPJ Precision Oncology*, v. 7, n. 96, 2023.

WEN, F. Association of KRAS and NRAS gene polymorphisms with wilms tumor risk: a four-center case-control study. *AGING*, v. 11, n. 5, p. 1551-1563, 12 mar. 2019.

WU, P. Current approaches in hepatoblastoma: new biological insights to inform therapy. *Current Oncology Reports*, v. 24, p. 1209-1218, 2022.

ZAFAR, A. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges.

Medicinal Research Reviews, v. 41, p. 961-1021, 2021.

ZHANG, P. et al. Molecular assessment of circulating exosomes towards liquid biopsy diagnosis of ewing sarcoma family of tumors. *Translational Research*, v. 201, p. 136-153, nov. 2018.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

Júlia Pessôa de Melo Seixas
Renata Belém Pessôa de Melo Seixas

Resumo

A obesidade é uma epidemia mundial relacionada a doenças crônicas, tais como; doença cardiovascular (DCV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença hepática gordurosa (DHA), o que acarreta no comprometimento da saúde de crianças e adolescentes. Os objetivos desse estudo são: avaliar os perfis clínicos e epidemiológicos dos pacientes com sobrepeso e obesidade. Os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico, laboratorial e de imagem. Dos 100 pacientes, 52% foram do sexo masculino, com idade média de 13 anos, 35% teve obesidade grave. A esteatose hepática esteve presente em 33%, alterações cardíacas em 5%, Síndrome Metabólica (SM) em 37%, resistência à insulina (RI) em 63%, hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 25% e dislipidemias em 83%. Foi feita associação entre o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) e esteatose e dislipidemia e esteatose mostrando relação de risco entre ambos e a esteatose hepática. A comparação feita entre IMC de admissão e IMC de saída mostrou que houve redução do IMC durante o seguimento dos pacientes. Conclui-se que foi alta a prevalência de obesidade nessa faixa etária, bem como as comorbidades associadas ao excesso de peso. Os pacientes que tiveram esteatose hepática mais grave foram os com obesidade grau 3. A cada aumento de 1 unidade no IMC, aumentou a chance do paciente desenvolver esteatose hepática em 1,141 vezes. Pacientes com dislipidemia tiveram 1,220 vezes mais chance de apresentar esteatose hepática e houve redução do IMC durante o seguimento do atendimento.

Palavras-chave: obesidade infantil; sobrepeso; pediatria; esteatose hepática.

Introdução

A obesidade é definida como uma doença crônica causada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo, sua prevalência vem aumentando com o passar dos anos (Larqué et al., 2019). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025 o número de crianças obesas no planeta chegue a 75 milhões. Os registros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam que uma em cada três crianças, com idade entre cinco e nove anos, está acima do peso no Brasil. Nos últimos 30 anos, as taxas de obesidade infantil em países de alta renda dobraram e, em algumas regiões, triplicou (Kumar; Kelly, 2017). Ademais, a obesidade infantil tem sido apontada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença hepática gordurosa (DHG) associada a disfunção metabólica em crianças (Vos et al., 2017).

Nesse contexto, foi desenvolvido, em 2016 no Hospital da Criança de Brasília (HCB), a Diretriz Clínica Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobrepeso ou Obesidade (SpO) com o objetivo de atuar de forma integrativa e complementar a rede de saúde SES/DF, no que tange à pediatria terciária, visando sistematizar o atendimento ao paciente portador de sobrepeso e obesidade, a fim de possibilitar o diagnóstico e a instituição de tratamento adequado, organizando o fluxo de admissão, diagnóstico, tratamento e alta do paciente. A diretriz clínica visa promover a efetividade assistencial, com abordagem interprofissional adequada às necessidades e particularidades de cada paciente, além de promover a corresponsabilização do tratamento entre equipe, família e paciente, tornando esses últimos mais ativos no processo (Carvalho et al., 2016).

Diante disso, essa pesquisa visa avaliar o perfil clínico e epidemiológico das crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade atendidas na SpO, ressaltar as associações entre as principais comorbidades envolvidas e comparar o IMC no início e no final do acompanhamento, a fim de planejar intervenções precoces para evitar o desenvolvimento de doenças crônicas no futuro.

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo geral: avaliar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes da Diretriz Clínica Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobre peso ou Obesidade do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Como objetivos específicos da pesquisa, tem-se:

- Estudar as principais alterações laboratoriais e de imagens encontradas nos exames dos pacientes.
- Avaliar as incidências e as associações das comorbidades.
- Avaliar a melhora do IMC durante o acompanhamento.

Metodologia

Torna-se de um estudo analítico, observacional, com delineamento longitudinal que está sendo realizado no ambulatório de Sobre peso e Obesidade Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB). Foram incluídos no estudo os pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente com sobre peso e obesidade no intervalo de setembro de 2020 até setembro de 2022. Como critério de exclusão utilizou-se a perda de seguimento pelo paciente. Todos os pacientes e/ou seus responsáveis foram esclarecidos quanto ao estudo, bem como assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), caso aceitassem participar da pesquisa. O projeto de pesquisa está aprovado no CEP/FEPECS com parecer consubstanciado sob o CAAE nº: 42899815.3.0000.5553.

Materiais e Métodos

Avaliação clínica

Os dados foram obtidos por meio de revisão e análise dos prontuários dos pacientes. A partir da avaliação clínica, inclui-se as informações sobre peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Foi dada ênfase à presença de acantose nigricans (Anexo 1). O estado puberal foi avaliado segundo os critérios de Tanner (Marshall, 1969-1970).

Os resultados do IMC foram expressos em Z escore e classificados como sobre peso ($z\text{IMC} \geq \text{escore } z+1$ e $< \text{escore } +2$) e obesidade ($z\text{IMC} \geq \text{escore } z+2$) (Anexo 2). A HAS foi definida a partir de valores de pressão arterial igual ou superior ao percentil 95 para idade, sexo e estatura (Anexos 3, 4 e 5).

Avaliação laboratorial e ultrassonográfica

Os exames laboratoriais incluíram: hemograma completo, glicemia de jejum, insulina basal, uréia, creatinina, ácido úrico, lipidograma, arpartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), international normalized ratio (INR), eletroforese de proteínas, bilirrubinas totais e frações e hormônios tireoidianos. A RI foi avaliada pela presença de acantose nigrican (Palhares et al., 2018).

O diagnóstico de dislipidemia baseou-se na presença de hipertrigliceridemia, baixa concentração do HDL (do inglês, high density lipoproteins) e elevação do LDL (do inglês, low density lipoproteins) (Anexo 6). A presença da SM foi definida pela presença três dos cinco parâmetros: C.A, perfil glicêmico, perfil lipídico e pressão arterial de acordo com sexo e idade (Anexos 7 e 8).

A presença de esteatose hepática foi estabelecida por meio da ultrassonografia (USG) de abdome, com aparelho ALOKA SSD 1700 com Doppler colorido, usando transdutor de 5 a 7 MHZ, por médicos radiologistas experientes do HCB. O diagnóstico da esteatose hepática foi considerado quando o exame demonstrava o aumento da ecogenicidade hepática em relação ao córtex do rim adjacente (Tchelipe; Ralls, 2002).

De acordo com o grau de acometimento hepático, a esteatose foi classificada em: leve (grau

1) com aumento difuso e discreto da ecogenicidade hepática; moderada (grau 2) com o aumento difuso e discreto da ecogenicidade hepática com certa dificuldade na visualização dos vasos sanguíneos intrahepáticos; e grave (grau 3) com aumento acentuado da ecogenicidade hepática, pouca penetração na parte posterior do fígado e dificuldade ou não visualização dos vasos.

A avaliação de alteração cardíaca foi realizada por meio de exame USG transtorácico, com aparelho Toshiba, modelo Xario, e transdutores com frequências de 4 a 7 MHz, por examinadores experientes que desconheciam o estado metabólico dos pacientes. Foi realizada análise qualitativa e quantitativa, uni e bidimensional, fração de ejeção do VE pela fórmula de Teichholz, MODO M, espessura relativa: ER = (SV + PP / VED), Doppler pulsátil e contínuo, mapeamento de fluxo em cores, Doppler tecidual com velocidade do fluxo mitral (ondas E e A, relação E/A).

Avaliação Estatística

A análise estatística se refere a um estudo observacional, analítico com delineamento longitudinal. O principal objetivo foi avaliar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes da Diretriz Clínica Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobre peso ou Obesidade do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Foram incluídos no estudo 100 pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente de setembro de 2020 até setembro de 2022.

Foram realizadas análises descritivas, de associação e de regressão logística. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência (n) e porcentagem (%). As medidas descritivas utilizadas para as variáveis quantitativas foram: média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil.

O estado nutricional foi associado à esteatose hepática (admissão e saída) e às comorbidades em pacientes pré-púberes e púberes por meio da associação linear por linear, tendo em vista que as variáveis apresentavam ordenação. Foi feita simulação de Monte Carlo como correção (quando ao menos uma célula apresentou frequência esperada menor que 5).

O IMC foi comparado antes e após o tratamento por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras relacionadas. A distribuição dos dados de IMC foi avaliada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov, sendo rejeitada a hipótese nula de normalidade em ambos os casos (admissão e saída), justificando, portanto, um teste não paramétrico.

Resultados

Avaliação Clínica

A amostra foi composta por 100 pacientes do ambulatório de obesidade do HCB, com média de 13 anos, 52 (52%) do sexo masculino e 48 (48%) do sexo feminino. Em relação aos hábitos de vida, 51 (51%) dos pacientes não praticam atividade física, 46 (46%) costumam roncar durante o sono e 8 (8%) possui insônia.

Quanto ao exame físico, 49 (49%) tem obesidade leve/moderada, 35 (35%) obesidade grave e 16 (16%) tem sobre peso. Da amostra, 25 (25%) tem HAS. A acantose nigricans está presente em 62 (62%) dos participantes. Segundo a classificação de Tanner, 41 (41%) são pré-púberes e 59 (59%) púberes (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis de avaliação clínica e exame físico de pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022

AVALIAÇÃO CLÍNICA		n	%
Atividade física (admissão)	Não	51	51,00
	< 3 vezes por semana	20	20,00
	3 - 5 vezes por semana	18	18,00
	> 5 vezes por semana	11	11,00
Padrão de sono (admissão)	Ciclo de sono regular	46	46,00
	Roncos	46	46,00
	Insônia	8	8,00
EXAME FÍSICO			
Acantose nigrans (admissão)	Ausente	38	38,00
	Leve	24	24,00
	Moderada	20	20,00
	Grave	18	18,00
Nutricional	Sobre peso	16	16,00
	Obesidade	49	49,00
	Obesidade grave	35	35,00
Hipertensão arterial	Ausente	75	75,00
	Presente	25	25,00
Estado puberal (admissão)	Pré púber	41	41,00
	Púber	59	59,00

Avaliação Laboratorial e ultrassonográfica

As enzimas hepáticas estão alteradas em 8 (8%) participantes da pesquisa. A dislipidemia ocorre em 83 (83%), RI em 63 (63%) e a Deficiência de vitamina D em 41% (41%) pacientes. A SM está presente em 37 (37%) pacientes.

No exame de imagem, a esteatose hepática é diagnóstico em 33 (33%) pacientes. É possível evidenciar alterações cardíacas em 5 (5%) participantes.

Quanto a disfunções respiratórias e gastrointestinais, a AOS está presente em 10 (10%) pacientes, a asma em 15 (15%) e a DRGE em 15 (15%) participantes (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise descritiva das variáveis de avaliação laboratorial, de imagem e comorbidades em pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022

AVALIAÇÃO LABORATORIAL		n	%
Enzima hepática	Normais	92	92
	Aumento enzimas tissulares	2	2
	Aumento enzimas tissulares + canaliculares	4	4
	Aumento enzimas caniculares	2	2
Dislipidemias	Ausente	17	17,00
	Presente	83	83,00
Distúrbio metabolismo da glicose	Ausente	31	31,00
	Resistência à insulina	63	63,00
	Glicemia alteradas em jejum	4	4,00
	DM2	2	2,00
Síndrome metabólica	Ausente	63	63,00
	Presente	37	37,00
Vitamina D	Suficiente	42	42,00
	Insuficiente com PTH normal	14	14,00
	Insuficiente com PTH aumentado	3	3,00
	Deficiente	41	41,00
AVALIAÇÃO DE IMAGEM			
Esteatose hepática	Ausente	66	66,00
	Esteatose grau 1	26	26,00
	Esteatose grau 2	5	5,00
	Esteatose grau 3	3	3,00
Alterações Cardíacas	Ausente	95	95,00
	Hipertrofia VE	4	4,00
	Cardiopatia congênita	1	1,00
COMORBIDADES			
Alteração respiratória	Ausente	75	75,00
	Asma controlada	10	10,00
	Asma não controlada	5	5,00
	Síndrome de apneia obstrutiva do sono	10	10,00
Alteração gastrointestinal	Ausente	77	77,00
	Constipação intestinal	6	6,00
	Diarreia	1	1,00
Dor abdominal recorrente		1	1,00
DRGE		15	15,00

DM2= diabetes mellitus tipo 2. DRGE=doença do refluxo gastroesofágico. PTH=paratormônio. VE=ventrículo esquerdo.

Análise de Associação

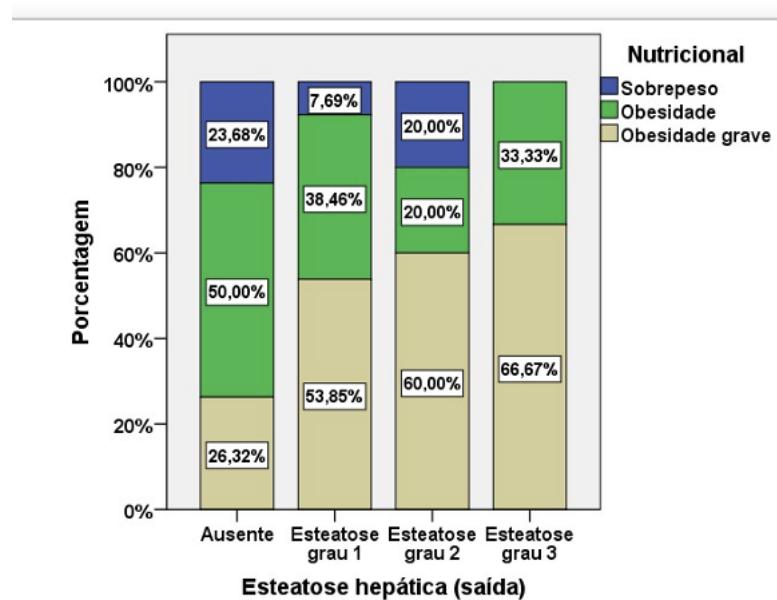
Observa-se na Tabela 3 que a esteatose hepática, no fim do acompanhamento do paciente, foi significativamente associada ao estado nutricional em púberes. A presença de esteatose hepática grau 3 foi mais frequente entre os púberes com obesidade grave. (Tabela 3) (Figura 1).

Tabela 3 - Análise de associação entre o estado nutricional, esteatose hepática e comorbidades em pacientes púberes com cinco até 18 anos com sobrepeso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022

		Nutricional			Total	<i>P*</i>
		Sobrepeso	Obesidade	Obesidade grave		
Esteatose hepática (admissão)	Ausente	n %	9 24,32	17 45,95	11 29,73	37 100,00
	Esteatose grau 1	n %	1 7,14	50,00 20,00	42,86 60,00	5 100,00
	Esteatose grau 2	n %	1 20,00			0,076
	Esteatose grau 3	n %	0 0,00	133,33 266,67	3 100,00	
		n %	9 23,68	19 50,00	10 26,32	38 100,00
		n %	1 7,69	5 38,46	7 53,85	13 100,00
	Esteatose hepática (saída)	n %	1 20,00	1 20,00	3 60,00	5 100,00
	Esteatose grau 2	n %	0 0,00	1 100,00	2 66,67	3 100,00
	Esteatose grau 3	n %	0,00 0,00	33,33 66,67		100,00
		n	11	18	17	46
Ausente						
%						
n						
Asma controlada						
Alteração						
0,318						
respiratória						
n						
Asma não controlada						
%						
n						
Síndrome de apneia						
n						
obstrutiva do sono						
%						
n						
Ausente						
%						
n						
Constipação intestinal						
%						
n						
Alteração						
gastrointestinal						
Diarreia						
%						
n						
DRGE						
%						
n						
Total						
%						
n						
%						

* Teste de associação linear por linear.

Figura 1 - Percentual do estado nutricional em relação à esteatose hepática na saída em pacientes com cinco até 18 anos com sobrepeso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022.



Análise de Regressão Logística Múltipla

Na análise de Regressão Logística Múltipla para a variável resposta 'esteatose hepática', inicialmente obteve-se o percentual de 67,3% de concordância da tabela de classificação com o modelo apenas contendo o intercepto (constante). As variáveis IMC admissão e dislipidemias foram significativas no modelo inicial contendo 14 variáveis. A técnica de seleção de variáveis comprovou o modelo com melhor ajuste após seleção de 2 variáveis explicativas sendo ambas significativas. O poder preditivo passou para 73,5%, com inserção significativa de variáveis ($P = 0,002$). O R² de Nagelkerke foi de 0,181, ou seja, 18,1% da variável 'esteatose hepática' é explicada pelas variáveis explicativas do modelo matemático proposto. O valor da exponencial de β representa a razão de chance (RC) no modelo de regressão logística.

O resultado da análise de Regressão Logística Múltipla foi: a cada aumento de 1 unidade do IMC, há chance de o paciente ter esteatose hepática em 1,141 vezes. A presença de dislipidemias foi associada também à presença de esteatose hepática, sendo que pacientes com dislipidemias têm 1,220 vezes mais chance de apresentar esteatose hepática (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise de regressão logística para a variável resposta ‘esteatose hepática’ utilizando técnica de seleção de variáveis (backward stepwise) para pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à criança e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022

	β	E.P.	Wald	gl	P	$\text{Exp}(\beta)$	95% C.I. para $\text{Exp}(\beta)$	
Inferior							Superior	
Idade (anos)	-0,081	0,086	0,897	1	0,344	0,922	0,779	1,091
IMC admissão	0,145	0,061	5,610	1	0,018	1,156	1,025	1,303
Atividade física admissão	0,125	0,267	0,217	1	0,641	1,133	0,671	1,913
Padrão de sono admissão	0,123	0,170	0,526	1	0,468	1,131	0,811	1,577
Acantose nigricans admissão	0,193	0,273	0,499	1	0,480	1,213	0,710	2,070
Hipertensão arterial	0,349	0,214	2,654	1	0,103	1,418	0,932	2,158
Estado puberal admissão	-0,534	0,568	0,885	1	0,347	0,586	0,193	1,784
Seleção de variáveis Backward Stepwise								
Enzima hepática	0,176	0,415	0,179	1	0,673	1,192	0,528	2,691
Dislipidemias	0,249	0,120	4,344	1	0,037	1,283	1,015	1,622
Distúrbio metabolismo da glicose	-0,445	0,508	0,769	1	0,380	0,641	0,237	1,733
Síndrome metabólica	-0,926	0,740	1,564	1	0,211	0,396	0,093	1,691
Vitamina D	0,221	0,211	1,098	1	0,295	1,247	0,825	1,887
Alteração respiratória	0,222	0,284	0,609	1	0,435	1,248	0,715	2,179
Alteração gastrointestinal	-0,205	0,200	1,048	1	0,306	0,815	0,550	1,206
Constante	-4,222	1,967	4,610	1	0,032	0,015		

β = coeficiente de regressão, E.P. = erro padrão, gl = graus de liberdade. IMC=índice de massa corporal.

