



HOSPITAL
DA CRIANÇA
DE BRASÍLIA
JOSÉ ALENCAR

A criança merece o melhor

ANAIS

IV ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2019

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIS

IV ENCONTRO

INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2019

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Brasília - DF
2020

Presidente

Francisco Claudio Duda

Vice-presidente

Adézio de Almeida Lima

Conselho de Administração

Carla Pintas Marques
Janete Ana Ribeiro Vaz
Maria Angela Marini Vieira Ferreira
Ilda Ribeiro Peliz
Márcia Lúcia de Oliveira
Newton Carlos de Alarcão
Evanir Alves dos Santos

Conselho Fiscal

Clenio Severio Teribele
Luiz Gustavo Braz Lage
Luiz Henrique Speck de Mello

Comitê de Compliance

Brás Ferreira Machado
Charles Franklin Ferreira dos Santos
José Tadeu dos Santos Palmieri
Lúcio Carlos de Pinho Filho
Luis Antonio Aleixo

Conselho Consultivo

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

Superintendente Executiva Interina

Valdenize Tiziani

Diretora de Assistência

Simone Prado

Diretora de Ensino e Pesquisa

Valdenize Tiziani

Diretor Administrativo

Hélio Silveira

Diretor de Controladoria e Finanças

Horácio Fernandes

Diretora de Estratégia e Inovação

Erika Bömer Cagliari

Diretora de Recursos Humanos

Vanderli Frare

Diretora Técnica

Isis Magalhães

Diretora Clínica

Elisa Carvalho

Gerente de Comunicação e Mobilização

Cláudia Miani

Assessor de Comunicação

Carlos Wilson

Designer Gráfico

Messala Ciulla

ELABORAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES:

Hospital da Criança de Brasília José Alencar
AENW 3, Lote A - Setor Noroeste
Brasília - DF - CEP 70.684-831

CAPA, PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO:

Alessandra Maia

BOLSISTAS

Daniele Azevedo Lira
Mariana Carvalho Gomes
Mariana França Bandeira de Melo
Nayra Costa Moreira

ORIENTADORES:

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):

Valdenize Tiziani
Nadia Dias Gruezo
Ricardo Camargo
Juliana Saboia Fontenelle e Silva
Alexsandro Santos

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

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (4. : 2019: Brasília, DF)

Anais do 4º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 10 de maio de 2019. / Comitê de IC: Valdenize Tiziani... [et al.]. – Brasília, DF: HCB, 2020.

48 p.

ISBN 978-85-93386-04-6

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

CDU 001.8

Citação sugerida:

ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA (4. : 2019: Brasília, DF). Anais [...] Brasília: HCB, 2020. 48 p. ISBN 978-85-93386-04-6.

SUMÁRIO

Apresentação	7
Valdenize Tiziani	
Avaliação do Metabolismo Ósseo de Crianças e Adolescentes Portadores de Alergia à Proteína do Leite de Vaca em Dieta de Restrição	8
Daniele Azevedo Lira, Aluna Bolsista – PIC HCB.	
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas, Orientadora – PIC HCB.	
Doença de Kawasaki Recidivante	22
Mariana Carvalho Gomes, Aluna Bolsista – PIC HCB.	
Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Orientadora – PIC HCB.	
Refratariedade ao tratamento da Doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa – uma análise retrospectiva	30
Mariana França Bandeira de Melo, Aluna Bolsista – PIC HCB.	
Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Orientadora – PIC HCB.	
CK-MB: um marcador de remodelamento arterial na fase crônica da Doença de Kawasaki?	42
Nayra Costa Moreira, Aluna Bolsista – PIC HCB.	
Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães, Orientadora – PIC HCB.	



APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

Atenciosamente,

Valdenize Tiziani

Superintendente Executiva e Diretora de Ensino e Pesquisa



AVALIAÇÃO DO METABOLISMO ÓSSEO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM DIETA DE RESTRIÇÃO

Daniele Azevedo Lira

Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

Resumo

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) possui alta prevalência e, por privar a ingestão de alimentos que são as fontes principais do cálcio, requer avaliação cuidadosa do crescimento ósseo e sua constituição. Diante disso, o presente estudo avaliou o estado nutricional dos pacientes portadores de alergia alimentar com dieta restrita de leite de vaca e derivados pelo índice de massa corporal (IMC) e avaliou o metabolismo ósseo por meio de parâmetros laboratoriais (cálcio, fósforo, creatinina, vitamina D, PTH, fosfatase alcalina e relação cálcio/creatinina urinária). O grupo de casos apresentou N = 44 e o grupo controle N = 36 e, ao comparar os resultados de ambos, encontrou-se alteração estatisticamente significativa em todos os parâmetros laboratoriais analisados sem, contudo, haver alteração significativa do IMC. Observou-se relevância estatística para todos os parâmetros analisados entre as crianças pré-púberes do grupo de casos e de controles. Concluiu-se que, pelos meios de avaliação utilizados, a dieta de restrição possui efeito significativo sobre o metabolismo ósseo, alterando os parâmetros séricos de análise óssea, sem ter resultado até o momento em déficits do estado nutricional e do crescimento. Ademais, os pacientes com APLV devem permanecer em monitoramento regular para que sejam avaliadas e abordadas eventuais alterações nutricionais e do seu crescimento.

Palavras-chave: Alergia à proteína do leite de vaca. Metabolismo ósseo. Déficit de nutricional.

1. Introdução

A prevalência da alergia alimentar (AA) vem aumentando progressivamente em todo o mundo (DOULGERAKI, 2017). Varia de 2-4% em adultos e 6-8% em crianças, com estimativa de afetar, em 2050, 4 milhões de pessoas. Dentre os alérgenos envolvidos, o mais prevalente é a proteína do leite de vaca (PLV), afetando cerca de 2 a 3% das crianças na primeira infância (KOLETZKO, 2012).

A alergia alimentar é diagnosticada em idade precoce, quando a velocidade de crescimento é alta. A aceleração de crescimento linear é também observada durante a adolescência, período crítico para o pico de aquisição de massa óssea (DOULGERAKI, 2017).

A dieta de restrição é a principal forma de tratamento da AA e baseia-se na exclusão do alimento causador dos sinais e/ou sintomas alérgicos do paciente. A restrição dietética pode ter consequências para o crescimento, entretanto é necessária em muitos casos pois previne reações agudas e crônicas da AA. Sendo assim, a dieta deve limitar minimamente os alimentos que podem ser consumidos, criando um ambiente adequado para uma ingestão nutricional balanceada que promova saúde, crescimento e desenvolvimento para a criança, evitando deficiências nutricionais (GROETCH, 2013; MEYER, 2018).

O principal antígeno a ser retirado da dieta da criança é a proteína do leite de vaca e os derivados, fonte importante de cálcio para o organismo. Uma ingestão de cálcio em quantidade insuficiente aumenta o risco de problemas na mineralização óssea e colocam a criança sob risco nutricional (BORZUTZKY, 2014; MEDEIROS, 2004).

O leite provê alta concentração de cálcio biodisponível, enquanto outras fontes (vegetais verdes, legumes e grãos) apresentam baixa porcentagem de cálcio absorvível (ex: espinafre apresenta 5% de cálcio absorvível) (NACHSHON, 2014). Dessa forma, para que a ingestão adequada desse mineral fosse suprida, seriam necessárias grandes porções para haver equivalência à ingestão total alcançada com porções típicas de leite e derivados. Sendo assim, a exclusão desse alimento representa um risco para baixa ingestão de cálcio, uma vez que são as principais fontes desse mineral na alimentação. Além disso, há observações de inadequação da mineralização óssea em crianças submetidas a tais dietas por períodos prolongados (MEDEIROS, 2004). Ademais, a eficácia da suplementação oral de cálcio para influenciar a aquisição de massa óssea ainda é controversa (NACHSHON, 2014; PETTIFOR, 2014; Tai, 2015).

A vitamina D é essencial para a absorção de cálcio e o desenvolvimento e remodelamento ósseo. A sua principal fonte é proveniente da atuação dos raios ultravioleta sob a pele, os quais convertem a 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (colecalfiferol), sendo esta convertida, no fígado e nos rins, na forma ativa (calcitriol). O leite e outras fontes animais, como peixes e gorduras, também são fontes de colecalfiferol e podem auxiliar na disponibilidade dessa vitamina (FLAMMARION, 2011). O calcitriol possui diversas ações, entre elas está o aumento da absorção de cálcio e fósforo no intestino delgado, aumento da reabsorção tubular renal de cálcio e estimulação da produção de osteoclastos maduros (SBP, 2014). Deste modo, dietas pobres em cálcio, associadas com insuficiência de vitamina D, agem sinergicamente para exacerbação dos quadros de menor massa óssea e fraturas (PETTIFOR, 2014).

No Distrito Federal, o programa de Terapia de Nutrição Enteral Domiciliar (TNED), de acordo com a Portaria nº 478/2017 – SES/DF, fornece às crianças de 0-2 anos as fórmulas infantis isentas da PLV (extensamente hidrolisadas e de aminoácidos), gratuitamente, garantindo o aporte adequado de cálcio, minimizando os riscos nutricionais. Para aquelas acima de 2 anos, entretanto, as fórmulas usualmente não estão disponíveis, trazendo maior preocupação quanto ao possível desenvolvimento de alterações do metabolismo ósseo.

Crianças portadoras de APLV ou com alergia a mais de três alimentos, parecem ter maior risco de alterações do metabolismo ósseo (DOULGERAKI, 2017; Meyer, 2018). Segundo Flammariion *et al.*, estes pacientes recebem menos cálcio e apresentam comprometimento do crescimento (menor peso e altura), quando comparadas com crianças saudáveis (FLAMMARION, 2011). Considerando que a faixa etária pediátrica apresenta importante propensão às alterações ósseas e maior necessidade de absorção de cálcio, é importante avaliar as crianças assim como os adolescentes, pois ambos são períodos etários de crescimento intensos (DUPONT, 2016).

Na literatura, há poucos estudos que relacionam alergia à proteína do leite de vaca e alterações no metabolismo ósseo. De acordo com Ambroszkiewicz *et al.*, parece haver um desequilíbrio entre a formação óssea (reduzida) e a reabsorção óssea (aumentada), que apareceria precocemente, antes mesmo das alterações na densitometria óssea (AMBROSZKIEWICZ, 2014; DOULGERAKI, 2017).

Os pacientes com alergia alimentar à proteína do leite de vaca necessitam de dieta de restrição. Portanto, ao longo do tratamento, é necessário rigoroso acompanhamento do metabolismo ósseo para prevenir complicações futuras que possam comprometer a qualidade de vida dessas crianças e adolescentes, principalmente os pacientes sem suplementação nutricional. Ressalta-se que há uma janela de oportunidade estreita na qual os profissionais de saúde podem influenciar positivamente na saúde óssea, sendo esse período limitado às primeiras décadas de vida, o que dá relevância para estratégias preventivas precoces (NACHSHON, 2014).

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar o metabolismo ósseo dos pacientes portadores de alergia alimentar, com dieta restrita de leite de vaca e derivados.

Objetivo Específicos

1. Avaliar o estado nutricional dos pacientes portadores de alergia alimentar e em dieta de restrição à proteína do leite de vaca.
2. Comparar o metabolismo ósseo dos pacientes com dieta de restrição da proteína do leite de vaca com valores de referência estabelecidos e com grupo controle de acordo com o grupo etário.
3. Comparar os exames laboratoriais relativos ao metabolismo ósseo dos pacientes que fizeram suplementação com fórmula isenta da proteína do leite de vaca e dos pacientes em suplementação oral de cálcio, daqueles que não fazem uso de nenhuma dessas reposições de acordo com valores de referência estabelecidos e comparar com o grupo controle de acordo com o grupo etário.

Materiais e métodos

Pacientes e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de série de casos, analítico e transversal, no qual estão sendo avaliadas crianças e adolescentes, com dieta restrita da proteína do leite de vaca e derivados, acompanhados nos ambulatórios de alergia alimentar do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) no período entre abril de 2018 e março de 2019.

O projeto desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) – em anexo. Somente após a aprovação pelo CEP foi iniciada a coleta de dados. Os pais ou responsáveis pela criança que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos à pesquisa os pacientes com idade de três a 18 anos de idade, com diagnóstico de ALV e com dieta de restrição da proteína do leite de vaca e que concordaram em participar da pesquisa. Foram excluídos os pacientes que transgrediram a dieta e que apresentassem outras doenças que causassem repercussões osteometabólicas, tais como: doenças reumatológicas, síndromes disabsortivas (como doença celíaca e doença inflamatória intestinal), hepatopatias colestatias, tubulopatias renais e doenças genéticas/metabólicas.

Em relação ao grupo de casos controle, as crianças foram selecionadas em consultas de puericultura ambulatorial, sendo incluídas aquelas consideradas hígdas, com idade entre três e 18 anos de idade. Os critérios de exclusão foram: presença de doenças que alterem o metabolismo ósseo ou doenças que causem alguma restrição alimentar.

Avaliação clínica

Foi realizada história clínica e exame físico completo em todos os pacientes. Na história clínica, foi questionado sobre: tempo de aleitamento materno exclusivo; desmame precoce (antes dos 6 meses de idade) ou ausência de aleitamento materno exclusivo; uso de fórmulas especiais, assim como o tipo de fórmula utilizada; uso de suplementação de cálcio; e uso contínuo de medicações ou outros suplementos. Além disso, registrou-se a classificação prévia da alergia alimentar do paciente, podendo ser não-IgE mediada, IgE mediada ou mista (SOLÉ, 2018), bem como a presença isolada de alergia à proteína do leite de vaca ou sua associação com outras alergias alimentares.

Os participantes foram separados em grupos etários, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, da seguinte forma: pré-escolares (2-4 anos de idade); escolares (5-10 anos de idade) e adolescentes (11-19 anos de idade). Para efeitos de análise estatística, considerou-se os grupos pré-escolares e escolares como “pré-púberes” e os adolescentes como “púberes”.

Na avaliação clínica foram incluídas as informações sobre peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC). O peso foi aferido por meio do posicionamento da criança em pé, com roupas leves, sobre balança (balança eletrônica digital plataforma 300 Kg) no Hospital da Criança de Brasília. A altura foi medida por meio do posicionamento da criança em pé, com os pés encostados na parede e com a coluna ereta, sendo, em seguida, utilizado um estadiômetro (estadiômetro portátil editora METHA) para determinar a altura. Os pacientes foram avaliados nutricionalmente levando-se em consideração o Índice de Massa Corporal (IMC) expressos em escore Z e classificados de acordo com as curvas padrões propostas pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019), que também é a medida de avaliação recomendada pelo Ministério da Saúde, sendo o IMC utilizado como parâmetro para avaliação nutricional de todas as faixas etárias pediátricas (SBP, 2009).

Além disso, o Z escore do IMC foi interpretado de acordo com os parâmetros utilizados pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2009), para a qual valores de Z escore do IMC entre 2 e 3 indicam sobrepeso em crianças de 0 a 5 anos incompletos e obesidade em crianças de 5 a 10 anos. Para valores de Z escore entre 1 e 2, há risco de sobrepeso para crianças entre 0 a 5 anos incompletos e há sobrepeso nas crianças de 5 a 10 anos. Para valores de Z escore entre 0 e 1, entre -1 e 0 e entre -2 e -1 considera-se que o paciente está eutrófico, IMC adequado, independentemente da faixa etária. Quando há valores de Z escore entre -3 e -2 considera-se quadro de magreza, independentemente da faixa etária do paciente. Em caso de valores de Z escore abaixo de -3 interpreta-se como magreza acentuada, independentemente da faixa etária.

O estadio puberal foi estabelecido segundo os critérios de Tanner (MARSHALL, 1969; EAACI, 2018). Esses critérios foram explicados ao responsável e ao paciente e estes forneceram informações para que fosse realizado o estadio.

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais avaliados incluem: cálcio, fósforo, creatinina, 25-OH vitamina D, PTH (hormônio paratireóideo) e Fosfatase Alcalina (FA). Na urina, em amostra isolada, foram avaliados: creatinina e cálcio. Os valores de referência utilizados para a dosagens séricas foram: cálcio – 8.8 a 10.8 mg/dL; fosfatase alcalina – < 300 U/L; creatinina – 0.31 a 0.47 mg/dL; fósforo – 3.3 a 5.6 mg/dL; e PTH – 15 a 65 pg/mL. Além desses parâmetros laboratoriais, utilizou-se a relação cálcio/creatinina urinário para avaliação da excreção urinária de cálcio em relação à função renal do paciente, cujo valor de referência em pediatria são dosagens menores do que 0.21.

