



HOSPITAL
DA CRIANÇA
DE BRASÍLIA
JOSÉ ALENCAR

A criança merece o melhor

ANAIS

VI ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2020

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIIS

VI ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2020

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Brasília - DF
2021

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

Diretor 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

Amanda Vieira Guimarães
Anna Flávia Magalhães Castrillon de Macêdo
Bianca Rocha de Aguiar
Camila Fernandes Alvares da Silva
Lucas Sepúlveda Chianca

ORIENTADORES:

Carmen Livia Faria da Silva Martins
Estefânia Rodrigues Biojone
Felipe Magalhães Furtado
Keyse Loyanne Batista da Silva
Valéria Botan Gonçalves

COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):

Bruna Cândido Guido
Cristiane Feitosa Salviano Oliveira
Renata Santarém de Oliveira

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

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (6. : 2020: Brasília, DF)

Anais do 6º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 28 de agosto de 2020. / Comitê de IC: Bruna Candido Guido, Cristiane Feitosa Salviano Oliveira, Renata Santarém de Oliveira – Brasília, DF: HCB, 2021.

72 p.

ISBN 978-85-93386-08-4

1. Pesquisa. 2. Iniciação científica. 3. Ciências 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 (6. : 2020: Brasília, DF). **Anais...** Brasília: HCB, 2021. 72 p. ISBN 978-85-93386-08-4

SUMÁRIO

Apresentação	7
Valdenize Tiziani	
Análise da toxicidade hematológica, hepática e renal associada à mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos	8
Amanda Vieira Guimarães, Bolsista – PIC HCB. Keyse Loyanne Batista da Silva, Orientadora – PIC HCB.	
Pesquisa de doença residual mínima em criança com Leucemia Linfoblástica aguda	22
Anna Flávia Magalhães Castrillon de Macêdo, Bolsista – PIC HCB. Felipe Magalhães Furtado, Orientadora – PIC HCB.	
Perfil epidemiológico e sobrevida de crianças com diagnóstico de rabdomiossarcoma tratadas no Hospital da Criança de Brasília	34
Bianca Rocha de Aguiar, Bolsista – PIC HCB. Estefânia Rodrigues Biojone, Orientadora – PIC HCB.	
Avaliar o impacto da implantação da Regulação da Pneumologia Pediátrica na rede de Saúde do Distrito Federal, quanto à resolubilidade, a efetividade do atendimento e os variados desfechos, no Hospital da Criança de Brasília José Alencar	57
Camila Fernandes Álvares da Silva, Bolsista – PIC HCB. Carmen Livia Faria da Silva Martins, Orientadora – PIC HCB.	
Incidência e fatores de risco para esofagite eosinofílica em crianças portadoras de doença do refluxo gastroesofágico submetidas à endoscopia digestiva alta	66
Lucas Sepúlveda Chianca, Bolsista – PIC HCB. Valéria Botan Gonçalves, 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 agosto de 2020. 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



ANÁLISE DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA, HEPÁTICA E RENAL ASSOCIADA À MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Amanda Vieira Guimarães¹

Keyse Loyanne Batista da Silva²

Resumo

A mucosite oral (MO) se manifesta em muitos pacientes submetidos à quimioterapia (QT) durante o tratamento antineoplásico, persiste como um grande problema a ser solucionado na oncologia clínica, pois se exacerba com a neutropenia e a presença de microrganismos, causando um impacto na qualidade de vida e aumentando o grau de morbidade (infecção, dor e disfunção). O objetivo do trabalho foi analisar a toxicidade hematológica, hepática e renal de pacientes pediátricos em tratamento oncológico com os graus de MO. O estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo, sendo 13 participantes entre 0 e 18 anos com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Hodgkin que receberam quimioterapia e manifestaram mucosite oral. A análise dos dados contém n=70 avaliações, que identificou 32,9% de MO grau II como manifestação prevalente e que o aumento do grau de mucosite oral foi significativamente correlacionado à diminuição dos valores de leucócitos (tanto para crianças menores quanto maiores de 9 anos), neutrófilos, plaquetas e transaminase glutâmico oxalacética para meninas ($P < 0,001$). Conclui-se que o acompanhamento da toxicidade e tratamento da Mucosite Oral é um serviço importante a ser desenvolvido em centros oncológicos sendo a terapia com Laser de Baixa Potência um dos tratamentos.

Palavras-chave: Toxicidade. Mucosite oral. Estomatite. Quimioterapia. Odontopediatria

Introdução

A quimioterapia envolve o uso de produtos farmacêuticos injetáveis que causam uma redução da imunidade, levando ao aparecimento de uma série de alterações orais (RIBEIRO; LIMA NETO; VALENÇA, 2019).

Vê-se, portanto, que a quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmica onde os agentes antineoplásicos são tóxicos a qualquer tecido de rápida proliferação, normais ou cancerosos, caracterizado por uma alta atividade mitótica e ciclo celular curto, como consequência o aparecimento de efeitos colaterais (ANDRADE; SILVA, 2007).

Os efeitos adversos dos quimioterápicos estão relacionados às suas atividades citotóxicas contra células não cancerosas do corpo, resultando em condições anatômicas e funcionais como disfgia, vômitos, diarreia, desnutrição, artralgia, exantema, toxicidade cardíaca, toxicidade renal, alopecia, hemorragia, anemia e mielossupressão (CARREON-BURCIAGA *et al.*, 2018).

A toxicidade hematológica engloba a leucopenia, trombocitopenia e anemia. Náusea, vômito, mucosite, sendo a de maior prevalência a estomatite, quando a cavidade oral é atingida, e a anorexia descrevem a toxicidade gastrointestinal (ANDRADE; SILVA, 2007).

As alterações hepáticas podem evoluir para uma hepatomegalia acompanhada de icterícia e dor abdominal, necrose hepatocelular, colestase, hepatite e doença veno-oclusiva, sendo o quadro frequentemente reversível (ANDRADE; SILVA, 2007).

1 Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade do Distrito Federal (UDF) e Bolsista de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

2 Odontopediatra do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

A toxicidade renal leva a uma depuração do quimioterápico deficiente e exposição prolongada a concentrações tóxicas, que pioram ainda mais a função renal e exacerbam os efeitos adversos não renais, incluindo mielossupressão, mucosite, toxicidade dermatológica, e hepatotoxicidade (HOWARD *et al.*, 2016).

Sabe-se que os agentes quimioterapêuticos não são igualmente estomatotóxicos e os medicamentos mais comumente usados para o tratamento de neoplasias são vincristina, taxol, adriamicina, ciclofosfamida, cisplatina, 5-fluorouracil, citarabina (Ara C) e metrotexato (MTX). Desses medicamentos, os quatro últimos foram encontrados principalmente no envolvimento de alterações na mucosa oral (MEESKE *et al.*, 2015; RIBEIRO, 2019).

Dentre uma das drogas, o metrotexato, é usado para tratar uma série de cânceres em adultos e crianças. Embora o High-dose methotrexate HDMTX seja administrado com segurança à maioria dos pacientes, pode causar toxicidade significativa, incluindo injúria renal aguda (IRA). A IRA e outras toxicidades do metrotexato em altas doses podem levar a morbidade significativa, atrasos no tratamento e diminuição da função renal (HOWARD *et al.*, 2016).

O metrotexato é eliminado principalmente pelo rim, portanto, a função renal deve ser avaliada antes, durante e após cada ciclo de HDMTX. As medidas de função renal atualmente utilizadas incluem creatinina sérica, diurese, pH urinário e nitrogênio ureico no sangue (HOWARD *et al.*, 2016).

O medicamento quimioterápico citarabina (Ara C) é comumente usado no tratamento de LLA, e geralmente é administrado por injeção intratecal em conjunto com o MTX. Infelizmente, a inibição funcional do Ara C da parada do ciclo celular afeta todas as células em divisão, e não apenas as cancerígenas. O Ara C pode impedir a formação de novos neurônios, levando a neurotoxicidade e déficits na cognição (ALEXANDER *et al.*, 2018).

Para avaliar melhor a toxicidade do tratamento antineoplásico, O National Câncer Institute (NCI) desenvolveu o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criou tabelas com os critérios comuns de toxicidade foram traduzidas a partir do material original: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – versão 4.0., para avaliação dos efeitos adversos consequentes a este tratamento e notificar nas diferentes situações em que se encontram pacientes em especial, a pesquisa clínica (**Guia para notificação de reações adversas em oncologia**, 2011).

A mucosite oral é uma sequela comum do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico ocorrendo em 40% a 100% das inflamações da mucosa oral. A severidade da MO é comumente avaliada pela Escala de Toxicidade Oral, numa graduação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (REOLON *et al.*, 2017).

Vários fatores de risco que influenciam a frequência e a gravidade da mucosite têm sido descritos. Alguns são inerentes ao paciente, como o tipo de tumor (doença hematológica), idade (pacientes jovens), saúde bucal e dental (má higiene bucal antes e durante a quimioterapia), condição nutricional do paciente e a manutenção da função hepática e renal. Por sua vez, outros fatores de riscos estão relacionados ao medicamento administrado, como o tipo de agente citostático utilizado, a frequência de administração (administração prolongada ou repetida de baixas doses) e o tratamento concomitante na forma de radioterapia e / ou transplante de medula óssea (CHAVELI-LÓPEZ, 2014).

Independentemente do grau, pode ser controlada ou curada com o tratamento ou com a retirada da quimioterapia/radioterapia, pois a nova proliferação celular, a recuperação imunológica e o controle adequado da flora bacteriana melhoram a condição (Carreon-Burciaga, *et. al.*, 2018). E dentro dos tratamentos instituídos para MO temos a laserterapia, tanto preventivo quanto curativo (REOLON *et al.*, 2017).

A laserterapia em pacientes oncológicos com mucosite oral tem conhecida habilidade de provocar efeitos biológicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos, aumentando o metabolismo celular. À medida que estimula a atividade mitocondrial, o laser atua como anti-inflamatório, analgésico e cicatrizador das lesões na mucosa. (REOLON *et al.*, 2017).

Embora a mucosite oral afete não apenas a qualidade de vida do paciente, mas também o curso do tratamento antineoplásico, poucos estudos se concentraram na relação entre o protocolo de quimioterapia e a incidência da doença (CURRA *et al.*, 2018).

Portanto, é necessário entender os efeitos dos protocolos de quimioterapia que levam a uma toxicidade e sua manifestação oral. Desta forma, este estudo visa averiguar a toxicidade hematológica, hepática e renal dos pacientes oncológicos pediátricos do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) e a sua correlação com os graus de mucosite oral.

Objetivos

Avaliar o desenvolvimento e a severidade de mucosite oral e sua relação com a toxicidade hematológica (nível de plaquetas, leucócitos e hemoglobina), hepática (TGO e TGP) e renal (níveis de creatinina e ureia) nos pacientes oncopediátricos em tratamento.