Comparação IMC Admissão e IMC Saída

De acordo com a análise de comparação, entre o IMC de admissão e o IMC de saída, expressa em gráficos de histograma, o IMC, durante o seguimento das crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de sobre peso e obesidade do HCB, reduziu.

Figura 2 – Histograma de frequencia do IMC na admissão de pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à crinaça e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022

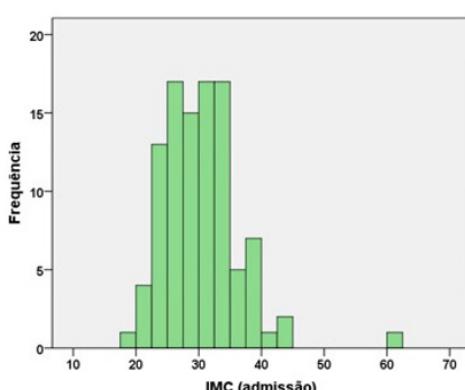
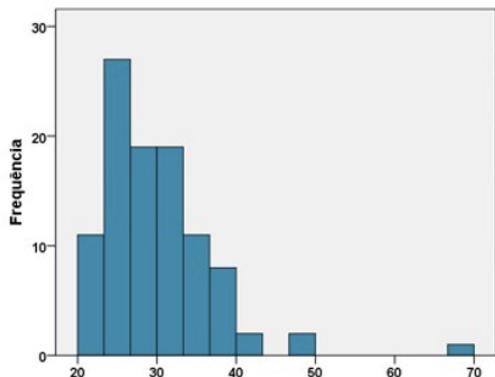


Figura 3 – Histograma de frequencia do IMC n de paciente saída pacientes com cinco até 18 anos com sobre peso ou obesidade que realizaram acompanhamento no ambulatório de atenção à crinaça

e ao adolescente entre setembro de 2020 a setembro de 2022



Discussão

O presente estudo evidenciou que as crianças obesas, principalmente as graves apresentaram maior prevalência de comorbidades metabólicas. 63% dos pacientes apresentaram RI, fator desencadeante da DM2, 87% dislipidemia, fator de risco para DCV e esteatose hepática (33%) que pode evoluir para doença hepática crônica. O excesso de peso corporal leva a repercussões fisiológicas que acarretam as alterações tanto a nível metabólico quanto tecidual (Fotbolcu et al., 2010). Por esse motivo, este tema tem grande relevância na faixa etária pediátrica, uma fase em que essas alterações ainda podem ser reversíveis, desde que sejam diagnosticadas e tratadas de forma adequada e precoce.

Avaliação Clínica

Em relação as características da amostra, 84% eram obesos, maioria homens (52%) e a média de idade foi de 13 anos. Esse achado está de acordo com a literatura, a qual aponta que a esteatose hepática é mais prevalente no sexo masculino, em paciente obeso e média de idade de 11 a 14 anos (Schild; Santos; Alves, 2013)

No que se diz respeito aos hábitos de vida, 51% dos pacientes não praticavam atividade física. Na literatura, o sedentarismo e a alimentação rica em gordura saturada e açúcares refinados estão entre as principais causas da obesidade (Verde, 2014). No presente estudo, 46% tiveram o hábito de roncar durante a noite e 8% dos pacientes tiveram insônia, corroborando com a pesquisa publicada, há evidências que indicam que os indivíduos que dormem menos, ou tem má qualidade de sono, têm maior probabilidade de se tornarem obesos (Titski et al., 2014).

Na pesquisa, a HAS esteve presente em 23% dos participantes. Na literatura a prevalência da HAS é menor, e varia de 1 a 13%¹⁴. A amostra do estudo foi composta por crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, os quais apresentavam doenças associadas. Esse fato pode ter influenciado no aumento da prevalência de HAS. Em relação à acantose nigricans presente em 62%, pode-se afirmar que ela é considerada como a manifestação cutânea da RI e o critério clínico para seu diagnóstico (Ávila et al., 2014).

No estudo, 59% dos pacientes com sobrepeso e obesidade, são púberes, ou seja, atingiram a puberdade. Nesse sentido, a puberdade está relacionada ao aumento da massa gorda corporal total, acúmulo de gordura visceral, RI e obesidade, contribuindo para gênese de várias comorbidades (Pacifico et al., 2014).

Avaliação laboratorial e ultrassonográfica

Em relação aos exames laboratoriais, houve alterações das enzimas hepáticas em 8% dos pacientes. Estudos relatam que o aumento persistente das transaminases indica progressão da doença e é considerado marcador de pior prognóstico da DHG (Kerkar et al., 2013). A dislipidemia

esteve presente em 83% dos pacientes. A literatura evidencia que pacientes obesos com acúmulo de gordura visceral associam-se mais frequentemente à hipertrigliceridemia e diminuição do HDL (Wang; Monteiro; Popkin, 2022).

A prevalência de RI foi de 63%, resultando em uma porcentagem maior do que é encontrado na literatura, que varia entre 38 a 50% (Verde, 2014). Essa alteração é preocupante, pois a RI em crianças em idade precoce pode levar a complicações metabólicas, como desenvolvimento da DM220. Em relação a SM, sua prevalência no estudo foi de 37%, na população em geral, o índice de ocorrência é de 7,8%, porém no grupo de obesos essa taxa sobe para 44% (Preto et al., 2023). Outra alteração importante na obesidade é a deficiência da vitamina D, que na pesquisa 41% pacientes tiveram esse problema. Pesquisas sugerem que a obesidade e os baixos níveis de vitamina D estão relacionados ao fato dela ser sequestrada pelo tecido adiposo. Assim, quanto mais adipócito, mais vitamina D estocada, reduzindo a sua biodisponibilidade sérica. Outra hipótese é a diluição volumétrica, onde uma quantidade maior de vitamina D deve ser depositada para saturar a grande massa de tecido adiposo que acaba servindo como reservatório dessa vitamina (Duarte; Silva, 2011).

Nos exames de imagem, a esteatose hepática esteve presente em 33% dos pacientes. A esteatose hepática em crianças e adolescentes pode ter desenvolvimento lento e silencioso, mas não deixa de ser um achado preocupante, já que faz parte do fenótipo da DHG (Bostanci et al., 2012).

Estudos apontam que as alterações cardíacas podem ocorrer em crianças com SM e estão associadas a RI e HAS. Por isso, esses fatores devem ser mensurados rotineiramente como um preditor de risco cardiovascular nestes pacientes. Essas alterações foram detectadas em 5% dos pacientes. As comorbidades e complicações da obesidade aumentam a chance da interação de múltiplos fatores de risco cardiovasculares, estudos referem que o aumento da adiposidade central está intimamente correlacionado com alteração cardíaca, tanto estrutural quanto funcional. (Shah et al., 2013).

Em relação a alterações respiratórias, a asma esteve presente em 15% dos avaliados na pesquisa. A obesidade pode interferir na expressão da asma, diminuindo o controle da doença e a resposta aos esteroides visto que pacientes asmáticos e obesos apresentam mais neutrofilia das vias aéreas, o que se correlaciona com os níveis sistêmicos de ácidos graxos saturados através da ingestão de uma refeição com alto teor de gordura saturada (Santos et al., 2022). Quanto a AOS, 10% dos pacientes eram portadores. Segundo a literatura, a obesidade é o fator causal mais significativo da AOS. A fisiopatologia da AOS relacionada à obesidade se deve a deposição de gordura nas vias aéreas superiores, com estreitamento da luz, o que aumenta a área de colapsabilidade de toda a via. Somado a isso, o aumento da sobrecarga da caixa torácica, em especial na posição supina, que desequilibra o gradiente de pressão adequado para uma respiração eficiente (Santos et al., 2021).

Ademais, a obesidade também acomete o sistema gastrointestinal, podendo causar alterações como a DRGE, sintomática prevalente na obesidade. Na pesquisa, essa doença esteve presente em 15% dos pacientes. Indivíduos com obesidade apresentam pressão intra-abdominal elevada e consequente aumento do gradiente de pressão gastroesofágico, aumentando tanto a exposição esofágica ao suco gástrico, quanto o risco de desenvolver hérnia de hiato. Além disso, distúrbios fisiopatológicos que predispõem à DRGE incluem diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior (LES) e aumento da frequência de relaxamento transitória do LES (França et al., 2022).

Análise de Associação

No estudo, por meio da análise de associação (Tabela 3) e do gráfico em barras representado na Figura 1, notou-se que, no fim do seguimento, dentre os pacientes púberes, os que tiveram diagnóstico de obesidade grave foram os com maiores graus de esteatose hepática, ou seja, de acordo com os resultados dessa pesquisa, os maiores prognósticos são dos pacientes que não conseguem, ou tem mais dificuldade, de perder peso e melhorar o estado nutricional. De acordo com a literatura, dentre todos os fatores de risco da DHG, o mais crítico é a obesidade. Da mesma forma, fatores como a síndrome metabólica, que inclui: obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão e comprometimento do metabolismo da glicose, contribuem ainda mais para a gênese da DHG29. Ademais, é importante salientar a mudança de nomenclatura dessa doença. Recentemente, em 2023, devido à importância das alterações metabólicas relacionadas a esteatose, ocorreu mudança do nome para doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) (Platek;

Szymanska 2023).

Análise de Regressão Logística Múltipla

Nessa pesquisa, de acordo com o resultado da análise de regressão logística múltipla (Tabela 4), a cada aumento de 1 unidade do IMC, há chance de o paciente ter esteatose hepática em 1,141 vezes. Essa relação de risco entre ganho de peso e a piora da esteatose hepática é bem esclarecida na literatura, a qual afirma que a obesidade aumenta significativamente o aparecimento da esteatose hepática em crianças e adolescentes. As evidências estatísticas relatam que a doença afeta 2,6% de crianças fora do quadro de obesidade, enquanto que, entre aquelas que estão obesas, a esteatose hepática é atinge de 12 a 80% dessas crianças (Dias et al., 2023).

A dislipidemia também foi associada à presença de esteatose hepática, sendo que os pacientes com dislipidemia tiveram 1,220 vezes mais chance de apresentar esteatose hepática. De acordo com as evidências, o excesso do consumo de gorduras, por meio de uma dieta hiperlipídica, com alto teor de ácidos graxos saturados (AGS), contribui, tanto para obesidade, quanto para a desregulação do perfil lipídico, ressaltando-se o aumento do HDL, redução do LDL e aumento do triglicerídeo, que são as principais causas de dislipidemia no público pediátrico obeso (Lian et al., 2020). Considerando que o fígado é um dos principais órgãos envolvidos no metabolismo lipídico, seja pela sua capacidade oxidativa, de síntese, armazenamento e biotransformação, é plausível que o uso de dietas ricas em AGS, que desencadeia a dislipidemia, influencia na gênese da esteatose hepática (Souza, 2023).

Comparação IMC Admissão e IMC Saída

Com base na comparação do IMC da primeira consulta SpO em relação ao IMC da alta do paciente, que foi representada no histograma da Figura 2 e Figura 3, observa-se que houve uma redução no IMC da saída em relação ao da admissão. Esse dado estatístico aponta para importância do atendimento especializado da Diretriz Clínica Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobrepeso ou Obesidade.

Por meio de uma equipe interdisciplinar, que conta com encontros periódicos com gastroenterologistas, nutricionistas e psicólogas, essas crianças e adolescentes, juntamente com suas famílias, têm a oportunidade de ter um tratamento especializado, com foco em perda de peso e consequente melhora de comorbidades como a esteatose hepática, DM2, DCV e dislipidemias.

Sendo assim, o cuidado e a prevenção do sobre peso e obesidade é importante, visto que essa doença traz consigo inúmeras alterações fisiológicas, metabólicas e psicosociais que comprometem a qualidade de vida desses pacientes.

Conclusão

A prevalência de obesidade e sobre peso nos pacientes atendidos na SpO é alta, assim como, as comorbidades associadas, dentre elas; RI, dislipidemia e DHG.

Os pacientes, com esteatose grau 3, são os que tiveram diagnóstico de obesidade grave e não conseguiram controlar o peso, no término do seguimento.

A dislipidemia e o aumento do IMC são considerados fatores de risco para a presença de esteatose hepática. Nesse estudo, os pacientes com dislipidemia têm 1,220 vezes mais chances de desenvolver esteatose e a cada aumento de 1 unidade no IMC, o paciente aumenta a chance de ter esteatose em 1,141 vezes. Além disso, as crianças e adolescentes que seguem a diretriz SpO têm redução no IMC.

Referências

ÁVILA, M. A. P. de et al. Acantose nigricante: inter-relações metabólicas inerentes à síndrome dos ovários policísticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 36, n. 9, p. 410-415, 2014.

BOSTANCI, B. K. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiac hypertrophy in children with metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*, Berlim, v. 27, n. 10, p. 1929-1935, 2012.

CALVALHO, E. de et al. Diretriz interprofissional: atenção à criança e adolescente com sobrepeso ou obesidade. Brasília: HCB, 2016.

CRISPIM, A.; ZALCMAN, I. Relação entre sono e obesidade: uma revisão de literatura. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 51, n. 7, out. 2017.

DIAS, J. V. dos S. et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças. *Episteme Transversalis*, v. 14, n. 3, p. 200-208, 2023.

DUARTE, M. A. S. M.; SILVA, G. A. P. da. Hepatic steatosis in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*, v. 87, n. 2, p. 150-156, 2011.

FOTBOLCU, H. et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology Journal*, v. 17, n. 5, p. 457-463, 2010.

FRANÇA, Túlio Tobias et al. The relationship between obesity, hiatal hernia and its complications. *Brazilian Applied Science Review*, v. 6, n. 3, 2022.

GIBSON, P. S. et al. Assessment of diet and physical activity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease patients: a United Kingdom case control study. *Nutrients*, v. 7, n. 12, p. 9721-9733, 2015.

KERKAR, N. et al. Psychosocial outcomes for children with nonalcoholic fatty liver disease over time and compared with obese controls. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 56, n. 1, p. 77-82, 2013.

KUMAR, S.; KELLY, A. S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 92, p. 251-265, 2017.

LARQUÉ, E. et al. From conception to infancy: early risk factors for childhood obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 8, p. 456-478, 2019.

LIAN, C. Y.; ZHAI, Z. Z.; LI, Z. F.; WANG, L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: a review of proposed mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, v. 330, p. 109-199, 2020.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood*, v. 44, n. 235, p. 291-303, 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*, v. 45, n. 239, p. 13-23, 1970.

PACIFICO, L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 27, p. 9055-9071, 2014.

PALHARES, H. M. D. C.; ZAIDAN, P. C.; DIB, F. C. M.; SILVA, A. P. D.; RESENDE, D. C. S.; BORGES, M. F. Associação entre acantose nigricans e outros fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 36, n. 3, p. 301308, 2018.

PLATEK, Anna E.; SZYMANSKA, Anna. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a

cardiovascular risk factor. Clinical and Experimental Hepatology, v. 9, n. 3, p. 187-192, set. 2023.

PRETO, M. et al. Obesidade e absorção de vitamina D: como compreender essa relação? Revista da Associação Brasileira de Nutrição, v. 14, n. 1, p. 1-26, 2023.

SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J. T. de A. Hipertensão arterial na infância. Jornal de Pediatria, v. 79, p. S115-S124, 2003.

SANTOS, A. C. G. et al. Obesidade infantil e doenças respiratórias: uma perigosa associação. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 5, p. e7443, 2021.

SANTOS, L. et al. Principais fatores desencadeadores da asma brônquica: revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, v. 19, 2022.

SCHILD, B. Z.; SANTOS, L. N.; ALVES, M. K. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59, n. 2, abr. 2013.

SHAH, R. V. et al. Myocardial tissue remodeling in adolescent obesity. Journal of the American Heart Association, v. 2, n. 4, 2013.

SOUZA, J. G. de. Impacto do consumo excessivo de frutose e dieta hiperlipídica no metabolismo lipídico, inflamação e desenvolvimento de esteatose hepática. 2023. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

TCHELEPI, H.; RALLS, P. W. Sonography of diffuse liver disease. Journal of Ultrasound in Medicine, v. 21, n. 9, p. 1023-1034, set. 2002.

TITSKI, A. et al. Frequência de síndrome metabólica em escolares. Pensar a Prática, Goiânia, v. 17, n. 1, 2014.

VERDE, S. M. M. L. Obesidade infantil: o problema de saúde do século 21. Revista Brasileira de Promoção de Saúde, Fortaleza, v. 27, n. 1, p. 1-2, jan./mar. 2014.

VOS, M. B. et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, v. 64, n. 2, p. 319-334, 2017.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 75, n. 6, p. 971-977, 2022.

Anexo 1

Pescoço	
0	Ausente
1	Visível à observação minuciosa, extensão não mensurável
2	Limitado à nuca. Extensão máxima de 7,5cm
3	Extende-se às margens laterais do pescoço. Mede entre 7,5 e 15cm.
4	Extensão lateral e anterior do pescoço. Mede mais de 15 cm.
Axila	
0	Ausente
1	Visível à observação minuciosa, extensão não mensurável
2	Localizada na porção central da axila
3	Envolve toda a fossa axilar, não visível com o braço fechado
4	Visto de frente e de costas, mesmo com o braço fechado
Articulações metacarpo-falangeanas	
0	Ausente
1	Presente
Joelhos	
0	Ausente
1	Presente
Cotovelos	
0	Ausente
1	Presente
Acantose Leve: de 1 a 3 pontos	
Acantose Moderada: de 4 a 7 pontos	
Acantose Severa: de 8 a 11 pontos	

Fonte: Burke, 1999.