Em relação aos valores de referência para a 25-OH vitamina D, o *guideline* da Sociedade de Endocrinologia Clínica Americana (2011) considera insuficiência de vitamina D quando há valores séricos entre 21 e 29 ng/mL, enquanto alguns estudos (MUNNS, 2016; SHAH, 2017) questionam a definição de que valores séricos de 25-OH vitamina D abaixo de 30 ng/mL já poderiam ser caracterizados como insuficiência desta. Dessa forma, os parâmetros utilizados seguiram as recomendações da Sociedade de Endocrinologia Clínica Americana, os mesmos utilizados pela Sociedade Brasileira de Pediatria, em que é considerada deficiência de vitamina D valores séricos entre 20 e 30 ng/mL e insuficiência de vitamina D os valores séricos abaixo de 20 ng/mL.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada comparando-se a relação cálcio/creatinina urinário e os valores séricos de 25-OH vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e cálcio sérico entre o grupo de casos e o grupo controle. Em seguida, foi feita uma comparação dos mesmos parâmetros entre esses dois grupos discriminando-os pelo grupo etário (pré-púbere e púbere). Outra análise comparativa foi realizada entre o grupo de casos, discriminando-os em relação à presença de reposição ou não de cálcio; outra análise separando-os pelo uso ou não de fórmula infantil na primeira infância; outra discriminando-os de acordo com o tipo de alergia; e outra separando-os pela presença de alergia única ou alergia múltipla.

Ademais, foi realizada uma análise comparativa em relação ao estado nutricional (interpretação do Z escore do IMC) entre o grupo de casos e o grupo controle e outra análise comparando esses mesmos dois grupos, mas comparando somente entre aqueles do mesmo gênero. Além disso, foi

realizada uma análise comparativa no grupo de casos para avaliar se os casos com IMC alterados possuíam maior incidência de insuficiência de vitamina D do que aqueles com IMC dentro dos valores da normalidade.

Os testes utilizados para análise estatística foram o teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis. O teste de Mann-Whitney é indicado para comparar se dois grupos não pareados pertencem ou não a mesma população, verificando se existe diferença entre duas amostras independentes. O teste de Kruskal-Wallis é uma extensão do teste de Mann-Whitney e consiste na comparação de três ou mais grupos de amostras independentes (PEREIRA, 2019).

Para as análises do IMC (casos x controle, feminino e masculino) e para a comparação por tipo de alergia, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Já para os demais parâmetros analisados foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Em ambos os testes foi definido previamente o valor de significância como 0.05 e definida H0 como inexistência de diferença entre os grupos analisados e H1 como a presença de diferença entre os grupos analisados.

Resultados

Ao final do período de coleta de dados, totalizou-se um grupo de casos composto por 44 pacientes pediátricos. Desses quarenta e quatro, 38,6% (17/44) são do gênero feminino e 61,4% (27/44) são do gênero masculino. Quando separados de acordo com os grupos etários, a distribuição dos pacientes constatou que 81,8% (36/44) são pacientes pré-púberes e 18,2% (8/44) são púberes – tabela 1.

Em relação ao grupo controle, totalizou-se um grupo com 36 crianças híidas. Entre essas trinta e seis, 50% (18/36) são do gênero feminino e 50% (18/36) são do gênero masculino. Quando separados de acordo com os grupos etários, a distribuição dessas crianças mostrou que 75% (27/36) são crianças pré-púberes e 25% (9/36) são púberes – tabela 2.

Tabela 1: Divisão dos pacientes do grupo de casos por gênero

	Meninos	Meninas
Pré-púberes	21	15
Púberes	6	2

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 2: Divisão dos pacientes do grupo controle por gênero e grupo etário

	Meninos	Meninas
Pré-púberes	14	13
Púberes	4	5

Fonte: Elaborado pela autora.

No que se refere aos pacientes do grupo de casos, para fins de análise estatística, eles foram analisados sob discriminação de quatro fatores, sendo eles: reposição oral de cálcio, uso de fórmula infantil na primeira infância, presença de alergia múltipla ou única e tipo de alergia alimentar. Sendo que, no grupo de casos, 68,2% (30/44) fazem reposição de cálcio, 45,5% (20/44) fizeram uso de fórmula infantil na primeira infância, 50% (22/44) apresentam somente alergia à proteína do leite de vaca e 45,5% (20/44) apresentam alergia não-IgE mediada, 43,2% (19/44) apresentam alergia IgE mediada e 11,4% (5/44) apresentam alergia mista (tabela 3).

Tabela 3: Porcentagem de crianças do grupo de casos de acordo com a suplementação alimentar e o tipo de alergia

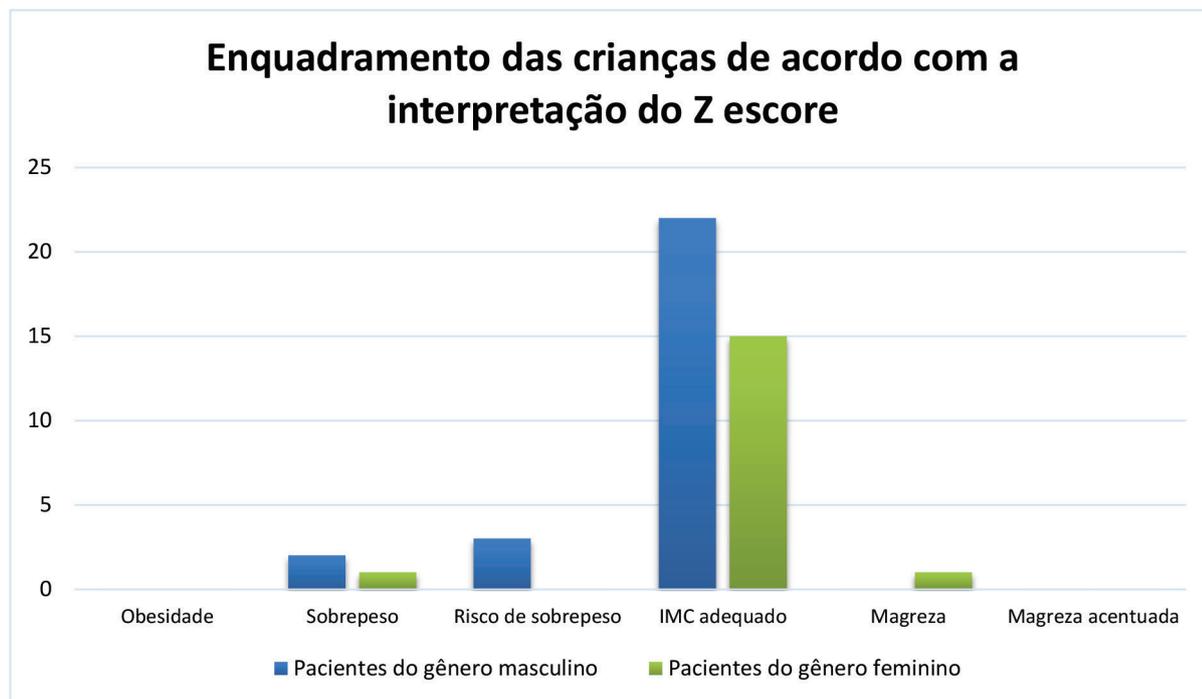
	Porcentagem de crianças (n/total)
Reposição oral de cálcio	
Faz reposição de cálcio	68,2% (30/44)
Não faz reposição de cálcio	31,8% (14/44)
Uso de fórmula infantil na primeira infância	
Fez uso de fórmula infantil	45,5% (20/44)
Não fez uso de fórmula infantil	54,5% (24/44)
Presença de alergia única ou múltipla	
Apresenta somente ALV	50% (22/44)
Apresenta alergia múltipla	50% (22/44)
Classificação da alergia alimentar	
Não-IgE mediada	45,5% (20/44)
IgE mediada	43,2% (19/44)
Mista	11,4% (5/44)

Fonte: Elaborado pela autora.

Avaliação do estado nutricional dos pacientes

No presente estudo, em relação ao grupo de casos, entre aqueles do gênero masculino, 7,4% (2/27) apresentavam Z escore indicativo de sobrepeso, 11,1% (3/27) apresentavam Z escore para risco de sobrepeso, 81,5% (22/27) apresentavam Z escore para IMC adequado e nenhuma apresentou Z escore de IMC para obesidade, magreza ou magreza acentuada (figura 1). Dentre aqueles do gênero feminino, 5,9% (1/17) apresenta IMC com Z escore indicativo de sobrepeso, 88,2% (15/17) apresentavam Z escore para IMC adequado, 5,9% (1/17) apresentavam Z escore para magreza e nenhuma apresentou Z escore de IMC para obesidade, risco de sobrepeso ou magreza acentuada (gráfico 1).

Gráfico 1: Interpretação do Z escore do IMC dos pacientes do grupos de casos do gênero



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação ao grupo controle, entre aqueles do gênero masculino, 16,7% (3/18) apresentavam Z escore indicativo de sobrepeso, 83,3% (15/18) apresentavam Z escore para IMC adequado e nenhuma apresentou Z escore de IMC para obesidade, risco de sobrepeso, magreza ou magreza acentuada (figura 2). Dentre aqueles do gênero feminino, 16,7% (3/18) apresenta IMC com Z escore indicativo de sobrepeso, 83,3% (15/18) apresentavam Z escore para IMC adequado e nenhuma apresentou Z escore de IMC para obesidade, risco de sobrepeso, magreza ou magreza acentuada (gráfico 2).

Gráfico 2: Interpretação do Z escore do IMC dos pacientes do grupos controle do gênero



Fonte: Elaborado pela autora.

Ao se comparar a classificação do IMC de acordo com o Z escore (magreza, IMC adequado, risco de sobrepeso/sobrepeso/obesidade) entre os casos e o grupo controle encontrou-se valor de $p = 8.575e-06$ (aproximadamente 1). Ao analisar a classificação do IMC de acordo com o Z escore entre os casos e o grupo controle, discriminando o gênero entre esses dois grupos, encontrou-se para o gênero feminino valor de $p = 0.004372$ e para o gênero masculino $p = 0.00852$.

Análise dos resultados laboratoriais

Relação cálcio/creatinina urinário

Os resultados da relação cálcio/creatinina urinário nos pacientes do grupo de casos mostraram que 100% das crianças apresentavam valores < 0.21 , sendo que entre o grupo controle foi encontrada a mesma porcentagem, 100% das crianças com valores dentro dos parâmetros de referência. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 4.013e-05$ (aproximadamente zero). Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor-p foi de 0.0001666 e entre os púberes o valor-p foi igual à 0.189.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores de cálcio/creatinina urinário entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se $p = 0.3775$. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.5744, 0.1467 e 0.9685, respectivamente.

25-hidroxivitamina D

Em relação à dosagem sérica da vitamina D, no grupo de casos 87,9% apresentaram dosagens consideradas suficientes de vitamina D (> 20 ng/mL) e 12,1% apresentaram dosagens indicativas de insuficiência de vitamina D (< 20 ng/mL). No grupo de controles 100% das dosagens séricas de vitamina D mostraram resultados considerados suficientes de vitamina D. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 0.004844$. Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor de $p = 0.003453$ e entre os púberes o valor de p foi de 0.1119.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores séricos de vitamina D entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se $p = 0.157$, o que evidenciou que não houve diferença dessa relação entre os dois grupos. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.258, 0.04167 e 0.8712, respectivamente.

Paratormônio

Em relação à dosagem sérica do PTH, no grupo de casos 82,8% apresentaram dosagens dentro do intervalo de referência e 17,2% apresentaram dosagens acima do valor de referência. No grupo de controles 97,2% mostraram resultados entre o intervalo de referência e 2,8% apresentaram dosagens acima do valor de referência. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 0.0127$. Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor de $p = 0.02185$ e entre os púberes o valor de p foi de 0.2238.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores séricos de PTH entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se $p = 1$. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.03469, 0.6313 e 0.4067, respectivamente.

Fosfatase alcalina

Em relação à dosagem sérica da fosfatase alcalina, no grupo de casos 78,1% apresentaram dosagens menores do que 300 U/L e 21,9% apresentaram dosagens acima de 300 U/L. No grupo de controles 94,4% mostraram resultados menores do que 300 U/L e 5,6% apresentaram dosagens maiores que 300 U/L. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 0.0004124$. Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor de $p = 4.479e-10$ (aproximadamente zero) e entre os púberes p -valor = 0.3277.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores séricos de fosfatase alcalina entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se $p = 0.9516$. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.4362, 0.9801 e 0.5766, respectivamente.

Fósforo

Em relação à dosagem sérica de fósforo, no grupo de casos 69,7% apresentaram dosagem dentro do intervalo de referência e 30,3% apresentaram dosagens acima do valor de referência. No grupo de controles 100% mostraram resultados dentro do intervalo de referência. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 1.921e-05$ (aproximadamente zero). Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor de $p = 0.0004471$ e entre os púberes o valor de p foi de 0.06677.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores séricos de fósforo entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se valor de $p = 0.0507$. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.4883, 0.385 e 0.679, respectivamente.

Cálcio sérico

Em relação à dosagem sérica de cálcio, no grupo de casos 100% apresentaram dosagem dentro do intervalo de referência. No grupo de controles 100% mostraram resultados dentro do intervalo de referência. A análise estatística entre o grupo de casos e controles mostrou valor de $p = 0.000351$. Ao se comparar entre os pré-púberes dos casos com os do grupo controle, foi encontrado valor de $p = 0.002747$ e entre os púberes o valor de p foi de 0.1094.

Quando foi realizada a análise estatística dos valores séricos de cálcio entre o grupo de casos, discriminando entre aqueles que fazem reposição de cálcio e aqueles que não o fazem, encontrou-se valor de $p = 0.0881$. Ao se discriminar o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, o tipo de alergia alimentar (IgE mediada, mista e IgE não mediada) e a presença de alergia única ou múltipla, encontrou-se valor de p igual a 0.1445, 0.1545 e 0.4739, respectivamente.

Discussão

Os consensos existentes acerca de alergia alimentar em crianças destacam a importância de monitoramento constante e revisão regular da qualidade da dieta proposta (SOLÉ, 2018). Várias deficiências nutricionais, tanto em relação a macronutrientes (proteína, carboidratos e gorduras) quanto a micronutrientes (vitaminas, minerais), podem ocorrer como resultado de dietas restritivas prolongadas sem supervisão. Além da restrição alimentar, há evidências que a reação alérgica pode levar à inflamação intestinal crônica, afetando a absorção de nutrientes, agravando quadros de deficiências nutricionais (DOULGERAKI, 2017).

O presente estudo não observou diferença estatisticamente relevante entre o valor do IMC do grupo de casos e o IMC do grupo controle. Houve significância estatística para as dosagens séricas de 25-OH-vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e cálcio e na relação cálcio/creatinina urinária

entre o grupo de casos e controles. Ademais, houve resultado estatístico significativo para o valor do IMC entre casos femininos e controles femininos, assim como para o valor do IMC entre aqueles do gênero masculino. Em relação à análise comparativa entre os grupos etários (pré-púberes e púberes) do grupo de casos com o grupo de controles, ocorreu diferença estatística da relação cálcio/creatinina urinária e das dosagens séricas de 25-OH-vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e cálcio somente entre aqueles que ainda não entraram na fase de puberdade.

Ao se discriminar, dentro do grupo de casos, o uso ou não de reposição oral de cálcio, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos parâmetros analisados. Entre aqueles que fizeram uso de fórmula infantil na primeira infância e aqueles não realizaram essa suplementação, só houve diferença estatística para a dosagem de paratormônio. Não houve diferença significativa de nenhum dos parâmetros laboratoriais entre aqueles que apresentam alergia múltipla e aqueles que apresentam somente APLV. Ao se discriminar o tipo de alergia alimentar, só houve diferença estatística significativa para a dosagem de 25-OH-vitamina D.

Levando-se em consideração que o IMC deve ser utilizado como parâmetro para avaliação nutricional de todas as faixas etárias pediátricas (SBP, 2009), observa-se que, pela avaliação estatística do IMC das crianças do grupo de casos, não há repercussões no seu crescimento e desenvolvimento decorrentes da dieta restritiva à proteína do leite de vaca, quando comparadas com aquelas do grupo controle. Este resultado também foi evidenciado nos estudos de Alves (2017), Rowicka (2017) e Ambroszkiewicz (2014), os quais relatam que o Z score do IMC na maioria das crianças com alergia alimentar de suas respectivas pesquisas apontava para um estado nutricional adequado.

Na pesquisa em questão, os resultados da dosagem de cálcio sérico nos pacientes do grupo de casos mostraram redução estatisticamente significativa desse mineral quando comparado com a sua dosagem nas crianças do grupo controle. Esse achado vai ao encontro de diversos estudos que relatam uma redução importante da ingestão de cálcio em dietas com restrição de leite de vaca e derivados (MEDEIROS, 2004; NACHSHON, 2014; ROWICKA, 2017). Contudo, níveis séricos de cálcio são indicadores fracos da quantidade total de cálcio no corpo (MEYER, 2018), nem sempre refletindo uma deficiência deste quando analisado isoladamente.

A presença de diferença estatística entre o grupo de casos e o grupo controle em relação às dosagens de vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e na relação cálcio/creatinina urinária sugere que a restrição dietética interfere nas concentrações séricas dos componentes do metabolismo ósseo. De forma similar, Medeiros *et al.* (2004) comparou o estado nutricional de crianças com alergia à proteína do leite de vaca às aquelas sem alergia e encontrou que o consumo calórico, lipídico, proteico e de cálcio e fósforo era menor naquelas crianças que estavam sob restrição dietética.