Objetivos específicos:

- Analisar manifestação clínica dos graus de MO prevalentes.
- Comparar a manifestação clínica do grau MO com os exames hematológicos, hepáticos e renais.

Material e métodos

Caracteriza-se por um estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo, desenvolvido no Hospital da Criança de Brasília. A população constituiu-se por 13 pacientes com idade de 0 a 18 anos com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Hodgkin, compreendendo ambos os sexos, que manifestaram mucosite oral e a desenvolveram no período de coleta de dados, em regime de internação.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança de Brasília-HCB de acordo com a aprovação da Resolução 1.285.013.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Os pacientes que receberam tratamento antineoplásico com QT em protocolos que apresentam altas doses acima de 1g/m² MTX/Ara-C e que desenvolveram mucosite oral, com exames hematológicos, hepáticos e renais coletados.

CRITÉRIOS EXCLUSÃO: Pacientes que receberam tratamento com QT e tiveram lesões bucais de características virais ou fúngicas, assim como, pacientes que receberam transplante de medula óssea, imunoterapia e/ou outros tipos de terapia, foram excluídos.

Os participantes selecionados foram avaliados com a utilização do protocolo de atendimento que consta de exame físico, em conjunto com a evolução da nutrição o tipo de dieta que o participante conseguia alimentar-se. Sendo verificado o grau de MO por meio da escala da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Quadro 1).

A classificação de mucosite oral, determinada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é: grau 0 - ausente; grau 1 - eritematosa; grau 2 - eritematoso e ulcerado (indivíduo tolera sólidos); grau 3 - eritematosa e ulcerada (indivíduo aceita apenas líquidos); grau 4 - eritematosa e ulcerada (alimentação impossibilitada do indivíduo) escala da Organização Mundial de Saúde – OMS, 1979 (REOLON *et al.*, 2017) (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação da Mucosite Oral pela OMS.

Grau 0	Normal
Grau I	Com ou sem dor eritema; não ulceração.
Grau II	Ulceração e eritema; paciente pode ingerir dieta solida.
Grau III	Ulceração e eritema; paciente não pode ingerir dieta solida.
Grau IV	Ulceração ou formação pseudomembranosa de tal gravidade que impossibilita alimentação - dieta liquida.

Em seguida realizou-se a coleta das informações nos prontuários, pelos dados do quadro hematológico (níveis de plaquetas, leucócitos e hemoglobina), hepático (transaminase glutâmica oxalacética-TGO), (transaminase glutâmica pirúvica-TGP) e renal (creatinina e ureia) ao longo dos ciclos de QT do tratamento oncológico e manifestação da mucosite, para verificar a toxicidade o qual foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03, ANVISA (2011). (Quadro 2)

A graduação dos eventos adversos de acordo com o CTCAE, considerando a gravidade do evento, fica assim definida: GRAU 1 – leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção; GRAU 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano; GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos; GRAU 4 – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente; GRAU 5 – morte relacionada ao evento adverso. (**Guia para notificação de reações adversas em oncologia**, 2011).

Quadro 2: Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03

Evento adverso	GRAU			
	1	2	3	4
Hemoglobinemia	< LIN - 10,0 g/dl < LIN - 100 g/l < LIN - 6,2 mmol/l	8,0 < 10,0 g/dl 80 < 100 g/l 4,9 < 6,2 mmol/l	6,5 < 8,0 g/dl < 65 - 80 g/l < 4,0 - 4,9 mmol/l Indicada transfusão	Risco de morte; intervenção médica urgente.
Leucócitos diminuídos	< LIN - 3.000/mm ³	< 2.000 - 3.000/mm ³	< 1.000 - 2.000/mm ³	< 1.000/mm ³
Neutropenia	< LIN -1.500/mm ³ < LIN -1,5x 10 ⁹ /L	< 1.000 -1.500/mm ³ < 1,0 - 1,5 x 10 ⁹ /L	< 500 - 1.000/mm ³ < 0,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L
Creatinina aumentada	>1 - 1,5 x valor basal: > LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valor basal > 1,5 - 3,0 x LSN	>3,0 valor basal > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN
Plaquetas	< LIN - 75.000/mm ³ < LIN - 75,0 x 10 ⁹ /l	< 50.000 - 75.000/mm ³ < 50,0 - 75,0 x 10 ⁹ /l	< 25.000 - 50.000/mm ³ < 25,0 - 50,0 x 10 ⁹ /l	< 25.000/mm ³ < 25,0 x 10 ⁹ /l
Aumento de TGO/ AST (transaminase glutâmico-oxalacética sérica)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com TGO > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia.	> 5,0 - 20,0 x LSN > 5 x LSN por duas semanas	> 20,0 x LSN
Aumento de TGP/ ALT (transaminase glutâmico-pirúvica sérica)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com TGP > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia	> 5,0 - 20,0 x LSN; > 5 x LSN por duas semanas.	> 20,0 x LSN
Insuficiência renal aguda	Aumento no nível de creatinina > 0,3 mg/ dL; creatinina aumentada 1,5 a 2 vezes acima do valor basal	Creatinina aumentada 2 a 3 vezes acima do valor basal	Creatinina aumentada > 3 vezes o valor basal ou > 4,0 mg/dL; indicada hospitalização	Risco de morte; indicada hospitalização.

Fonte: Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03, ANVISA 2011.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS: LIN – limite inferior normal LSN – limite superior norma.

O grupo controle consistiu dos mesmos pacientes selecionados da pesquisa, na admissão para internação, seguindo os critérios de elegibilidade para quimioterapia, sendo constatada clinicamente a ausência de MO.

Os exames seguiam um padrão de 24h, 48h, 72h ao longo da internação, sendo coletados os dados dos exames e alocados de acordo com a classificação pelo exame clínico da mucosite manifestada no dia da coleta e ainda os dados como diagnóstico, idade, tipo de quimioterápico, classificação da mucosite oral, em uma planilha do EXCEL.

A cada avaliação da mucosite oral, os exames laboratoriais foram avaliados, portanto, cada paciente foi avaliado de 1 a 9 vezes, totalizando 70 avaliações (n = 70 para exames laboratoriais e mucosite).

O tratamento com laserterapia de baixa potência é determinado conforme o protocolo estabelecido no HCB, durante a manifestação da mucosite oral. Sendo diretamente proporcional a severidade da mucosite oral e a quantidade de aplicação de laserterapia. Participantes que tiveram MO grau IV, tiveram entre 10 a 16 dias de aplicação de laser. Quando instalado MO grau I, foram necessárias duas aplicações de laserterapia para reestabeler uma mucosa hígida e entre grau II e III de 3 a 13 dias.

Acompanhou-se a terapia utilizada para o tratamento mediante aplicação de laser de baixa potência e controle periódico dos participantes a fim de avaliar e comparar os resultados dos exames e o grau de mucosite instalada mediante análise descritiva.

Para verificar a correlação entre os exames laboratoriais e a mucosite oral, foi realizada a correlação de Spearman (não paramétrico).

O estudo foi dividido na análise descritiva, de associação e de correlação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

Resultados finais

A amostra foi composta por 13 participantes, que estiveram na internação do HCB, durante o período de abril de 2019 a fevereiro de 2020.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio da frequência (n) e porcentagem (%) na tabela 1. Observa-se que a maioria dos participantes desse estudo eram do sexo feminino (53,8%), com faixa etária predominante maior de 9 anos (61,5%).

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis qualitativas dos pacientes.

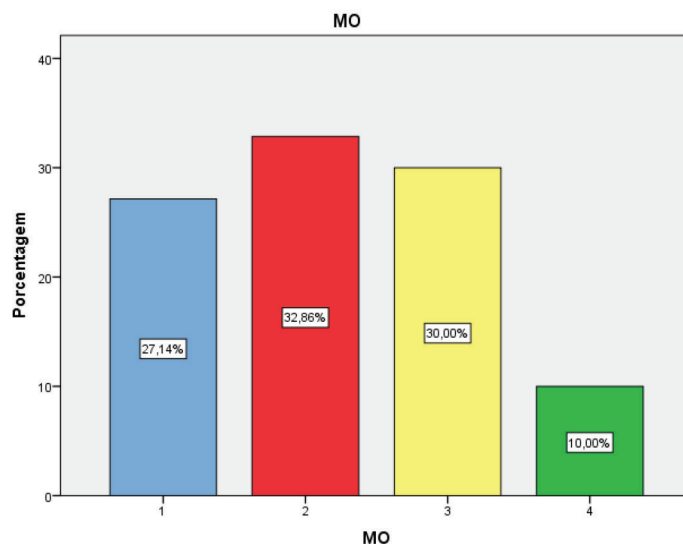
		n	%
Sexo	Masculino	6	46,2
	Feminino	7	53,8
Faixa etária	< 9 anos	5	38,5
	> 9 anos	8	61,5
Total		13	100,0

As dosagens dos tratamentos quimioterápicos por participantes variaram entre MTX 2,5,8,12g/m², Ara C 2g/m² e a combinação MTX e Ara C com doses de 5g/m²+2g/m² respectivamente, sendo que 38,5% participantes receberam o protocolo com dosagem de MTX 5g/m².

Quanto à dosagem de MTX 8 e 12g/m², 7,7% da amostra cada, para MTX 2g/m², Ara C 2g/m² e a combinação MTX e Ara C, 15,3% da amostra.

Observa-se que a manifestação em graus de MO mais prevalente dos participantes deste estudo pertenciam ao grau 2 (32,86%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição da variável mucosite oral de pacientes



A mucosite oral foi avaliada para cada paciente uma ou mais vezes. A frequência da manifestação da mucosite é apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Análise descritiva da manifestação de mucosite oral de acordo com a classificação para pacientes.

Mucosite oral	n	%
Grau 1	19	27,1
Grau 2	23	32,9
Grau 3	21	30,0
Grau 4	7	10,0
Total	70	100,0

Para as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das mesmas. Ao nível de significância de 5%, rejeitou-se a hipótese nula de normalidade para a maioria das variáveis, sendo, portanto, utilizado o teste estatístico de Wilcoxon para amostras pareadas (não paramétrico).

Houve associação estatisticamente significativa para os exames Leucócitos para maiores de 9 anos, Neutrófilos, Plaquetas e TGO para a categoria feminino.

Observa-se na tabela 4 que participantes com mais de 9 anos apresentaram valores de leucócito 2.077,50 (P<0,017) significativamente menores durante mucosite oral manifestada em comparação ao controle.

Participantes com mucosite oral apresentaram significativamente menos neutrófilos 1.369,85 (P<0,012) e plaquetas 130.846,15 (P<0,007) significativamente menores em comparação aos valores no controle. Já o TGO 58,17 (P<0,043) para as meninas, foi significativamente maior para mucosite instalada em comparação ao controle (Tabela 4).

De acordo com Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03, toxicidade hematológica GRAU 2, em relação aos leucócitos e neutrófilos.