Anexo 2

Classificação do estado nutricional			
Percentil	Escore-Z	0 – 5 anos incompletos	5 – 20 anos incompletos
>85 e <=97	>+1 e <=+2	Risco sobre peso	Sobre peso
>97 e <=99,9	>+2 e <=+3	Sobre peso	Obesidade
>99,9	>+3	Obesidade	Obesidade grave

Fonte: WHO, 2006

Anexo 3

ANEXO 9: Percentis da pressão arterial segundo percentis de estatura e idade (gênero masculino)

Idade (anos)	PA percentil	PA sistólica (mmHg)					PA diastólica (mmHg)							
		Percentil de altura					Percentil de altura							
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90
1	50	80	81	83	85	87	88	90	34	35	36	37	38	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	117	117	117	66	67	68	69	70	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72
	95	109	110	111	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	89

Idade (anos)	PA percentil	PA sistólica (mmHg)					PA diastólica (mmHg)							
		Percentil de altura					Percentil de altura							
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	77	77	78	79	80
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	88	88	90	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	75	75	76	77	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	131	133	134	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	112	60	61	62	63	64	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	75	75	75	76	77	79
	95	119	120	121	123	125	126	128	75	76	77	78	79	80
	99	126	127	129	131	133	135	136	87	88	89	90	91	92
13	50	104	105	106	107	108	109	111	61	61	62	63	64	64
	90	117	118	119	120	121	122	122	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	125	127	129	129	81	81	82	83	84	85
	99	128	130	132	134	136	138	139	87	88	89	90	91	92
14	50	106	107	109	110	111	112	112	60	60	60	61	62	63
	90	122	124	125	127	129	130	130	76	77	77	78	79	79
	95	126	127	129	131	132	134	134	82	83	83	84	85	87
	99	132	133	135	136	137	138	139	87	88	89	90	91	92
15	50	109	110	112	113	114	115	115	63	63	63	64	65	66
	90	122	124	125	127	129	130	130	76	77	78	79	80	81
	95	126	127	129	131	132	134	134	81	81	82	83	84	85
	99	134	135	136	138	139	140	140	88	89	90	91	92	93
16	50	111	112	114	116	118	119	119	63	63	64	65	66	67
	90	125	126	128	130	132	134	134	78	78	79	80	81	82
	95	129	130	132	134	136	138	138	82	83	83	84	85	87
	99	132	133	135	137	138	139	139	87	88	89	90	91	92
17	50	114	115	116	118	119	120	120	65	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	135	80	80	81	82	83	84
	95	131	132	134	136	138	139	139	84	85	86	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96

Fonte: National High Blood Pressure, 2004.

Idade (anos)	PA percentil	PA sistólica (mmHg)					PA diastólica (mmHg)							
		Percentil de altura					Percentil de altura							
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90
1	50	83	84	86	88	89	90	90	38	39	40	41	41	42
	90	97	98	100	102	103	105	106	52	53	53	54	55	56
	95	100	101	104	105	107	108	109	56	57	58	59	59	60
	99	108	109	111	112	113	114	114	64	64	65	65	66	67
2	50	85	86	88	89	91	91	92	43	44	44	45</		

Anexo 5

Classificação hipertensão arterial		
	1 – 13 anos	>13 anos
Normal	< P90	< 120/80mmHg
Elevada	≥ P90 e < P95 ou 120/80 mmHg e < P95 (o que for mais baixo)	120/<80 mmHg até 129/<80 mmHg
Estágio 1	≥ P95 e < P95 + 12 mmHg Ou 130/80 mmHg até 139/89 mmHg (o que for mais baixo)	130/80 mmHg até 139/89 mmHg
Estágio 2	≥ P95 + 12 mmHg ou ≥ 140/90 mmHg (o que for mais baixo)	≥ 140/90 mmHg

Fonte: Protocolo da Academia Americana de Pediatria, 2017.

Anexo 6

Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dL) em indivíduos entre 2-19 anos

Lipídeos	Em jejum (mg/dL)		Sem jejum (mg/dL)	
	Nível aceitável	Nível aceitável	Nível aceitável	Nível aceitável
Colesterol total	< 170		< 170	
LDL colesterol	< 110		< 110	
HDL colesterol	>45		> 45	
Triglicerídeos				
0-9anos	< 75		< 85	
10-19anos	< 90		< 100	
Não-HDL colesterol	< 120		—	

Fonte: Dislipidemia na criança e no adolescente - Orientações para o pediatra. Guia Prático de Atualização. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020.

Anexo 7

Idade (anos)	Indicadores de Síndrome Metabólica para meninas						
	Adiposidade		Perfil Glicêmico		Perfil lipídico		Pressão arterial
	C.A.	Glic.	Insulina	HDL	TG	PAS	PAD
7 a 8	73,4	100	6,70	45	85	106	68
8 a 9	77,7	100	6,70	45	85	107	69
9 a 10	82,0	100	11,99	45	85	108	71
10 a 11	86,3	100	11,99	45	100	109	72
11 a 12	90,5	100	13,26	45	100	111	74
12 a 13	94,5	100	13,26	45	100	114	75
13 a 14	98,2	100	14,85	45	100	120	80
14 a 15	101,8	100	14,85	45	100	120	80
15 a 16	105,0	100	13,13	45	100	120	80
16 a 17	108,1	100	13,13	45	100	120	80
17 a 18	110,9	100	13,13	45	100	120	80

Perfil lipídico: sem jejum de coleta.

Fonte: Critérios da Associação Brasileira de Nutrologia para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes, 2020.

Anexo 8

Idade (anos)	Indicadores de Síndrome Metabólica para meninos						
	Adiposidade C.A.	Perfil Glicêmico		Perfil lipídico		Pressão arterial	
		Maior que	Maior que	Maior que	Menor que	Maior que	Maior que
7 a 8	72,3	100	7,92	45	85	106	68
8 a 9	77,0	100	7,92	45	85	107	69
9 a 10	81,9	100	8,69	45	85	107	70
10 a 11	86,9	100	8,69	45	100	108	72
11 a 12	91,7	100	12,18	45	100	110	74
12 a 13	96,1	100	12,18	45	100	113	75
13 a 14	100,0	100	13,74	45	100	120	80
14 a 15	103,2	100	13,74	45	100	120	80
15 a 16	106,0	100	10,27	45	100	120	80
16 a 17	108,3	100	10,27	45	100	120	80
17 a 18	110,3	100	10,27	45	100	120	80

Perfil lipídico: sem jejum de coleta.

Fonte: Critérios da Associação Brasileira de Nutrologia para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes, 2020.

PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME INFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE (ALPS) ATENDIDOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

Laryssa Kellye Pereira Soares Sousa¹
Karina Mescouto de Melo²

Resumo

A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) é decorrente de uma desordem no processo de apoptose de linfócitos. Manifesta-se clinicamente por: linfoproliferação benigna, citopenias autoimunes, susceptibilidade a linfoma e aumento no número de linfócitos T duplo negativos (DNT) na circulação. O diagnóstico definitivo é baseado em critérios clínicos e laboratoriais, sendo o número de DNT essencial na confirmação diagnóstica. Pacientes com quadro clínico semelhante, porém que não preenchem os critérios de ALPS são categorizados como ALPS-like. O objetivo do estudo é descrever as características clínicas e laboratoriais de crianças com suspeita de ALPS e ALPS-like atendidas em serviço de Imunologia do Distrito Federal. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com coleta de dados de prontuários dos pacientes. Ao todo, 82 pacientes foram estudados, 65 (79,3%) com DNT normais e 17 (20,7%) com alteração no número de DNT. Cinquenta (61%) pacientes eram do sexo masculino. A mediana de idade dos pacientes foi de 75 meses e 7 pacientes apresentaram autoimunidade. Quatro dos 17 pacientes com alterações no número de DNT tiveram diagnóstico definitivo de ALPS e 11 (64,7%) destes utilizavam medicação imunossupressora. Dados deste estudo indicam que a alteração no número de DNT e linfoproliferação não definiu diagnóstico de ALPS nos pacientes avaliados, desta forma a interpretação destes dois parâmetros deve ser criteriosa em pacientes com suspeita de ALPS.

Palavras-chave: doenças da imunodeficiência primária; síndrome linfoproliferativa autoimune; pediatria; doenças autoimunes; imunologia.

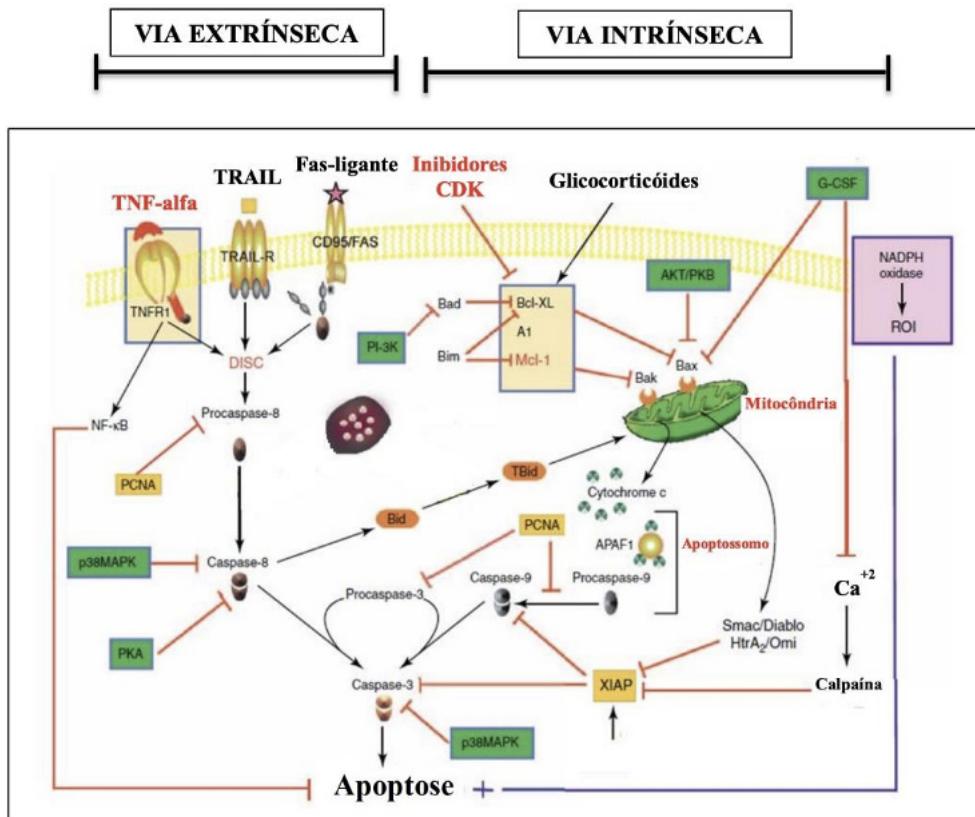
Introdução

Os erros inatos da imunidade (EI), ou imunodeficiências primárias, compõem mais de 430 anormalidades genéticas distintas e representam "Um universo em expansão" (Vilela, 2021). A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) é um tipo de EI e é caracterizada por anormalidade no processo de apoptose de linfócitos, a qual gera uma população policlonal de células T duplo negativas (DNT) (Heimall et al, 2020).

A apoptose é um fenômeno de morte celular programada que difere morfológicamente da necrose, uma vez que a necrose geralmente é uma resposta à injúria grave às células. Portanto, a apoptose é um processo necessário ao organismo e que atua em diversas situações fisiológicas. Este processo possui um papel essencial na manutenção da homeostase tecidual, tem alta regulação e eficiência (Anazetti; Melo, 2017). As alterações morfológicas observadas são consequência de uma cascata de eventos moleculares e bioquímicos específicos e geneticamente regulados. A apoptose é também um mecanismo de defesa que é ativado sempre que ocorre uma invasão por agentes patogênicos, ou quando há lesão no DNA (Grivicich; Regner; Rocha, 2007).

A ativação do processo de apoptose pode ser iniciada de duas diferentes maneiras: pela via extrínseca (citoplasmática) ou pela via intrínseca (mitocondrial). A via extrínseca é desencadeada pela ligação de ligantes específicos a um grupo de receptores de membrana da superfamília dos receptores de fatores de necrose tumoral (rTNF). Esta ligação é capaz de ativar a cascata das caspases (FIG. 1). A via intrínseca é ativada por estresse intracelular ou extracelular como a privação de fatores de crescimento, danos no DNA, hipóxia ou ativação de oncogenes (Grivicich; Regner; Rocha, 2007).

Figura 1: Esquema das vias da apoptose celular.



Fonte: Adaptado de WITKO-SARSAT et al, 2011.

Diversos são os fatores que podem desencadear a apoptose, entre eles: ligação de moléculas a receptores de membrana, agentes quimioterápicos, radiação ionizante, danos no DNA, choque térmico, privação de fatores do crescimento, baixa quantidade de nutrientes e níveis aumentados de espécies reativas do oxigênio. Ou seja, a apoptose é um mecanismo inato de defesa anti-neoplásica e vários agentes quimioterápicos agem através da indução desse tipo de morte celular (Grivicich; Regner; Rocha, 2007).

As células DNTs são uma população de linfócitos que têm o perfil de expressão CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4–CD8–. São células T maduras, cujo número está elevado no sangue periférico e no tecido linfoide secundário de pacientes com ALPS (Oliveira, 2013). As DNTs expressam CD3 e receptores α/β de抗ígenos, mas não apresentam correceptores CD4 ou CD8. As DNTs estão relacionadas com condições autoimunes e inflamatórias, porém há controvérsias a respeito de suas funções (Li; Tsokos, 2021).

A presença de linfoproliferação não maligna (esplenomegalia e adenomegalias) e citopenias autoimunes ocorrem nos pacientes com ALPS, assim como naqueles com ALPS-like, ou seja, em pacientes que apresentam ter a síndrome ALPS devido a sintomatologia, porém não preenchem os critérios diagnósticos (Pinto-Mariz; Costa; Goudoris, 2022). Os pacientes com ALPS possuem maior chance de apresentarem linfomas (Hafezi et al, 2021).

As manifestações clínicas decorrem de defeitos no mecanismo de apoptose celular, pela via do receptor de morte celular FAS e respectivo ligante FAS-L (Shah et al, 2014). As mais comuns são: autoimunidade, a qual pode gerar anemia hemolítica com coombs direto positivo, urticária, uveítis, glomerulonefrite, hepatite, vasculites, paniculites, artrites e envolvimento do Sistema Nervoso Central SNC (cefaleias, encefalopatias e convulsões); linfadenopatia crônica ou recorrente; esplenomegalia; hepatomegalia (50% dos casos) e hipergamaglobulinemia (IgG, IgA); (Heimall et al, 2020).

Os pacientes com ALPS demonstram um espectro de achados clínicos como consequência de uma hiperplasia linfoide não-maligna e pela acumulação progressiva de linfócitos B e T autorreativos.

Os fatores que determinam a penetrância dos sintomas não foram perfeitamente determinados, porém aparentam estar associados com a localização e com o tipo de mutação, podendo variar de indivíduo para indivíduo (Hafezi et al, 2021).

Os critérios em uso para o diagnóstico de ALPS são aqueles propostos por Oliveira em 2010. São considerados obrigatórios para o diagnóstico definitivo ou provável a presença de linfadenomegalia e/ou esplenomegalia com duração superior a 6 meses (excluídas causas infecciosas e malignidade), e níveis elevados de DNT ($\geq 1,5\%$ do total de linfócitos ou $\geq 2,5\%$ do total de linfócitos CD3+), sendo estas células definidas como CD3+ TCR $\alpha\beta+$ CD4- CD8-, com número de linfócitos em valores normais ou aumentados. A associação destes dois critérios necessários com um critério acessório primário (identificação de mutação patogênica em FAS, FASL ou CASP-10 ou identificação de defeito de apoptose de linfócitos em, pelo menos, dois ensaios funcionais) possibilita o diagnóstico definitivo de ALPS, enquanto a associação com um critério acessório secundário torna o diagnóstico provável. São listados como critérios acessórios secundários: citopenias autoimunes e hipergamaglobulinemia policlonal; achados imunohistoquímicos típicos em material de biópsia; aumento de níveis plasmáticos de FAS-ligante, ou IL-10 ou IL-18 ou aumento de níveis séricos/plasmáticos de vitamina B12 (PintoMariz; Costa; Goudoris, 2022).

O tratamento de ALPS visa controlar as manifestações clínicas dos pacientes, tais como citopenias autoimunes e rastreamento de linfomas. Naqueles com citopenias autoimunes, o tratamento inicial é semelhante ao tratamento convencional, ou seja, pulsoterapia com metilprednisolona e altas doses de imunoglobulina humana intravenosa (Oliveira, 2013).

A maior parte dos pacientes consegue ter uma vida normal e apresentam poucas complicações. Pacientes com mutações afetando o domínio intracelular da proteína FAS têm manifestações mais graves e maior predisposição a complicações (Oliveira, 2013).

Em uma análise clínica, linfomas podem ser uma parte preocupante da ALPS. Essa malignidade pode ser desenvolvida em pacientes saudáveis com variante patogênica no gene FAS. Pesquisas recentes podem ajudar na identificação de possíveis fatores que determinam a carcinogênese mediada pelo FAS (Consonni; Gaminieri; Favre, 2022).

O Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) é um hospital terciário pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS). Nele, vários pacientes com doenças raras e de difícil manejo clínico são acompanhados diariamente. Essa pesquisa foi realizada nesse ambiente, por ser um centro de referência no atendimento à criança com condições complexas de saúde no Distrito Federal, e por proporcionar os recursos necessários para a pesquisa.

A relevância da pesquisa consiste no fato da ALPS ser uma síndrome rara e, por muitas vezes, subdiagnosticada, que possui uma ampla diversidade de manifestações clínicas. Todavia, a doença predispõe malignidades e tem uma alta morbidade. Desta forma, a realização desta pesquisa em pacientes com linfoproliferação e/ou autoimunidade, encaminhados para a avaliação no HCB, permite fornecer dados para melhor compreensão da patologia da ALPS em nosso meio, bem como estabelecer o diagnóstico precoce e corroborar para melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

O objetivo geral do estudo é descrever as características clínicas e laboratoriais de pacientes com suspeita de ALPS atendidos no serviço de Imunologia do HCB e encaminhados para realização de pesquisa de células T duplo-negativas (DNT).

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado no Laboratório de Pesquisa Translacional (LPT) do HCB.

A amostra é constituída de 82 pacientes atendidos no ambulatório de imunologia do HCB com suspeita de ALPS. Foram incluídos pacientes com suspeita de ALPS atendidos no ambulatório de imunologia do hospital e que coletaram amostra de sangue periférico para realização do teste DNT. Foram excluídos pacientes com adenopatia ou esplenomegalia por menos de seis meses, diagnóstico de linfoma ou neoplasia atual, quadro suspeito de infecção crônica, idade maior que 18 anos na primeira consulta no Ambulatório de Imunologia, paciente com perda de segmento e pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas bem estabelecidas.