Pela presença da alteração estatisticamente significativa nos demais parâmetros do metabolismo ósseo, além do cálcio sérico, pode-se deduzir que a retirada do leite de vaca e derivados da dieta tem efeito significativo sob a dinâmica óssea. Essa inferência também foi realizada por Meyer (2018), ao concluir que a restrição dietética leva ao risco aumentado de falhas no crescimento, apresentando impacto mais duradouro nas crianças que são submetidas à restrição dietética mais precocemente. Dessa forma, os profissionais de saúde que assistem as crianças com APLV devem monitorar regularmente o crescimento dessas crianças e os parâmetros laboratoriais relativos ao metabolismo ósseo, assim como realizar acompanhamento dietético constante para intervir precocemente, caso seja necessário, e obter sucesso na manutenção do crescimento e desenvolvimento adequados (NACHSHON, 2014; SILVA, 2018).

No presente estudo, foi evidenciada ausência de diferença estatística em todos os parâmetros laboratoriais analisados (relação cálcio/creatinina urinário, 25-OH-vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e cálcio sérico) entre as crianças do grupo de casos que fazem uso de suplementação de cálcio e aquelas que não fazem essa reposição. De acordo com Tai *et al.* (2015), apesar de suplementação de cálcio aumentar a densidade mineral óssea em praticamente todo o organismo, mantendo níveis de dosagens de cálcio dentro dos valores da normalidade, após um ano de uso regular, não há mais interferência quantitativa da suplementação sob a densidade mineral óssea. Nachshon (2014) e Pettifor (2014) também ressaltam essa limitação da suplementação oral de cálcio, questionando sua eficácia na influência sob a densidade mineral óssea.

Entre as crianças do grupo de casos, discriminando o uso ou não de fórmula infantil na primeira infância, houve diferença estatística significativa somente para a dosagem de PTH, sugestivo de que, após interrupção do uso da suplementação, as vantagens decorrentes do seu uso não parecem se perpetuar. Caetano (2010) e Pereira (2008) constatam que as fórmulas infantis possuem fator protetor sobre o metabolismo ósseo, haja vista que possibilitam suprimento nutricional adequado de cálcio para as crianças alérgicas, atuando na manutenção de dosagens normais dos parâmetros laboratoriais que avaliam o metabolismo ósseo e, por conta disso, é parte importante do tratamento preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SOLÉ, 2018) e pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (KOLETZKO, 2012). Dessa forma, pode-se sugerir que a sua ingestão na primeira infância é um fator protetor para evitar déficits pômbero-estaturais e auxiliar na prevenção de possíveis carências nutricionais específicas nesse período, porém, após interrompido seu uso, esse fator não parece interferir mais nos índices laboratoriais do metabolismo ósseo.

As crianças do grupo de casos que apresentam níveis abaixo de 20 ng/mL de vitamina D (12,1%) devem ser monitoradas cuidadosamente, haja vista que a deficiência de vitamina D, além de prejudicar o crescimento infantil, tem, como consequência mais grave, o raquitismo, porém níveis moderados de insuficiência (dosagem sérica entre 20 a 30 ng/mL) também podem ter efeitos importantes na saúde ao longo da vida adulta (KURIHAYASHI, 2015). Esse grupo de crianças deve ser acompanhado por meio da dosagem dos níveis séricos de paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FA), cálcio (Ca) e fósforo (P); levando-se em conta que elas estão em situação de risco para apresentar tais complicações e que a primeira alteração bioquímica observada diante de concentrações séricas diminuídas de 25-OH-D é a elevação das concentrações séricas de PTH, o que até o momento foi observado em 17,2% dos pacientes. Além do mais, deve-se atentar para o fato de que a primeira fase do raquitismo se caracteriza por uma discreta rarefação óssea com elevação das concentrações séricas de PTH e FA, porém com concentrações séricas de Ca e P inalteradas ou ligeiramente reduzidas (ALMEIDA, 2017).

A presença de alterações com diferença estatística na relação cálcio/creatinina urinária, 25-OH-vitamina D, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e cálcio sérico ao se comparar crianças pré-púberes do grupo de casos com crianças pré-púberes do grupo controle parece ter relação com a presença de restrição dietética e reposição inadequada de cálcio. Essas alterações seriam esperadas também entre os púberes (DUPONT, 2016), contudo, por uma limitação amostral, não foi encontrada essa diferença estatisticamente. Entretanto, na presença de uma amostra maior, provavelmente encontrar-se-ia as mesmas alterações.

No presente estudo, foi encontrada diferença estatisticamente significativa na dosagem sérica de 25-OH-vitamina D entre as crianças que possuem diferentes classificações da alergia alimentar, ocorrendo predomínio de dosagens insuficientes entre as crianças com alergia com padrão misto, sendo que entre aquelas com alergia IgE mediada e não IgE-mediada a presença de insuficiência de vitamina D foi similar. Contudo, não há na literatura inferências em relação ao tipo de alergia alimentar e sua maior interferência sobre o metabolismo ósseo, sendo necessárias mais pesquisas sobre essa temática para obter uma amostra maior e, assim, gerar hipóteses mais precisas.

As limitações do presente estudo foram, primeiramente, a presença de uma amostra de casos reduzida, embora na literatura os estudos que apresentam a mesma temática possuem grupos de casos com número de pacientes semelhante. A segunda limitação foi a não realização de densitometria óssea, a qual deveria ser executada para avaliação mais precisa da densidade mineral óssea dessas crianças, todavia por questões técnicas em relação à idade das crianças este exame não pode ser realizado.

Considerações finais

Diante da análise estatística dos parâmetros laboratoriais, houve diferença significativa ao se comparar o grupo de casos e o grupo controle, sem a discriminação por grupo etário. Evidenciando que os níveis séricos dos compostos envolvidos no metabolismo ósseo encontram-se alterados naqueles pacientes que realizam dieta de restrição da proteína do leite de vaca.

Com relação aos parâmetros nutricionais, observou-se que a maior parte da amostra (84,1%) apresentou índice de massa corporal adequado para o gênero e idade. Isso corrobora a hipótese de que, a despeito das alterações laboratoriais, a dieta de restrição feita de forma adequada, com orientação dietética, tem auxiliado na manutenção do crescimento adequado dessas crianças.

As crianças púberes do grupo de casos, quando comparadas com aquelas do grupo controle, apresentam-se igualmente bem nutridas e não apresentam alterações laboratoriais estatisticamente significativas. Contudo, entre as crianças pré-púberes do grupo de casos, comparadas com aquelas do grupo controle, houve alteração laboratorial significativa para todos os parâmetros analisados, sendo necessárias mais pesquisas para entender a causa dessa relevância estatística, assim como para ter uma análise mais efetiva dos pacientes púberes.

Ademais, o monitoramento periódico das crianças com APLV é importante, visando investigar se, naquelas em que já há alteração laboratorial, não há piora dos parâmetros laboratoriais e, naquelas que apresentam dosagens normais, observar se outras alterações laboratoriais não irão emergir, indicando patologias que podem ainda estar ocultas. Sendo que, em ambos os casos, o tratamento precoce pode prevenir lesões graves na vida adulta.

Referências

- ALMEIDA, A. C. F.; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A.; FERRAZ, I. S. Vitamina D em pediatria. **International Journal of Nutrology**, v.10, n.4, p.123-135, set./dez.2017.
- ALVES, J. Q. N.; MENDES, J. F. R.; JABORANDY, M. L. Perfil nutricional e consumo dietético de crianças alérgicas à proteína do leite de vaca acompanhadas em um hospital infantil de Brasília/DF, Brasil. **Comunicações em Ciências da Saúde**, Brasília, v.28, n. 03/04, p.401-412, 2018.
- AMBROSZKIEWICZ, J *et al.* Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. **Archives of Medical Science**, v.10, n.6, p.1135-1141, dec.2014.
- BIANCHI, M. L. *et al.* Bone health in children and adolescents with chronic disease that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v.17, n.2, p.81-94, 2014.
- BORZUTZKY, A. *et al.* Vitamin D deficiency rickets in an adolescent with severe atopic dermatitis. **Pediatrics**, v.133, n.2, p. 451-454, jan.2014.
- CAETANO, M. C. *et al.* Alimentação complementar: práticas inadequadas em lactentes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.86, n.3, p.196-201, jun.2010.
- COMITÊ NACIONAL DE ALERGIA. Alergia alimentaria en pediatria: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v.116, supl.1, p.1-19, 2018.
- DISTRITO FEDERAL. **Portaria nº 478, de 06 de setembro de 2017**. Regulamento técnico para o fornecimento de fórmulas para fins especiais para atendimento domiciliar. Sistema Integrado de Normas Jurídicas do DF, 6 set. 2017. p. 1-11.
- DONATTI, T. L. *et al.* Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.87, n.1, p.4-12, fev.2011.
- DOULGERAKI, A. E.; MANOUSAKIS, E. M.; PAPADOPOULOS, N. G. Bone health assessment of food allergic children on restrictive diets: a practical guide. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.30, n.2, p.133-139, feb.2017.
- DUPONT, C. *et al.* Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. **BMC pediatrics**, v.16, n.96, jul.2018. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0637-3>.
- EACCI. Global Atlas of Allergy**. [S.l.]: EACCI, 2014. Disponível em: <http://www.eacci.org/resources/scientific-output/guidelines/3008-global-atlas-of-allergy.html>. Acesso em: 01 fev.2018.
- FLAMMARION, S. *et al.* Diet and nutritional status of children with food allergies. **Pediatric Allergy and Immunology**, v.22, n.2, p.161-165, mar.2011.
- GROETCH, M.; NOWAK-WEGRZYN, A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, v.24, n.3, p.212-221, may.2013. DOI: 10.1111/pai.12035.
- HOLICK, M. *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.96, n.7, p.1911-1930, jul.2011. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- KOLETZKO, S. *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.55, n.2, p.221-229, Aug. 2012. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- KURIHAYASHI, A. Y. *et al.* Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.31, n.3, p.531-542, mar.2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00082814>.
- 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, feb.1970.

- MEDEIROS, L. C. S. *et al.* Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.363-370, jun.2004.
- MEYER, R. Nutritional Disorders resulting from Food Allergy in Children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v.29, n.7, p.689-704, nov.2018. doi: 10.1111/pai.12960.
- MUNNS, C. F. *et al.* Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.101, n.2, p.394-415, feb.2016. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
- NACHSHON, L. *et al.* Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.134, n.5, p.1108-1113, nov.2014. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.026.
- PEREIRA, Vivian Christiane Monteiro. **Teste U de Mann-Whitney (Teste U)**. Porto Alegre: Departamento de Matemática da UFRGS, 2009. Disponível em: http://www.leg.ufpr.br/lib/exe/fetch.php/disciplinas:ce001:vivian_-_teste_u_de_mann-whitney.pdf. Acesso em: 07 abr.2019.
- PEREIRA, Patrícia Brasil; SILVA, Cristiane Pereira da. Alergia à proteína do leite de vaca em crianças: repercussão da dieta de exclusão e dieta substitutiva sobre o estado nutricional. **Pediatria**, São Paulo, v.30, n.2, p. 100-106, 2008.
- PETTIFOR, J. M. Calcium and Vitamin D Metabolism in Children in Developing Countries. **Annals of nutrition & metabolism**, v.64, suppl.2, p.15-22, oct.2014.
- ROWICKA, G. *et al.* Diet and Nutritional Status of Children with Cow's Milk Protein Allergy, Treated with a Milk-Free Diet. **International Journal of Allergy and Medications**, Poland, v.3, n.1, p.1-8, nov.2017.
- SHAH, S. *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.102, n.7, p.2321-2328, jul.2017. doi: 10.1210/jc.2016-3189.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento de Nutrologia. **Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: manual de orientação**. Rio de Janeiro: SBP, 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento de Nutrologia. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes**. Rio de Janeiro: SBP, 2014.
- SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 – Parte 2. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v.2, n.1, p.39-82, jan./mar.2018.
- SILVA, P. H. F; OLIVEIRA, V. C. D; PERIN, L. M. Cow's Milk Protein Allergy and Lactose Intolerance. In: Elsevier. **Raw Milk Balance Between Hazards and Benefits**, p.295-310, 2018.
- TAI, Vicky *et al.* Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 351, h4183, sep.2015. doi: 10.1136/bmj.h4183.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO Child Growth Standards**. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en/>. Acesso em: 09 abr. 2019.

DOENÇA DE KAWASAKI RECIDIVANTE

Mariana Carvalho Gomes

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

Resumo

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda de causa desconhecida que ocorre mais frequentemente em crianças entre 6 meses e 5 anos de idade. A recorrência (ou recidiva) é definida como um episódio repetido de DK, completa ou incompleta, após resolução completa de um episódio prévio. O objetivo deste trabalho é descrever as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas da Doença de Kawasaki (DK) recorrente e identificar possíveis fatores de risco associados à recorrência nas crianças acompanhadas no HCB. A recidiva de DK pode ter maiores chances de resultar em complicações cardíacas, porém ainda é um fato controverso que precisa de esclarecimentos. Foi realizada análise dos prontuários de pacientes com DK acompanhados no ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB), referência para DK, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. Foram analisados 154 prontuários, sendo identificadas dez crianças que apresentaram recidiva da DK durante o acompanhamento, o que corresponde a 6,5% da amostra total. A prevalência da recidiva de DK encontrada é mais alta do que em outros trabalhos publicados. O único possível fator de risco significativo para recidiva demonstrado no trabalho foi a ausência de plaquetose no primeiro episódio. As crianças não apresentaram maior risco de complicação coronariana após a recidiva da DK em comparação com crianças que tiveram apenas um episódio da doença.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki, recidiva. Imunoglobulina. Aneurisma de coronária.

Introdução

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda de causa desconhecida que ocorre mais frequentemente em crianças entre 6 meses e 5 anos de idade. Não existe teste laboratorial patognomônico, o que torna o diagnóstico essencialmente clínico. O principal acometimento é nas artérias de médio calibre, sendo complicações coronarianas as mais comuns. De acordo com o Guideline da American Heart Association (AHA), atualmente é a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância nos países desenvolvidos (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico de DK, é necessária a presença de febre persistente durante 5 dias ou mais, associada a pelo menos quatro dos seguintes critérios: (1) conjuntivite não purulenta; (2) alterações de boca: língua em framboesa, hiperemia de orofaringe, edema/eritema/fissura labial; (3) exantema polimórfico; (4) linfonodomegalia cervical anterior > 1,5 cm; (5) alterações de extremidades: eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal. Alguns pacientes podem não preencher todos os critérios, caracterizando a forma incompleta ou atípica da DK, mais comum em crianças com menos de 1 ano de idade (MCCRINDLE *et al.*, 2017; NEWBURGER *et al.*, 2016).

O índice de recorrência da doença é baixo, chegando a 3,5% no Japão, segundo um estudo epidemiológico que descreve os resultados da 22ª pesquisa nacional de DK no Japão, que teve como alvo a DK diagnosticada em 2011 e 2012 (MAKINO *et al.*, 2015). A recorrência (ou recidiva) é definida como um episódio repetido de DK, completa ou incompleta, após resolução completa de um episódio prévio. O Guideline da AHA de 2017 não define quanto tempo deve transcorrer entre os episódios para ser considerado recorrência. O mais comum é que os novos episódios ocorram nos dois primeiros anos após a resolução do episódio inicial (MCCRINDLE *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2013; HIRATA *et al.*, 2001).

A literatura recente ainda é escassa na demonstração de fatores de risco associados à DK recidivante ou recorrente. Alguns estudos apontam variáveis presentes no primeiro episódio que estão mais associadas à recidiva, como sexo masculino, maior tempo de febre, elevações importantes de transaminases e de proteína C reativa, baixos níveis de hemoglobina, alterações coronarianas e doença refratária ao uso de imunoglobulina endovenosa. O episódio recorrente de DK pode ter maiores chances de resultar em complicações cardíacas, porém ainda é um fato controverso que precisa de esclarecimentos (YANG *et al.*, 2013; HIRATA *et al.*, 2001; SUDO; NAKAMURA, 2017; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Este estudo pretendeu caracterizar melhor a DK recidivante na população estudada e identificar fatores de risco que possam ajudar a reconhecer crianças que têm maior probabilidade de apresentar múltiplos episódios da doença, fato incomum que pode potencialmente aumentar os índices de complicação. Existem poucos dados consistentes na literatura em relação aos casos recidivantes de DK. Diferente da maioria dos estudos já publicados, que usaram bancos de dados nacionais, este estudo avaliou crianças que são acompanhadas a longo prazo em um serviço de referência para DK, o que aumenta a probabilidade de se observar a recidiva e investigá-la. Além disso, objetivou-se esclarecer se uma evolução mais complicada, principalmente do ponto de vista cardíaco, ocorre em situações recorrentes em comparação aos casos de episódio único.

Objetivos

Objetivo Geral

Descrever as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas da DK recorrente e identificar possíveis fatores de risco associados à recorrência nos pacientes acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica do HCB.

Objetivos Específicos

1. relatar a prevalência da DK no serviço de Reumatologia Pediátrica do HCB e o índice de recidiva da doença no período de 2012 a 2018;
2. descrever as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas mais frequentes em crianças com DK recorrente;
3. determinar possíveis fatores de risco associados à recorrência da DK;
4. identificar o tempo médio entre o diagnóstico do episódio inicial da DK e o diagnóstico do episódio de recidiva da doença;
5. elucidar se existe maior risco de complicações coronarianas em crianças com recorrência da DK em comparação com crianças que tiveram apenas um episódio da doença.