Sem diferença estatisticamente significativa na ocorrência de mucosite oral em relação ao controle nos exames renais (ureia e creatinina) e TGP (Tabela 4).

Tabela 4. Análise de associação dos exames laboratoriais comparando o controle e no mucosite oral instalada fim do tratamento de leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Hodgkin Recidiva Precoce, com manifestação de mucosite oral.

		Controle		Mucosite oral instalada		Estatística do teste	P	n
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
Hb	< 9 anos	11,20	1,30	8,58	1,14	1,000	0,080	5
	> 9 anos	9,70	1,87	9,39	1,70	15,000	0,674	8
Leuc	< 9 anos	4.790,00	4.772,73	2.245,80	2.281,02	1,000	0,080	5
	> 9 anos	4.375,00	1.558,05	2.077,50	2.085,48	1,000	0,017	8
Nt		2.436,38	1.831,83	1.369,85	1.729,90	7,000	0,012	13
Pla		297.076,92	175.702,14	130.846,15	118.391,90	7,000	0,007	13
TGO	Masculino	44,58	19,99	32,40	8,82	5,000	0,249	6
	Feminino	25,24	5,05	58,17	41,09	26,000	0,043	7
TGP	Masculino	47,50	27,53	36,77	14,80	7,000	0,463	6
	Feminino	44,60	21,68	73,97	61,63	16,000	0,735	7
Ur		21,31	11,17	17,50	9,79	26,000	0,308	13
Cr	3 a 4 anos	0,25	-	0,50	-	1,000	0,317	1
	5 a 6 anos	0,22	-	0,46	-	1,000	0,317	1
	7 a 8 anos	0,44	0,06	0,41	0,21	2,000	0,593	3
	9 a 10 anos	0,43	-	0,42	-	0,000	0,317	1
	11 a 12 anos	0,56	0,04	0,42	0,11	0,000	0,180	2
	13 a 14 anos	0,41	-	0,41	-	0,000	1,000	1
	15 a 18 anos - menino	0,71	0,20	0,75	0,55	3,000	1,000	3
	15 a 18 anos - menina	0,42	-	0,45	-	1,000	0,317	1

Observa-se na tabela 5 que houve correlação estatística significativa entre leucócitos (tanto para crianças menores quanto maiores que 9 anos), neutrófilos, plaquetas e TGO para meninas.

Em todos os casos o coeficiente de correlação ρ de Spearman foi negativo, indicando que o aumento do grau de mucosite oral foi significativamente correlacionado à diminuição dos valores de leucócitos (tanto para crianças menores ($P < 0,015$) quanto maiores ($P < 0,001$) que 9 anos), neutrófilos ($P < 0,001$), plaquetas ($P < 0,001$) e TGO ($P < 0,001$) para meninas.

Tabela 5. Análise de correlação dos exames laboratoriais em relação ao grau de mucosite oral.

Mucosite Oral Grau										Correlação		
		1		2		3		4				
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	rô de Spearman	P	n
Hb	< 9 anos	8,93	0,85	7,77	1,11	8,09	1,30	-	-	-0,280	0,142	29
	> 9 anos	9,45	1,54	8,50	1,45	8,44	1,40	7,79	1,66	-0,277	0,079	41
Leuc	< 9 anos	2.260,82	1.845,32	952,86	818,00	1.053,64	19,36	-	-	-0,447	0,015	29
	> 9 anos	2.642,50	2.763,13	1.843,75	1.949,20	816,00	1.895,65	122,86	103,39	-0,491	0,001	41
Nt		1.405,68	1.714,85	1.004,04	1.457,06	364,39	1.210,36	4,28	7,87	-0,512	<0,001	70
Plaq		113.157,89	104.688,57	80.000,00	92.271,34	39.761,90	60.079,87	23.285,71	13.350,58	-0,485	<0,001	70
TGO	Masculino	102,42	197,82	28,16	9,59	37,55	16,53	33,00	30,32	-0,086	0,611	37
	Feminino	62,37	38,19	25,68	8,79	17,94	11,08	15,57	6,99	-0,623	<0,001	31
TGP	Masculino	77,60	138,49	36,28	15,14	54,23	28,91	63,00	62,48	0,204	0,227	37
	Feminino	77,12	145,70	46,18	38,12	31,64	32,98	42,77	17,72	-0,242	0,190	31
Ur		14,29	8,65	20,28	34,94	17,12	10,53	16,35	7,35	0,138	0,410	38
Cr	3 a 4 anos	0,32	0,12	0,31	0,03	0,45	0,04	-	-	0,378	0,316	9
	5 a 6 anos	0,023	-	0,22	0,02	0,21	0,17	-	-	-0,422	0,345	7
	7 a 8 anos	0,38	0,16	0,32	0,02	0,31	0,03	-	-	-0,226	0,480	12
	9 a 10 anos	1,17	-	0,70	0,40	-	-	-	-	0,866	0,333	3
	11 a 12 anos	0,40	0,08	0,42	0,11	0,36	0,13	-	-	-0,117	0,747	10
	13 a 14 anos	-	-	0,41	-	-	-	-	-	-	-	1
	15 a 18 anos - menino	0,81	0,48	0,46	0,09	0,49	0,08	0,56	0,12	0,107	0,674	18
	15 a 18 anos - menina	0,45	-	0,20	0,00	0,25	0,01	0,42	0,03	0,342	0,367	9

No gráfico 2,3, podemos verificar a diminuição gradativa de leucócitos, à medida que aumentava a severidade da mucosite oral, sendo menor ainda para > que 9 anos.

Gráfico 2. Distribuição do exame leucócitos (< 9 anos) em relação aos graus de manifestação da mucosite oral.

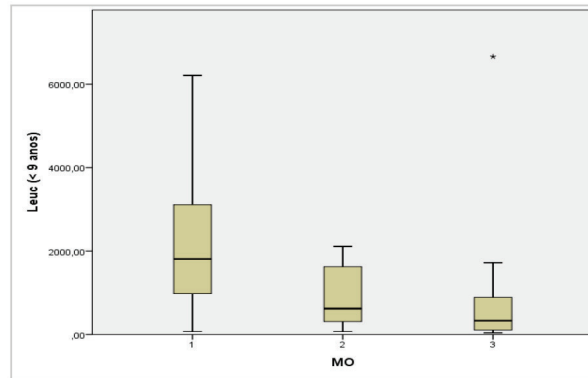
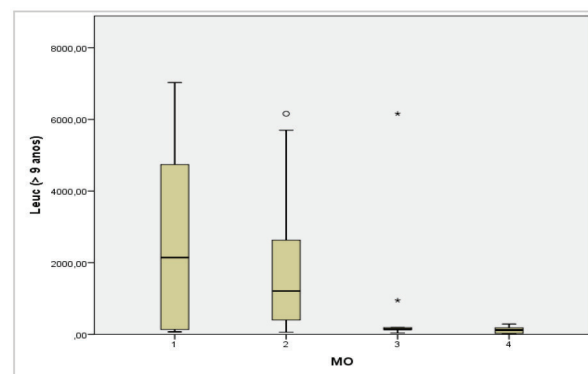
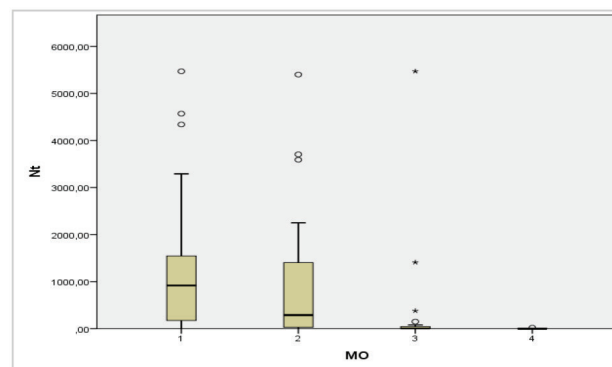


Gráfico 3. Distribuição do exame leucócitos (> 9 anos) em relação aos graus de manifestação da mucosite oral.[]



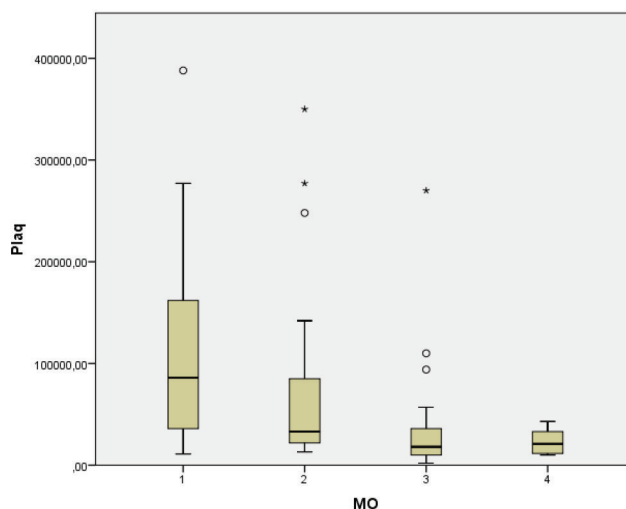
Quanto aos neutrófilos, a neutropenia chega a zero quando instalado mucosite oral grau III e IV (Gráfico 4).

Gráfico 4. Distribuição do exame neutrófilos em relação aos graus de manifestação da mucosite oral.



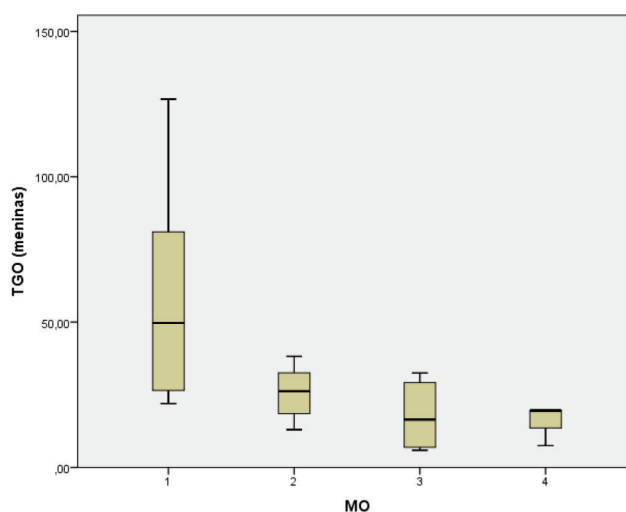
A plaquetonia pode ser observada no gráfico 5, sendo o menor valor de plaquetas quando instalada MO grau III.

Gráfico 5. Distribuição do exame plaquetas em relação aos graus de manifestação da mucosite oral.



O valor de TGO quando instalada MO varia um pouco sendo que há um aumento quando grau I, e uma diminuição do TGO gradativa com a severidade da mucosite (Gráfico 6).

Gráfico 6. Distribuição do exame TGO (meninas) em relação aos graus de manifestação da mucosite oral.