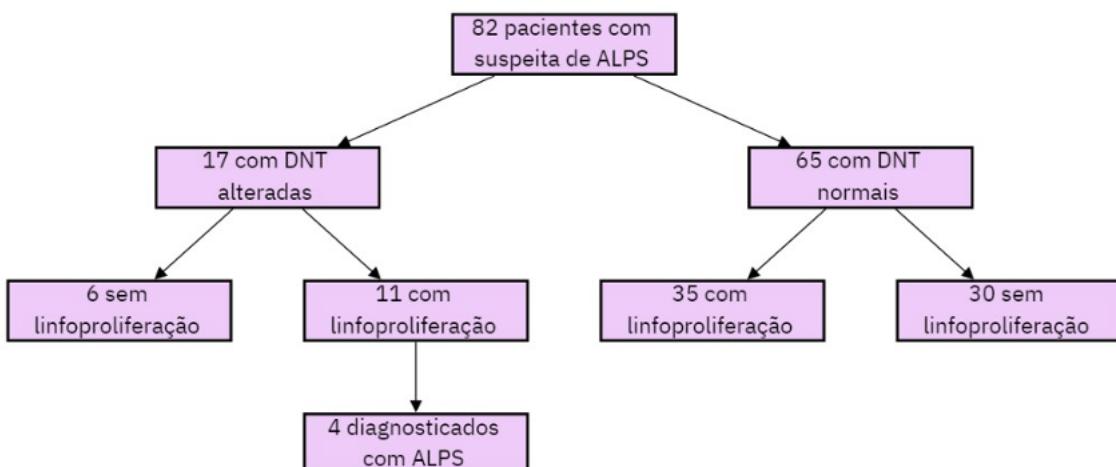
O recrutamento para pesquisa ocorreu durante as consultas no ambulatório de imunologia

e coletado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, quando aplicável. O projeto de pesquisa principal foi protocolado na Plataforma Brasil, com o parecer aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE: 71125917.5.0000.5553.

Os dados foram coletados entre agosto de 2022 e janeiro de 2024, utilizando formulários no software REDCap. Logo após, os dados foram exportados e processados na ferramenta Microsoft Excel. Foram coletados os seguintes dados demográficos: identificação do paciente por código, gênero, idade, data de nascimento, data da primeira consulta na imunologia; dados clínicos: presença de Linfoproliferação (linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia), autoimunidade (tireoidite, anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica), medicamentos utilizados atualmente, infecções (infecções de vias aéreas superiores, infecção do trato gastrointestinal, infecção do trato urinário, infecção pulmonar); dados laboratoriais: hemograma, imunoglobulinas séricas, subpopulação de linfócitos, DNT em relação ao número de CD3 e linfócitos totais; sequenciamento genético (se feito).

Devido ao aumento de DNT ser um critério obrigatório para o diagnóstico definitivo de ALPS, dividiu-se os pacientes em dois grupos: com DNT alteradas e com DNT normais. Por fim, subdividiu-se esses pacientes em outros dois subgrupos: Com Linfoproliferação (CLP) e Sem Linfoproliferação (SLP) para melhor análise dos sintomas e sinais clínicos (FIG. 2).

Figura 2: Fluxograma de análise clínica e laboratorial de pacientes pediátricos com suspeita de Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) atendidos em hospital pediátrico terciário, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2023, n=82



Fonte: O autor.

Resultados e Discussão

No período de agosto de 2022 a dezembro de 2023, houve a coleta de dados de 82 pacientes pediátricos atendidos no serviço de imunologia do HCB que foram encaminhados para a Imunologia pela suspeita de ALPS. Cinquenta (61%) eram do sexo masculino, com mediana de idade de 75,0 meses. Todos os pacientes realizaram imunofenotipagem para DNT. Dos 82 pacientes, em 17 observou-se aumento no número de DNT e 65 pacientes tinham número de DNT dentro dos padrões de normalidade. Dez pacientes apresentavam algum histórico familiar de imunodeficiência, sendo 6 (9,2%) com DNT normais e 4 (23,6%) com alteração no número de DNT. Como o número elevado de DNT é um critério obrigatório para o diagnóstico definitivo e provável de ALPS, os 17 pacientes que possuíam esse achado laboratorial foram analisados. Três pacientes do estudo evoluíram para óbito.

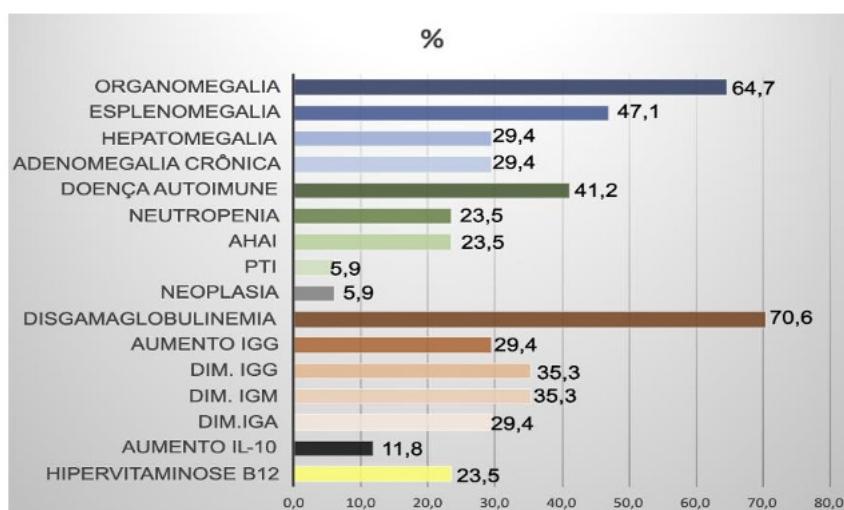
Entre os pacientes com número normal de DNT (n=65), 35 tinham linfoproliferação, a maioria era do sexo masculino (60,0%) e a mediana de idade deles era de 75,0 meses (FIG. 2). Dos 65 pacientes, 14 (21,5%) foram diagnosticados com algum Erro Inato da Imunidade, 3(4,6%) receberam alta da Imunologia e 2(3,0%) faleceram. Vale destacar um paciente diagnosticado com Síndrome Linfoproliferativa Ligada ao X (XIAP), dois pacientes com a Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) e dois pacientes com deficiência de TACI (Transmembrane Activator and CAML Interactor). Quatorze (21,53%) pacientes possuem

imunodeficiências não classificadas.

Entre os pacientes com alteração no número de DNT (n=17), a mediana de idade foi de 99,0 meses e 11(64,7%) eram do sexo masculino. Destes, 11 tinham linfoproliferação e quatro pacientes foram diagnosticados com ALPS (FIG. 2). Um paciente desse grupo foi a óbito. Esse dado que corrobora com a pesquisa de Hafezi et al, que demonstrou que a maior parte dos pacientes ALPS-like e ALPS são do sexo masculino.

Entre os 11 pacientes com linfoproliferação, 6(35,29%) apresentavam linfadenopatia crônica, 5 (29,41%) apresentavam hepatomegalia e 9(52,94%) apresentavam esplenomegalia (FIG. 3). Sete apresentavam autoimunidade, 1(5,9%) com Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) e 1(5,9%) com Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI).

Figura 3: Manifestações clínicas dos pacientes com suspeita de ALPS e ALPS-like, atendidos em um Hospital pediátrico terciário entre janeiro de 2009 e dezembro de 2023, que possuíam alteração no número de DNT, n=17.



Fonte: O autor.

Sete (41,17%) pacientes deste grupo apresentaram autoimunidade. Quatro pacientes (23,5%) foram diagnosticados com ALPS com mutação no gene FAS (ALPS-FAS), cinco (29,4%) possuem síndromes ALPS-like e quatro, que apesar de manifestarem quadro de imunodesregulação ainda seguem sem diagnóstico definido. (TAB. 1).

Entre os casos ALPS-like, destacam-se dois casos em que foram identificadas variantes patogênicas nos genes STAT3 e CTLA-4. O primeiro caso trata-se da paciente ALPS 29, sexo feminino, 12 anos, que apresentava quadro de AHAI, pan-hipogamaglobulinemia, esplenomegalia, número normal de células DNT e inversão da relação CD4/CD8. Por fim, após sequenciamento genético, foi identificada variante patogênica no gene STAT3 com ganho de função da proteína (STAT3-GOF). A síndrome de ganho de função STAT3 (GOF) é um distúrbio regulatório imunológico primário de múltiplos órgãos caracterizados por autoimunidade de início precoce. Os pacientes apresentam-se comumente com linfoproliferação, citopenias autoimunes e retardos de crescimento (Vogel; Leiding; Cooper; Forbes, 2023).

Paciente ALPS46, sexo feminino, 8 anos, com quadro de bicitopenia e linfonodomegalia. A paciente não preenchia os critérios para ALPS-FAS e o sequenciamento genético identificou uma variante patogênica no gene CTLA-4, o que poder corresponder a aproximadamente 50% do grupo de ALPS-like estudos prévios (Pinto-Mariz; Costa; Goudoris, 2022) e que cursa com desregulação imune.

Após isso, houve uma convocação familiar e foi identificada a mesma variante patogênica no irmão de 12 anos, paciente ALPS 61.

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis qualitativas e de dados laboratoriais de pacientes pediátricos com suspeita de Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) atendidos em hospital pediátrico terciário com alteração no número de DNT, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2023, n=17

Paciente	Sexo	DLP	Vitamina B12 (pg/mL)	DNT % TCD3 (céu/uL)	Diagnóstico	Óbito
P2	F	Sim	700	3,5	Investigação	Não
P6	M	Sim	18400	20,8	ALPS-FAS	Não
P8	M	Sim	586	5,2	Invest.	Não
P15	M	Sim	2001	2,7	ALPS-FAS	Não
P26	M	Sim	3337	4	ALPS-FAS	Não
P29	F	Sim	453,1	2,6	STAT3-GOF	Não
P35	M	Não	537,3	5,3	VUS-ITCH	Não
P46	F	Sim	458,9	4	CTLA-4	Não
P48	F	Sim	432,3	4,8	ICV	Não
P61	M	Sim		2,5	CTLA-4	Não
P63	M	Não	661,8	2,6	WAS	Não
P65	F	Não	277,9	3,5	Investigação	Não
P73	M	Sim	512	5,2	ALPS-FAS	Não
P82	M	Não	537	2,7	TACI	Não
P87	M	Não		6,2	ID combinada	Sim
P88	M	Sim	3716	3	Investigação	Não
P94	F	Não	440	3,3	GALE	Não

DLP: Doença linfoproliferativa.

Em relação aos dados laboratoriais, dos 17 pacientes com alteração nos valores de DNT, 12 (70,6%) apresentavam disglobulinemia, sendo 5 (29,4%) com aumento de IgG. De acordo com (Hafezi, 2021), os pacientes ALPS-like apresentam IgA, IgM e IgG em menores quantidades do que os pacientes ALPS. Esse estudo corrobora tal ideia, já que 3 dos 4 pacientes (75,0%) diagnosticados com ALPS possuem aumento das imunoglobulinas, enquanto apenas 4 dos 13 pacientes (30,79%) ALPS-like possuem tal aumento (FIG.3).

Um total de 5 (29,4%) pacientes apresentaram neutropenia e 9(52,9%) apresentaram linfopenia de CD3. Dois (18,1%) possuíam aumento do nível sérico de IL-10 (FIG. 3).

Quanto aos medicamentos em uso (TAB. 2), a maioria dos pacientes 11 (64,7%) utilizam algum medicamento. O medicamento mais utilizado foi a Imunoglobulina Humana, em 6 pacientes (35,3%) e, na sequência, os mais utilizados são os antibióticos 5 (29,4%) e o corticoide 3 (17,64%). Um paciente evoluiu para óbito, devido a um quadro de imunodeficiência combinada associado a cardiopatia.

Tabela 2: Análise quantitativa do uso de medicamentos pelos pacientes com suspeita Síndrome Linfoproliferativa Autoimune no HCB e com alteração no número de DNT, entre janeiro de 2009 e março de 2023, n=17

Parâmetros	DNT alteradas (n=17)
Pacientes que utilizam alguma medicação (%)	11 (64,7%)
Pacientes que utilizam Antibiótico (%)	5(29,41%)
Pacientes que utilizam Corticoide (%)	3 (17,64%)
Pacientes que recebem Imunoglobulina Humana (%)	6 (35,29%)
Pacientes que utilizam Outro Imunossupressor (%)	2 (11,76%)
Pacientes que foram a óbito (%)	1 (5,88%)

Fonte: O autor.

Conclusões

As células DNTs são reconhecidas pelo seu papel crucial nas inflamações, doenças imunes e câncer, mesmo em pacientes que não possuem ALPS. Esse marcador imunológico é necessário mesmo em pacientes que não têm suspeitas de ALPS. Do total de 82 pacientes com dados coletados, 17 apresentaram alteração no número de DNT. Desses, 11 apresentam linfoproliferação. A maioria possui uma Síndrome ALPS-like ou está em investigação de imunodeficiência primária. Os dados indicam que o aumento de DNTs não define o diagnóstico de ALPS. Por outro lado, este estudo corrobora dados da literatura indicando que a pesquisa de células DNTs em sangue periférico é um marcador importante em casos suspeitos de ALPS e ALPS-like.

Vale destacar as limitações do estudo, como a perda de segmento de pacientes e a dificuldade de coleta de dados, já que houve uma mudança no sistema do hospital em 2018. Por fim, a implementação deste exame no LPT do HCB contribuiu para ampliar o screening diagnóstico de imunodeficiências congênitas na instituição, auxiliando na confirmação ou exclusão de casos ALPS e/ ou ALPS-like.

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 820 p. ISBN 978-85-9515-891-7.
- ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S. Morte celular por apoptose: uma visão bioquímica e molecular. Metrocamp Pesquisa, v.1, n.1, p.37-58, jan./jun. 2007.
- CONSONNI, F.; GAMBINERI, E.; FAVRE, C. ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies. *Ann. Hematol.*, v.101, n.2, p.469–484, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04761-7>. Acesso em: 8 fev. 2024.
- GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte celular por apoptose. *Revista brasileira de Cancerologia*, v.53, n.3, p.335-343, 2007.
- HAFEZI, N. et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: a systematic review. *Pediatric Allergy Immunology*, v.32, p.1519–1532, 2021.
- HEIMALL, J. R. et al. Immunodeficiencies affecting multiple cell types. In: KLIEGMAN, R. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020. p.1115-1125. v.2.
- LI, H.; TSOKOS, G.C. Double-negative T cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*, v.33, n.2, p.163-172, 2021.
- MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema Imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.50, n.5, p.552-580, 2010.
- OLIVEIRA, J. The expanding spectrum of the Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes. *Curr Opin Pediatr*, v.25, n.6, p.722-729, 2013.
- PINTO-MARIZ, F.; COSTA, E. S. da; GOUDORIS, E. S. Células T αβ duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados? *Asma Alerg Imunol*, v. 6, n. 1, p.144-5, 2022.
- SHAH, S. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Current allergy and asthma reports*, v.14, n.9, p. 462, 2014.
- VILELA, M. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. *J Pediatr*, v.97, n.S1, p.67-74, 2021.
- VOGEL, T.P. et al. STAT3 gain-of-function syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, v.10, fev. 2023. DOI: 10.3389/fped.2022.770077.
- WITKO-SARSAT, V. et al. Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game. *Trends in Immunology*, v.32, n. 3, p.117-124, 2011.
- WORTH, A. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *British Journal of Haematology*, v.133, n.2, p.124-40, 2006.

AVALIAÇÃO DO PROGRESSO CLÍNICO-RADOLÓGICO E FUNCIONAL DA BRONQUIOLITE OBLITERANTE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Marco Antonio Nogueira Montenegro Filho¹
Dra. Carmen Lívia Faria da Silva Martins²

Resumo

A Bronquiolite obliterante (BO) é uma doença pulmonar obstrutiva irresponsiva ao uso de broncodilatadores. Um estudo demonstrou a redução da capacidade funcional em pacientes interferindo negativamente na qualidade de vida destes pacientes. Com a finalidade de melhor acompanhar os pacientes atendidos no ambulatório de BO do Hospital da Criança de Brasília (HCB), notou-se a necessidade de avaliar sua evolução funcional cronologicamente. O presente estudo objetiva avaliar o progresso clínico-funcional da BO em pacientes pediátricos acompanhados no HCB. Trata-se de um estudo descritivo analítico transversal realizado através da busca de dados nos prontuários dos pacientes pediátricos diagnosticados com BO. Foram analisados os prontuários de quinze pacientes. O principal achado radiológico descrito nos prontuários foram as áreas de atenuação em mosaico, que pode ser identificada na tomografia computadorizada de 53,34% dos pacientes. Durante 2022 e 2023, não foi documentada a internação de nenhum paciente em decorrência da BO. A média aritmética das exacerbações por ano caiu de 3,2 exacerbações por paciente para 1,13 exacerbações. O distúrbio ventilatório obstrutivo é o padrão predominante das espirometrias em 2022 e 2023. Nota-se a necessidade de estudos futuros com a mesma população para acompanhar seu progresso funcional no hospital.

Palavras-chave: bronquiolite obliterante; evolução; pacientes pediátricos; espirometrias.

Introdução

A Bronquiolite Obliterante (BO) é uma forma de doença pulmonar obstrutiva crônica grave, caracterizada pela obstrução persistente das vias aéreas com evidência funcional e radiológica de envolvimento das pequenas vias aéreas que é, em geral, irresponsiva ao uso de broncodilatadores (Jerkic et al., 2020). É distinguida, classicamente em três grupos etiológicos: a BO pós-infecciosa; a BO pós-transplante pulmonar; e a BO pós-transplante de medula óssea (Kavaliunaite; Aurora, 2019).

Nessa perspectiva, a BO é uma doença notadamente rara, mas a ausência de registros sistemáticos de casos e de bases de dados nacionais e/ou internacionais tornam sua incidência imprevisível, podendo ser mais frequente do que se sabe (Jerkic et al., 2020). A forma mais comum de BO em pacientes pediátricos é a pós-infecciosa, particularmente após a bronquiolite viral aguda (BVA) causada pelo adenovírus, embora outros patógenos possam levar a esse processo, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o parainfluenza e o influenza (Kavaliunaite; Aurora, 2019; Colom et al., 2006). Pacientes com a variante pós-infecciosa da doença foram predominantemente relatados na Argentina, no Chile, na Turquia e no Canadá, embora haja um número crescente de relatos europeus e sul-coreanos (Jerkic et al., 2021).