Material e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, em que são comparados dois grupos de pacientes. O primeiro grupo é de pacientes com DK que tiveram recidiva após o tratamento inicial e, o segundo, de pacientes que apresentaram apenas um episódio de DK durante o acompanhamento. O estudo é um ramo do projeto principal "Alterações Laboratoriais na Doença de Kawasaki", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCB, aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (CONEP) sob o nº do CAAE: 43307114.2.0000.5553.

A pesquisa consistiu em análise dos prontuários de pacientes com DK acompanhados no ambulatório de reumatologia pediátrica de um hospital pediátrico terciário, referência para DK, localizado em Brasília - DF, Brasil, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. O critério de inclusão foi ter recebido diagnóstico de DK entre 2012 e 2018 e o critério de exclusão foi prontuário com informações incompletas.

Foram coletados os seguintes dados: idade no momento do diagnóstico de cada episódio, sexo e se houve erro inicial no diagnóstico. Sobre a doença, foi coletado, em relação a cada episódio: tempo de febre, se houve uso ou não de gamaglobulina, com quantos dias de doença ela foi administrada e se houve resistência ao tratamento. Foram analisados, ainda, dados laboratoriais da fase aguda de cada episódio: hemoglobina e transaminases (transaminase oxaloacética - TGO e transaminase glutâmico pirúvica - TGP).

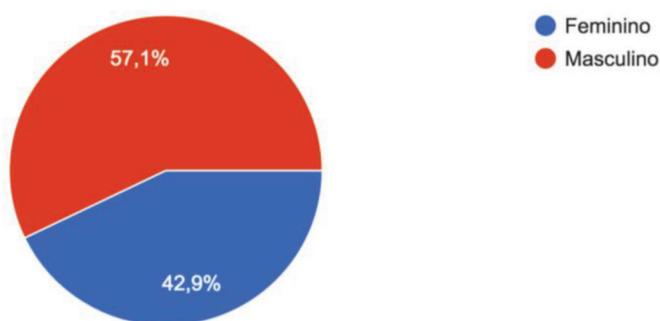
Também foi realizada a avaliação das coronárias no ecocardiograma pelo Z score nas fases aguda, subaguda e crônica a cada episódio. O cálculo do Z score é utilizado para mensurar o diâmetro das artérias coronárias na faixa etária pediátrica e utiliza como parâmetros área de superfície corporal e idade. Foi utilizada a classificação do Z-score proposta por Manlhiot *et al.* (2010) recomendada no Guideline da AHA de 2017 (normal: Z-score < 2; dilatação: Z-score entre 2 e 2,5; aneurisma pequeno: Z-score entre ≥ 2.5 e <5; aneurisma médio: Z-score ≥ 5 a <10 ; aneurisma gigante: Z-score ≥ 10 ou dimensão absoluta > 8 mm).

As variáveis mencionadas foram tabuladas em um banco de dados, que incluiu as crianças elegíveis para o estudo. Todas as análises foram realizadas com a versão 23 do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foram utilizadas análises descritivas e inferenciais, a primeira para análise de frequências da amostra e a última para inferência de relações estatisticamente significativas entre as variáveis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados e discussão

O estudo incluiu 154 pacientes diagnosticados com DK, a maioria do sexo masculino (57,1%), como mostra, abaixo, o gráfico 1. O Guideline de 2017 da American Heart Association (AHA) traz uma razão do sexo masculino para o feminino de aproximadamente 1.5:1 (MCCRINDLE *et al.*, 2017). O estudo epidemiológico da Doença de Kawasaki no Japão conduzido entre 2015 e 2016 demonstrou uma razão de 1.34:1 (MAKINO *et al.*, 2019). A razão encontrada no trabalho foi de aproximadamente 1.3:1, portanto se aproxima das referências internacionais.

Gráfico 1: Sexo dos pacientes com DK do HCB



Fonte: Elaborado pela autora.

Foram identificadas dez crianças que apresentaram recidiva da DK durante o acompanhamento no ambulatório do HCB, o que corresponde a aproximadamente 6,5% da amostra total. Portanto, a

prevalência de recidiva na amostra pesquisada foi maior do que a relatada na literatura: 4,2% no Japão, segundo estudo epidemiológico da 24a pesquisa nacional de DK no Japão, que teve como alvo a DK diagnosticada no país entre 2015 e 2016 (MAKINO *et al.*, 2019). De acordo com Maddox *et al.* (2015), nos Estados Unidos a prevalência de recidiva é de cerca de 1,7%. Diferente da maioria dos estudos já publicados, que usaram bancos de dados nacionais, nesta pesquisa, apesar de sua análise retrospectiva, houve acompanhamento contínuo e regular dos pacientes durante anos após a fase aguda da DK, em um centro especializado, o que permitiu maior observação dos casos de recidiva e registro de seus fatores associados.

Destas dez crianças que apresentaram recorrência, sete são do sexo masculino e três são do sexo feminino, sendo a razão entre sexo masculino e feminino de 2.3:1, maior do que na amostra total. A literatura atual considera o sexo masculino como fator de risco para a recidiva, o que vai de encontro com o demonstrado no presente estudo (SUDO; NAKAMURA, 2017).

O tempo entre a resolução do primeiro quadro e o diagnóstico da recidiva variou de 1 a 27 meses. A média de intervalo entre os diagnósticos foi 10,5 meses ($\pm 8,9$ meses). Apenas um paciente teve um segundo diagnóstico de recidiva, totalizando três episódios da doença.

A idade das crianças ao diagnóstico, na amostra total, variou de 3 meses a 12 anos, sendo a média de 3,3 anos ($\pm 2,5$ anos). A maioria dos analisados tinham menos de 5 anos de idade quando manifestaram a DK (72,7%), o que é compatível com outros estudos. Apenas uma criança tinha idade abaixo dos 6 meses no diagnóstico inicial. Dentre os pacientes recidivantes, o mais novo teve DK pela primeira vez aos 6 meses e o mais velho aos 8 anos, sendo a média de 3,3 anos ($\pm 2,1$ anos). A média de idade encontrada entre os pacientes que não tiveram recidiva foi 3,4 anos ($\pm 2,5$ anos). Apesar da literatura considerar a idade como um fator de risco para a recidiva, a análise do grupo recidivante deste estudo não demonstrou diferença significativa comparada à idade do grupo sem recidiva $t(10,77) = 0,106$, $p = 0,91$. (MCCRINDLE *et al.*, 2017; MAKINO *et al.*, 2019)

É relatado na literatura que a DK pode ser precedida por algum gatilho, que ocorre no máximo 30 dias antes do início do quadro. Na amostra pesquisada, foi encontrada a ocorrência de provável gatilho em 27,9% dos pacientes, sendo o mais frequente (39%) infecção de vias aéreas superiores. Nos episódios de recidiva, foi detectado um provável gatilho em apenas um dos casos, em que gastroenterocolite viral precedeu a DK. Esta constatação levanta o questionamento sobre a etiologia, ainda não esclarecida, da DK. É possível que um agente infeccioso, em crianças geneticamente suscetíveis, desencadeie a cascata imunológica da doença. (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Sabe-se que a DK nem sempre é um diagnóstico simples, uma vez que não existe achado clínico ou laboratorial patognomônico da doença. Soma-se a isso um possível desconhecimento geral dos médicos em relação à DK. No presente estudo, dentre os 154 pacientes avaliados, 96 (62,3%) tiveram erro no diagnóstico inicial. A doença com a qual a DK foi mais frequentemente confundida foi a escarlatina (33 casos), seguida pela faringoamigdalite (27 casos). Também foram diagnosticadas adenite cervical, infecção de vias aéreas, urticária, mononucleose, febre reumática, entre outras. Já nos casos de recidiva, houve erro diagnóstico na ocasião do segundo episódio em apenas dois dos 10 casos, sendo a DK confundida com pneumonia e com infecção de vias aéreas superiores. Essa menor taxa de erros no segundo episódio pode ter ocorrido pelo fato das crianças já estarem em acompanhamento regular em ambulatório específico, enquanto as que têm a doença pela primeira vez são, em sua maioria, atendidas em emergências de Pediatria Geral do DF.

Como demonstrado na Tabela 1, em relação à febre no primeiro episódio: no grupo sem recidiva, 19,44% das crianças tiveram febre que durou de 1 a 5 dias, 55,55% de 6 a 10 dias, 19,44% de 11 a 15 dias e 6,94% tiveram febre que durou mais de 16 dias. Nos casos de recidiva, a febre do primeiro episódio durou de 1 a 5 dias em 20% dos casos, 6 a 10 dias em 40%, 11-15 dias em 30% e nos 10% restantes a febre durou mais de 16 dias. Alguns estudos constataram a febre prolongada como um fator de risco para recorrência da DK, porém este não foi um padrão presente nos pacientes avaliados neste estudo (YANG *et al.*, 2013; HIRATA *et al.*, 2001).

Tabela 1: Tempo de febre no primeiro episódio em pacientes com e sem recidiva

Tempo de Febre	N Total (%)	N Não recidiva (%)	N Recidiva (%)
1 a 5 dias	30 (19,5%)	28 (19,44%)	2 (20%)
6 a 10 dias	84 (54,5%)	80 (55,55%)	4 (40%)
11 a 15 dias	29 (18,8%)	28 (19,44%)	3 (30%)
> 16 dias	11 (7,2%)	10 (6,94%)	1 (10%)
Total	154 (100%)	144 (100%)	10 (100%)

Fonte: Elaborado pela autora.

O tratamento preconizado para DK é infusão de Imunoglobulina Humana Endovenosa (IGEV). A maioria dos pacientes (83,1%) fez o tratamento com o medicamento adequado no primeiro episódio e 9,1% da amostra apresentou refratariedade à medicação, necessitando de uma segunda dose. Um dos pacientes foi refratário à segunda dose e foi necessário administrar pulsoterapia de metilprednisolona, com boa resposta. No entanto, o Guideline da AHA de 2017 faz recomendações também sobre o momento ideal para administrar a IGEV para melhor eficácia e para evitar aneurismas, que seria até o 10o dia de doença (MCCRINDLE, 2017). Dentre os 117 que foram submetidos ao tratamento, 39 o fizeram tardiamente (33,33%) e 25% destes apresentaram alterações coronarianas no ecocardiograma, como dilatação ou aneurisma de coronárias, enquanto nos pacientes tratados no tempo correto este desfecho esteve presente em 23%. Do grupo de 10 pacientes recidivantes, no primeiro episódio, um usou IGEV após o 10o dia de doença, seis usaram no período correto e três não foram tratados.

Durante o segundo episódio, apenas três dentre os 10 recidivantes fizeram uso de IGEV, apesar de estarem inseridos no ambulatório específico. Isto ocorreu pois a maioria recebeu diagnóstico tardio ao procurar o serviço no HCB, quando já não havia mais indicação para uso da IGEV, o que reforça a necessidade de acompanhamento destas crianças. O único paciente que manifestou um terceiro episódio foi tratado nas três ocasiões e apresentou refratariedade à IGEV na primeira e na terceira vez, necessitando de uma segunda dose, com boa resposta. De acordo com Sudo e Nakamura (2017), a refratariedade é um fator de risco para recidiva da DK, porém não foi observada tal relação neste estudo, somente neste caso único.

Dentre os parâmetros laboratoriais avaliados, como demonstrado na Tabela 2, foi possível observar uma relação entre valor de plaquetas no diagnóstico do primeiro episódio e recidiva da DK. Na comparação de médias de plaquetas entre pacientes recidivantes e não recidivantes, os recidivantes apresentaram média de plaquetas significativamente menor ($M=283555,55$, $DP=121452,78$) do que os pacientes não recidivantes ($M=442030,43$, $DP=224671,78$), $t(11,93) = -3,539$, $p=0,004$.

Provavelmente, as plaquetas dosadas na fase aguda ou subaguda possuem uma relação inversamente proporcional ao risco de ocorrer um novo episódio da doença. A ausência de plaquetose pode ser, portanto, potencial fator de risco para a recorrência da DK. Não foram encontrados relatos de achados semelhantes na literatura atual.

Na comparação das médias de outros exames laboratoriais entre paciente com recidiva e sem, não foi encontrado mais nenhum resultado significativo. Ou seja, pacientes com recidiva e sem recidiva não se diferenciaram significativamente em relação a nenhuma das outras variáveis avaliadas, conforme a Tabela 2, abaixo. Estudo conduzido no Japão por Yang (2013), demonstra que possíveis fatores de risco laboratoriais seriam baixa hemoglobina e elevação de transaminases. Na fase aguda do primeiro episódio, os não recidivantes tiveram média de TGO de 47,79 ($\pm 76,39$) e de TGP de 42,90 ($\pm 77,55$), enquanto os recidivantes tiveram média de TGO de 100,85 ($\pm 116,01$)

e de TGP de 92,85 (\pm 125,22). A comparação das médias das transaminases entre os dois grupos não mostrou-se estatisticamente significativa. Em relação à hemoglobina dosada no diagnóstico do primeiro episódio, os não recidivantes tiveram média de 11,26 g/dL (\pm 1,45) e os recidivantes 12,04 g/dL (\pm 1,43) e essa diferença não foi significativa estatisticamente.

Tabela 2: Exames laboratoriais do primeiro episódio em pacientes com e sem recidiva

Variável	Resultado Comparação de Médias	Condição	M	Dp
TGO	t(6,28) = -1,19, p = 0,27	Não Recidiva	47,7939	76,3958
		Recidiva	100,8571	116,0149
TGP	t(6,24) = -1,04, p = 0,33	Não Recidiva	42,9098	77,5502
		Recidiva	92,8571	125,2243
HEMOGLOBINA	t(9,11) = -1,57, p = 0,14	Não Recidiva	11,2645	1,4554
		Recidiva	12,0444	1,4345
PLAQUETAS	t(11,84) = 3,59, p = 0,004	Não Recidiva	444000,0000	222213,0562
		Recidiva	283555,5556	121452,7800

Fonte: Elaborado da autora.

Apesar de levantada a hipótese de provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) mais elevadas serem um possível fator de risco para recidiva, elas não foram analisadas, pois poucas crianças tiveram estes marcadores dosados durante a fase aguda nos serviços onde foram atendidas.

Por fim, foram analisadas duas complicações da DK: a perda auditiva neurossensorial, avaliada através do BERA, e lesões coronarianas, avaliadas através de ecocardiograma com Z-score. Vinte crianças apresentaram alguma alteração no ecocardiograma durante a fase aguda, sendo que 15 não realizaram o exame neste período. Durante a fase subaguda, 16 crianças não realizaram ecocardiograma e, das que realizaram, 24 apresentaram alteração coronariana. Já na fase crônica, apenas 6 crianças não realizaram o exame e 18 das que o realizaram apresentaram alguma alteração. Dentre as alterações coronarianas encontradas, a maioria era uma dilatação (75% dos alterados na fase aguda, 45,8% na subaguda e 44,4% na crônica). Houve dois pacientes diagnosticados com aneurisma gigante, um se manifestando na fase subaguda e outro na fase crônica da doença.

Dentre os dez pacientes que apresentaram recorrência da DK, nenhum apresentou alteração ecocardiográfica no primeiro episódio. Apenas um cursou com alteração ecocardiográfica após o segundo episódio, manifestada como aneurisma pequeno da coronária esquerda na fase subaguda da doença. Nakamura *et al.* (1998), utilizando dados do Estudo Epidemiológico Nacional do Japão, demonstraram que crianças com recidiva seriam mais propensas a desenvolver aneurismas coronarianos. Ao contrário, Yang *et al.* (2013), em um estudo retrospectivo com 1173 crianças com DK, não encontraram a recidiva como fator de risco para aneurismas coronarianos, achado que se assemelha ao do presente estudo.

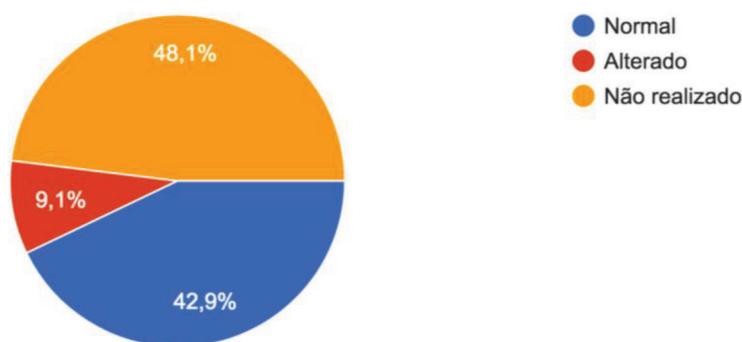
No entanto, Yang *et al.* (2013) ressalta que as complicações de coronária durante o primeiro episódio em crianças que desenvolveram DK recorrente foram mais frequentes do que as crianças com um episódio de DK, embora essa diferença não tenha sido significativamente diferente. No trabalho de Hirata *et al.* (2001), que analisou a 13ª Pesquisa Epidemiológica Nacional de DK no Japão, também foi constatado que as crianças com alterações cardíacas tiveram maior probabilidade de sofrer

recidiva. A análise da amostra deste estudo com crianças do HCB refuta tal relação, pois nenhuma criança do grupo das recidivantes havia apresentado alteração coronariana ao ecocardiograma no primeiro episódio.