Discussão

A literatura faz correlação da toxicidade de forma sistêmica relacionando os tipos específicos de quimioterápicos e sua dosagem. Curra (2018) relatou que poucos estudos demonstraram a relação entre os protocolos de quimioterapia utilizados nas neoplasias hematológicas e a gravidade da mucosite oral. Dos artigos revisados em seu estudo, nota-se que apenas dois se concentraram na avaliação da toxicidade oral resultante do agente anticâncer de escolha. A maioria deles teve como objetivo mostrar a resposta ao tratamento oncológico usando certos protocolos de quimioterapia, e a notificação da MO foram limitadas à ocorrência da doença (CURRA *et al.*, 2018).

O presente estudo é o primeiro a analisar a correlação da toxicidade hematológica, hepática e renal com a manifestação de mucosite oral em pacientes pediátricos com câncer. A maioria dos participantes são maiores de 9 anos e do sexo feminino. Sendo a MO grau II mais prevalente.

A variável idade mais prevalente, corrobora com o estudo de Csordas (2012) mostrando que os níveis de MTX mais elevados e toxicidade, ocorrem significativamente mais frequentemente em adolescentes do que em pacientes com menos de 6 anos de idade (CSORDAS, 2012).

Embora vários parâmetros descritivos tenham sido indicados como preditores de risco de mucosite, incluindo problemas de saúde bucal, baixo índice de massa corporal, idade mais jovem ou mais avançada e sexo feminino, nenhum foi consistente e preciso (CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016; VASCONCELOS *et al.*, 2016; CINAUSERO *et al.*, 2017).

Houve associação estatisticamente significativa para os valores de leucócitos ($P < 0,0017$) para maiores de 9 anos, neutrófilos e TGO aumentado para a categoria feminino quando instalada mucosite oral em comparação ao controle (ausência de MO). A mucosite também mostrou espelhar o curso de leucopenia, neutropenia e plaquetopenia gradativamente de acordo com a severidade dos graus MO.

Relata-se na literatura que o neutrófilo constitui uma célula implicada na manutenção da homeostase do organismo, exercendo um papel especial no controle e eliminação de determinados micro-organismos patógenos; consequentemente, o déficit quantitativo e funcional dessas células traduz-se em maior susceptibilidade a processos infecciosos recorrentes de severidade variável (DAMASCENA *et al.*, 2018).

Assim como, uma redução na contagem de leucócitos prejudica a defesa do corpo, pois essas células são responsáveis por esta função. Algumas evidências indicam uma associação entre vírus orais, especialmente o vírus herpes simples, candidíase e o desenvolvimento de mucosite oral (DAMASCENA *et al.*, 2020).

Segundo o estudo do autor Damascena (2020) sobre a analisar o tempo de ocorrência de MO em pacientes pediátricos com câncer usando análise de sobrevivência encontrou um aumento na contagem de plaquetas acima do nível de referência como fator de risco para a ocorrência de mucosite oral grave (DAMASCENA *et al.*, 2020).

Neste estudo, a análise dos dados hematológicos, hepáticos e renais em relação a mucosite oral pós quimioterapia, segundo os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.03- ANVISA, mostrou toxicidade hematológica.

A toxicidade associada ao MTX está relacionada a vários fatores, incluindo a dose do medicamento, a duração da administração, fatores de risco do paciente e fatores genéticos. (ÖZDEMİR *et al.*, 2016).

Os dados hematológicos do estudo quanto a MO demonstraram toxicidade moderada quanto a leucopenia e neutropenia sendo que maior a gravidade da MO, maior toxicidade. Csordas (2012) fornece evidência, que não há correlação entre quimioterápicos em níveis elevados e toxicidade hematológica. Thomsen (2018) em um estudo com animal verificou que a citarabina lipossômica induziu menos toxicidade hematológica aguda e diminuição da disfunção cognitiva em relação ao MTX intratecal. Özdemir (2016) mostra resultados que o quimioterápico MTX não é capaz de prever toxicidade hematológica e hepática.

Conforme explica Howard (2016) que mesmo o HDMTX seja administrado com segurança à maioria dos pacientes, pode causar toxicidade significativa, incluindo lesão renal aguda (IRA) em 2% a 12% dos pacientes, divergindo do nosso estudo (HOWARD *et al.*, 2016).

Howard (2016) diz que a lesão renal aguda prejudica a depuração renal de metrotexato, resultando na acumulação de concentrações tóxicas e um risco aumentado para eventos adversos adicionais. Disfunção renal prolongada com o aumento da exposição ao metrotexato sistêmica pode causar mielossupressão, mucosite, hepatotoxicidade, e, nos casos mais graves, falha de múltiplos órgãos (HOWARD *et al.*, 2016)

Baseado nos resultados observados neste estudo, quanto ao levantamento do exame de ureia e creatinina, durante a manifestação de mucosite oral apresentaram valores abaixo da referência, porém, não houve diferença estatística que pudessem associar a toxicidade renal, discordando da literatura.

Apesar de ter sido verificado uma alteração maior no TGO nos participantes do sexo feminino, não foi encontrado evidências científicas que pudessem comprovar correlação para determinar toxicidade.

Diante desses fatos, no presente estudo, medidas de tratamento para mucosite oral foram realizadas ao longo dos períodos de avaliação e coleta de dados para todos os pacientes que apresentaram MO. O protocolo de tratamento dessas lesões compreendeu o uso da laserterapia de baixa potência, considerada terapêutica eficiente no tratamento da mucosite oral (RIBEIRO *et al.*, 2019).

Considerações finais

A associação conhecida entre toxicidade e o protocolo de quimioterapia utilizado pode orientar a seleção dos métodos corretos de prevenção para controlar a mucosite oral. O resultado deste estudo, embora amostra reduzida, foi de associação entre a mucosite oral e a toxicidade hematológica, sendo o aumento da severidade da MO correlacionada com a diminuição de leucócitos, neutrófilos e plaquetas.

No entanto, não podemos afirmar a toxicidade hepática e renal, correlacionada com a mucosite oral, exceto para o exame TGO no sexo feminino.

Uma amostra maior e traçando uma tendência para realização de exames cotidianamente durante a manifestação da mucosite oral permitiriam uma avaliação mais precisa dessa relação.

As limitações de nossa pesquisa, foi amostra de conveniência, a incapacidade de incluir pacientes que estavam recebendo terapia em regime ambulatorial. Assim, como a ausência de exames hematológicos, hepáticos, renais, realizados diariamente e a impossibilidade de dar continuidade a coleta de dados dos pacientes que recebiam alta hospitalar, embora dessem continuidade ao tratamento da mucosite em âmbito ambulatorial.

Este estudo, espera-se que seja possível avaliar várias modalidades de identificação de risco e prevenção para mucosite oral. Pesquisas futuras devem avaliar a relação entre os níveis de neutrófilos, leucócitos, plaquetas e a mucosite oral. Além disso, é notável que sejam realizados mais estudos analisando a mucosite oral gerada por diferentes quimioterápicos, a fim de oferecer uma prevenção mais efetiva.

Referências

1. RIBEIRO, Isabella La; LIMA NETO, Eufrásio de Andrade; VALENÇA, Ana Mg. Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v.12, n. 4, p. 261–267, 2019. doi: 10.5005 / jp-journals-10005-1633
2. ANDRADE, Marcela de; SILVA, Sueli Riul da. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.60, n. 3, p. 331-335, maio-junho, 2007.
3. CARREÓN-BURCIAGA, Ramón G. *et al.* Severity of Oral Mucositis in Children following Chemotherapy and Radiotherapy and Its Implications at a Single Oncology Centre in Durango State, Mexico. **Internacional jornal of pediatrics**, v.2018, p. 1-5, 2018. doi: 10.1155 / 2018/3252765
4. HOWARD, Scott C. *et al.* Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. **The Oncologist**, v.21, n. 12, p. 1471-1482, 2016. doi: 10.1634 / theoncologist.2015-0164
5. REOLON, Luiza Zanette *et al.* Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v.46, n.1, p. 19-27, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577.09116>
6. MEESKE, Kathleen A. *et al.* Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. **Pediatric blood & câncer**, v.62, n. 12, p. 2140–2149, 2015. doi: 10.1002/pbc.25628.
7. RIBEIRO, Isabella La; LIMA NETO, Eufrásio de Andrade; VALENÇA, Ana Mg. Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v.12, n. 4, p. 261–267, 2019. doi: 10.5005 / jp-journals-10005-1633
8. ALEXANDER, Tyler C. *et al.* Changes in cognition and dendritic complexity following intrathecal methotrexate and cytarabine treatment in a juvenile murine model. **Behavioural brain research**, v.346, p. 21–28, 2018. doi: 10.1016 / j.bbr.2017.12.008
9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para notificação de reações adversas em oncologia**, 2.ed. São Paulo: Conectarma Publicações Científicas, 2011.
10. COMMON Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v.4.0, 2009. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
11. CHAVELI-LÓPEZ, Begonya. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v.6, n. 1, p. 81-90, fev. 2014. doi: 10.4317 / jced.51337
12. CURRA, Marina *et al.* Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal: revisão integrativa. **Einstein (São Paulo)**, v.16, n. 1, p. 1-9, 2018. doi: 10.1590 / s1679-45082018rw4007
13. CHAVELI-LÓPEZ, Begonya; VASCONCELOS, José V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v.8, n. 2, p. e201-e209, abr. 2016. doi: 10.4317 / jced.52917
14. VASCONCELOS, R. M. *et al.* Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. **Journal of dental research**, v.95, n. 7, p. 725-733, jul. 2016. doi: 10.1177 / 0022034516641890
15. DAMASCENA, Leticia Cristina Leite *et al.* Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. **International journal of environmental research and public health**, v.15, n. 6, p. 1-12, jun. 2018. doi: 10.3390/ijerph15061153
16. DAMASCENA, Leticia Cristina Leite *et al.* Severe Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: Survival Analysis and Predictive Factors. **International journal of environmental research and public health**, v.17, n. 4, p. 1-12, 2020. doi: 10.3390/ijerph17041235
17. CSORDAS, Katalin *et al.* Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. **Anti-cancer drugs**, v.24, n. 2, p. 189-197, fev. 2013. doi: 10.1097 / CAD.0b013e32835b8662

18. ÖZDEMİR, Zeynep Canan *et al.* The frequency of hepatotoxicity and myelotoxicity in leukemic children with different high doses of methotrexate. **International journal of pediatrics & adolescent medicine**, v.3, n. 4, p. 162-168, 2016. doi: 10.1016 / j.ijpam.2016.08.008.
19. HOWARD, Scott C. *et al.* Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, v.21, n.12, p. 1471-1482, ago. 2016. doi: 10.1634 / theoncologist.2015-0164
20. CHAVELI-LÓPEZ, Begonya; BAGÁN-SEBASTIÁN, José V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v.8, n. 2, p. e201-e209, abr. 2016. doi: 10.4317/jced.52917
21. RIBEIRO, Isabella La; LIMA NETO, Eufrásio de Andrade; VALENÇA, Ana Mg. Chemotherapy in Pediatric Oncology Patients and the Occurrence of Oral Mucositis. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v.12 n. 4, p. 261–267, 2019. doi: 10.5005 / jp-journals-10005-1633
22. CINAUSERO, Marika *et al.* New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. **Frontiers in Pharmacology**, v.8, n. 354, p. 1-16, jun. 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00354

PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Anna Flávia Magalhães Castrillon de Macêdo¹

Dr. Felipe Magalhães Furtado²

Resumo

A leucemia linfóide aguda (LLA) resulta da proliferação clonal de células precursoras linfóides anormais da medula óssea, sendo a doença maligna mais comum na infância. A avaliação de resposta ao tratamento pode ser realizada por técnicas de pesquisa de doença residual mínima (DRM). A avaliação de DRM por imunofenotipagem com citometria de fluxo pode ter sensibilidade de aproximadamente 10⁻⁶. Sua pesquisa é importante fator prognóstico, independente de fatores associados ou do momento do tratamento em que é realizada. O presente protocolo de pesquisa tem como objetivo avaliar presença de DRM em crianças tratadas com LLA no Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Foram incluídos 67 pacientes com diagnóstico de LLA B ou T com idade menor que 18 anos ao diagnóstico e realizada pesquisa de DRM por citometria de fluxo nos dias 15, 33 e 78 após o início da quimioterapia de indução. A partir dos resultados, realizou-se classificação de risco: baixo, intermediário e alto. Dos pacientes avaliados no D15, todos de baixo e alto risco mantiveram sua classificação; 7 de risco intermediário evoluíram para alto risco. Ressaltamos a importância de acompanhar esses pacientes nos próximos 5 a 10 anos para observar o desfecho clínico final.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda. Imunofenotipagem. Citometria de fluxo. Leucemia infantil. Diagnóstico

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) resulta da proliferação clonal de células precursoras linfóides anormais da medula óssea, sendo a neoplasia mais comum na infância (SIMÕES, 2013; CAMPANA, 2009; GALIMBERTI, 2018; JEREMIAS, 2018). É mais frequente no sexo masculino e sua patogênese não é totalmente esclarecida (SIMIONI, 2019). A LLA tem incidência anual de 3 novos casos por 100.000 indivíduos com idade até 15 anos (RIBEIRO, 2013; CAMPANA, 2017; SCHNITTGER, 2015).

Existem diversos protocolos de tratamento, todos baseados em ciclos de quimioterapia de indução, consolidação e manutenção. A taxa de resposta em estudos internacionais para tratamento de LLA em crianças varia em torno de 95% (RIBEIRO, 2013). No Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), esta taxa varia em torno de 85% (dados não publicados).

No final dos anos 80, foram desenvolvidas técnicas moleculares altamente sensíveis para quantificar a carga tumoral que persiste após o tratamento de crianças com LLA. Essa carga tumoral residual foi denominada doença residual ou doença residual mínima (DRM) (JEREMIAS, 2018).

O primeiro relato de DRM descrito na literatura tem aproximadamente 40 anos (CAMPANA, 2017; JEREMIAS, 2018), em que foram identificadas células leucêmicas na medula óssea de pacientes com LLA após a terapia de indução de remissão. Assim, foi possível compreender que a medula óssea de pacientes em remissão completa pode conter células neoplásicas detectáveis por métodos mais sensíveis.

A medição precoce da DRM fornece informações sobre a resposta ao tratamento e é o fator prognóstico independente mais confiável atualmente. Sua detecção ao final da terapia de indução e de consolidação é um parâmetro independente de mau prognóstico entre pacientes com LLA em qualquer faixa etária. Dessa forma, protocolos de quimioterapia em pediatria se baseiam nos

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

2 Onco-hematologista do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

valores de DRM para confirmar o grupo de risco do paciente e orientar a intensidade do tratamento (PEMMARAJU, 2017; PUI, 2015; RAVANDI, 2016; SARMIENTO-URBINA, 2019).

A avaliação de resposta ao tratamento em pacientes portadores de LLA pode ser realizada por meio de avaliação citológica de aspirado de medula óssea ou por técnicas de pesquisa de DRM. A avaliação citológica é metodologia de baixo custo e facilmente disponível, porém de baixa sensibilidade (3% a 5%) (RIBEIRA, 2014).

A pesquisa de DRM pode ser realizada por metodologia de biologia molecular ou por imunofenotipagem por citometria de fluxo. As técnicas de PCR (polimerase chain reaction) são as mais sensíveis (10⁻⁴ a 10⁻⁶), porém não estão disponíveis na maior parte dos hospitais brasileiros (DELBUONO, 2008; SCHNITTGER, 2015). A avaliação por imunofenotipagem por citometria de fluxo pode ter sensibilidade semelhante à da PCR (aproximadamente 10⁻⁶), tem maior disponibilidade nos hospitais brasileiros e demanda menor tempo para execução. (DONGEN, 2015; ROCHA, 2019; THEUNISSE, 2017).

O estudo em questão tem como objetivo analisar e monitorar a presença de DRM ao longo do tratamento de crianças com LLA no HCB e comparar o desfecho terapêutico desses pacientes de acordo com a estratificação de risco. Sua aplicação teórica e prática é de extrema relevância para compreender melhor as abordagens terapêuticas utilizadas e avaliar os resultados alcançados, a partir de uma análise de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global.

Dessa forma, os resultados obtidos nesse trabalho podem otimizar o protocolo de tratamento dos pacientes acompanhados no HCB, com aumento de intensidade para pacientes com má resposta inicial e maior risco de recaída, e redução da intensidade e, conseqüentemente, os efeitos colaterais, para aqueles com boa resposta inicial.

Por tratar-se de técnica a ser implementada no Hospital da Criança de Brasília, o presente projeto de pesquisa não inclui nenhuma intervenção e deixa a decisão sobre modificação do tratamento quimioterápico a critério da equipe médica assistente.

Objetivos

O objetivo geral do estudo consiste em avaliar a presença de doença residual mínima em crianças tratadas por leucemia linfoblástica aguda no HCB. Além disso, como objetivos específicos, o projeto visa a determinar o perfil de doença residual mínima e comparar resultados de tratamento de acordo com a estratificação de risco, visando alcançar melhores desfechos terapêuticos ao longo dos próximos 5 a 10 anos.

Material e métodos

Desenho experimental:

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo iniciado em julho de 2018, com acompanhamento prospectivo até fevereiro de 2020, o que permitiu uma avaliação observacional longitudinal, em que foram analisados pacientes com diagnóstico de LLA (incluindo LLA T e B) tratados no HCB.

Foi feita pesquisa de DRM e, a partir dos resultados, realizou-se classificação de risco: baixo (DRM D15 < 0,1; DRM D33 < 0,01; DRM D78 indetectável); intermediário (DRM D15 entre 0,1% e 5%; DRM D33 < 0,01%; DRM D78 indetectável) e alto (DRM D15 > 5%; DRM D33 > 0,01% ou DRM D78 detectável).

Critérios de inclusão: pacientes com menos de 18 anos no momento do diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que aceitaram participar da pesquisa e os responsáveis assinaram o TCLE (Figura 1).

Critérios de exclusão: pacientes em quimioterapia por outras neoplasias (Figura 1).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética, número do parecer 2.852.670 em 29 de agosto de 2018.

Amostras:

Amostras de medula óssea foram coletadas para pesquisa de DRM nos dias 15, 33 e 78 após o início da quimioterapia de indução. Os pacientes foram submetidos aos protocolos de quimioterapia

e punção de medula óssea por indicação clínica, independentemente da participação neste projeto de pesquisa. No momento da punção, foram coletados 4mL de medula óssea em tubo com EDTA para realização de pesquisa de doença residual mínima por imunofenotipagem.

Reagentes:

Os seguintes anticorpos monoclonais foram utilizados: CD10, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45, CD66c, CD73, CD81, CD123 e CD304.

Preparação das amostras:

A preparação e aquisição das amostras foi realizada conforme descrito pela técnica de Bulk Lysis (BIOSCIENCES, 2014; CAMPANA, 2009).

Em resumo, o aspirado de medula óssea é coletado e armazenado à temperatura ambiente até estar pronto para lise e coloração. Posteriormente, é adicionada solução tampão FACSFLOW em um tubo cônico de 15 mL, e 1 mL de medula óssea é transferido para o mesmo tubo, em que são misturados por inversão e colocados em um agitador de tubo por 5 minutos. A amostra, então, é centrifugada a 300g por 5 minutos, e o sobrenadante é aspirado, sem perturbar o sedimento. O sedimento é agitado e adicionado 1 mL de tampão, repetindo o procedimento duas vezes. A suspensão de células adquiridas é acrescentada dos anticorpos previamente definidos e incubados no escuro, à temperatura ambiente, por 15 minutos. Após lavar e ressuspender as soluções celulares, as amostras são adquiridas em citômetro de fluxo FACSCANTO II (BD Bioscience).

Ajustes da citometria de fluxo:

Todas as análises foram realizadas em citômetro FACSCANTO II (BD Bioscience), com os lasers azul (488nm), vermelho (633nm) e violeta (405nm).

Controle de qualidade de tamanho de partículas, fluorescência e alinhamento do sistema óptico e de fluidos foi realizado diariamente com Citometer Setup and Tracking Beads (BD Bioscience), conforme orientação do fabricante. A intensidade média de fluorescência (MFI) destas beads foi inserida em gráfico de Levey-Jennings com a finalidade de propiciar indicação visual da performance do citômetro.

Detectores de tamanho celular ("forward scatter" – FS) e complexidade celular ("side scatter" – SS) foram ajustados em escala log.

Estratégias de análise:

Para aquisição e análise dos dados, foi utilizado o programa DIVA (BD Bioscience). A estratégia de aquisição e análise dos dados foi realizada conforme descrito na literatura (MANTEL, 1966).

Análise estatística:

Sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre a última avaliação de DRM e morte por qualquer causa. Os pacientes que sobreviverem serão censurados na data da última avaliação. Sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o intervalo entre a data da última avaliação de DRM e a data da recidiva da doença ou de óbito, o que ocorrer primeiro. As probabilidades de SG e SLD serão estimadas utilizando o método de Kaplan e Meier e o teste de "log-rank" será realizado para avaliar diferenças entre os diferentes grupos de risco (MANTEL, 1966).

Resultados finais e discussão

Foram analisados 67 pacientes, 44 meninos e 23 meninas, dos quais 63 apresentaram diagnóstico de LLA B e 4 de LLA T. A média e a mediana de idade no momento do diagnóstico foi de 8 anos, sendo que a maior concentração de pacientes se concentrou na faixa etária de 1 a 5 anos de idade (Tabela 1; Figura 1).