Além disso, sabe-se que a hipoxemia é um fator preditivo isolado para o desenvolvimento da BO após um quadro adenoviral em pacientes pediátricos (Wu et al., 2016).

Nesse sentido, a apresentação clínica da doença é descrita através de sinais e sintomas como a taquipneia, a tosse, o chiado no peito, a intolerância a prática de exercícios físicos e a hipoxemia durante pelo menos seis semanas após bronquiolite viral aguda grave ou pneumonia complicada, no caso da forma pós-infecciosa da doença (Jerkic et al., 2020). Ainda, a bibliografia descreve que o padrão-ouro para o diagnóstico e a avaliação da doença é a avaliação histopatológica de uma biópsia de pulmão, embora o uso de critérios clínicos e radiológicos para o diagnóstico sindrômico seja convenientemente utilizado na prática clínica (Kavaliunaite; Aurora, 2019), sendo os principais achados o padrão de atenuação em mosaico em tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR) e as alterações espirométricas em padrão obstrutivo.

Ademais, um estudo recente demonstrou a redução da capacidade funcional em pacientes, interferindo negativamente na qualidade de vida destes pacientes (Sarria et al., 2018). Apesar do fato que certo progresso tem sido feito para compreender a síndrome como um todo - sua fisiopatologia, diagnóstico e estratégias terapêuticas -, as taxas de morbidade e mortalidade seguem muito altas, tornando-a preocupante (Hakim et al., 2018). A elevada morbimortalidade da doença faz com que um acompanhamento próximo dos pacientes seja essencial.

Portanto, com a finalidade melhor acompanhar os pacientes atendidos no ambulatório de BO do serviço de pneumologia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), percebeu-se a necessidade de avaliar sua evolução funcional ao longo do tempo.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo analítico transversal realizado através da busca de dados nos prontuários dos pacientes pediátricos diagnosticados com BO atendidos no ambulatório de BO do serviço de pneumologia de um hospital pediátrico terciário, o HCB. Os seguintes dados foram elencados dos prontuários:

- Idade e data de nascimento;
- Sexo;
- Idade do diagnóstico de BO;
- Número de internações por BO durante 2022 e 2023;
- Número de exacerbações durante 2022 e 2023;
- Padrão das imagens de tomografia;
- Histórico de infecção de vias aéreas, como bronquiolite viral aguda e pneumonias complicadas; ou transplante pulmonar; ou de medula óssea; • Padrão da prova espirométrica; e
- Resposta ao broncodilatador.

Para inclusão e exclusão, foram seguidos os seguintes critérios:

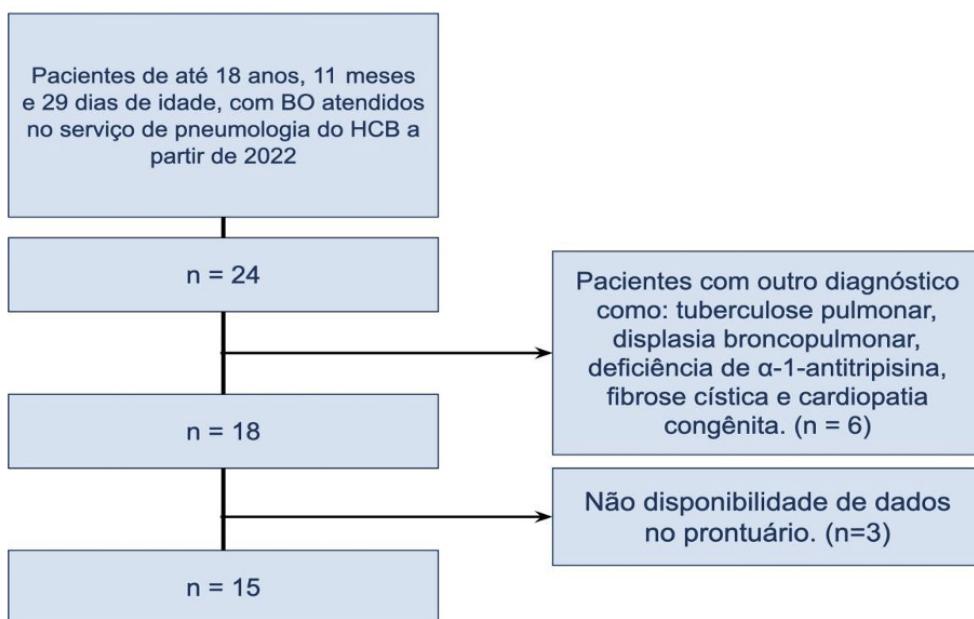
- Critérios de inclusão: pacientes que sido atendidos no ambulatório de BO do HCB após o começo de 2022 e que tenham idade menor que 18 anos, 11 meses e 29 dias, com diagnóstico de BO cujo quadro surgiu pela persistência de sintomas obstrutivos como sibilos e estertores por mais de 6 semanas após o evento inicial (diagnóstico de bronquiolite viral aguda/pneumonia grave em criança previamente saudável com necessidade de hospitalização e/ou oxigenoterapia); ou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax com perfusão em mosaico acompanhado ou não de bronquiectasias, acompanhados no Serviço de Pneumologia do HCB, e que concordem, ou seus responsáveis, em participarem da pesquisa.
- Critérios de exclusão: Pacientes que possuam outros diagnósticos como tuberculose pulmonar, displasia broncopulmonar, deficiência de α-1-antitripsina, fibrose cística e cardiopatia congênita. Ou que discordem em participar da pesquisa. Ou a não disponibilidade do prontuário no Serviço ou falta de dados.

Selecionados os pacientes, analisou-se as informações coletadas no formulário supracitado de forma comparativa com os dados anteriores, sendo dado um foco especial sobre a prova espirométrica. Foram coletados dados produzidos entre janeiro de 2022 e dezembro de 2023. Todos os pacientes serão identificados por suas iniciais e as suas informações foram mantidas em sigilo. O projeto original foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa na Plataforma Brasil (CAAE: 42643020.0.0000.5553).

Resultados e discussão

Constatou-se que, nos prontuários do ambulatório de BO do HCB, 24 pacientes enquadram-se nos critérios de inclusão. Destes, seis apresentam outro diagnóstico, como tuberculose pulmonar, displasia broncopulmonar, deficiência de α-1-antitripsina, fibrose cística e cardiopatia congênita. Ainda, três não apresentaram dados suficientes para a coleta no prontuário. Portanto, nove pacientes enquadram-se nos critérios de exclusão explicitados na metodologia (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma ilustrativo dos critérios de exclusão e número de participantes excluídos por cada



Assim, foram analisados os prontuários de 15 pacientes pediátricos. Os pacientes têm idades entre 5 (cinco) e 15 anos, sendo a idade média 8,87 anos. A idade média do diagnóstico da BO registrada em prontuário é de 2,97 anos (Tabela 1). Ainda, sabe-se que, dos pacientes avaliados, 66,67% (n=10) são do sexo masculino e 33,33% (n=5) são do sexo feminino (Tabela 2).

Tabela 1 – Idades dos pacientes em 2023 e ao diagnóstico da BO

Tabela 1 – Idades dos pacientes em 2023 e ao diagnóstico da BO

Variável	NI	Média	DP	Min	Mediana	Max
Idade (anos)	0	8,87	3,27	5	8	15
Idade do diagnóstico de BO	3	2,97	2,73	0,6	2	9

BO: bronquiolite obliterante. DP: desvio-padrão. NI: dado não informado em prontuário.

Tabela 2 – Caracterização dos pacientes de acordo com o sexo

Variável	Grupo	N	%
Sexo	Masculino	10	66,67%
	Feminino	5	33,33%

Com relação ao histórico prévio ao desenvolvimento da doença, é possível afirmar que a infecção de vias aéreas foi o principal fator desencadeante, presente em 60,00% (n=9) dos pacientes avaliados. 26,67% (n=4) não apresentava a informação em prontuário. O transplante de medula óssea é a segunda causa predominante, compondo 13,33% (n=2) dos casos. Entre os pacientes avaliados, nenhum apresenta histórico de transplante pulmonar (Tabela 3). De forma concordante

com a bibliografia (Jerkic et al., 2020), a BO parece ocorrer após alguma agressão química, infecciosa ou imunológica.

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes de acordo com o histórico pré-BO

Variável	Grupo	N	%
Histórico de agressão pré-BO	Infecção de vias aéreas	9	60,00%
	TP	0	00,00%
	TMO	2	26,67%
	NI	4	13,33%

BO: bronquiolite obliterante. TP: transplante pulmonar. TMO: transplante de medula óssea. NI: dado não informado em prontuário

Ainda em concordância com a bibliografia, o principal achado radiológico descrito nos prontuários foram as áreas de atenuação em mosaico (Kavaliunaite; Aurora, 2019) - ou seja, de variação da densidade alveolar (Barker et al., 2014) - que pode ser identificada na TCAR em 53,34% dos pacientes (n=8). Outros dois padrões tomográficos puderam ser encontrados, as bronquiectasias e as áreas de aprisionamento aéreo, as quais também são descritas na bibliografia (Barker et al., 2014). No presente estudo, 33,33% (n=5) das TCAR apresentaram-se como áreas de aprisionamento aéreo, enquanto 13,33% (n=2) apresentaramse como bronquiectasias (Tabela 4).

Tabela 4 – Caracterização dos achados radiológicos dos pacientes com BO

Variável	Grupo	N	%
Padrão radiológico	Atenuação em mosaico	8	53,34%
	Bronquiectasias	2	13,33%
	Áreas de aprisionamento	5	33,33%

Nos anos de 2022 e 2023, não foi documentada a internação de nenhum paciente em decorrência da BO (Tabela 5), o que indica um bom controle da gravidade das exacerbações pulmonares. Com relação às exacerbações da BO, é possível observar uma redução em mais de um fator. De 2022 à 2023, a média aritmética das exacerbações por ano (calculada a partir da razão entre o total de exacerbações de todos os pacientes em um ano e o número de pacientes da pesquisa), caiu de 3,2 exacerbações por paciente para 1,13 exacerbações (tabela 5). Além disso, a mediana caiu de 3 exacerbações para 1 e o máximo de 13 para 4 (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação clínica dos pacientes

Variável	Média	DP	Min	Mediana	Max
Internações por BO em 2022	0	0	0	0	0
Internações por BO em 2023	0	0	0	0	0
Exacerbações da BO durante 2022	3,2	3,65	0	3	13
Exacerbações da BO durante 2023	1,13	1,35	0	1	4

BO: bronquiolite obliterante. DP: desvio-padrão. NI: dado não informado em prontuário.

Entre os 15 pacientes selecionados, 46,67% (n=7) dos participantes não apresentaram espirometria datada de 2022. Dos 53,33% (n=8) que apresentaram o laudo em prontuário, 50,00% possuíam algum padrão obstrutivo (n=4). Destes, dois apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) leve, um apresentou DVO moderado e um apresentou DVO grave. Ademais, 37,50% deles (n=3) apresentaram os fluxos dentro da normalidade e apenas um sujeito apresentou um distúrbio ventilatório restritivo (DVR) moderado (Tabela 6).

Em 2023, por outro lado, apenas um paciente não apresentou espirometria em prontuário. Dos 14 que apresentaram, 50,00% (n=7) dos pacientes apresentaram padrão obstrutivo, sendo 4 casos de DVO leve, 2 casos de DVO moderado e 1 de DVO grave. Nas espirometrias de 2023, houve um aumento percentual dos fluxos dentro da normalidade para 42,85% (n=6). Ainda, o paciente que apresentou padrão restritivo moderado passou a apresentar DVR leve (tabela 6). Embora a literatura mais comumente descreva a apresentação de padrão obstrutivo pelos portadores de BO (Jerkic et al., 2021), não está limitado a esse padrão, podendo a BO apresentar-se como um distúrbio ventilatório restritivo (Barker et al., 2014).

Por fim, 66,67% (n=9) dos pacientes não apresentaram resposta ao uso de broncodilatadores em suas provas espirométricas, 33,33% (n=5) apresentaram resposta significativa ao broncodilatador e 6,67 (n=1) não realizou a prova espirométrica, tornando impossível a coleta deste dado (tabela 6). A literatura descreve que o achado esperado é de pouca ou nenhuma resposta ao uso de broncodilatadores (Kavaliunaite; Aurora, 2019). Um fator que poderia explicar esse resultado é que todos os pacientes que apresentaram resposta significativa ao uso de broncodilatador na prova espirométrica brônquica.

Tabela 6 – Laudos das provas espirométricas realizadas em 2022 e 2023

Variável	Grupo	N	%
Padrão da espirometria em 2022	Fluxos dentro da normalidade	3	20,00%
	DVO leve	2	13,33%
	DVO moderado	1	6,67%
	DVO grave	1	6,67%
	DVR moderado	1	6,67%
	NI	7	46,67%
Padrão da espirometria em 2023	Fluxos dentro da normalidade	6	40,00%
	DVO leve	4	26,67%
	DVO moderado	2	13,33%
	DVO grave	1	6,67%
	DVR leve	1	6,67%
	NI	1	6,67%
Resposta ao broncodilatador	Sim	5	33,33%
	Não	9	60,00%
	NI	1	6,67%

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: distúrbio ventilatório restritivo; NI: Não informado.

Conclusões e perspectivas de trabalhos futuros

Por ser uma doença rara, conseguir um alto número de participantes para a pesquisa sem sacrificar sua qualidade foi um desafio. Os resultados apresentados no presente relatório permitiram visualizar o progresso clínico dos pacientes a partir da diminuição do número de exacerbações. A não-internação dos pacientes estudados é um dado de suma importância, indicativo de uma boa progressão da BO.

Ademais, a ausência de provas espirométricas de alguns pacientes em 2022 prejudicou a evolução funcional desses pacientes em 2023. Portanto, nota-se a necessidade de estudos futuros com a mesma coorte para acompanhar seu progresso clínico-funcional no referido hospital.

Referências

- BARKER, A. F.; BERGERON, A.; ROM, W. N.; HERTZ, M. I. Obliterative bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 19, p. 1820-1828, 2014.
- COLOM, A. J. et al. Risk factors for development of post-infectious bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*, v. 61, p. 503-506, 2006.
- HAKIM, A. et al. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant*, v. 54, p. 383-392, 2019. DOI: 10.1038/s41409-0180266-6.
- JERKIC, S. P. et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report. *Canadian Respiratory Journal*, v. 2020, 2020.
- JERKIC, S. P. et al. Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, v. 56, n. 9, p. 2966-2972, 2021.
- KAVALIUNAITE, E.; AURORA, P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Review of Respiratory Medicine*, v. 13, n. 10, p. 881-889, 2019. DOI: 10.1080/17476348.2019.1586537.
- SARRIA, E. E. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com bronquiolite obliterante. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 94, n. 4, jul./ago. 2018.
- WU, P.Q. et al. Hypoxemia is an independent predictor of bronchiolitis obliterans following respiratory adenoviral infection in children. *Springerplus*, v. 5, p. 1-5, 2016.

DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA NA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA COM CITOMETRIA DE FLUXO UTILIZANDO O TUBO HOVON P1 E A METODOLOGIA T-SNE

Talita Fernandes Nunes¹
Felipe Magalhães Furtado²

Resumo

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é diagnosticada por diversas técnicas, sendo a imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) crucial para identificar marcadores neoplásicos. A detecção da Doença Residual Mínima (DRM) na medula óssea é fundamental para o prognóstico. Este estudo teve como objetivo validar um painel de CF de tubo único para detecção de DRM usando análise semi-automatizada com amostras de aspirado de medula óssea (MO). As amostras de MO foram analisadas com aquisição de pelo menos $\geq 5 \times 10^6$ células, estabelecendo a DRM positiva como acima de 0,01% de blastos, excluindo amostras hipocelulares ou com células maduras predominantes. O estudo incluiu pacientes com idade ≤ 18 anos e foi aprovado pelo comitê de ética [CEP: 6.455.572] do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Foram estudados 8 pacientes (1 do sexo masculino e 7 do feminino) com idade média de 10,75 $\pm 3,15$ anos. Como controles, foram incluídos 6 aspirados de MO de crianças com LMA, totalizando 14 amostras. Houve 100% de concordância entre os painéis (Painel de rotina X Painel de tubo único) e métodos utilizados (Manual X Semi-automatizado). Comparando a análise manual com a semi-automatizada no nível unicelular, não houve diferença significativa entre as médias das variáveis manual (%) e t-SNE (%). Os resultados sugerem que ambos painéis e métodos produzem resultados semelhantes. Estudos adicionais com a utilização de um N° maior são fortemente recomendados previamente à implementação completa do novo método, além de análises adicionais como limite de detecção, limite de branco e limite de quantificação para confirmação da confiabilidade.

Palavras-chave: citometria de fluxo; doença residual mínima; leucemia mieloide aguda.

Introdução

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica que se caracteriza pela proliferação clonal e anormal das células hematopoiéticas imaturas originárias da linhagem mielóide, através do bloqueio da diferenciação dessas células na medula óssea (MO). Com o acúmulo das células leucêmicas imaturas (chamadas de blastos) na MO, ocorre a migração dessas células para o sangue periférico e implantação seguida de proliferação nos diversos tecidos e órgãos como fígado, baço, linfonodos e outros (Estey, 2016).

O diagnóstico da LMA é realizado pelas técnicas de citomorfologia, imunofenotipagem por citometria de fluxo, citogenética e biologia molecular (Arber, 2016; Hass, 2019). A imunofenotipagem por citometria de fluxo tem importância fundamental na análise mais precisa da expressão de marcadores celulares de superfície, citoplasmáticos e nucleares, através da utilização de anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes detectáveis pelo citômetro de fluxo. Pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), a LMA é classificada de acordo com: Linhagem celular, estágio de desenvolvimento da linhagem e o tipo de alteração cromossômica/molecular envolvida na etiologia da doença (Arber, 2016).

A identificação de blastos neoplásicos residuais após a terapia, denominada doença residual mínima (DRM), emergiu como um dos fatores prognósticos mais importantes para pacientes com leucemia aguda, sendo considerado fator prognóstico independente em pacientes com LMA (Elgarten, 2020; Brodersen et al., 2020; Venditti et al., 2020).

A relação entre DRM, recaída pós-transplante de células tronco-hematopoiéticas (CTH) e mortalidade é encontrada em todas as idades e independente de tipo de doador ou de condicionamento pré transplante de CTH (Hass, 2019; Venditti et al, 2020; Zhou et al., 2016; Dohner

et al., 2017).

O grupo HOVON usa um painel de imunofenótipo específico para testes de DRM em LMA. Ele inclui marcadores para permitir uma avaliação abrangente das células leucêmicas e é projetado para detectar os imunofenótipos associados à leucemia (LAIPs) mais comuns, o que aumenta a especificidade do teste de DRM (CHI et al., 2022).