Yang *et al.* (2013) ressalta que, dentro do seu grupo de 22 crianças recidivantes, as que tiveram aneurisma no primeiro episódio tiveram com mais frequência novos aneurismas no segundo episódio. Não foi possível fazer essa análise no presente estudo, devido a nenhuma das crianças recidivantes terem apresentado alteração coronariana no primeiro episódio.

O BERA (*Brainstem Evoked Response Audiometry* - Audiometria com Potenciais Evocados de Tronco Encefálico) foi realizado por somente 80 das 154 crianças acompanhadas no ambulatório. Destas, 14 (17,5%) tiveram resultados alterados, sendo 13 exames constatados como perda auditiva leve e um como perda auditiva moderada. Metade das perdas auditivas foram bilaterais. Dentre os 10 pacientes com recidiva, o BERA foi realizado por apenas três deles e todos obtiveram resultados normais, não sendo possível a análise destes dados. Não foram encontrados na literatura trabalhos relacionando alterações do BERA com recidiva da DK.

Gráfico 2: Resultado de BERA nas crianças com DK do HCB



Fonte: Elaborado pela autora.

Considerações finais

A prevalência da recidiva de DK encontrada foi de 6,5%, mais alta do que em outros trabalhos publicados. Provavelmente, essa maior observação de recidivas ocorreu devido ao acompanhamento ambulatorial contínuo e regular dos pacientes em um centro especializado, através de um protocolo pré-estabelecido. Não foram demonstrados fatores de risco significativos para recidiva. As crianças não apresentaram maior risco de complicação coronariana após a recidiva da DK em comparação com crianças que tiveram apenas um episódio da doença.

É importante ressaltar que a diferença entre os valores *n* dos grupos analisados são distantes (10 com recidiva e 144 sem recidiva), o que torna as análises comparativas sujeitas a uma maior taxa de erro.

Referências

- CHAHAL, N. *et al.* Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. **Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society**, v.54, n.3, p.383-387, jun.2012. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03628.x
- HIRATA, S.; NAKAMURA, Y.; YANAGAWA, H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. **Acta Paediatrica**, Oslo, v.90, n.1, p.40-44, jan.2001.
- MADDOX, R. A. *et al.* Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. **Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society**, v.57, n.6, dec.2015. doi: 10.1111/ped.12733.
- MAGALHÃES, Cristina M. R; MELO, Regina Coeli S. Recidiva da doença de Kawasaki. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.75, n.3, p.204-206, 1999.
- MAKINO, Nobuko *et al.* Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. **Journal of Epidemiology**, v.25, n.3, p.239-245, 2015. doi: 10.2188/jea.JE20140089.
- MAKINO, Nobuko *et al.* The nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. **Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society**, v.61, n.4, p.397-403, apr.2019. doi: 10.1111/ped.13809.
- MANLHIOT, Cedric *et al.* Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. **Pediatric Cardiology**, v.31, n.2, p.242-249, 2010. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.
- MCCRINDLE, Brian W. *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v.135, n.17, p.927-999, apr.2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- NAKAMURA, Y. *et al.* Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. **Pediatrics**, v.102, n.6, p.66, dec.1998.
- NEWBURGER, J. W.; TAKAHASHI, M.; BURNS, J. C. Kawasaki disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.67, n.14, p. 1738-1749, apr.2016. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.073.
- SUDO, D.; NAKAMURA Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. **Acta Paediatrica**, Oslo, v.106, n.5, p.796-800. may.2017. doi: 10.1111/apa.13773.
- VERMA, P; AGARWAL, N.; MAHESHWARI, M. Recurrent Kawasaki disease. **Indian Pediatrics**, v.52, n.2, p. 152-154, feb.2015.
- YANG, H. M.; DU Z. D.; FU P. P. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. **European Journal of Pediatrics**, v.172, n.12, p.1641-1647, dec.2013. doi: 10.1007/s00431-013-2101-9.

REFRATARIEDADE AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE KAWASAKI COM IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA – UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA

Mariana França Bandeira de Melo
Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

Resumo

A importância do estudo consiste em determinar fatores de risco para refratariedade ao tratamento padrão-ouro da doença de Kawasaki, visando estabelecer precocemente intervenções mais complexas na tentativa de minimizar complicações. Objetiva analisar os fatores que influenciaram a refratariedade ao tratamento da Doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa nos pacientes acompanhados no ambulatório de referência do serviço de reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, que estratificou pacientes em dois grupos: refratários x responsivos. O N foi de 154 pacientes, dos quais 14 foram refratários e 114 responsivos (26 não fizeram uso de IGEV). No estudo foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, sendo a única variável com relevância estatística ($p= 0,006$) o maior nível de plaquetas em refratários, podendo sugerir maior risco de complicações como formação de trombos. É possível que o mesmo fator que eleve os níveis plaquetários nesses pacientes seja também uma condição que determine a refratariedade, porém novas pesquisas devem ser feitas para elucidar esse fato. A predição de risco a não responsividade continua um desafio, necessitando de abordagem direcionada à população brasileira, com suas devidas particularidades.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki. Tratamento farmacológico. Imunoglobulina.

Introdução

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite primária, que afeta predominantemente crianças menores que cinco anos de idade (MCCRINDLE *et al.*, 2017). É uma condição de ocorrência mundial, com incidência que varia nos diferentes continentes. Possui maior prevalência no Japão e em outros países asiáticos, provavelmente devido a fatores genéticos (CASTRO *et al.*, 2009).

É uma vasculite sistêmica, de etiologia desconhecida, com predileção pelas artérias coronárias (BURNS; GLODÉ, 2004). A incidência em pessoas do sexo masculino é 1,5 vezes maior do que no sexo feminino. Na América do Norte há certo padrão sazonal, em que é mais comum sua ocorrência no inverno e no início da primavera. Em contrapartida, no hemisfério sul não foi identificada uma sazonalidade consistente com a ocorrência da DK (BURNS *et al.*, 2004; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

A DK é caracterizada por uma inflamação sistêmica em todas as artérias de médio e pequeno calibre, e em vários órgãos e tecidos durante a fase aguda febril. A vasculopatia é determinada por três processos: arterite necrotizante, vasculite subaguda/crônica e proliferação miofibroblástica luminal (PML). A arterite, processo agudo e autolimitado, consiste em um processo neutrofílico sincronizado, completo dentro de duas semanas após instalação da febre. É capaz de progressivamente destruir a parede arterial até a adventícia, causando aneurismas saculares, que podem tanto evoluir com trombose ou ruptura no primeiro mês. Já a vasculite subaguda/crônica tipicamente apresenta uma infiltração de linfócitos assincrônica, células plasmáticas e eosinófilos com poucos macrófagos, que inicia após a quinzena posterior da febre e pode persistir por meses e até anos em alguns pacientes. O grau de inflamação dessa vasculite e o dano tecidual formam um amplo espectro, que varia de pan-arterite/

periarterite leve a severamente destrutiva, o que poderia levar à aneurismas coronarianos e trombose. O terceiro processo é a PML, definida por um processo miofibroblástico derivado de células musculares lisas, que corresponde a uma estenose intra-luminal assincrônica progressiva de miofibroblastos com seus produtos de matriz e inflamação (MCCRINDLE *et al.*, 2017; ORENSTEIN *et al.*, 2012).

Com relação ao diagnóstico, ele é estabelecido por critérios exclusivamente clínicos. Esses pacientes que possuem definição de caso baseada no achado dos principais critérios clínicos são interpretados como tendo DK completa, típica ou clássica. Indivíduos que não possuem critérios clínicos suficientes podem ser diagnosticados como DK incompleta ou atípica. Como não há um teste diagnóstico específico, achados laboratoriais e ecocardiográficos podem auxiliar no estabelecimento diagnóstico da DK (CASTRO *et al.*, 2009; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

As metas terapêuticas na fase aguda são diminuir a inflamação e as lesões vasculares, além de prevenir complicações coronarianas e a formação de trombose (MCCRINDLE *et al.*, 2017; SANO *et al.*, 2007). Todos os pacientes devem ser tratados o mais cedo possível no curso da doença, assim que o diagnóstico for estabelecido. A imunoglobulina endovenosa (IGEV), terapêutica padrão ouro, deve ser administrada assim que possível a partir da definição diagnóstica, preferivelmente dentro de 10 dias de evolução de febre. Aqueles que apresentem atraso diagnóstico da doença, isto é, além de 10 dias de febre (provavelmente devido a um erro diagnóstico), ainda devem receber IGEV. Estes devem receber tratamento principalmente se ainda apresentarem sintomas inflamatórios ou provas de atividade inflamatória elevadas (MCCRINDLE *et al.*, 2017; SANO *et al.*, 2007).

Mesmo após tratamento com dose otimizada de IGEV (2g/kg em uma única infusão, que geralmente dura entre 10-12 horas), a qual é considerada eficiente, 10-20% dos pacientes são refratários a essa intervenção (EGAMI *et al.*, 2006; MCCRINDLE *et al.*, 2017; TAKEUCHI *et al.*, 2017). A não responsividade a esse tratamento é definida como persistência ou recrudescência da febre 36 horas após o término da infusão única de IGEV. Neste caso, deve-se proceder com nova infusão de IGEV em dose única. Caso refratário a essa segunda intervenção, a pulsoterapia com metilprednisolona está indicada (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

As bases imunobiológicas para a resistência à IGEV são incertas, em parte por seu mecanismo de ação não ser completamente compreendido. É provável que haja participação de fatores genéticos, tais como polimorfismos nos receptores Fc-gama. Essa família de receptores contém múltiplos ativadores dos receptores, e um único inibidor de receptor, o FcγRIIB; células B expressam apenas os tipos inibitórios. Presume-se que a IGEV modula o balanço entre ativação e inibição desses receptores, podendo o mecanismo da resistência estar ligado a um desequilíbrio dessa regulação (KHOR *et al.*, 2011; SHRESTHA *et al.*, 2011).

Com base na literatura há alguns estudos que conseguiram elaborar escores com fatores de risco para a não-resposta à IGEV. Esses escores têm validação em populações asiáticas, apesar de não ter a mesma eficácia apresentada em estudos norte-americanos e europeus (EGAMI *et al.*, 2006; QIAN *et al.*, 2018; SÁNCHEZ-MANUBENS *et al.*, 2016; SLEEPER *et al.*, 2011; TAKEUCHI *et al.*, 2017). Dentre as variáveis analisadas nos diversos escores estão: dados epidemiológicos (idade, tempo de evolução da doença), dados clínicos (presença de linfadenopatia, rash e edema de extremidades), além de dados laboratoriais (contagem de neutrófilos e plaquetas, valores de provas inflamatórias – proteína c reativa, transaminase glutâmico-pirúvica [TGP], albumina, bilirrubinas totais e sódio) (QIAN *et al.*, 2018; SÁNCHEZ-MANUBENS *et al.*, 2016). Cada modelo preditor atribui a uma combinação específica desses parâmetros uma pontuação, que estratifica os pacientes entre baixo e alto risco para resistência ao tratamento com IGEV na DK (KOBAYASHI *et al.*, 2006; SEKI *et al.*, 2011).

Um dos fatores de risco para complicações coronarianas apontados em literatura parece ser a refratariedade à terapêutica medicamentosa com IGEV (15-25% dos casos). Isso demonstra a importância da compreensão adequada da não-responsividade, com a identificação de fatores ligados a essa condição, a fim de prevenir a ocorrência de complicações (EGAMI *et al.*, 2006; SANO *et al.*, 2007; SLEEPER *et al.*, 2011).

A importância do presente estudo consiste em determinar, no espaço amostral delimitado, se os fatores de risco para refratariedade ao tratamento com IGEV selecionados em estudos internacionais teriam a mesma validação para a população em estudo. A intenção é propiciar identificação precoce

de pacientes que não respondem isoladamente a essa intervenção, e indicar necessidade de abordagem terapêutica mais complexa, objetivando diminuir a incidência de complicações da DK nos casos selecionados (SLEEPER *et al.*, 2011).

Objetivos

Objetivo geral

Analisar os fatores que influenciaram a refratariedade ao tratamento da Doença de Kawasaki com imunoglobulina endovenosa nos pacientes acompanhados no ambulatório de referência para DK do serviço de reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

Objetivos específicos

1. Descrever fatores epidemiológicos inerentes ao grupo de pacientes refratários ao tratamento com imunoglobulina, comparando-os com o grupo de pacientes não refratários a essa intervenção.
2. Identificar fatores de risco clínicos, laboratoriais e constitucionais para a refratariedade ao tratamento com imunoglobulina endovenosa na população estudada.
3. Correlacionar a refratariedade ao tratamento com imunoglobulina ao risco de recidiva da DK.
4. Avaliar a aplicabilidade do escore de Egami, o qual avalia o risco sobre a não responsividade ao tratamento com imunoglobulina, descrito em literatura, na população do presente estudo.

Material e métodos

O presente trabalho consiste em um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle. O estudo é um ramo do projeto principal "Alterações Laboratoriais na Doença de Kawasaki", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

A amostra consiste em pacientes diagnosticados com DK entre 2012 e 2018, que realizam acompanhamento no ambulatório de referência para a doença no serviço de reumatologia pediátrica do HCB. Após identificação dos pacientes, foi procedida estratificação em dois grupos: refratários e não refratários ao uso de IGEV, possibilitando assim, uma análise comparativa.

Foram excluídos do trabalho aqueles pacientes que não receberam diagnóstico no período supracitado ou que não possuíam doença de Kawasaki.

Houve acesso aos prontuários dos pacientes por meio do sistema de prontuários eletrônicos TrakCare, além de prontuários físicos dispostos no arquivo do HCB. Para coleta dos dados, foi utilizado o "Formulários Google", programa que permite formulação de questionário individualizado.

Os fatores coletados foram: sexo, idade, presença de gatilho, presença de erro no diagnóstico inicial (e qual a patologia em questão), intervalo entre diagnóstico e tratamento, tempo de febre, uso de IVEG, uso de metilprednisolona (se refratário), com quanto tempo de evolução da doença fez uso de IGEV, dados laboratoriais (plaquetas, TGO, TGP, PCR, CKMB) e presença de alteração em exames complementares (Brainstem Evoked Response Audiometry ou Audiometria com Potenciais Evocados de Tronco Encefálico – BERA e ecocardiogramas seriados). Os ecocardiogramas seriados foram todos realizados com doppler e com cálculo do Z-score). O uso do Z-score permite avaliação mais fidedigna do envolvimento arterial e identificação de alterações sutis. Isso se deve ao fato de que se baseia no tamanho esperado daquela artéria para as devidas dimensões corporais (considera variáveis como idade) (MANLHIOT *et al.*, 2010).

Foi considerado como refratário o paciente que persistiu ou teve recrudescência de febre pelo menos 36 horas após o término da infusão de IGEV (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

O escore de Egami, já bem estabelecido por ser preditor de resistência à IGEV, foi aplicado

tanto no grupo dos pacientes refratários quanto no dos responsivos. Ele consiste em baixo (0-2 pontos) e alto risco (≥ 3 pontos) para desenvolvimento de refratariedade. Os critérios utilizados são os seguintes: TGP maior que 80 UI/L (2 pontos), 4 ou menos dias de febre (1 ponto), PCR maior ou igual a 8 mg/dL (1 ponto), idade menor que 6 meses (1 ponto) e plaquetas menores ou iguais a 300.000 (1 ponto). Primeiro o escore foi calculado para cada paciente que utilizou IGEV, e posteriormente foram alocados como alto ou baixo risco (QUIAN *et al.*, 2018).

Análise estatística

As análises foram realizadas pelo programa SPSS Statistics (versão 23). Foram utilizadas análises descritivas (para análise de frequências da amostra) e inferenciais (para inferência de relações estatisticamente significantes entre as variáveis). Procedeu-se a realização de teste inferencial de comparação de médias das variáveis entre os grupos, além dos testes T de amostras independentes e Qui Quadrado. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados e discussão

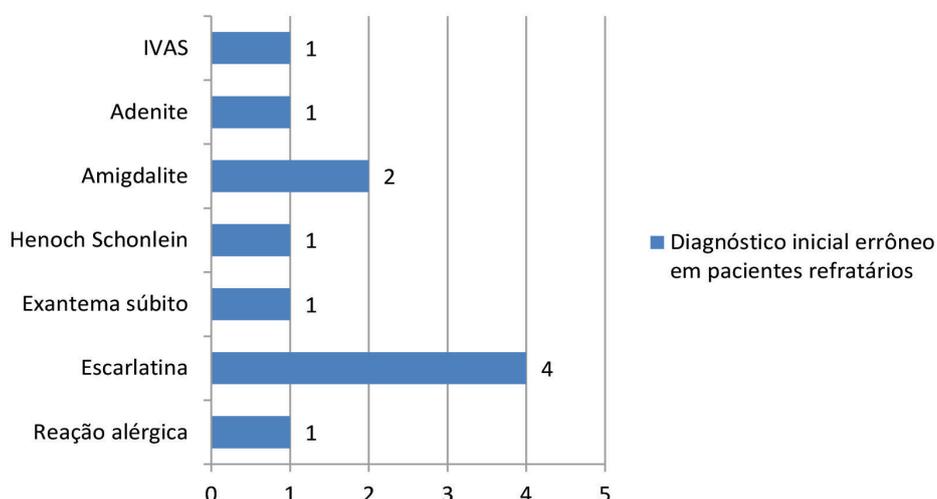
A amostra da pesquisa consistiu em 154 pacientes com diagnóstico de doença de Kawasaki estabelecido entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. A maioria desse espaço amostral (57,1%) era do sexo masculino, sendo a média de idade de 3,3 anos ao diagnóstico (desvio padrão – DP = 29,6).