No D15, 13 pacientes (19,4%) foram classificados como baixo risco, 31 (46,2%) como risco intermediário, 17 (25,4%) como alto risco e 6 (8,9%) não obtiveram amostras coletadas neste ponto do tratamento (Tabelas 2, 3 e 4).

No D33, 42 crianças (62,7%) tiveram DRM < 0,01%; destas, 12 (28,6%) foram classificadas como baixo risco no D15, 20 (47,6%) como risco intermediário, 4 (9,5%) como alto risco e 6 (14,3%) não foram avaliadas no D15. Por definição, os pacientes com DRM < 0,01% mantiveram sua classificação de risco determinada pelo D15. Pelo protocolo de tratamento do HCB, os pacientes sem avaliação de DRM no D15 foram automaticamente classificados como risco intermediário no D33, independente do resultado de DRM, e devem ser avaliados no D78 para confirmar sua estratificação. (Tabelas 2, 3 e 4).

Ainda no D33, 19 pacientes (28,3%) tiveram DRM > 0,01%, sendo classificados como alto risco; destes, 7 (36,8%) foram classificadas como risco intermediário no D15 e 12 (63,1%) como alto risco. Por fim, 6 crianças (8,9%) não obtiveram amostra coletada nesse momento do tratamento (Tabelas 2, 3 e 4).

Apenas 21 (31,3%) pacientes foram avaliados no D78; destes, 20 (95,2%) não obtiveram amostras detectadas de DRM e 1 (4,8%) obteve amostra positiva < 5%. Por definição, todos mantiveram a classificação de risco definida pelo D33 (Tabelas 2, 3 e 4).

Dos 13 pacientes classificados como baixo risco no D15, 12 (95,3%) mantiveram esta classificação no D33, e 1 não foi estudado nesse ponto do tratamento; apenas 5 (38,4%) foram avaliados no D78, e não obtiveram doença residual detectável, mantendo a estratificação de risco estabelecida. (Tabela 2; Figura 2).

Dos 31 classificados como risco intermediário no D15, 20 (64,5%) mantiveram esta classificação no D33, 7 (22,6%) evoluíram para classificação de alto risco, os outros 4 não foram estudados nesse ponto do tratamento; 13 (41,9%) foram avaliados no D78, dos quais em 12 não foi detectada doença residual e em 1 foi obtida amostra positiva < 5%. Por definição, todos os pacientes analisados no D78 mantiveram a classificação de risco definida no D33. Dessa forma, 3 pacientes mantiveram classificação de alto risco, apesar de DRM negativa no D78 (Tabela 3; Figura 3).

Dos 17 classificados como alto risco no D15, 4 (23,5%) obtiveram resultado < 0,01% no D33, 12 (70,6%) obtiveram resultado > 0,01% e 1 não teve amostra coletada nesse ponto do tratamento. Apenas 3 (17,6%) foram estudados no D78 e não foi detectada presença de doença residual mínima. Os pacientes classificados como alto risco no D15, por definição mantiveram esta classificação nas avaliações subsequentes (Tabela 4; Figura 4).

A monitorização seriada da DRM durante a terapia de indução é essencial para compreender o curso clínico da doença e permite uma potencial intervenção terapêutica precoce ou redirecionar pacientes para terapias alternativas. Diversos estudos mostraram que a detecção de DRM nas fases iniciais da terapia reflete a sensibilidade do paciente ao tratamento proposto. Assim, sua pesquisa é utilizada em todos os principais protocolos para câncer infantil (GALIMBERTI, 2018; DELBUONO, 2008; DONGEN, 2015).

A estratificação de acordo com o risco tem como objetivo intensificar a terapia para os pacientes de alto risco e diminuir os eventos adversos da quimioterapia para o grupo de baixo risco, levando a melhores resultados (BOROWITZ, 2015). Com a evolução tecnológica e disponibilidade de novos agentes terapêuticos, é necessário um algoritmo de estratificação de risco cada vez mais elaborado, que seja capaz de relacionar a quantificação da DRM com características genéticas e biológicas da LLA em cada paciente (CAMPANA, 2017; DONGEN, 2015; SCHNITTGER, 2015; VROOMAN, 2016).

Vários aspectos são analisados para determinação de grupo de risco, sendo que a idade ao diagnóstico é um preditor significativo de resultados já estabelecido há muito tempo (JEREMIAS, 2018; ROCHA, 2019; VROOMAN, 2016).

Além da idade, outros fatores são considerados na estratificação de risco. Vrooman et al cita a alta contagem de leucócitos, o imunofenótipo, sendo que, historicamente, pacientes com LLA-T tem piores resultados do que pacientes com LLA-B, e a citogenética, com resultados mais favoráveis, por exemplo, associada à hiperdiploidia (VROOMAN, 2016). Os protocolos utilizados na maioria dos países europeus e asiáticos afirmam que a agressividade do tratamento da LLA depende do grupo de risco dos pacientes, o que torna essa classificação extremamente importante (RYBAK-KRAWCZUK, 2019).

No entanto, o único estudo brasileiro descrito na literatura atual não demonstrou associação significativa entre a presença de DRM durante a indução e marcadores como sexo, idade, leucometria inicial e linhagem celular (DELBUONO, 2008). Por outro lado, outros estudos observaram prognósticos menos favoráveis em pacientes do sexo masculino e idade maior que 15 anos (JEREMIAS, 2018). Nesse estudo em questão, foi observado maior prevalência de DRM detectáveis no sexo masculino, na faixa etária de 1 a 5 anos. No entanto, para critérios de classificação de risco no HCB, o valor de DRM detectada é considerado superior em relação às demais variáveis e deve ser avaliado de forma independente.

Não existe um consenso entre as diretrizes de classificação de risco utilizadas atualmente nos estudos pediátricos de LLA nos Estados Unidos e na Europa acerca dos níveis percentuais e do melhor momento de medição da DRM. Borowitz et al defende o ponto de corte de 0,01% no D29, que seria equivalente ao D33 utilizado nesse estudo, como melhor intervalo de tempo; ao contrário dos estudos de Conter et al, que utilizou o ponto de corte de 0,1% para estratificação de risco (BOROWITZ, 2015; CONTER, 2014).

Diversos estudos mostram que a negatificação da DRM em um curto período após o início do tratamento é um indicador de prognóstico favorável (CAMPANA, 2017; DONGEN, 2015; SCHNITTGER, 2015). Vrooman et al, assim como o Grupo de Oncologia Infantil (COG), defendem que a medida de DRM após 4 semanas do início da terapia de indução é o melhor parâmetro preditor de desfecho em crianças e adolescentes com LLA (BOROWITZ, 2015; VROOMAN, 2016). Nesse trabalho, foi utilizado o ponto de corte de 15 e 33 dias após a início do tratamento, representando um indicador próximo do observado nos demais estudos.

Borowitz et al demonstrou que pacientes que foram positivos para DRM ao final da terapia de indução, mas evoluíram com DRM < 0,01%, obtiveram uma sobrevida livre de doença de 80% em 5 anos (BOROWITZ, 2015). Já os pacientes analisados no estudo de Conter et al, que utilizou o ponto de corte de DRM de 0,1%, apresentaram sobrevida em 5 anos de 67% (BOROWITZ, 2015; CONTER, 2014). Além disso, Borowitz também observou que intensificar a terapia para pacientes com DRM positiva tem melhores resultados em níveis mais baixos de DRM, uma vez que o curto período de terapia intensiva é insuficiente para superar os efeitos adversos de crianças com níveis mais elevados de DRM (BOROWITZ, 2015).

Novos estudos estão pesquisando técnicas alternativas de tratamento, bem como novas terapias, que possam resultar em melhores resultados para pacientes com DRM positiva e em sobreviventes a longo prazo (JEREMIAS, 2018; VROOMAN, 2016).

Campana et al ajustou a intensidade do tratamento de acordo com o subtipo genético de pacientes entre 3 e 9 anos com LLA, partindo do pressuposto que pacientes do mesmo subtipo teriam a mesma sensibilidade à terapia (CAMPANA, 2017; SCHNITTGER, 2015). Jeremias et al também partiu desse princípio, identificando vários subgrupos de crianças com LLA, nos quais a DRM persistente desempenha um papel diferente na resposta ao tratamento e no prognóstico do paciente a depender da sua base genética. Ademais, seu trabalho enfatiza a importância de novas abordagens terapêuticas na LLA visando erradicar a DRM nesses subgrupos específicos. Algumas dessas técnicas de tratamento incluem inibição de moléculas diretamente relacionadas à LLA e inovações relacionadas à imunoterapia (JEREMIAS, 2018).

Vrooman et al também propõe que novas abordagens imunoterapêuticas devem ser estudadas, além de novas aplicações de tratamentos existentes, visando alterar o prognóstico de pacientes com DRM recidivante e resistência à quimioterapia. Além disso, ele enfatiza a necessidade de novos estudos acerca do impacto da terapia a longo prazo, a fim de diminuir seus efeitos tardios (VROOMAN, 2016).

O trabalho de Campana et al demonstrou que pacientes com LLA hipodiplóide e DRM < 1% no final da terapia de indução podem ser tratados apenas com quimioterapia intensiva, uma vez que esses pacientes apresentaram sobrevida livre de eventos de 5 anos de 91,7%. Além disso, seu trabalho recomenda um tratamento adicional direcionado para pacientes com DRM persistente após a terapia de indução e consolidação, devido ao alto risco de recidiva (CAMPANA, 2017; DONGEN, 2015; SCHNITTGER, 2015).

A partir da evolução e novos conhecimentos sobre as lesões genéticas e tecnologias genômicas, Simioni et al também observou que algumas características genéticas específicas podem determinar biomarcadores prognósticos de alto ou baixo risco, auxiliando a indicação da melhor abordagem

terapêutica para alcançar uma remissão completa. Seu estudo defende que a terapia direcionada é o futuro para evitar recaídas no tratamento da LLA infantil, com enfoque no avanço em terapias com inibidores de diferentes vias de sinalização relacionadas ao câncer (SIMIONI, 2019).

Vora et al demonstrou benefício em intensificar o tratamento em pacientes com DRM > 0,01% após terapia de indução, resultando em sobrevida livre de doença superior em comparação com as crianças que receberam tratamento padrão. Além disso, seu estudo mostrou não haver diferença significativa na sobrevida livre de doença em reduzir a intensidade do tratamento em pacientes classificados como baixo risco após terapia de indução. Portanto, ele defende a viabilidade de redução de tratamento nessas crianças que apresentam DRM favorável (VROOMAN, 2016).

Apesar da diminuição dos eventos adversos tardios em pacientes tratadas por LLA, eles ainda existem e geram grande impacto negativo. Mulrooney et al percebeu que 50% dos sobreviventes analisados em seu estudo apresentavam pelo menos uma condição crônica de saúde, e o número de condições por sobrevivente individual foi o dobro em comparação com o grupo controle. Dessas condições, as mais prevalentes foram endócrinas, cardíacas e neurológicas (MULROONEY, 2019).