As abordagens in silico podem diminuir as despesas necessárias além do tempo relativo a triagem dos candidatos (Costa, 2022). A ferramenta computacional baseada no algoritmo tDistributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE), demonstrou ser capaz de detectar populações sintéticas “semelhantes a DRM” de células leucêmicas (Auslander et al., 2021). Esse tipo de abordagem utiliza computadores, softwares e muitas vezes bases de dados baseadas em estudos e observações clínicas, que recriam através da modelagem molecular diversos tipos celulares. Além disso, também é possível abordar e estudar populações altamente específicas, dando a seleção um direcionamento adequado, reduzindo o tempo de desenvolvimento e estudo além dos custos dos ensaios (FlowJo Documentation, 2023).

No contexto da citometria de fluxo, o t-SNE pode ser usado para visualizar a semelhança entre diferentes populações de células com base em seus padrões de expressão de proteínas. Células que são semelhantes em seu padrão de expressão de proteínas serão localizadas próximasumas das outras no mapa t-SNE, permitindo a visualização de diferentes subpopulações celulares (Butler et al., 2018).

Este trabalho teve como objetivo implementar e validar um painel de detecção de doença residual mínima (DRM) por citometria de fluxo, utilizando oito cores, em pacientes pediátricos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) durante diferentes momentos do tratamento, acompanhados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). A pesquisa buscou avaliar o valor prognóstico e terapêutico dessa abordagem.

A justificativa da escolha do painel de citometria de fluxo de tubo único com oito cores foi pela sua capacidade de proporcionar uma análise precisa e minuciosa das populações celulares, viabilizando a detecção da DRM em pacientes com LMA a um custo inferior ao do painel de seis tubos utilizado rotineiramente no HCB. Além disso, a análise semi-automatizada economizaria tempo em comparação com a análise convencional. Para atingir os objetivos propostos, o estudo seguiu três etapas principais, delineadas nos objetivos específicos. Essas etapas permitiram a seleção apropriada dos marcadores a serem analisados e a validação da precisão e confiabilidade da técnica da análise proposta.

Metodologia

Recolha de amostras dos doentes:

Trata-se de um estudo experimental destinado à validação de um método diagnóstico, desenvolvido a partir de dados de marcadores citomorfológicos identificados em células leucêmicas de crianças e adolescentes com idade ≤18 anos, com leucemia mieloide aguda tratados no HCB.

O protocolo do estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCB, sob o seguinte número [6.455.572] e os pacientes e/ ou seus responsáveis forneceram Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) por escrito para participação na pesquisa.

Coleta de dados clínicos:

Os dados clínicos referentes aos testes laboratoriais foram coletados através da revisão de prontuários médicos de forma retrospectiva para pacientes que realizaram tratamento durante os anos de 2021 - 2024.

Os critérios de inclusão foram definidos como diagnóstico de LMA conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), LMA não tratada previamente, incluindo LMA de novo ou secundária à síndrome mielodisplásica e idade ≤ 18 anos.

Os critérios de exclusão foram definidos como amostras hipocelulares, amostras predominantemente compostas por células maduras, ser portador de anemia de Fanconi, ser

portador de disqueratose congênita, a presença da t(15;17) e PML-RARA e suas variantes.

As informações clínicas incluíram detalhes como o sexo, idade e imunofenotipagem (%) de blastos na medula óssea durante o tratamento. Neste estudo, um total de 8 amostras foram incluídos para detecção e quantificação de DRM na metodologia a ser validada e como controles foram incluídos 6 aspirados de MO de crianças com LMA, totalizando 14 amostras.

Critérios de análise por citometria de fluxo:

Para a caracterização biológica, as amostras de MO foram submetidas a análises por citometria de fluxo. Todas as análises de MO foram realizadas com a aquisição de pelo menos $\geq 5 \times 10^6$ eventos por amostra. Com o intuito de estudar a evolução clínica, definida pela resposta ao tratamento mensurada pela presença de doença residual mínima ($> 0,01\%$ de blastos na MO).

Neste trabalho, o painel de análise rotineiramente empregado no LPT (Tabela 1) juntamente com a análise convencional (manual) foi comparado com o painel de imunofenótipo específico para testes de DRM em LMA, baseado na expertise do grupo HOVON (Tabela 2), juntamente com a análise semi automatizada (t-SNE). Ambos os painéis são padronizados, o que ajuda a reduzir a variabilidade e melhorar a confiabilidade dos resultados.

Tabela 1 - Painel rotineiramente empregado no LPT com análise convencional, utilizado para validação comparativa em relação aos resultados derivados da utilização do painel a ser validado de TUBO ÚNICO (Tubo HOVON P1).

CRM-LMA							Nº Marcadores: 48	
	FITC	PE	PERCP CY5.5	PE CY7	APC	APC H7	HV450	HV500
Tubo 1	CD15	CD13	CD34	CD117	CD33	CD38	HLADR	CD45
Tubo 2	CD2	CD13	CD34	CD117	CD11b	CD38	HLADR	CD45
Tubo 3	CD36	CD64	CD34	CD117	IREM2	CD14	HLADR	CD45
Tubo 4	CD7	CD56	CD34	CD117	CD33	CD19	HLADR	CD45
Tubo 5**	CD97	CD99	CD34	CD117	CD123	CD38	CD96 BV421	CD45
Tubo 6**	-	CLL1/TI M3	CD34	CD117	CD45RA	CD38	HLADR	CD45

Tabela 2 - Tubo HOVON P1, utilizado para validação e detecção de doença residual mínima por citometria de fluxo.

Hovon P1 (Tubo)								
Fluorocromo	FITC	PE	PerCP.Cy 5.5	PECy7	APC	APC-H7	BV421	KO
Antígeno	CD7	CD56	CD34	CD117	CD33	HLA-DR	CD13	CD45
Clone	M-T701	MY31	8G12	104D2D1	P67.6	L243 (G46-6)	WM15	J33
Fabricante	BD	BD	BD	BC	BD	BD	BD	BC
µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o teste t de Student e o teste de correlação linear de Pearson. O teste t de Student foi empregado para comparar variáveis não paramétricas, enquanto os coeficientes de correlação foram calculados com o teste de correlação de Pearson.

Resultados e Discussão

Validação da metodologia de análise semi automatizada de DRM de LMA por CF:

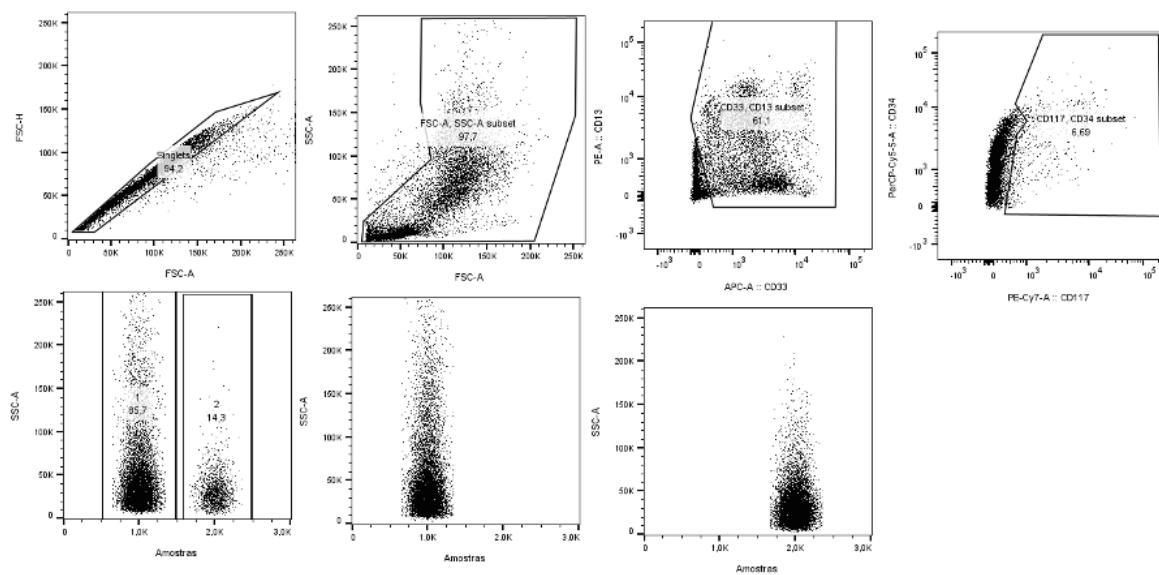
Preparação e aquisição das amostras:

Inicialmente, é realizada uma completa limpeza e normalização dos dados brutos. Isso envolve a remoção de eventos indesejados, para mitigar a sobreposição espectral. A análise dos dados foi conduzida utilizando o software Flow Jo, enquanto a infraestrutura foi suportada por um servidor Windows e o processamento dos dados foi realizado por meio do Microsoft Excel.

A estratégia subjacente à abordagem de análise de DRM baseia-se na aplicação de uma estratégia de gating criteriosa. Essa estratégia teve como objetivo a discriminação precisa de diferentes subpopulações, incluindo a exclusão de dupletes, detritos, leucócitos e células progenitoras/monócitos (P/M), bem como a identificação de linfócitos.

A subpopulação P/M foi definida com base na expressão de pelo menos um dos marcadores mieloides, CD13 ou CD33 e posteriormente foi subdividida com base na expressão dos marcadores CD34 e CD117 os quais são amplamente recomendados pelo EuroFlow Consortium como marcadores principais. A estratégia de gating foi empregada conforme Figura 1.

Figura 1 - Estratégia de gating PADRONIZADA detalhada para a proposta de abordagem de DRM de LMA por CF



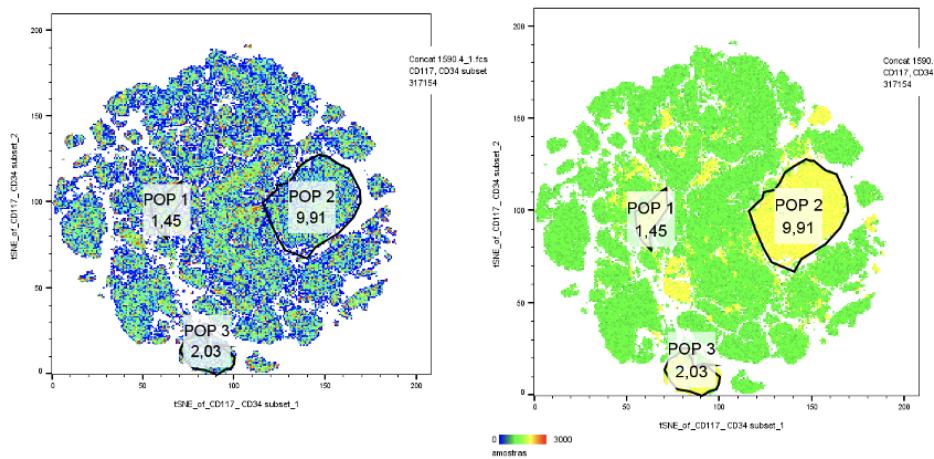
Seguindo a lógica da esquerda para direita horizontalmente, cada gráfico representa (1) Gating individual usando SSC-H/FSC-A (2) Gating individual usando SSC-A/FSC-A (3) Gating individual usando PEA:CD13 /APC-A:CD33 (4) Gating individual usando PerCP-Cy5.5-A:CD34/PE-Cy7-A:CD117 (6) Gating individual usando SSC-A/Amostras (7) SSCA/Amostra 1 (Controle) (8) SSC-A/ Amostra 2 (Teste). Pelo menos 5.000.000 de eventos foram analisados por tubo. As amostras foram comparadas com seis amostras padrão de LMA e DRM negativa.

Aplicação do algoritmo t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE):

É empregado o algoritmo t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE), permitindo a projeção destes em um espaço de dimensão reduzida. A natureza estocástica do algoritmo tSNE resulta em diferentes mapas em múltiplas execuções. Essas regiões de interesse (gates), são então integradas em um mapa de pontos único, o qual representa cada célula em uma coordenada bidimensional (2D) ou tridimensional (3D).

Esse processo resulta na formação de agrupamentos entre células que compartilham características semelhantes, facilitando assim a identificação de subpopulações celulares ou eventos de relevância. O mapa de pontos único bruto gerado pela t-SNE é representado na Figura 2.

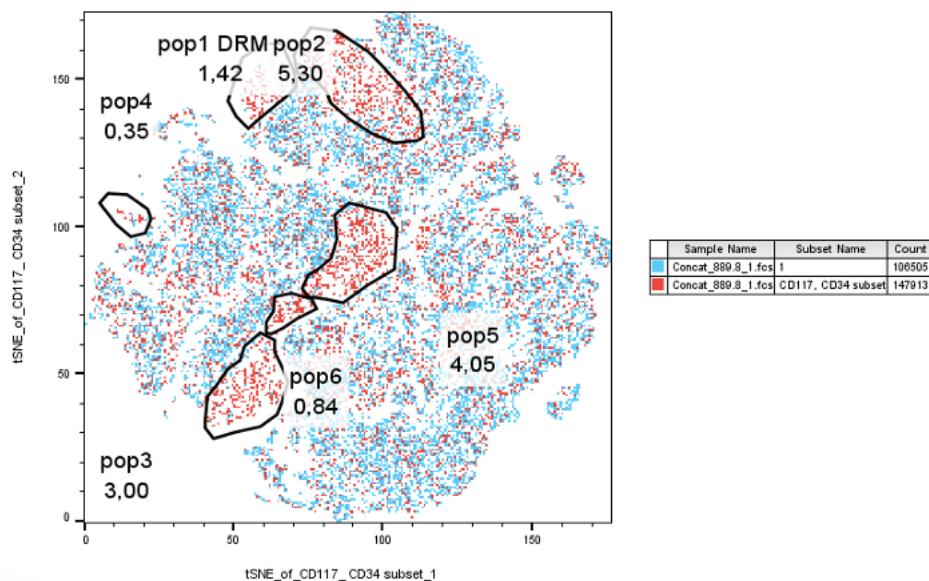
Figura 2 - Mapa de pontos único BRUTO em 2D/3D processado no algoritmo t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE).



Avaliação das populações encontradas no t-SNE:

É realizada a avaliação das populações identificadas por meio do t-SNE, é conduzida por análise semi-automatizada de gates, fundamentada nas informações delineadas no próprio mapa t-SNE. Esse procedimento envolve a criação de gates (limiares) semi-automatizados, com o objetivo de discernir subpopulações celulares ou eventos de interesse dentro do conjunto de dados representado na Figura 3.

Figura 3 - Mapa de pontos único em 2D/3D processado no algoritmo t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE) com delimitação/gate das subpopulações de interesse.



Quantificação da DRM nas populações encontradas no t-SNE:

Após a aplicação das gates nas subpopulações identificadas pelo t-SNE, procede-se para à análise e avaliação da presença ou não de DRM em cada uma das subpopulações de forma individualizada. A abordagem semi-automatizada utilizando o t-SNE é validada e interpretada por meio de comparações com os controles e informações biológicas já conhecidas, descritas na introdução.

Exportação do Software Flow Jo para o Software Infinicyt:

Antes de iniciar a análise das subpopulações, é imprescindível realizar a exportação dos dados do Software Flow Jo para o Software Infinicyt. Essa etapa é crucial, uma vez que, apesar de o Software Flow Jo ser capaz de conduzir a mesma análise, observou-se imprecisões nos resultados em comparação com o controle na subpopulação celular a ser identificada.

O Infinicyt, por sua vez, destaca-se como um software de análise dedicado a arquivos gerados em citometria de fluxo. Sua capacidade de integrar de maneira ágil e simplificada os dados provenientes de cada tubo, a partir de uma mesma amostra, proporciona informações abrangentes e viabiliza uma análise multidimensional objetiva e eficiente. Este software é dotado de ferramentas exclusivas que facilitam a identificação e descrição aprimoradas das diversas populações celulares, consolidando-se como a ferramenta mais poderosa para a integração de dados e análises multidimensionais de arquivos provenientes da citometria de fluxo.

Dessa maneira, procede-se com a exportação de cada uma das subpopulações de interesse do Flow Jo, possibilitando uma análise individualizada e aprofundada no Infinicyt.

Análise da presença de DRM nas populações encontradas no t-SNE no Software Infinicyt:

Infinicyt é um software usado na análise de dados de citometria de fluxo e é compatível com dados gerados por vários instrumentos de citometria de fluxo. Ele oferece uma ampla gama de recursos e ferramentas para auxiliar na interpretação e visualização dos dados.

Na análise de dados ele permite aos usuários realizar compensação de dados, gating (definir subconjuntos de células) e criar estratégias de gating hierárquicas. Ele suporta múltiplos parâmetros, como intensidade de fluorescência, tamanho e granulosidade, permitindo uma análise detalhada das populações de células.

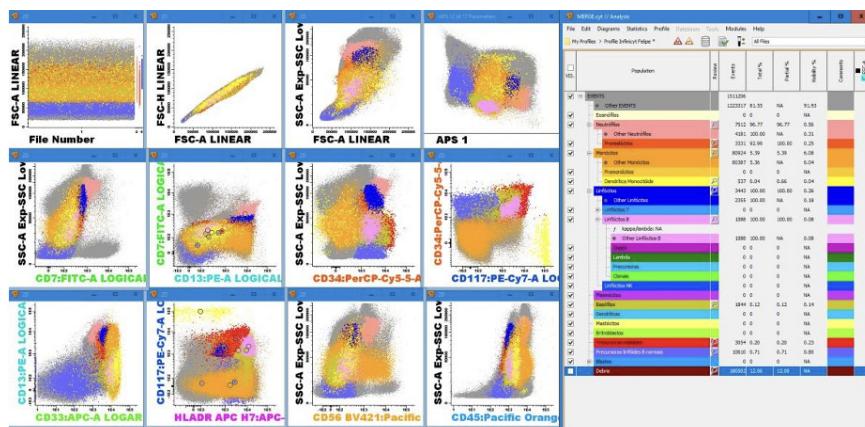
Já na visualização de dados, o software oferece opções avançadas de visualização para ajudar os usuários a interpretar e apresentar seus dados. Ele permite criar gráficos 2D e 3D, histogramas, gráficos de densidade e gráficos de pontos. Essas visualizações ajudam a identificar padrões e relações entre diferentes populações de células.

Em relação a análises automatizadas, o Infinicyt inclui recursos de automação para agilizar a análise de dados. Os usuários podem criar modelos de análise e aplicá-los a vários conjuntos de dados, economizando tempo e garantindo consistência. Ele também suporta análise em lote para processar grandes conjuntos de dados. O Infinicyt oferece uma variedade de ferramentas para análise e interpretação dos dados de t-SNE, incluindo a capacidade de identificar clusters de células, comparar amostras e realizar análises estatísticas para identificar diferenças significativas entre grupos experimentais.