Com relação aos pacientes refratários ao tratamento com IGEV (n=14) houve predominância do sexo masculino (64%). A idade variou num espectro entre um ano e oito anos (média de 3,2 anos, DP = 28,1). Comparativamente, na amostra de pacientes não refratários (n=114) a maioria pertencia ao sexo masculino (55,3%), com uma média de idade de 3,3 anos (DP = 28,7). Ressalta-se que um total de 26 pacientes não fez uso de IGEV.

Os dados encontrados no trabalho são condizentes com a literatura, na qual consta que há maior incidência da DK no sexo masculino (1,5:1) em crianças menores que cinco anos, sendo que nos Estados Unidos há um pico de ocorrência aos três anos, fato semelhante ao encontrado no trabalho (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

No grupo de pacientes refratários, quanto à presença de gatilhos (30 dias antes da manifestação da DK), a maioria não apresentou gatilho (64,3%). Dos cinco pacientes que apresentaram tal condição, a afecção presente em todos eles foi infecção de vias aéreas superiores (IVAS). Houve erro no diagnóstico inicial em 78,6% dos pacientes com refratariedade, havendo variação nos diagnósticos errôneos, com predominância de erros com a doença escarlatina (36%), conforme demonstrado no gráfico 1.

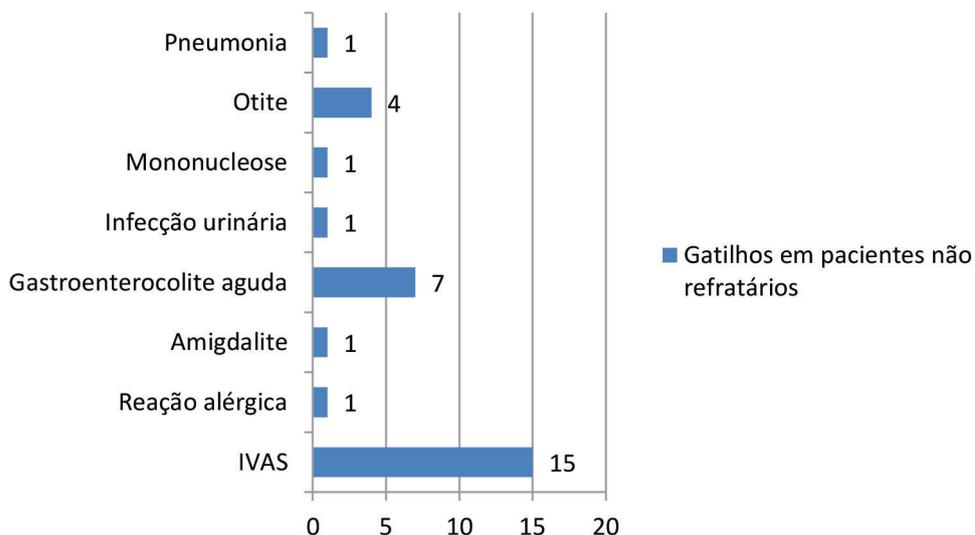
Gráfico 1: Doenças que propiciaram erro no diagnóstico inicial em pacientes refratários



Fonte: Elaborado pela autora.

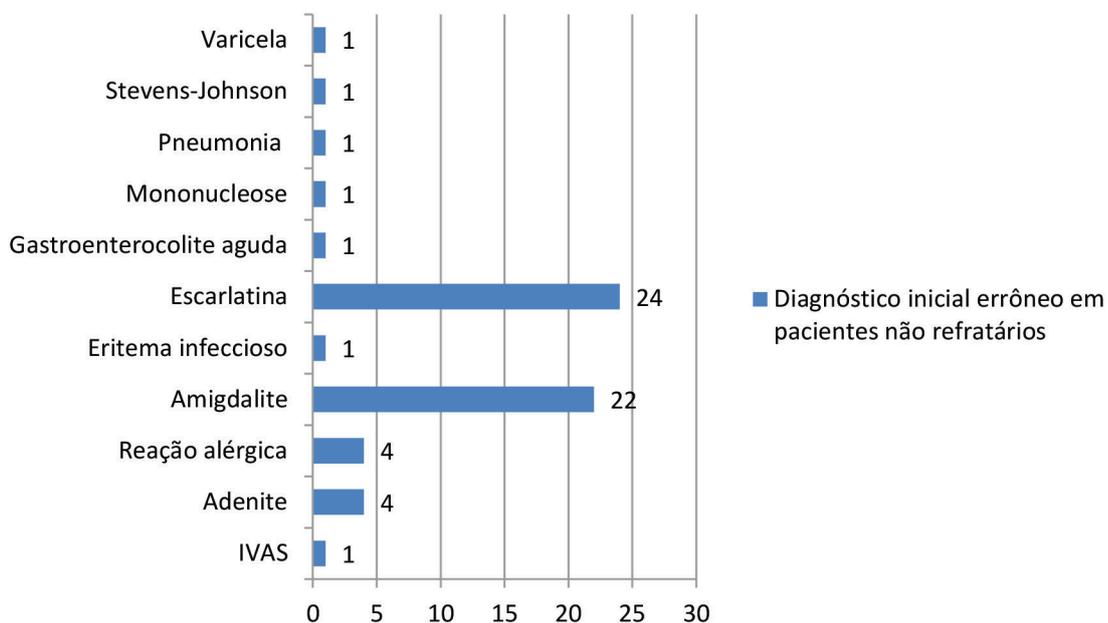
Comparativamente, no grupo de pacientes não refratários, apenas 32 dos 114 pacientes apresentou gatilhos (28,1%), e destes, foi predominante a presença de IVAS (48%), com o restante das afecções descritas conforme gráfico 2. A maioria apresentou erro no diagnóstico inicial (59,6%), sendo a doença mais confundida a escarlatina (39%), sendo o restante exposto no gráfico 3.

Gráfico 2: Gatilhos descritos em pacientes não refratários



Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 3: Doenças que propiciaram erro no diagnóstico inicial em pacientes não refratários



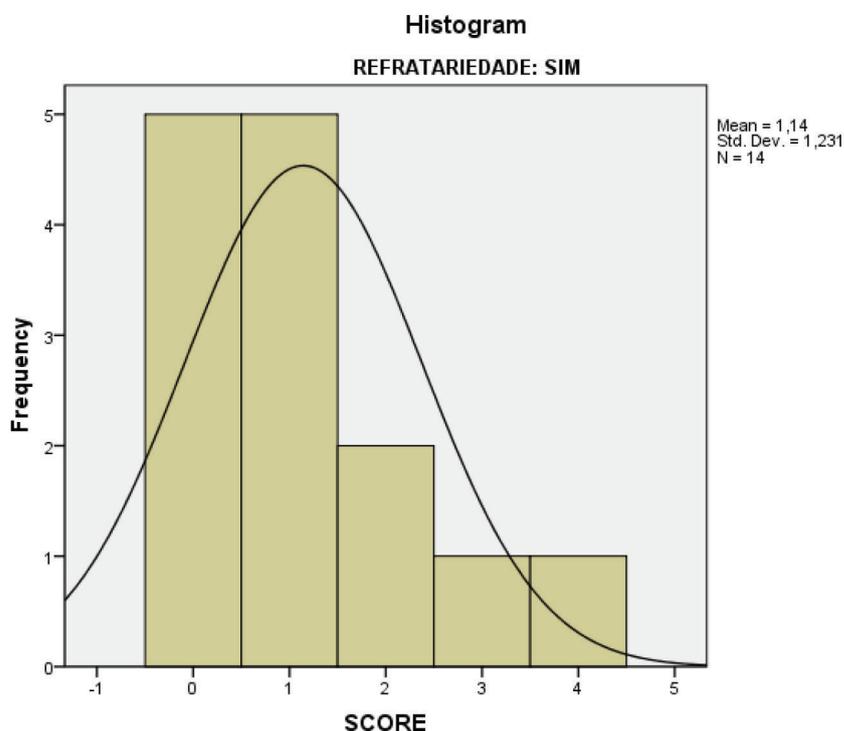
Fonte: Elaborado pela autora.

É importante salientar que a pesquisa de gatilhos (doenças que ocorreram 30 dias antes do aparecimento da DK) não é rotineiramente pesquisada por toda a equipe médica. Ademais, há o fato de que nem todos os pacientes ou acompanhantes sabem relatar sua presença espontaneamente ou podem não se recordar de sua ocorrência. Isso pode ter corroborado para que a maioria da amostra (tanto no grupo refratário quanto no não refratário) não tenha apresentado gatilhos prévios à DK. Vem sido aventada a hipótese de que crianças com predisposição genética podem desenvolver DK após vivenciarem qualquer infecção viral ou bacteriana (ROWLEY, 2017).

Sobre o erro no diagnóstico inicial, a doença escarlatina foi a mais citada. Pode ser devido à sua similaridade clínica, podendo cursar com febre, rash, língua em framboesa, dor na garganta e descamação de mãos e pés. É considerado um diagnóstico diferencial para DK (MANAGING..., 2017).

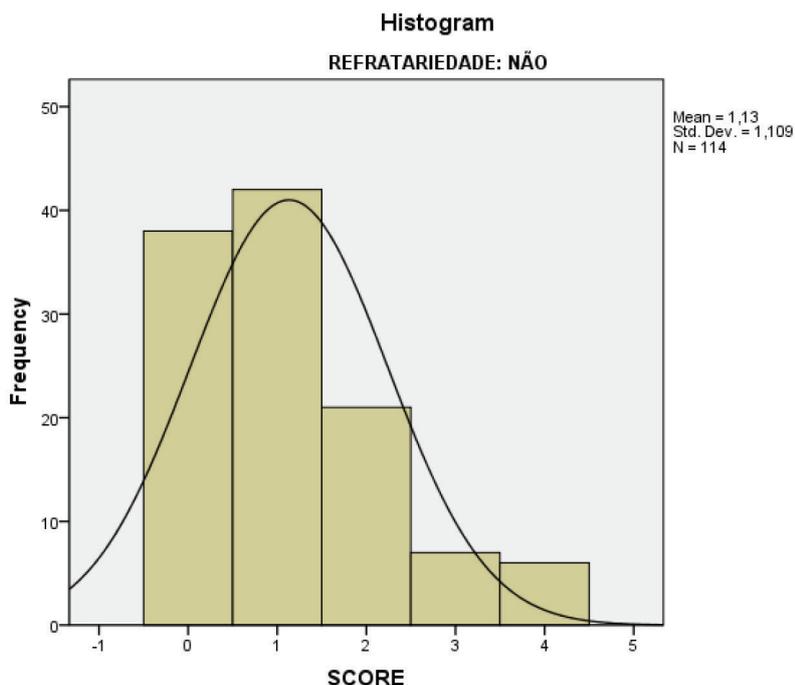
O escore de Egami é um modelo preditor de resistência à IGEV, desenvolvido numa população de pacientes japoneses em 2006, com N de 320 indivíduos, com sensibilidade de 78% e especificidade de 76% (QIAN *et al.*, 2018). Sobre a aplicação desse escore no estudo, no grupo de pacientes refratários, apenas dois pacientes apresentaram pontuação para alto risco (pontuação ≥ 3), equivalendo a minoria da amostra (M = 1,14; DP = 1,231). Não foi identificada diferença significativa na média de escores de pacientes refratários (M = 1,14; DP = 1,23) e não refratários (M = 1,13; DP = 1,10), $t(126) = -0,35$, $p = 0,97$. Essas relações estão ilustradas nos gráficos 4 e 5. Esse modelo de previsão desenvolvido em população japonesa não demonstrou ser bom preditor de refratariedade para ser clinicamente aplicável na população em estudo. O fato de esse modelo preditor ter sido desenvolvido em população étnica distinta pode não refletir características inerentes às crianças do estudo. Este fato é demonstrado por trabalho de Sleeper *et al.* (2011), no qual a aplicação desse escore em população norte americana, bem como de outros, demonstrou baixa sensibilidade (<45%).

Gráfico 4: Aplicação do escore de Egami em pacientes refratários



Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 5: Aplicação do escore de Egami em pacientes não refratários



Fonte: Elaborado pela autora.

No grupo da refratariedade, os 14 indivíduos receberam duas doses de IGEV. Apenas um deles foi refratário à segunda dose e teve que realizar pulso de metilprednisolona, tendo resolução do quadro.

Ao analisar com quantos dias de febre foi administrada IGEV em cada grupo, não houve diferença estatística significativa ($t[126] = 0,518$, $p = 0,606$) entre os grupos refratários ($M = 8,8$, $DP = 2,4$) e não refratários ($M = 9,4$, $DP = 4,2$). Desse modo, não foi possível estabelecer inferência com relação à administração precoce da terapêutica a fim de prevenir refratariedade.

Na comparação de médias de plaquetas entre pacientes refratários e não refratários, o grupo dos refratários apresentou média de plaquetas significativamente maior ($M = 590.000$, $DP = 262.651$) do que pacientes não refratários ($M = 411.984$, $DP = 219.638$), $t(125) = -2,79$; $p = 0,006$. Isso pode sugerir que a refratariedade pode levar a maiores níveis de trombocitose, propiciando maior risco de trombose como complicação.

Sobre a dosagem de CKMB na fase aguda da doença, houve diferença significativa entre pacientes refratários ($M = 21,4$; $DP = 3,6$) e não refratários ($M = 33,1$; $DP = 2,4$), $t(12,436) = 2,696$; $p = 0,01$. Os níveis mais baixos dessa enzima em pacientes não responsivos poderiam ser explicados pelo fato de que a refratariedade é condição avaliada na fase aguda, conquanto que os níveis de CKMB se elevam ao longo do tempo (avaliados na fase crônica), com o processo de remodelamento da parede.

O grupo de pacientes não refratários não apresentou média de proteína-C reativa (PCR) significativamente maior ($M = 26$; $DP = 40$) que nos refratários ($M = 13$; $DP = 9$), $t(85) = 0,997$; $p = 0,17$.

Com relação às demais variáveis laboratoriais analisadas (transaminase glutâmico-oxalacética – TGO, e transaminase glutâmico-pirúvica – TGP), não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,49$ e $p = 0,69$, respectivamente).

Tabela 1: Resultados dos testes de comparação de médias

Variável	Condição	Média	Desvio-padrão	Resultado
Plaquetas	Refratário	590.000	262.651	t(125)= -2,79; p= 0,006
	Não refratário	411.984	219.638	
PCR	Refratário	13	9	t(85) = 0,997; p= 0,17
	Não refratário	26	40	
TGO	Refratário	54,5	45,4	t(119)= -0,678; p= 0,49
	Não refratário	45,6	46,1	
TGP	Refratário	49,3	63,2	t(121)= -0,388; p=0,69
	Não refratário	42,3	64	
CKMB	Refratário	21,4	3,6	t(12,436)=2,696; p= 0,01
	Não refratário	33,1	2,4	

Fonte: Elaborado pela autora.

Acerca do exame BERA, 21,4% (n= 3) dos pacientes refratários apresentou algum tipo de alteração, contrapondo 7% (n=8) no grupo dos responsivos. Devido à pequena amostra, não foi possível a aplicação de análise estatística, apesar de este ser um exame que vem sendo aplicado como rotina no ambulatório de reumatologia pediátrica para DK no HCB. Não constam dados na literatura relacionando alterações no BERA e a presença de recidiva.

A amostra foi dividida em sete categorias, cada uma especificando alteração do ecocardiograma de acordo com a fase da doença (aguda/ subaguda/ crônica). A nomeação das categorias foi feita indicando em qual fase foi observada alteração. Logo, a categoria “Normal/ Normal/ Normal” indica que o ecocardiograma foi normal nas três fases da doença (aguda, subaguda e crônica). Já a categoria “Normal/Alterado/Normal” indica que a alteração foi observada apenas na fase subaguda, e ecocardiograma normal nas demais fases. Número de pacientes e porcentagem da amostra em cada categoria estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Descrição da realização de ecocardiograma entre os pacientes da amostra

CATEGORIA	Quantidade	%
Normal/ Normal/ Normal	95	61,69%
Alterado/ Alterado/ Alterado	10	6,49%
Normal/ Exame não realizado/ Normal	8	5,19%
Exame não realizado/ Normal/ Normal	7	4,55%
Alterado/ Alterado/ Normal	4	2,60%
Alterado/ Normal/ Normal	4	2,60%
Exame não realizado/ Exame não realizado/ Normal	4	2,60%

Normal/ Alterado/ Normal	4	2,60%
Normal/ Normal/ Alterado	4	2,60%
Normal/ Alterado/ Alterado	3	1,95%
Normal/ Exame não realizado/ Exame não realizado	3	1,95%
Normal/ Normal/ Exame não realizado	3	1,95%
Exame não realizado/ Alterado/ Normal	2	1,30%
Alterado/ Exame não realizado/ Normal	1	0,65%
Alterado/ Normal/ Exame não realizado	1	0,65%
Total	154	100,00%

Fonte: Elaborado pela autora.