Esses dados descritos na literatura devem servir de comparação para futuros estudos realizados no HCB, tendo esse trabalho como base e a mesma população avaliada.

Tabelas

Tabela 1: Relação de idade no momento do diagnóstico e número de pacientes

Idade no momento do diagnóstico	Número de pacientes
< 1 ano	1
1-5 anos	26
6- 10 anos	15
11-15 anos	19
> 16 anos	6

Tabela 2: Relação de pacientes classificados como baixo risco no D15 ou D33 de tratamento

Paciente	DRM 15	DRM 33	DRM 78
1	0,01%	Negativo	Negativo
2	0,05%	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo	Negativo
4	0,004%	0,004%	Negativo
5	0,002%	Negativo	Negativo
6	0,02%	Negativo	
7	0,09%	Negativo	
8	0,04%	Negativo	
9	0,04%	Negativo	
10	< 0,005%	Negativo	
11	Negativo	Negativo	
12	Negativo	Negativo	
13	0,01%		

 Baixo risco

Tabela 3: Relação de pacientes classificados como risco intermediário no D15 de tratamento

Pacientes	DRM 15	DRM 33	DRM 78
14	0,80%	Negativo	Negativo
15	1,30%	Negativo	Negativo
16	0,20%	Negativo	Negativo
17	1,19%	Negativo	Negativo
18	3,09%	0,003%	Negativo
19	0,52%	Negativo	Negativo
20	1,50%	Negativo	Negativo
21	1,80%	0,003%	Negativo
22	4,69%	0,002%	Negativo
23	2,20%	0,01%	
24	0,42%	Negativo	
25	0,21%	Negativo	
26	0,34%	Negativo	
27	0,58%	Negativo	
28	2,02%	Negativo	
29	0,61%	Negativo	
30	2,50%	Negativo	
31	0,16%	Negativo	
32	0,18%	Negativo	
33	0,23%	0,001%	
34	2,30%		
35	3,30%		
36	0,05%		
37	1,02%		
38	0,22%	0,24%	
39	1,60%	0,03%	
40	0,33%	0,05%	
41	0,24%	0,04%	Negativo
42	2,20%	0,55%	Negativo
43	0,34%	0,02%	Negativo
44	4,09%	0,17%	0,15%
45		Negativo	
46		Negativo	
47		Negativo	
48		0,04%	
49		0,12%	
50		0,43%	

Risco intermediário

Alto risco

Tabela 4: Relação de pacientes classificados como alto risco no D15 ou D33 de tratamento

Pacientes	DRM 15	DRM 33	DRM 78
51	43,12%	43,70%	Negativo
52	6,30%	0,79%	Negativo
53	14,12%	< 0,07%	Negativo
54	59,50%	20,80%	
55	11,53%	4,60%	
56	8,50%	0,02%	
57	95,80%	68,90%	
58	27,30%	Negativo	
59	11%	0,65%	
60	11,20%	Negativo	
61	15,80%	Negativo	
62	5,40%	0,26%	
63	42,70%	3,90%	
64	13,70%	0,21%	
65	9,60%	Negativo	
66	8,60%	0,07%	
67	11,20%		

Alto risco

Figuras

Figura 1: Relação dos pacientes avaliados no trabalho de pesquisa

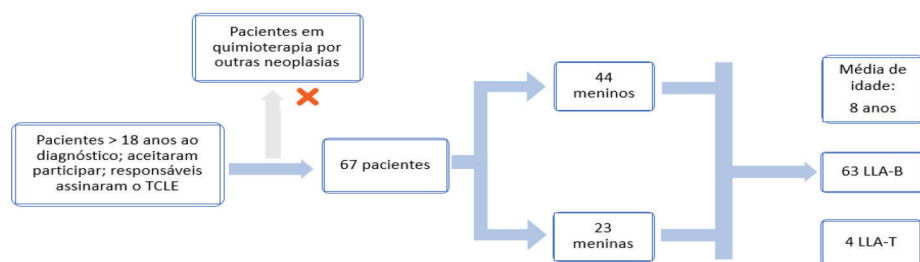


Figura 2: Evolução dos pacientes classificados como baixo risco



Figura 3: Evolução dos pacientes classificados como risco intermediário



Figura 4: Evolução dos pacientes classificados como alto risco



Considerações finais

A detecção de DRM é um importante fator prognóstico na LLA infantil e fornece informações sobre a resposta ao tratamento e o risco de recaída. O presente trabalho foi capaz de analisar 67 crianças tratadas para LLA no HCB e realizar estratificação de risco de acordo com a pesquisa de doença residual mínima.

Foi possível observar que todos os pacientes classificados como baixo risco no D15 mantiveram sua estratificação ao longo do tratamento. Quanto aos pacientes classificados como risco intermediário, 7 evoluíram para alto risco nas demais avaliações, enquanto 20 mantiveram estratificação de risco intermediário. Não foram obtidas amostras de D15 em 6 crianças, que foram automaticamente classificadas como risco intermediário no D33. Além disso, outros 6 pacientes só obtiveram amostra de D15 coletada, sem as detecções subsequentes para acompanhamento. Por definição, os pacientes classificados como alto risco no D15 mantiveram esta classificação ao longo do tratamento.

A partir desse estudo e de uma análise da sobrevida livre de doença nos pacientes avaliados, novas abordagens terapêuticas podem ser estudadas e aplicadas no HCB, a depender dos resultados obtidos ao longo dos próximos 5 a 10 anos. Dessa forma, enfatizamos a importância de manter o acompanhamento desses pacientes para observar o desfecho clínico final do estudo ao longo dos próximos anos.

Esse estudo pode servir de evidência para mostrar que mudanças nos níveis de DRM acabam refletindo em mudanças nos resultados terapêuticos. Assim, o trabalho em questão pode suscitar novos estudos, para que possa ser realizada uma comparação entre as abordagens terapêuticas

atuais e ao longo dos próximos anos. Com isso, possibilitar que terapias inovadoras sejam testadas e possam alterar o prognóstico de pacientes resistentes à quimioterapia. Para os pacientes que evoluem com a cura pelo tratamento atualmente disponível, ensaios para testar estratégias para diminuir as sequelas tardias são fundamentais.

As limitações encontradas no estudo se devem a falta de informação de algumas detecções de DRM em alguns pacientes que vieram de outras instituições. Porém, essa limitação não impediu o alcance dos objetivos propostos pelo trabalho.

A LLA recidivada é uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer infantil (VROOMAN, 2016). Portanto, é necessária uma compreensão cada vez mais detalhada acerca da LLA e da DRM, que permita o desenvolvimento de novos avanços terapêuticos e, futuramente, a incorporação dessas novas tecnologias nos protocolos de tratamento existentes.

Referências

- BD BIOSCIENCES. Bulk Erythrocyte Lysing with Ammonium Chloride for Flow Cytometry Immunophenotyping. **Technical Protocol**, p. 1-3, jul. 2014. Disponível em: <https://www.bdbiosciences.com/content/dam/bdb/marketing-documents/Multicolor-Bulk-Erythrocyte-Lysing-Protocol.pdf>
- BOROWITZ, Michael J. *et al.* Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. **Blood Journal**, v.126, n. 8, p. 964-971, 2015. doi: 10.1182 / blood-2015-03-633685
- CAMPANA, Dario. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, v.23, n. 5, p. 1083-1098, 2009. doi: 10.1016/j.hoc.2009.07.010
- CAMPANA, Dario; CHING-HON PUI. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood Journal**, v.129, n. 14, p. 1913-1918, 2017. doi: 10.1182/ blood-2016-12-725804
- CHING-HON PUI *et al.* Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. **The Lancet. Oncology**, v.16, n. 4, p. 465-474, 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70082-3
- CONTER, Valentino *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. **Blood Journal**, v.115, n. 16, p. 3206-3214, 2014. doi: 10.1182/ blood-2009-10-248146
- DELBUNO, Elizabete *et al.* Simplified flow cytometric assay to detect minimal residual disease in childhood with acute lymphoblastic leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.30, n. 4, p. 281-286, 2008. doi: 10.1590/S1516-84842008000400010
- GALIMBERTI, Stefania *et al.* Validation of Minimal Residual Disease as Surrogate Endpoint for Event-Free Survival in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **JNCI Cancer Spectrum**, v.2, n. 4, p. 1-7, 2018. doi: 10.1093/jncics/pky069
- JEREMIAS, Irmela; SCHEWE, Denis M. Characteristics and therapeutic targeting of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. In: AGUIRRE-GHISO, Julio A. (eds). *Biological mechanisms of minimal residual disease and systemic cancer*. 2018. doi.org/10.1007/978-3-319-97746-1_8
- KAPLAN, EL; MEIER, Paul. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958. doi: 10.2307/2281868
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, v.50, n. 3, p. 163-70, 1966.
- MULROONEY, Daniel A. *et al.* The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. **The Lancet. Hematology**, v.6, n. 1, p. 306-16, 2019. doi: 10.1016 / S2352-3026 (19) 30050-X
- PEMMARAJU, Naveen *et al.* Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 3, p. 279-285, 2017. doi: 10.1002/ajh.24629
- RAVANDI, Farhad *et al.* Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. **Journal of Hematology**, v.172, n. 3, p. 392-400, 2016. doi: 10.1111/bjh.13834
- RIBEIRO, R. Leucemia Linfóide da Criança e do Adolescente. In: ZAGO, M.; FALCÃO, R.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**, 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2013, p. 391-401.
- RIBERA, Josep-Maria *et al.* Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and

minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 15, p. 1595-1604, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.52.2425

ROCHA, Juliana Maria Camargos *et al.* Comparison between flow cytometry and standard PCR in the evaluation of MRD in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the GBTLI LLA - 2009 protocol. **Pediatric Hematology and Oncology**, v.36, n. 4, p. 287-301, 2019. doi: 10.1080/08880018.2019.1636168.

RYBAK-KRAWCZUK, Maryna *et al.* The influence of different intensity of treatment on hormonal markers of gonadal function in acute lymphoblastic leukemia survivors. **Hematological Oncology**, v.37, n. 5, p. 609-616, 2019. doi: 10.1002/hon.2681

SARMIENTO-URBINA, Isabel Cristina *et al.* Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 – 2012. **Iatreia**, v. 32, n. 2, p. 71-81, 2019. doi: 10.17533/udea.iatreia.07

SCHNITTGER, Susanne. Minimal residual disease monitoring: a new era for childhood ALL. **The Lancet. Oncology**, v.16, n. 4, p. 362-364, 2015. doi: 10.1016 / S1470-2045 (15) 70123-3

SIMIONI, Carolina *et al.* New biomarkers and therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemias: Recent advances. **Hematological Oncology**, v.38, n. 1, p. 22-33, 2019. doi: 10.1002/hon.2678

SIMÕES, B. Leucemia Linfóide Aguda do Adulto. In: ZAGO, M.; FALCÃO, R.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**, 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 373-390.