Análise das populações encontradas no t-SNE no Infinicyt, para avaliação e quantificação de DRM da amostra:

No Infinicyt, busca-se por marcações anormais em células imaturas mieloides ou por alterações na maturação dessas células. Conforme demonstrado na figura 4.

Figura 4 - Análise das populações encontradas no t-SNE no Infinicyt.



Validação cruzada (Manual x t-SNE):

Para conduzir a análise estatística, realiza-se o cálculo do potencial quantidade de DRM nas gates mediante o seguinte método: Quantidade de Células da População / Total de Células CD45 = $X * 100 = X\%$. Esse cálculo é aplicado a cada uma das populações identificadas. Ao final, a soma dos valores que ultrapassam 0,01% indica a presença do estado DRM positivo no paciente. Os dados foram, então, organizados em uma planilha do excel para uma análise subsequente utilizando o teste de t de Student e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 3 - Dados BRUTOS, comparação dos resultados da metodologia de análise padrão e painel de rotina com a metodologia de análise semi-automatizada e painel de oito cores.

Dados do paciente			Análise semiautomatizada		Análise convencional	
Nº Amostra	Sexo	Idade	t-SNE (%)	Total t-SNE	Laudo (%)	Total laudo
1468 BM 16	F	8	35,47%	35,47%	36,00%	40,00%
			0,00%		2,50%	
			0,00%		1,50%	
1590 BM 5	F	10	0,50%	0,60%	0,45%	0,87%
			0,10%		0,42%	
4381 BM2	M	15	3,67%	3,67%	9,80%	9,80%
BM 1396.8	F	10	0,09%	0,09%	0,00%	0,00%
BM 1468.10	F	10	6,22%	11,65%	6,00%	12,47%
			5,43%		6,47%	
BM 1468.11	F	10	42,85%	57,90%	70,00%	70,00%
			13,37%		0,00%	
			1,68		0,00%	
BM 1565.2	F	16	0%	0%	1,97%	3,71%
					0,80%	
					0,50%	
					0,44%	
BM 1574.2	F	7	15,14%	16,09%	22,90%	23,57%

Teste de t de Student (Determinação se há uma diferença significativa entre as médias de dois grupos):

Neste contexto, as variáveis categóricas foram caracterizadas por meio do cálculo de números absolutos e proporções, enquanto as variáveis contínuas foram caracterizadas utilizando a média acompanhada do desvio padrão. Os valores de t resultantes dessa análise serão comparados com os valores críticos de t para determinar se existe uma diferença significativa entre as médias das amostras.

Para a análise de comparabilidade entre as amostras, a diferença entre as médias das variáveis t-SNE (%) e Laudo (%) de cada par de amostras foi considerada, avaliando se essas diferenças são estatisticamente significativas. O cálculo do valor do teste t foi realizado seguindo a fórmula padrão.

Figura 5 – Fórmula do teste de t de Student aplicada.

$$t = \sqrt{\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Tabela 4 - Variáveis t-SNE (%) e laudo (%) aplicadas para o tratamento dos dados estatísticos.

	Variáveis t-SNE (%)	Variáveis laudo (%)
Tamanho da amostra	8	8
Média	15,68 %	20,87 %
Desvio padrão	20,87 %	24,21 %

Após realizar os cálculos, obtivemos o valor do teste t. Agora, para avaliar se essa diferença é estatisticamente significativa, foi necessário comparar esse valor de t com o valor crítico de t para um determinado nível de significância e graus de liberdade. Neste estudo, utilizamos um nível de significância comum de 0,05 e consideramos 14 graus de liberdade e analisamos a tabela de distribuição de t de Student para realização dos cálculos pertinentes.

Com base nos dados fornecidos, realizamos o teste t de Student para determinar se há uma diferença significativa entre as médias dos dois grupos (t-SNE e laudo). Utilizando as médias, desvios padrão e tamanhos das amostras fornecidos, calculamos o valor do teste t utilizando a fórmula padrão. Após os cálculos, obtivemos um valor de aproximadamente -0,670.

Para determinar se essa diferença é estatisticamente significativa, comparamos o valor do teste t com o valor crítico de t para um nível de significância de 0,05 e 14 graus de liberdade (8 observações em cada grupo -1). O valor crítico de t para este caso é aproximadamente $\pm 2,145$ (bilateral).

Como o valor do teste t (-0,670) está dentro do intervalo entre -2,145 e 2,145, não encontramos evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula de que não há diferença significativa entre as médias dos dois grupos para um nível de significância de 0,05.

Portanto, com base nos dados fornecidos, não podemos afirmar que há uma diferença significativa entre as médias dos grupos t-SNE (%) e laudo (%).

Teste de correlação de Pearson (Análise de correlação linear entre as médias):

As variáveis contínuas foram caracterizadas pela média acompanhada do desvio padrão (conforme Tabela 4). A partir desses dados, calculamos uma estimativa da correlação de Pearson, que nos dá uma ideia aproximada da relação entre as médias das variáveis t-SNE (%) e Laudo (%). Utilizamos a fórmula adequada para estimar essa correlação, levando em consideração apenas as médias, desvios padrão e tamanhos das amostras.

Figura 6 - Fórmula do teste de Pearson aplicada.

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{(\sum (x_i - \bar{x})^2)(\sum (y_i - \bar{y})^2)}}$$

Após realizar os cálculos, obtivemos a estimativa da correlação de Pearson entre as médias das variáveis t-SNE (%) e laudo (%) para observar a correlação linear entre as médias das duas variáveis.

Com base nos dados fornecidos, realizamos o teste de Pearson para determinar se há uma correlação linear significativa entre as médias dos dois grupos (t-SNE e laudo), utilizando as médias, desvios padrão e tamanhos das amostras (conforme tabela 4). A fórmula padrão para calcular a correlação de Pearson foi aplicada. Após os cálculos, obtivemos uma correlação de Pearson de aproximadamente de 0.

A estimativa da correlação de Pearson entre as médias das variáveis t-SNE e laudo foi de 0. Isso sugere que não há uma correlação linear entre as médias das duas variáveis. No entanto, é importante ressaltar que essa é apenas uma estimativa aproximada (já que utilizamos apenas informações de médias, desvios padrão e tamanhos das amostras).

Concluímos, que a estimativa da correlação de Pearson entre as médias das variáveis t-SNE e laudo foi de 0, indicando a ausência de uma correlação linear entre essas médias.

Com base nas análises realizadas, observou-se que não há diferença significativa entre as médias das variáveis t-SNE e Laudo nos dois grupos, com um nível de significância de 0,05. O teste t apresentou um valor de -0,670, indicando que as médias das variáveis t-SNE (%) e Laudo (%) não são estatisticamente diferentes. Além disso, a correlação de Pearson entre as médias das variáveis t-SNE (%) e Laudo (%) foi de 0, sugerindo ausência de correlação linear entre elas.

A ausência de diferença estatística entre as técnicas sugere que ambas metodologias para detecção e análise de doença residual mínima na leucemia mielóide aguda são viáveis como ferramentas de prognóstico. No entanto, a falta de correlação linear significa que o comportamento de uma variável não pode ser previsto pela outra de forma linear, indicando a necessidade de explorar outras formas de relação, possivelmente não lineares, entre as variáveis. Portanto, são recomendados estudos adicionais com análise estatística multivariada.

As limitações deste estudo incluíram dificuldades iniciais em obter amostras de controle e um tamanho de amostra reduzido devido a atrasos na obtenção das amostras e no início dos testes de validação. Originalmente, o estudo previa a análise de 17 pacientes, mas devido a esses atrasos, foi possível realizar a análise completa de apenas 8 pacientes.

Conclusões

Em virtude da validação e implementação do método de prognóstico e análise semiautomatizada, observamos que estas novas metodologias podem melhorar e coadjuvar consideravelmente no acompanhamento terapêutico de pacientes com leucemia mieloide aguda. Ainda que haja 100% de concordância entre as metodologias analisadas, recomendamos a realização de estudos adicionais com a aquisição de um número maior de amostras, acompanhadas de análises do limite de detecção, limite de branco e limite de quantificação a fim de confirmar a confiabilidade dos âmbos os métodos.

Referências

- ARBER, D. A. et al. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*, v.127, n.20, 2016. ISSN 1528-0020. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- AUSLANDER, N; GUSSOW, A. B.; KOONIN, E. V. Incorporating Machine Learning into Established Bioinformatics Frameworks. *International Journal of Molecular Sciences*, v.22, n.6, p.2903, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22062903>.
- BRODERSEN, L. E. et al. Morphologic remission status is limited compared to ΔN flow cytometry: a Children's Oncology Group AAML0531 report. *Blood Adv*, v. 4, n. 20, p. 50505061, 2020. ISSN 2473-9537. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002070.
- BUTLER, K. T. et al. Machine learning for molecular and materials science. *Nature*, v.559, n.7715, p.547-555, 2018. doi: 10.1038/s41586-018-0337-2.
- CHI, L. H.; BURROWS, A. D.; ANDERSON, R. L. Can preclinical drug development help to predict adverse events in clinical trials? *Drug Discovery Today*, v. 27, n. 1, p. 257–268. 2022.
- COSTA, Matheus Freitas. Análise dos métodos in silico frente à estudo in vivo: uma revisão integrativa. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2022. Disponível em: <https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/20649/1/MFCosta.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2023.
- DOHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, v.129, n.4, p.424-447, 2017. ISSN 0006-4971. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.
- ELGARTEN, C. W.; APLENC, R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*, v.32, n.1, p.57-66, 2020. ISSN 1531-698X. doi: 10.1097/MOP.0000000000000855.
- ESTEY, E. Acute myeloid leukemia: 2016 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*, v.91, n.8, p.824-46, 2016. ISSN 1096-8652. DOI: 10.1002/ajh.24439
- FLOWJO Documentation. t-SNE. 2023. Disponível em: <https://www.flowjo.com/exchange/#/>. Acesso em: 17 jul. 2023.
- HAAS, V.; ISMAILA, N.; ZHANG, L. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement Summary of the CAP and ASH Guideline. *J Oncol Pract*, v.15, n.2, p.101-105, 2019. ISSN 1935-469X. doi: 10.1200/JOP.18.00613.
- VENDITTI, A. et al. Should Persons With Acute Myeloid Leukemia (AML) in 1st Histological Complete Remission Who Are Measurable Residual Disease (MRD) Test Positive Receive an Allogeneic Transplant? *Leukemia*, v.34, n.4, 2020. ISSN 1476-5551. doi: 10.1038/s41375-020-0780-6.
- ZHOU, Y. et al. Pre- And Post-Transplant Quantification of Measurable ('Minimal') Residual Disease via Multiparameter Flow Cytometry in Adult Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, v. 30, n.7, 2016. ISSN 1476-5551. doi: 10.1038/leu.2016.46

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ANTES E APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

Thiago Arrais de Oliveira¹

Carmen Lívia Faria da Silva Martins²

Resumo

Introdução: A medula óssea é um órgão difuso e o transplante é uma terapia com poder curativo para muitas doenças, principalmente as onco-hematológicas, com indicações muito bem descritas na lei. Dentre as possíveis complicações, as pulmonares ocorrem em torno de 40 a 60% dos pacientes após o transplante, sendo um fator importante de morbimortalidade, principalmente quando no transplante alogênico. **Objetivos:** Caracterizar os distúrbios ventilatórios pré e pós transplante de medula óssea. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo observacional transversal e retrospectivo realizado no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, com faixa etária de 5-18, com indicação clínica de transplante de medula óssea e acompanhamento pré e pós-transplante, e que se submeteram a espirometrias no período pré e pós-operatório no período compreendido entre 2019 e 2022. **Resultados e Discussões:** A partir de amostragem de 19 pacientes, foi possível observar diferença de 10,5% entre as espirometrias normais no pré e no pós de pacientes transplantados, com valores ainda maiores ao observar o alogênico, que apresentou redução de 11,8%, enquanto que o autólogo não apresentou alterações no pré ou pós. **Conclusões:** Foi possível concluir que a prevalência de distúrbios ventilatórios é maior nos pós transplante, havendo pior desfecho no transplante alogênico, quando comparado com o autólogo.

Palavras-chave: transplante de medula óssea; espirometria; pediatria; função pulmonar.

Introdução

A medula óssea (MO) é um órgão difuso e abundante no corpo humano, está disposto no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos. É constituído por células tronco hematopoiéticas e divide-se em MO vermelha e MO amarela, sendo a vermelha responsável pela produção das células sanguíneas (Junqueira et al, 2020).

O transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) consiste na substituição das células-tronco hematopoiéticas do paciente a partir de células-tronco hematopoiéticas normais obtidas de medula óssea, com o objetivo de normalizar a hematopoese (Brasil, 2017; Faria et al, 2022). O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma terapia com poder curativo para muitas doenças, principalmente as onco-hematológicas e seus resultados dependem da doença de base, do tratamento anterior, do regime de condicionamento e do tipo de transplante realizado (Penna et al, 2021).

A partir disso, torna-se possível e necessário classificar a fonte da MO, em autólogo ou alogênico, quando advém do próprio receptor e quando é de origem de outro indivíduo, respectivamente. (Brasil, 2017; Brasil, 2009).

Quanto às indicações específicas para a realização do transplante e o tipo de fonte, utiliza-se a portaria 2600 de 2009, detalhada pela de portaria de consolidação número 4 de 2017, que regulamenta os diagnósticos e tratamentos compatíveis para cada TMO (Brasil, 2017; Brasil, 2009).

O Brasil possui o maior cadastro de doadores de medula óssea do mundo (Dambros et al, 2021), e, apesar de haver dificuldade em encontrar indivíduos compatíveis, é o terceiro do mundo em transplantes (Brasil, 2022). Entre os anos de 2015 e 2020, foram realizados um total de 17.210 transplantes de medula óssea no Brasil, sendo 6.657 alogênicos e 10.553 autólogos, havendo crescimento médio anual de 15,8% entre 2015 e 2019 e uma redução de 16% dos procedimentos,

entre 2019 e 2020 (Dambros et al, 2021).

Atualmente, existem 4 (quatro) serviços capacitados para o transplante de medula óssea no Distrito Federal, dentre os hospitais públicos, estão o Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), responsável por pacientes pediátricos, e o Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF), por adultos. Sendo o HCB credenciado para transplante autólogo e alogênico aparentado, ainda em processo de credenciamento para alogênico não aparentado (Distrito Federal, 2024). Portanto, o HCB é o único hospital do Distrito Federal credenciado para a realização de TMO em população pediátrica.

A doença do enxerto contra o hospedeiro é muito importante no sentido de determinar uma repercussão clínica, uma vez que pode acometer indivíduos de forma sistêmica devido ao seu potencial de causar doenças pulmonares, musculoesqueléticas, do trato gastrointestinal e alterações na pele (Penna et al, 2021).

Além disso, complicações pulmonares, como pneumonias e doenças pulmonares obstrutivas e restritivas, apresentam forte associação com o tipo de quimioterapia usada anteriormente, a radiação pré-transplante e também do regime de condicionamento, tornando fatores importantes para o prognóstico do paciente (Penna et al, 2021).

No geral, complicações pulmonares, tanto infecciosas quanto não infecciosas, ocorrem em torno de 40 a 60% dos pacientes após o transplante. Essas complicações podem ser classificadas em precoce e tardia, utilizando 100 dias como classificação (Scarlata et al, 2017).

Os testes de função pulmonar devem ser realizados antes do procedimento, para avaliação de comorbidades e após, para identificar possíveis complicações advindas do transplante. Para os pacientes transplantados, todos devem ser avaliados após 6 meses, 1 ano e anualmente a partir de então (Rizzo et al, 2006).

A espirometria avalia a função pulmonar com manobras de fluxos e volumes, a partir de uma expiração rápida, visando comprovar a presença e a gravidade de doenças pulmonares (Rodrigues et al, 2002). É um exame que indica alterações no volume pulmonar sob diferentes condições respiratórias, possibilitando a descrição dos eventos da ventilação pulmonar (Guyton et al, 2021). É um exame não invasivo de fácil execução em adultos, porém, em crianças depende muito da comunicação entre o técnico e o paciente, a qual deve demonstrar e utilizar incentivos para que a prova se realize (Rodrigues et al, 2002; Beydon, 2007). E para tal avaliação, o ar dos pulmões foi subdividido em quatro volumes e quatro capacidades, a fim de possibilitar análise mais completa e possíveis correlações entre eles (Guyton et al, 2021).

A espirometria tem sido uma ferramenta cada vez mais utilizada no diagnóstico e acompanhamento de doenças respiratórias (Jones, 2017), especialmente por ser um exame não invasivo, com experiências exitosas em várias doenças, tais como, fibrose cística e asma, inclusive em crianças na idade pré-escolar e escolar (Puckett et al, 2010; Marostica et al, 2002).

A partir da interpretação dos fluxos do exame, por médico capacitado, é possível identificar Distúrbios Ventilatórios (DVs), que se dividem em Obstrutivo (DVO) quando há o aprisionamento do ar e prolongamento da expiração, Restritivo (DVR) quando há alterações que levam a menor mobilidade da caixa torácica, Inespecífico (DVI) quando não apresenta características de nenhum e Misto (DVM) quando combina as características (Pereira, 2021; Guyton et al, 2021).

Podemos perceber que a espirometria é um exame com importância em crescimento, sendo o HCB uma instituição que consegue realizar um volume considerável de exames em dias úteis. Somado a isso, o HCB é o único hospital público do Distrito Federal que realiza o Transplante de Medula Óssea em pacientes pediátricos. Portanto, incorre aqui uma oportunidade única de avaliar esses pacientes com um exame que vem cada vez mais se consolidando com o tempo. Para isso, este estudo teve como objetivo caracterizar os distúrbios ventilatórios pré e pós transplante de medula óssea, caracterizando a amostra e comparando o transplante autólogo com o alogênico.

Objetivos

Objetivo Geral: Comparar os distúrbios ventilatórios presentes em crianças e adolescentes pré e pós transplante de medula óssea, identificados por meio de espirometrias realizadas no laboratório de função pulmonar do Hospital da Criança de Brasília José Alencar;

Objetivos Específicos:

1. Avaliar a prevalência de idade e sexo;
2. Avaliar os dados antropométricos de peso e estatura/IMC;
3. Avaliar a prevalência dos distúrbios ventilatórios;
4. Avaliar a associação entre distúrbio ventilatório prévio e pós transplante;
5. Comparar os desfechos de transplantes autólogo e alógeno;

Metodologia

Estudo descritivo observacional transversal a partir da análise de crianças e adolescentes antes e após realização de transplante de medula óssea, acompanhadas no ambulatório de referência do HCB no período de 01 de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2022.