Foram excluídos da amostra pacientes que se encontravam em categorias onde não havia sido realizado o ecocardiograma em qualquer uma das fases. Logo, 9 das 16 categorias foram eliminadas, sobrando apenas sete categorias e um total de 124 pacientes analisados, conforme disposto na tabela 3.

Tabela 3: Estratificação de pacientes com alguma alteração ecocardiográfica durante as fases da DK

Categoria	Quantidade	%
Normal/ Normal/ Normal	95	61,69%
Alterado/ Alterado/ Alterado	10	6,49%
Alterado/ Alterado/ Normal	4	2,60%
Alterado/ Normal/ Normal	4	2,60%
Normal/ Alterado/ Normal	4	2,60%
Normal/ Normal/ Alterado	4	2,60%
Normal/ Alterado/ Alterado	3	1,95%
Total	124	100,00%

Fonte: Elaborado pela autora.

Foi utilizado o teste de Qui-Quadrado para comparação de frequências entre os pacientes refratários e não refratários com as sete categorias de alteração de ecocardiograma. Logo, foi construída uma tabela de contingência, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4: Tabela de contingência comparando as frequências de alterações no ecocardiograma entre pacientes refratários e não refratários.

	Refratariedade	
	Não	Sim
Normal / Normal / Normal	72 (88%)	10 (12%)
Normal / Normal / Alterado	3 (100%)	0 (0%)
Normal / Alterado / Normal	4 (100%)	0 (0%)
Normal / Alterado / Alterado	2 (67%)	1 (33%)
Alterado / Normal / Normal	4 (100%)	0 (0%)
Alterado / Alterado / Normal	3 (100%)	0 (0%)
Alterado / Alterado / Alterado	8 (89%)	1 (11%)
Total	96 (89%)	12 (11%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Dos pacientes que apresentaram ecocardiograma normal nas três fases da doença, apenas 12% eram refratários. Já dos pacientes que apresentaram alterações a partir da fase subaguda, 33% eram refratários, indicando que talvez essa poderia ser a progressão mais comum para pacientes refratários.

O teste de Qui-Quadrado demonstrou, porém, que contagens esperadas para frequências nas categorias de alteração do ecocardiograma (Alterado/ Alterado/ Alterado; Alterado/ Alterado/ Normal; Alterado/ Normal/ Normal; Normal/ Alterado/ Normal; Normal/ Normal/ Alterado e Normal/ Alterado/ Alterado) e categoria de refratários não tinham N suficiente para satisfazer os pressupostos do teste. Logo, não foram identificadas relações significativas entre as categorias, $\chi^2(6)=3,34$, $p=0,88$.

A vasculite ativa na DK em pacientes refratários poderia levar a anormalidades coronarianas significativas. (SITTIWANGKUI *et al.*, 2006) Entretanto, essa hipótese não foi validada no presente estudo, provavelmente pelo pequeno número de pacientes não responsivos encontrados na amostra.

A possível relação com a ocorrência de recidivas em pacientes refratários só foi demonstrada em apenas um indivíduo, o qual apresentou dois episódios de recidiva. Este paciente foi refratário na primeira manifestação da doença e no segundo episódio de recidiva, sendo responsivo ao tratamento no primeiro episódio recidivante. Nos demais pacientes refratários, não houve presença de evento recidivante. Desse modo, não foi possível aplicar nenhum teste estatístico.

Considerações finais

O presente estudo consistiu em uma amostra relativamente pequena de pacientes refratários (n=14) inseridos num contexto total de 154 pacientes atendidos no ambulatório de referência para doença de Kawasaki no HCB. Os dados epidemiológicos foram condizentes com o que há descrito na literatura, em que a maioria era do sexo masculino, havendo um pico de incidência aos três anos de idade.

A presença de gatilhos, ainda que não seja rotineiramente pesquisada, pode ter papel fundamental na patogênese da doença, ainda que ainda não esteja bem elucidado seu papel. Não pareceu haver diferença nas doenças identificadas como gatilho entre os pacientes refratários e não refratários, sendo a infecção de vias aéreas a principal afecção.

Um dado que se mostrou importante foi o diagnóstico inicial errôneo de escarlatina, doença que apresenta algumas similaridades clínicas com a DK. Salienta-se que deve ser levado como diagnóstico diferencial justamente para não retardar o estabelecimento da IGEV como tratamento, preconizado como ideal até 10 dias do início da doença, para reduzir o risco de desenvolver alterações coronarianas.

A aplicação do escore de Egami, preditor de refratariedade desenvolvido em população japonesa, não se mostrou como eficaz para avaliar a não responsividade em pacientes do presente estudo. Não houve diferença estatística significativa na aplicação do teste t em pacientes refratários e não refratários ($p=0,97$). O desenvolvimento de um preditor de risco para refratariedade validado na população em questão torna-se necessário. Do mesmo modo, foi demonstrado baixa sensibilidade da aplicação desses escores em populações norte-americanas em outros estudos.

Quanto à comparação entre dias de febre versus administração de IGEV, nos grupos refratários e não refratários, não houve diferença estatística significativa ($t[126]=0,518$, $p=0,606$). Portanto, não foi possível estabelecer inferência com relação à administração precoce da terapêutica a fim de prevenir refratariedade.

Com relação aos exames laboratoriais, apenas o nível de plaquetas teve significância estatística ao comparar os grupos refratários versus não refratário, sendo significativamente maior na não responsividade ao tratamento com IGEV ($p=0,006$). Uma hipótese para explicar tal fato seria que a refratariedade pode levar a maiores níveis de trombocitose, propiciando maior risco de trombose como complicação. Novos estudos devem ser realizados a fim de elucidar.

Sobre o ecocardiograma, não foi possível estabelecer associação significativa entre refratariedade e alterações eletrocardiográficas ($p=0,88$), possivelmente devido ao número limitado de pacientes, apesar de ser citado na literatura que a refratariedade poderia levar a maior número de alterações coronarianas.

A presença de recidivas em pacientes refratários não foi significativa, ocorrendo em apenas um paciente. Portanto, não possibilitou a aplicação de testes estatísticos.

O presente estudo tem algumas limitações. Pode haver viés de seleção desconhecido por ser de natureza retrospectiva. Um estudo prospectivo, controlado e randomizado poderia ser ideal para estabelecer melhor os fatores de risco para refratariedade. A predição de risco a não responsividade continua um desafio, portanto, uma abordagem direcionada à população étnica em estudo se faz necessária.

Referências

- BURNS, J. C; GLODÉ, M. P. Kawasaki syndrome. **Lancet**, London, v.364, n.9433, p.533-544, aug.2004.
- CASTRO, P.A; URBANO, L. M. F; COSTA, I. M. C. Doença de Kawasaki. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Brasília, v.84, n.4, p.317-329, 2009.
- EGAMI, K. *et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. **The Journal of Pediatrics**, v.149, n.2, p.237-240, aug.2006.
- KHOR, C. C. *et al*; US and International Kawasaki Disease Genetics Consortia. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. **Journal of Medical Genetics**, v.48, n.7, p.467-472, may.2011. doi: 10.1136/jmg.2010.086611.
- KOBAYASHI, Tooru *et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. **Circulation**, [S.l], v.113, n.22, p.2606-2612, jun.2006.
- DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN. Managing scarlet fever. **BMJ**, v.362, k.3005, aug.2018. doi: 10.1136/bmj.k3005.
- MANLHIOT, Cedric *et al.* Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. **Pediatric Cardiology**, v.31, n.2, p.242-249, feb.2010. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.
- MCCRINDLE, B. W. *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v.135, n.17, p.927-999, apr.2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- ORENSTEIN, J. M. *et al.* Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. **Plos One**, v.7, n.6, e.38998, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0038998.
- QIAN, W. *et al.* A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. **Italian Journal of Pediatrics**, v.44, n.1, p.33, mar.2018. doi: 10.1186/s13052-018-0475-z.
- ROWLEY, A. H. Is Kawasaki disease an infectious disorder? **International Journal of Rheumatic Disease**, v.21, n.1, p.20-25, jan.2018. doi: 10.1111/1756-185X.13213.
- SÁNCHEZ-MANUBENS, J. *et al.* Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. **Rheumatology International**, v.36, n.7, p. 905-910, jul.2016. doi: 10.1007/s00296-016-3499-y.
- SANO, T. *et al.* Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. **European Journal of Pediatrics**, v.166, n.2, p.131-137, feb.2007.
- SEKI, M. *et al.* External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. **The Pediatric infectious disease journal**, v.30, n.2, p.145-147, 2011. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f386db.
- SHRESTHA, S. *et al.* Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.128, n.3, p.677-680, sep.2011. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.027
- SITTIWANGKUL, R. *et al.* Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. **Singapore Medical Journal**, v.47, n.9, p.780-784, sep.2006.
- SLEEPER, L. A. *et al.* Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. **The Journal of Pediatrics**, v.158, n.5, p.831-835, may.2011. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.031.
- TAKEUCHI M., *et al.* Novel risk assessment tool for Immunoglobulin-Resistance in Kawasaki Disease. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.36, n.9, p.821-826, sep.2017. doi: 10.1097/INF.0000000000001621.

CK-MB: UM MARCADOR DE REMODELAMENTO ARTERIAL NA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE KAWASAKI?

Nayra Costa Moreira

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

Resumo

Doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica que compromete vasos de médio e pequeno calibre, considerada uma das maiores causas de doença cardíaca na infância. Objetivos: Analisar os níveis de Isoenzima MB da Creatina Quinase (CKMB) durante o seguimento da fase crônica da Doença de Kawasaki em pacientes acompanhados no serviço de Reumatologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Método: Estudo retrospectivo, analítico-descritivo, com avaliação dos seguintes dados: idade, sexo, níveis de CKMB, persistência da elevação da CKMB, atividade inflamatória na fase aguda e presença ou não de lesão coronariana. Resultados: Dos 149 prontuários estudados 57,1% eram meninos e 61,04% apresentavam entre 1 a 5 anos no momento do diagnóstico. O nível de CKMB apresentou elevação na fase crônica da doença em 90,6% (n=135), e não demonstrou associação nem com os níveis de creatinofosfoquinase (CPK), nem com os de Troponina que se apresentaram normais em todos os pacientes. Conclusões: o CKMB permaneceu elevado durante a fase crônica em média 3 anos, e não apresentou correlação nem com a CPK nem com a Troponina, ou seja, não estabelecendo correlação com lesões miocárdicas ou musculoesqueléticas, nos levando a hipótese de que o CKMB elevado tenha origem na musculatura lisa das paredes de vasos, devido ao processo de remodelamento destes.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki. CKMB. Vasculite.

Introdução

Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite primária e sistêmica que compromete principalmente vasos de médio e pequeno calibre, sendo as artérias coronárias as mais acometidas (GERDIND, 2011). É considerada a maior causa de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos (SATOU *et al.*, 2007). Ela atinge todas as faixas etárias pediátricas, porém as crianças menores de 5 anos de idade são as mais acometidas (GERDIND, 2011; NEWBURGER *et al.*, 2016).

O curso clínico da DK é trifásico. A fase aguda, em geral, tem duração de 10 a 15 dias e é marcada por febre e sinais inflamatórios. Já na fase subaguda, persiste em torno de 15 a 30 dias de doença, nesta fase, as alterações inflamatórias da doença desaparecem (MAGALHÃES; MELO, 1999). A transição entre a fase subaguda e a fase crônica é o período com maior risco para morte súbita por trombose de coronária, bem como pelo aparecimento de aneurismas (MAGALHÃES; MELO, 1999).

Diversas complicações podem ocorrer na fase crônica, mesmo anos após do desaparecimento dos sintomas, como os aneurismas de coronária e de outras artérias, o que requer acompanhamento a longo prazo desses pacientes com exames seriados (MAGALHÃES; MELO, 1999). Segundo Kato *et al.* (1996), cerca de 20% a 25% dos pacientes não tratados desenvolvem alterações das artérias coronárias, que podem cursar de forma assintomática ou progredir para dilatações e aneurismas, por vezes, associados a trombose, infarto do miocárdio e até mesmo morte súbita.

A etiologia da DK permanece desconhecida, contudo suas características clínicas e epidemiológicas sugerem uma causa infecciosa desencadeante em indivíduos susceptíveis geneticamente (FERRONATO, 2010). O diagnóstico é clínico e baseia-se nos seguintes critérios: febre

por, pelo menos, cinco dias, com quatro ou mais das principais características clínicas: exantema polimorfo; conjuntivite não exsudativa; adenomegalia em cadeia cervical anterior com diâmetro $\geq 1,5$ cm; alterações de boca: enantema na mucosa oral e/ou edema, eritema e fissura labial e/ou língua em framboesa; e alterações de extremidades: hiperemia e/ou edema de palmas das mãos e plantas dos pés e/ou descamação periungueal (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Não existe um marcador laboratorial ou teste específico para esta doença, porém, os exames complementares podem auxiliar tanto no diagnóstico diferencial quanto no seguimento dos pacientes com DK (MCCRINDLE *et al.*, 2017). Leucocitose, elevação de provas inflamatórias e anemia são observados na fase aguda, plaquetose e elevação do colesterol e triglicerídeos na fase subaguda, e o aumento dos níveis de Isoenzima MB da Creatina Quinase (CKMB) vem sendo encontrado durante anos na fase crônica (ZHU *et al.*, 2015). Devido ao elevado potencial de um comprometimento coronariano, deve-se realizar o ecocardiograma periodicamente durante todas as outras fases da doença, inclusive durante a fase crônica (NEWBURGER *et al.*, 2016).

As análises funcionais e histopatológicas das lesões coronarianas evidenciam um processo patológico contínuo, mesmo após o desaparecimento dos sintomas agudos (SUZUKI *et al.*, 2004). Foi demonstrado por Suzuki *et al.* (2004) e por Fujiwara *et al.* (1988) que até uma artéria coronária aparentemente sem comprometimento e sem histórico de alterações ao ecocardiograma, como aneurismas, dilatações ou estenose, pode vir a demonstrar alterações futuras. Além disso, aneurismas que regrediram após a fase aguda e subaguda podem evoluir para expressivo espessamento com estreitamento do lúmen, com ou sem a presença de calcificações (SUZUKI *et al.*, 1996).

Diante do exposto, é possível perceber a importância em buscar marcadores de fase crônica, que possam evidenciar mecanismos fisiopatológicos possivelmente envolvidos no remodelamento das paredes arteriais que ocorrem durante anos após a fase aguda da DK, bem como auxiliar e melhorar a conduta e o acompanhamento de crianças com a doença. Trabalhos relacionados com a fase crônica da DK ainda são escassos, devido aos poucos estudos de acompanhamento a longo prazo desses pacientes.

Objetivos

Objetivo geral

Analisar os níveis de Isoenzima MB da Creatina Quinase (CKMB) durante o seguimento da fase crônica da doença de Kawasaki em pacientes acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

Objetivos Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes;
- Descrever os níveis de CKMB durante a fase crônica da Doença de Kawasaki;
- Correlacionar os níveis de CKMB com a Troponina e a Creatinofosfoquinase (CPK) na fase crônica;
- Correlacionar os níveis de CKMB com alterações coronarianas ao ecocardiograma; e
- Correlacionar os níveis do marcador de atividade inflamatória na fase aguda com o aumento do CKMB na fase crônica.

Material e métodos

Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo analítico-descritivo, ramo do projeto – Alterações Laboratoriais na Doença de Kawasaki – aprovado pelo comitê nacional de ética em pesquisa

(CONEP) sob o nº do CAAE: 43307114.2.0000.5553, disponível na Plataforma Brasil – http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html. A pesquisa consistiu em análise de prontuários físicos e eletrônicos (TrakCare) de pacientes com DK acompanhados em um hospital terciário de especialidades pediátricas que presta atendimento à população de Brasília- Distrito Federal e entorno, com ambulatório de referência para doença de Kawasaki. Foram incluídos todos os pacientes que estão em acompanhamento regular no ambulatório de reumatologia pediátrica que apresentaram diagnóstico de DK no intervalo entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. Excluiu-se os prontuários sem dosagem da CKMB no acompanhamento na fase crônica e, para análise comparativa entre lesão cardíaca ao ecocardiograma e os níveis de CKMB na fase crônica, aqueles que não realizaram o ecocardiograma em alguma das fases.

Foram coletados, por meio de protocolo elaborado na ferramenta de formulário online do google, os seguintes dados: idade, sexo, níveis séricos de CKMB, tempo de persistência da elevação da CKMB, níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK), troponina e proteína C reativa (PCR), bem como a presença ou não de lesão coronariana por meio do Ecocardiograma – aparelho Toshiba modelo Xario e transdutor de 4 a 7 Mhz, com avaliação das coronárias pelo Z score. O cálculo do Z score é utilizado para mensurar o diâmetro das artérias coronárias na faixa etária pediátrica, pois utiliza como parâmetros peso, altura e idade¹². Foi utilizada a classificação do Z-score recomendada no Guideline de 2017 (normal: Z-score < 2; dilatação: Z-score entre 2 e 2,5; aneurisma pequeno: Z-score entre ≥ 2.5 e <5; aneurisma médio: Z-score ≥ 5 a <10 ; aneurisma gigante: Z-score ≥ 10 ou dimensão absoluta > 8 mm) (MCCRINDLE *et al.*, 2017; MANLHIOT *et al.*, 2010).

A mensuração do nível sérico da CKMB foi realizada por teste *in vitro* em soro e plasma humanos. Utilizou-se os sistemas Roche/Hitachi cobas 6000 modular c601, Japão. Sendo seu princípio o teste UV imunológico, com valor de referência de até 25 U/L.

A dosagem da troponina se deu por imunoensaio, através do aparelho cobas 6000 modular e601 (Japão) com valor de referência de 0,01 ng/L. Já a CPK e o PCR foram mensuradas pelo equipamento cobas 6000 modular c601 (Japão), sendo o valor de referência de 26 a 192 U/L e de pelo 0,5 mg/dL respectivamente.

Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas e inferenciais dos dados por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versão 23 e Excel Office 365. Para correlação entre a presença de lesões ao ecocardiograma e o nível de CKMB na fase crônica, realizou-se o teste não paramétrico de Kruskal Wallis. O teste de regressão linear foi utilizado para verificar a presença de associação entre o nível da atividade inflamatória da fase aguda e a elevação do CKMB na fase crônica. Sendo considerado para as análises nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados e discussão

A Doença de Kawasaki ocorre predominantemente no sexo masculino, na proporção de aproximadamente 1,5:1 e em crianças maiores de 6 meses e menores de 5 anos (BURGNER E HARNDEN, 2005; MCCRINDLE *et al.*, 2017). Dentre os 154 prontuários analisados, cinco foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade do estudo. Observou-se 57,05% crianças do sexo masculino em congruência com a literatura e 61,74% (n=92) apresentavam entre 1 a 5 anos no primeiro diagnóstico, 12,08% (n=18) eram menores de 1 anos e 26,17% (n=39) eram maiores de 5 anos ao diagnóstico.

A CKMB é uma enzima liberada pelas células musculares do miocárdio e nas musculaturas lisa e esquelética, sendo liberada e detectável tanto quando ocorre lesão destas, quanto no processo de cicatrização dessas estruturas (SANTOS *et al.*, 2011; APPLE, 1999). O acometimento vascular oriundo da DK pode levar a dilatações coronarianas, de aneurismas coronarianos – complicações mais importantes – isquemia do miocárdio, trombose e estenose de artérias, que podem alterar a função cardíaca (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Quanto aos níveis de CKMB na fase crônica, dos 149 prontuários, foram evidenciados níveis elevados da enzima em 90,6% (n=135), apresentando valores entre 25 – 230 U/L, acima do valor de referência de até 25U/L.

Dentre os pacientes com CKMB elevado, 87 (64,44%) ainda se encontram em acompanhamento e apresentam, em média, persistência da elevação por 3,5 anos. Nos pacientes em que a CKMB já retornou aos valores de referência, 10,37% (n= 14) levaram de 1 a 2 anos para normalizar, 9,63% (n=13) levaram de 3 a 4 anos e 5,19% (7) levaram mais de 4 anos. Apenas 5 pacientes (3,7%) só mantiveram alteração da CKMB por menos de 1 ano.

Um dos biomarcadores utilizado para avaliação de lesão miocárdica é a troponina, que é mais específica que o CK-MB, e cujo valor de referência é de 0.01ng/L (SANTOS, 2011). Em todos os pacientes a troponina na fase crônica estava normal, não demonstrando que os níveis elevados de CK-MB pudessem indicar lesões miocárdicas.

Outro importante biomarcador avaliado foi a CPK, que é mais específica para musculatura esquelética, e também não apresentou elevação em fase crônica da doença em nenhum dos pacientes. Esses resultados nos levam a pensar que o CK-MB elevado não é devido a lesões nem miocárdicas nem de musculatura esquelética, mas sim que tenha origem na musculatura lisa das paredes de vasos, devido ao remodelamento destas. Mesmo os pacientes que não apresentam dilatação ou aneurismas coronarianos nas fases aguda e subaguda, podem evoluir com alterações na parede coronariana, provavelmente pelo processo de remodelamento que ocorre durante anos na fase crônica da DK (ORENSTEIN *et al.*, 2012; SUZUKI *et al.*, 2000).

O estudo de Orenstein *et al.* (2012) demonstrou que a lesão vascular no Kawasaki, pode ocorrer através de três formas: arterite necrosante (AN), vasculite subaguda/crônica (SA/C) e proliferação miofibroblástica luminal (PML). A arterite necrosante é caracterizada por um processo neutrofílico agudo que se inicia no endotélio vascular e sequencialmente pode levar a destruição da túnica íntima, média e parte da adventícia rapidamente com processo de necrose, acometendo toda a parede vascular podendo culminar em aneurisma e ruptura da parede vascular e consequente infarto do miocárdio. Essa fase ocorre no primeiro mês da doença e é um processo autolimitado que tende a resolução em duas semanas. A vasculite SA/C é marcada por um processo inflamatório que começa na região perivascular e progride luminalmente, com presença de pequenos linfócitos e eosinófilos. Ela pode iniciar nas primeiras duas semanas, mas também é observado anos após o diagnóstico. A SA/C pode evoluir com dilatação, aneurisma e trombose.

A terceira forma, PML, que pode durar anos, é intraluminal e leva a um processo de estenose devido à atividade proliferativa de miofibroblastos que está associada ao processo inflamatório anterior. Mesmo sem presença de atividade inflamatória detectada, as células musculares lisas da camada média migram para camada íntima se tornam células mais indiferenciadas, isto é, miofibroblastos e entram em mitose desenfreada durante anos com produção de metaloproteinases que vão se depositando e espessando a camada íntima com consequente diminuição da luz do vaso. Também ocorre neoformação vascular e formação de trombos, que podem camuflar lesões vasculares no ecocardiograma (ORENSTEIN *et al.*, 2012). Sendo assim, é possível verificar que o comprometimento vascular crônico envolve diversas alterações estruturais, morfológicas e bioquímicas nos vasos acometidos, que não são detectadas pelo ecocardiograma. Essas mudanças podem estar relacionadas com o aumento da liberação do CKMB pela musculatura lisa da parede do vaso que ocorre durante longo processo de remodelação.

Diversos estudos relatam mudanças vasculares, como a neoformação vascular; indução de áreas de isquemia, devido à formação de trombos intramurais nas paredes das coronárias; redução da capacidade de distensão da parede arterial; espessamento da parede arterial, por proliferação de miofibroblastos e depósito de metaloproteinase na íntima; e desenvolvimento de aterosclerose precoce, que levam a um inadequado funcionamento da parede vascular arterial a longo prazo (ORENSTEIN *et al.*, 2012; SUZUKI *et al.*, 2004).

A elevação da CKMB tem sido demonstrada após angioplastia independente do sucesso ou não do procedimento, demonstrando que a elevação da proteína apresenta correlação com o aumento da mortalidade durante o seguimento e com a presença de evento cardíaco futuro (BRENER *et al.*,

2002; KINI *et al.*, 1999). O Aumento do CKMB esteve associado à manipulação dos vasos cardíacos, ao remodelamento vascular desencadeado pela colocação de *stent*, e pela presença de micronecroses (BRENER *et al.*, 2002; KINI *et al.*, 1999).

O ecocardiograma é um método seguro e para avaliação de possível doença coronariana, sendo a angiotomografia o exame mais indicado, porém o ecocardiograma por ser não invasivo é utilizado como teste de triagem no seguimento de pacientes com DK (LOPEZ *et al.*, 2014). A maior parte dos pacientes apresentou ecocardiograma com avaliação das coronárias pelo Z score dentro da normalidade em todas as fases da doença.

Alterações nas artérias coronarianas são complicações graves da DK, responsáveis por 2% da mortalidade, acometem cerca de 15% a 25% das crianças não tratadas (ALVES *et al.*, 2011; NEWBURGER *et al.*, 2004).

Verificou-se que 61,69% das crianças não apresentaram lesão descrita em qualquer fase, enquanto 59 pacientes (38,31%) apresentaram alteração ao ecocardiograma em alguma fase da doença. Nos pacientes que apresentaram alteração coronariana, o tempo de persistência dessas alterações variou entre 1 mês a 2 anos, sendo que 3 indivíduos apresentam alteração ainda em curso. A maior presença de lesões encontradas ao ecocardiograma em relação à literatura, provavelmente ocorreu devido ao acompanhamento seriado e pela realização de ecocardiograma com doppler com avaliação das coronárias pelo Z score em todos os pacientes.

Para verificar a correlação entre a presença de lesões ao ecocardiograma com o nível de CKMB na fase crônica, foi conduzido o teste não paramétrico de Kruskal Wallis, que não foi significativo. Logo, na amostra não foram observadas diferenças significativas entre alterações coronarianas ao ecocardiograma em diferentes fases da doença e os níveis de CKMB na fase crônica.

A amostra foi separada apenas entre pacientes que tiveram alterações no ecocardiograma e pacientes que não tiveram. Foram comparados níveis de CKMB na fase crônica dessas duas condições. As Médias de CKMB na fase crônica de pacientes com alteração no ecocardiograma ($M = 62,07$) não foram significativamente diferentes de pacientes sem alteração no ecocardiograma ($M = 48,21$), $t(120) = 1,30$, $p = 0,19$.

Segundo Fujiwara *et al.* (1988) e Suzuki *et al.* (2000), o remodelamento das lesões da artéria coronária na doença de Kawasaki continua sob a forma de proliferação intimal e neoangiogênese por vários anos após o início da doença, mesmo sem dilatações coronarianas prévias. Além disso, estudos desenvolvidos por patologistas que avaliaram pacientes post mortem, por meio de estudo histopatológico, imuno-histoquímica e imunofluorescência de biópsias de coronárias, 10 a 15 anos após a DK, evidenciaram alterações microscópicas mesmo em indivíduos que nunca apresentaram alterações coronarianas no ecocardiograma e que tiveram DK nos primeiros anos de vida (ORENSTEIN *et al.*, 2012; SUZUKI *et al.*, 2004).

Logo, apesar de não ter sido evidenciada correlação entre a elevação do CKMB na fase crônica e a presença de dilatações ou aneurismas cardíacos, ou seja, alterações estruturais macroscópicas, é possível que alterações bioquímicas e morfológicas da parede vascular estejam presentes.

Segundo Tierney *et al.* (2014), a lesão vascular, mesmo da fase crônica está correlacionada com a atividade inflamatória presente na fase aguda. Apesar de os mecanismos fisiopatológicos das lesões tardias ainda não estarem bem definidos, foi avaliado se a intensidade atividade inflamatória presente na fase aguda da DK pode estar relacionada com a atividade de remodelação da parede vascular na fase crônica e consequente elevação do CKMB.

O aumento da Proteína C reativa foi constatado em 100% dos pacientes, apresentando um intervalo entre 0,5 a 116 mg/dL (normal até 0,5mg/dL) nos primeiros 10 dias de evolução, esse aumento demonstra a elevada atividade inflamatória presente nesses indivíduos durante a fase aguda. Ao analisar os marcadores de atividade inflamatória da fase aguda com a elevação do CKMB na fase crônica por meio de uma regressão linear, foi verificado que nem o PCR nem o VHS foram capazes de prever o aumento do CK-MB na fase crônica da doença, $R^2 = 0,015$, $\beta = 0,12$, $p = 0,22$. Demonstrando que a elevação do CKMB na fase crônica não está diretamente associada à intensidade da atividade inflamatória da fase aguda.

Considerações finais

Os dados epidemiológicos observados nos prontuários avaliados condizem com a literatura quanto a sexo e a idade no primeiro diagnóstico de DK. Quanto ao CKMB, este permaneceu elevado durante a fase crônica pôr em média por três anos e meio, bem como não apresentou correlação nem com a CPK nem com a Troponina que se mantiveram nos valores de referência em todos os pacientes, ou seja, não sendo possível estabelecer correlação entre a elevação do CKMB da fase crônica com lesões miocárdicas ou musculoesqueléticas, o que favorece a hipótese de estar relacionado com alterações nas paredes dos vasos, fruto do remodelamento vascular já demonstrado em outros estudos. Além disso, a análise entre os marcadores de atividade inflamatória na fase aguda e a elevação do CKMB na fase crônica, por meio de uma regressão linear, verificou que nem o PCR nem o VHS foram capazes de prever o aumento do CKMB na fase crônica da doença. A presença de aneurismas ou dilatações também não obteve correlação significativa pelo teste não paramétrico de Kruskal Wallis, corroborando com os trabalhos que demonstraram alterações bioquímicas e morfológicas das paredes vasculares, mesmo nos pacientes que não apresentaram alterações estruturais ao ecocardiograma no curso da doença. Sendo assim, é possível que a presença de níveis elevados de CKMB, durante anos da fase crônica, possa ter relação com a remodelação encontrada em tais estudos. A etiopatogênese da DK e de suas complicações coronarianas ainda não estão completamente esclarecidas, sendo necessários mais estudos na área que possam auxiliar no estabelecimento de biomarcadores que auxiliem no seguimento da remodelação encontrada na parede vascular que ocorre durante anos na DK, a fim de evitar complicações cardíacas futuras nesses pacientes.

Referências

- ALMEIDA, R. G. *et al.* Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Rio de Janeiro, v.50, n.5, p.529-238, 2010.
- ALVES, N. R. *et al.* Estudo prospectivo das complicações da doença de Kawasaki: análise de 115 casos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Brasília, v.57, n.3, p.299-305, 2011.
- APPLE, F.S. The specificity of biochemical markers of cardiac damage: a problem solved. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, v.37, n.11-12, p.1085-1089, nov./dec.1999.
- BRENER, S. J. *et al.* Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, v.40, n.11, p.1961-1967, dec.2002.
- BURGNER, D; HARNDEN, A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v.9, n.4, p.185-194, jul.2005.
- FERRONATO, A. E. *et al.* Doença de Kawasaki: experiência clínica em hospital universitário. *Revista Paulista de Peditria*, São Paulo, v.28, n.2, p.148-154, 2010.
- FUJIWARA, H; HAMASHIMA, Y. Pathology of heart in Kawasaki disease. *Pediatrics*, v.61, n.1, p.100-107, jan.1978.
- FUJIWARA, T; FUJIWARA, H; NAKANO, H. Pathological features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. *Circulation*, v.78, n.2, p.345-350, aug.1988.
- GERDING, R. Kawasaki Disease: a review. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, v.25, n.6, p.379-387, nov./dec. 2011. doi: 10.1016/j.pedhc.2011.07.007.
- KATO, H. *et al.* Long-term consequences of Kawasaki disease. *Circulation*, v.94, n.6, p.1379-1385, sep.1996.
- KINI, A. *et al.* Creatine Kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, v.34, n.3, p.663-671, sep.1999.
- LOPEZ, L. *et al.* Recomendações para os métodos de quantificação durante a realização do ecocardiograma pediátrico: relatório escrito pelo grupo da sociedade americana de ecocardiografia e do conselho em cardiopatias congênitas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.27, n.3, p.151-183, jul./set.2014.
- LYNCH, M. *et al.* Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *The Pediatric infectious disease journal*, v.22, n.11, p. 959-963, nov.2003.
- MAGALHÃES, C. M. R; MELO, R. C. Recidiva da doença de Kawasaki. *Jornal de pediatria*, Rio de Janeiro, v.75, n.3, p.204-206, 1999.
- MANLHIOT, C. *et al.* Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*, v.31, n.2, p.242-249, feb.2010. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.
- MCCRINDLE, B. *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, v.135, n.17, e.927-999, apr.2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- NEWBURGER, J. W. *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*, v.110, n.17, p.2747-2771, oct.2004.

- NEWBURGER, J. W; TAKAHASHI, M; BURNS, J. C. Kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v.67, n.14, p.1738-1749, apr.2017. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.073
- ORENSTEIN, J. M. *et al.* Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *Plos One*, v.7, n.6, e.3899, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0038998.
- SANTOS, E. S. *et al.* Comparação entre Troponina I Cardíaca e CK-MB massa em Síndrome Coronariana Aguda sem supra de ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v.96, n.3, p.179-187, jul.2011.
- SATOU, G. M; GIAMELLI, J; GEWITZ, M. H. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiology in Review*, v.15, n.4, p.163-169, jul./aug.2007.
- SENZAKI, H. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease. *Circulation*, v.118, n.25, p.2763-2772, dec.2008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749515.
- SUZUKI, A. *et al.* Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation*, v.101, n.25, p.2935-2941, jun.2000.
- SUZUKI, A. *et al.* Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*, v.27, n.2, p.291-296, feb.1996.
- SUZUKI, A. *et al.* Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatrics International*, v.46, n.5, p.590-596, oct. 2004.
- TEWELDE, H. *et al.* The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hospital Pediatrics*, v.4, n.4, p.233-238, jul.2014. doi: 10.1542/hpeds.2014-0008.
- TIERNEY, E. S. *et al.* Vascular health in Kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v.62, n.12, p.1114-1121, sep.2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.090.
- ZHU, H. *et al.* Kawasaki disease in children: epidemiology, clinical symptoms and diagnostics of 231 cases in 10 years. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v.10, n.1, p.357-361, jul.2015.



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