Para a seleção dos pacientes, foram utilizados os critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de Inclusão: ter realizado os exames entre 2019 e 2022; pacientes na faixa etária de 5-18 anos completos durante a data do exame; ser transplantado de medula óssea; ter realizado espirometria pré e pós-transplante, ao menos 1 vez cada.
- Critérios de Exclusão: não ter nem ao menos uma prova ventilatória com critérios de aceitabilidade adequados para pré ou pós; ter perdido o seguimento;
-

Para a seleção primária dos pacientes, o banco de dados da plataforma do espirômetro Koko foi acessado e foram pesquisados pacientes que fazem acompanhamento com as médicas responsáveis pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea, totalizando 76 pacientes. Sendo os dados anotados em uma planilha do Excel, para triagem posterior, que consistiu na busca em prontuário da data e tipo de TMO, para possibilitar filtrar pacientes que haviam realizado o exame ao menos uma vez pré e pós o transplante. Então, foram aplicados os demais critérios de inclusão e exclusão, resultando em amostra de 19 pacientes, e, posteriormente, coletados os demais dados via plataforma do espirômetro (idade no momento do exame; data de nascimento; sexo; dados antropométricos; alteração de parâmetros respiratórios presente no exame de espirometria prévio ao transplante; alteração de parâmetros respiratórios presente no exame de espirometria após o transplante).

Para a avaliação dos dados antropométricos e IMC, de acordo com o percentil, foi utilizada uma calculadora da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Para a seleção das espirometrias a serem avaliadas durante o estudo, priorizou-se exames alterados ou mais recentes. Devido alterações nos exames, que implica em repetição, não foi incomum encontrar pacientes que apresentassem mais de um exame pós TMO e que se enquadrasssem como aceitáveis, sendo necessário uma seleção de quais resultados utilizar para o estudo presente. Para isso, optou-se por selecionar o exame alterado, em caso de vários normais e 1 (um) alterado, e por selecionar o exame mais recente, em caso de resultados parecidos. Totalizando 1 (um) exame pré e 1 (um) pós para cada participante. Após a coleta dos dados, referente aos exames pré transplante, 12 (74%) dos participantes haviam realizado apenas 1 (um) exame, não sendo necessária a aplicação dos critérios de seleção, já os 5 (26%) restantes tiveram mais de 1 (um) exame pré, sendo necessária a aplicação da regra. Referente aos exames pós-transplante, foi percebido que os médicos solicitavam novos exames apenas quando os indivíduos estavam sintomáticos, de modo que pacientes com mais de um exame tinham alterações na maioria deles, sendo aplicada a regra em que selecionamos o alterado mais recente.

Para a análise das espirometrias, foram usados os critérios de diagnóstico de distúrbios pulmonares com base na Diretriz Brasileira de Função Pulmonar: (I) DVO leve: VEF1 entre 80-60%; (II) DVO moderado: VEF1 entre 41-59%; (III) DVO grave: VEF1 \leq 40%. Ainda, foi determinado que FEF 25-75% $<$ 70% é característica de um DVO leve.

A reversibilidade ao broncodilatador foi avaliada com base na associação das diretrizes de GINA, European Respiratory Society, Jornal Brasileiro de Pneumologia:

- Crianças < 10 anos: Variação \geq 12% em VEF1 pós-BD (GINA, 2022).
- Crianças > 10 anos: o Variação \geq 12% em VEF1 pós-BD (RENAUD et al, 2022); o Variação \geq 200 ml em VEF1 pós-BD (RENAUD et al, 2022); o Valor de VEF1 pós-BD maior que

7% do VEF1 previsto (RODRIGUES et al, 2022).

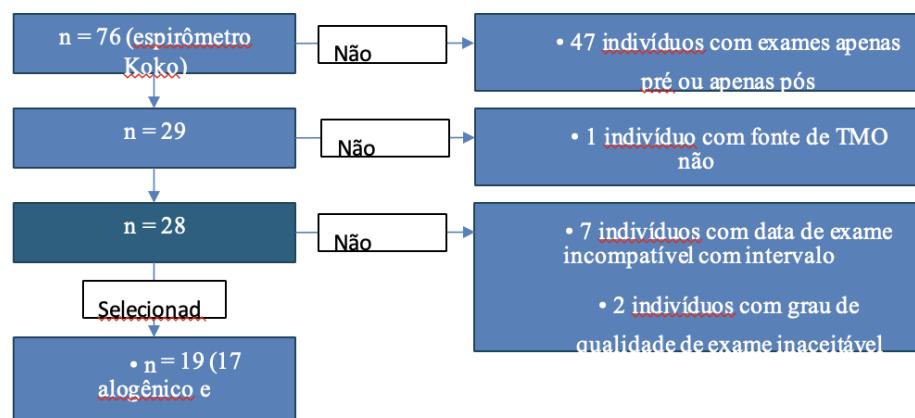
Para a análise estatística, foi utilizado o Office 365, especificamente o Excel, para a confecção de tabelas contendo os dados dos pacientes, além do processamento dos dados dos mesmos, por meio de médias, modas, máximos, mínimos e desvios padrões.

Os pacientes cadastrados passaram a ser identificados pelas iniciais e pelo número do prontuário eletrônico, havendo sigilo em relação às suas informações sensíveis. Foram respeitadas as premissas éticas, que incluem benefício sem malefício. Foi oferecido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCL), disponível no Anexo 1, e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), disponível no Anexo 2, para os participantes menores de idade não emancipados. Esta pesquisa faz parte de um projeto original, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Plataforma Brasil (CAAE: 19354519.0.0000.5553 e número de parecer: 5891332).

Resultados

Foram selecionados 19 (100%) participantes a partir dos critérios de inclusão e exclusão, seguindo o fluxograma presente na Figura 1. Não havendo perda na amostra.

Figura 1 - Fluxograma de Seleção de pacientes



A partir dos dados coletados, foi realizada análise das frequências absoluta e relativa de pacientes do sexo masculino e feminino, conforme disposto na Tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência dos sexos

Sexo	Valor absoluto	%
Masculino	11	58
Feminino	8	42
Total	19	100

A partir de então, foi possível identificar predominância do sexo masculino com 58% ($n=11$), de uma amostra total de 19 indivíduos.

Para a análise de idades, os dados foram preparados de 2 maneiras diferentes em 2 tabelas. A Tabela 2 tem como objetivo dividir os pacientes por faixa etária, com intervalos de 3 (três) anos, de modo a avaliar as faixas mais comuns. A Tabela 3, analisa medidas de média, máximo, mínimo, moda, mediana e desvio padrão. As idades foram calculadas com base nas datas do exame selecionado mais recente.

Tabela 2 - Prevalência de idade

Intervalos	Valor absoluto	%
5 - 7 anos	2	10,5
8 - 10 anos	4	21,1
11 - 13 anos	4	21,1
14 - 16 anos	5	26,2
17 – 18 anos	4	21,1
Total	19	100,0

Tabela 3 - Análise das idades dos pacientes

Variável	Valor
Média	12,6
Máximo	17,0
Mínimo	6,0
Moda	17
Mediana	13
Desvio padrão	3,7

Pode-se observar que, segundo a Tabela 2, a faixa de 3 anos mais prevalente foi de 14 - 16 anos, com 26,2% (n=5) dos participantes, seguido de 8 - 10 anos, 11 - 13 anos e 17 - 18 anos, com 21,1% (n=4) dos indivíduos, cada. Segundo a Tabela 3, foi possível observar uma média de 12,6 anos e uma mediana de 13 anos.

Dentre os dados antropométricos, foram coletados peso, altura e IMC. Devido os dados antropométricos da plataforma do espirômetro Koko serem referentes à última aferição para o exame, estes foram coletados, conforme consta na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de dados antropométricos

Dado	Média	Máximo	Mínimo	Moda	Mediana	Desvio padrão
Peso (kg)	39,2	68,0	20,0	-	37,2	13,4
Altura (cm)	148,6	175,0	120,0	-	149,4	0,17
IMC (kg/m ²)	17,4	27,1	12,3	-	16,3	3,7

Tabela 5 - Análise de IMC por idade

IMC	Frequência absoluta	%
Adequado	13	68,4
Baixo	4	21,1
Obesidade	2	10,5
Sobrepeso	0	0
Total	>19	100

A partir da Tabela 4, é possível perceber uma média de peso de 39,2 kg, atingindo máximo de 68 kg e mínimo de 20 kg, com mediana de 37,2 e desvio padrão de 13,4. Já para a altura, observou-se média de 148,6 cm, com máximo de 175 cm e mínimo de 120 cm, com mediana de 149,4 e desvio padrão de 0,17. Por fim, a média de IMC foi de 17,4, máximo de 27,1 e mínimo de 12,3, com mediana de 16,3 e desvio padrão de 3,7. Para o IMC em específico, foi necessário uma nova análise, presente na Tabela 5, utilizando-se da calculadora da BVS para IMC infantil, para levar em consideração as curvas por idade, que apresentou valor adequado na grande maioria dos participantes (68,4%), sendo o baixo peso mais observado do que a obesidade.

Para uma comparação de prognóstico geral do transplante, foi realizada comparação entre exames pré e pós TMO, sem fazer a diferenciação entre autólogo e alogênico.

Tabela 6 - Prevalência de distúrbios ventilatórios no pré e pós transplante de medula óssea

Laudo	pré (%)	pós (%)
Normal	14 (73,7)	12 (63,2)
DVO	2 (10,5)	2 (10,5)
DVR	2 (10,5)	5 (26,3)
DVM	1 (5,3)	0 (0)
Total	19 (100)	19 (100)

A partir da Tabela 6, foi possível observar que 73,7% (n=14) dos exames foram normais no pré TMO, mantendo-se 63,2% (n=12) no pós, havendo uma redução de 10,5%. Já quanto aos distúrbios, DVO e DVR foram os mais comuns no pré, com 10,5% (n=2) dos exames em cada, havendo manutenção de 10,5% (n=2) exames com DVO no pós e aumento da prevalência de exames com DVR no pós, para 26,3% (n=5) dos exames, totalizando 15,5% a mais. Por fim, houve 5,3% (n=1) dos exames com DVM apenas no pré.

Então, foi necessária a separação entre autólogo e alogênico, sendo esta seção referente ao autólogo, comparando os exames pré e pós.

Tabela 7 - Prevalência de distúrbios ventilatórios pré e pós transplante autólogo

Laudo	Pré (%)	Pós (%)
Normal	2 (100)	2 (100)
DV	0 (0)	0 (0)
Total	2 (100)	2 (100)

A partir da análise da Tabela 7, foi possível visualizar que não houve alterações, apenas exames normais, tanto no pré quanto no pós, totalizando 100% (n=2) dos exames normais no pré e 100% (n=2) normais pós.

Por fim, o TMO alogênico, sendo comparado exames pré e pós.

Tabela 8 - Prevalência de distúrbios ventilatórios pré e pós transplante alogênico

Laudo	Pré %	Pós %
Normal	12 (70,6)	10 (58,8)
DVO	2 (11,8)	2 (11,8)
DVR	2 (11,8)	5 (29,4)
DVM	1 (5,8)	0 (0)
Total	17 (100)	17 (100)

A partir da Tabela 8, foi possível analisar que havia 70,6% (n=12) dos exames normais no pré, havendo redução para 58,8% (n=10) no pós, uma redução de 11,8%. Quanto aos distúrbios, houve manutenção de 11,8% (n=2) dos exames com DVO, tanto no pré quanto no pós e aumento na prevalência de exames com DVR, de 11,8% (n=2) para 29,4% (n=5), um aumento de 17,6%. Por fim, 5,8% (n=1) dos exames constavam DVM no pré apenas.

Discussão

A partir do estudo, foi possível identificar que, sem a diferenciação entre TMO autólogo e alogênico, apenas avaliando exames pré e pós transplante, há um desfecho com maior desenvolvimento de DVs para os pós transplantados. Houve um aumento de 26,3% (n=5) dos exames alterados para 36,8% (n=7), o que corrobora com as literaturas atuais, que demonstram as complicações pulmonares como frequentes após o TMO, sendo fator importante de morbimortalidade (Faria et al 2022, Mancuzo et al, 2010).

A partir da divisão entre as fontes de Medula Óssea, especificamente no transplante autólogo, foi possível identificar que a taxa de alterações foi zero, tanto em exames pré quanto pós. Mesmo com a baixa amostragem (n=2), o resultado condiz com a literatura, em que revisões que demonstram menores complicações pulmonares não infecciosas nesse tipo de fonte (Faria et al, 2022), podendo inferir que o resultado reflete a população geral do hospital, tendo em vista que as células são do próprio receptor, o que corrobora com o encontrado pelo estudo, que encontrou menor prevalência de distúrbios ventilatórios após.

Quanto à Medula Óssea alogênica, o estudo demonstrou que há um aumento considerável nos distúrbios ventilatórios após o TMO, aumentando de 29,4% (n=5) dos exames alterados para 41,2% (n=7), uma mudança de 11,8%, com predomínio de DVR, o que também é corroborado pela literatura atual, tendo em vista que as complicações pulmonares desse tipo de transplante costumam ser as não infecciosas, se manifestando como distúrbios restritivos (Faria et al, 2022).

Quanto à comparação entre o transplante autólogo e alogênico se faz possível, de modo que, segundo os dados coletados pelo estudo, há um pior prognóstico no alogênico (41,2%) em comparação com o autólogo (0%). Atualmente, a maioria das complicações pulmonares que ocorrem em pacientes após o transplante autólogo são decorrentes de infecções secundárias à imunossupressão para o TMO, sendo elas mais agudas e melhor manejadas devido melhora na qualidade da técnica (Faria et al, 2022), o que explica os exames normais, já o transplante alogênico costuma apresentar complicações devido a sua multifatoriedade, predispondo a complicações não infecciosas (Faria et al, 2022).

Por fim, podemos perceber que o período do estudo contemplou a pandemia do Covid19, época na qual a realização do exame foi diminuída globalmente, baseado em recomendações nacionais e internacionais de sociedades médicas e órgãos internacionais de saúde, de maneira que

explica a baixa amostragem geral do estudo.

Conclusões

Portanto, a partir da pesquisa, percebe-se que a prevalência de DVs é maior no pós TMO, assim como já era esperado, dadas as características do procedimento.

É possível concluir também que o TMO autólogo apresenta menos DVs à espirometria, quando comparado com o TMO alogênico, o que também já era esperado, dadas as possibilidades de complicações do uso de MO de outro indivíduo e a melhora crescente na técnica e experiência das equipes de transplante ao manejá-las em transplantes autólogos.

Um fator que limita a amostragem da pesquisa é o fato do intervalo de tempo escolhido para ela ter contemplado o período da pandemia, em que a realização da espirometria estava reduzida ou mesmo restrita naquele momento.

Por fim, observa-se com a presente pesquisa, a necessidade também de se elaborar um Protocolo de avaliação seriada da Função Pulmonar para os pacientes que são submetidos aos Transplantes de Medula Óssea no HCB, no sentido de padronizar condutas, e fortalecer a assistência de qualidade ao paciente tratado no serviço oncológico de referência de um Hospital Pediátrico Terciário.

Referências

- BEYDON, N. Pulmonary function testing in young children. *Paediatric Respiratory Reviews*, v.4, n.9, p.208-213, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.03.001>.
- BRASIL. Casa Civil. Transplante de medula óssea: Brasil ocupa terceira posição no ranking mundial de doações. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/casacivil/ptbr/assuntos/noticias/2022/setembro/transplante-de-medula-os-sea-brasil-e-o-terceiro-maiordoador-do-mundo>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 set. 2017. Seção 1, p. 62.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 22 out. 2009. Seção 1, p.44.
- DAMBROS, V.L.; GASparetto, C.; COSTELLA, G. Análise dos transplantes de medula óssea realizados no Brasil entre 2015 e 2020. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v.43, Suppl.1, p. S247-S248, 2021. ISSN 2531-1379. DOI: 10.1016/j.htct.2021.10.420.
- DISTRITO FEDERAL (Brasil). Secretaria de Saúde. Carta de serviços para empresas: transplantes. 2024. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/carta-de-servicos-paraempresas-transplantes>. Acesso em: 10 jan. 2024.
- FARIA, M. S. et al. Prevalência das complicações no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH): uma revisão sistemática. *Brasília Med*, v.59, p.1-20, 2022.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Pocket Guide for Health Professionals. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>. Acesso em: 15 ago. de 2023.
- GUYTON, Arthur C. et al. Tratado de fisiologia médica. 14.ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. 1121 p.
- JONES, M.; BURITY, E. Espirometria em crianças. In: MACIEL, R; AIDÉ, M. B. 2. ed. Prática pneumológica. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.155-163.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- MANCUZO, E. V. et al. Complicações pulmonares não infecciosas após transplante de célula-tronco hematopoieticas. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v.16, n.5, 2010.
- MAROSTICA, P. J.; WEIST, A. D.; EIGEN, H. Spirometry in 3-to-6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit care Med.*, v.166, n.1, p.67-71, 2002.
- PENNA, G.B.; DA SILVA, T.C.; APARECIDA PAZ, A. Functional capacity, pulmonary function, and quality of life in hematopoietic stem cell transplantation survivors. *Support Care Cancer*, v.29, p.4015–4021, 2021.
- PEREIRA, CARLOS A. C. Testes de função pulmonar. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2021. 265 p.
- PUCKETT, J.; TAYLOR, R.; LEU, S. An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma. *Ped Pulm.*, v.45, p.174-181, 2010.
- RENAUD L.; IMRAN S.; INIGO O. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *European Respiratory Journal*, v.60, n.3, p.101585, 2022. DOI: 10.1183/13993003.01585-2021.
- RIZZO, J. D. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant.*, v. 37, n.3, p.249, 2006.
- RODRIGUES, J. C. et al. Prova de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*, v.28, Suppl.3, S207-S21, 2002.
- SCARLATA, S. et al. Pulmonary complications and survival after autologous stem cell transplantation: predictive role of pulmonary function and pneumotoxic medications. *European Respiratory Journal*, v.49, n.3, p.1601902, 2017.



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



Intercorrências pós-transplante de medula óssea e de outros percusores hematopoéticos - serviço diagnóstico de fibrose cística - atenção especializada em DRC com hemodiálise e diálise peritoneal - unidade de assistência de alta complexidade em neurologia/neurocirurgia - Unacon exclusiva de oncologia pediátrica - serviço de oncologia clínica de complexo hospitalar - unidade de assistência de alta complexidade em terapia nutricional enteral e parenteral - transplante de medula óssea - autógeno - transplante de medula óssea - alógenico aparentado e não aparentado - retirada de órgãos e tecidos - UTI II pediátrica - videocirurgia.