THEUNISSE, Prisca *et al.* Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Blood Journal**, v.129, n. 3, p. 347-357, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-07-726307

VAN DONGEN, Jacques J. M. *et al.* Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. **Blood Journal**, v.125, n. 26, p. 3996-4009, 2015. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027

VROOMAN, Lynda M; SILVERMAN, Lewis B. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v.11, n. 1, p. 385-394, 2016. doi: 10.1007/s11899-016-0337-y

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA DE CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE RABDOMIOSSARCOMA TRATADAS NO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA

Bianca Rocha de Aguiar¹

Estefânia Rodrigues Biojone²

Resumo

O presente trabalho tem, por objetivo, avaliar características epidemiológicas, quadro clínico e evolução de pacientes pediátricos com Rbdomiossarcoma tratados entre 2007 e 2019. **Metodologia:** Trata-se de estudo retrospectivo, descritivo e observacional, cujos dados foram coletados por meio de prontuários médicos, e submetidos à análise estatística; a curva de sobrevida usou o método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 29 pacientes, com média de idade igual a 7a9m (mediana de 7a6m), predominância do sexo masculino (69%). A tumoração (58%) e a dor (51%) foram os sintomas mais comuns. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi 3 meses e 18 dias, com mediana de 3 meses. Houve 11 óbitos no período, 81,8% deles por causas relacionadas ao tumor. A Sobrevida Global (SG) em 5 anos foi de 52,5%. **Conclusão:** O lag time foi significativamente grande, e a idade do paciente teve franca influência sobre ele. A SG foi similar aos dados nacionais, porém muito inferior a instituições internacionais. Os achados alertam da necessidade de intervenção sobre fatores que influenciem o prognóstico, além da importância da participação em Grupos Cooperativos e envolvimento da equipe na busca da otimização do tratamento.

Palavras-chave: Rbdomiossarcoma. Pediatria. Diagnóstico precoce. Prognóstico. Análise de Sobrevida

Introdução

O Rbdomiossarcoma (RMS) – do grego *rabdomio*:- músculo estriado – é a neoplasia de partes moles mais comum na infância, responsável por cerca de 50% dos sarcomas nessa faixa etária, e o terceiro tumor sólido extracraniano mais frequente. Entretanto, é um tumor raro, e representa apenas 3-5% de todos os cânceres pediátricos (YOHE et al, 2019). Epidemiologicamente, possui predileção pelo sexo masculino, e uma incidência bimodal de idade: o primeiro pico entre 2 e 6 anos, e o segundo, dos 10 aos 18 anos; esse padrão bimodal se justifica pelos subtipos histológicos do tumor, descritos à frente (GURRIA e DASGUPTA, 2018).

Por se tratar de uma doença de baixa incidência (4,3/milhões/ano), instituições renomadas ao redor do mundo têm dificuldade em reunir números significativamente expressivos de pacientes para estudo (KASHI et al, 2016). Por essa razão, o tratamento do RMS vem sendo proposto, desde 1972, pelo *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* (IRSG), um grupo cooperativo de triagem clínica que envolve instituições dos Estados Unidos da América (EUA) e do Canadá, cuja missão é elucidar a biologia tumoral e propor esquemas terapêuticos para pacientes menores de 21 anos com diagnóstico de RMS e tumores de partes moles indiferenciados (RANEY et al, 2001; 2011). Desde então, cinco diferentes protocolos (IRS-I a V), incluindo 4292 pacientes, já foram lançados na comunidade internacional para tentar uniformizar e otimizar as condutas oferecidas a esses pacientes. Esse grande número de casos de um tumor relativamente incomum contribuiu grandemente para o conhecimento que hoje se tem acerca da evolução e da biologia da doença (RANEY et al, 2001).

1 Acadêmica de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

2 Onco-hematologista do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

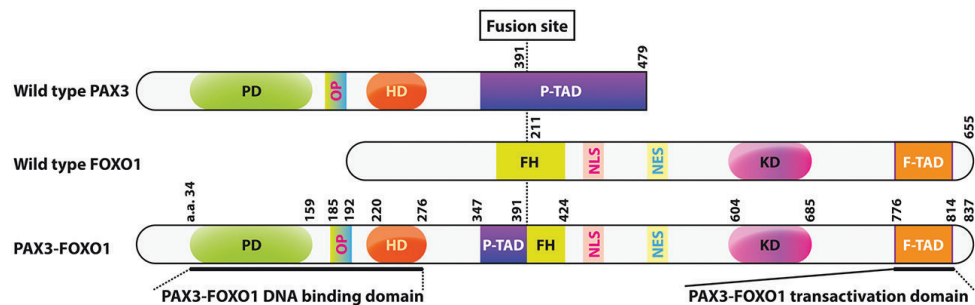
Assim como a maioria dos cânceres na infância, o RMS não tem uma etiologia esclarecida ou conhecida, e ainda não é associada a fatores de risco específicos (OKCU e HICKS, 2018). Entretanto, algumas síndromes genéticas sabidamente estão associadas a maior propensão ao surgimento desse tumor, como é o caso das Síndromes de Li-Fraumeni (mutação germinal do gene TP53, supressor de tumor), Beckwith-Wiedemann (metilação de genes no braço curto do cromossomo 11), Noonan (variantes genéticas germinais que ativam as vias RAS-MAPK), Costello (mutação do gene HRAS) e DICER1. (SKAPEK et al, 2019) Sabe-se, também, que pacientes com diagnóstico de Neurofibromatose tipo I, na qual ocorrem deleções no gene NF1, têm 20 vezes mais chance de desenvolver um RMS do que a população em geral (OKCU e HICKS, 2018). Apesar disso, apenas 5% dos casos de RMS tem associação com alguma síndrome genética, e estas parecem estar mais relacionadas à ocorrência do subtipo alveolar do tumor. (SKAPEK et al, 2019)

Apesar de não haver fatores de risco claros para a ocorrência do tumor, os estudos na última década se voltaram ao sequenciamento genético e estudos biomoleculares, que vêm identificando mutações somáticas típicas (YOHE et al, 2019). O RMS se caracteriza por ser um *skeletal muscle-like tumor*, visto que expressa fatores de regulação miogênica, apesar de ser heterogêneo nas alterações moleculares e manter certo grau de indiferenciação (YU e GUTTRIDGE, 2018). Morfologicamente, a célula do RMS se assemelha a células presas nos estágios iniciais do desenvolvimento musculoesquelético (KASHI et al, 2016), o que leva a crer que sua origem seja uma célula primitiva mesenquimal ou um precursor miogênico, cuja morfologia e expressão proteica remetem ao desenvolvimento musculoesquelético do feto (FERMAN, 2005). Porém, ao contrário do que se pode presumir, ele pode surgir em qualquer localização do corpo, incluindo aquelas onde tipicamente não há células estriadas (como trato urinário, por exemplo) (OKCU e HICKS, 2018).

Na análise histológica, o RMS faz parte do grupo de “tumores de células redondas e azuis” (*small round blue cell tumors of childhood*), assim descritas por sua coloração pela técnica de Hematoxilina/Eosina (H&E). Esse grupo é, também, composto por outros cânceres: Linfoma, Condrossarcoma Mesenquimal, Osteossarcoma de Células Pequenas e Família dos Tumores de Ewing. Por essa variedade de diagnósticos diferenciais histopatológicos, os RMS costumam exigir imuno-histoquímica e/ou estudos de genética molecular para sua elucidação (OKCU e HICKS, 2018). Estes testes visam identificar proteínas músculo-específicas, como actina, miosina, desmina, mioglobina, proteína da banda Z e, principalmente, diferenciação miogênica 1 (MyoD1) e miogenina (Myf4). A coloração nuclear positiva em ambos os marcadores é um importante critério diagnóstico para RMS e é o padrão ouro no diagnóstico diferencial com outras neoplasias (DZIUBA et al, 2018). Na miogênese normal, a MyoD1 promove acetilação de histonas no genoma; o grande defeito das células do RMS, por sua vez, não parece ser o nível de MyoD1 expressas, que não difere muito de uma célula muscular esquelética normal, mas sim a supressão de seus cofatores, responsáveis estes pela diferenciação da célula tumoral (YU e GUTTRIDGE, 2018).

Em 1993, descobriu-se os genes de fusão *PAX3-FOXO1* e *PAX7-FOXO1* (Figura 1), produtos de translocações recíprocas estáveis características $t(2;13)(q35;q14)$ ou $t(1;13)(p36;q14)$, que fundem o domínio de ligação ao DNA do *PAX3/7* com o domínio de transativação de *FOXO1*, ambos fatores de transcrição que codificam proteínas importantes para o ciclo celular, e para o crescimento e o desenvolvimento celular (KASHI et al, 2016; HELM et al, 2019). A fusão promove carcinogênese pela supressão da via Hippo, e funciona como inibidora da diferenciação miogênica do RMS (YU e GUTTRIDGE, 2018). Essa mutação modificou significativamente o estudo genético dos Rbdomiossarcomas, pois não era encontrada em outros tumores; por essa razão, desde sua descoberta, os estudos se voltaram a entender a relação da translocação com o funcionamento biomolecular da célula tumoral. Descobriu-se que ela está associada a diferenças em elementos reguladores epigenéticos, conteúdo e instabilidade da cromatina e expressão gênica (NGUYEN e BARR, 2019); ademais, afeta não apenas a expressão diferencial de genes individuais, mas também as interações entre eles, que vão além das análises centradas em genes que são comumente conduzidas (HELM et al, 2019).

Figura 1: Estruturas de PAX3, FOXO1 e da proteína de fusão PAX3-FOXO1.

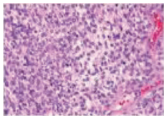
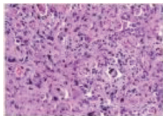
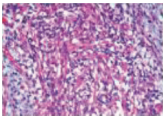
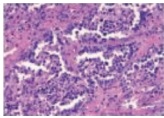


Fonte: NGUYEN, T. H.; BARR, F. G. Therapeutic Approaches Targeting PAX3-FOXO1 and Its Regulatory and Transcriptional Pathways in Rhabdomyosarcoma. *Molecules*, 2018, Nov; 23(11): 2798.

Posteriormente, identificou-se que o gene era encontrado em um subtipo específico do tumor, e associado a desfechos mais desfavoráveis que aqueles RMS que não o expressavam (LINARDIC, 2008). A presença da mutação foi, então, considerada como fator de prognóstico, e tem sido usado em estudos recentes como critério de estratificação de risco (JAWAD e McHUGH, 2019). A partir da descoberta do *PAX3/7-FOXO1*, os RMS passaram a ser classificados em dois grandes subtipos: *PAX-fusion positive* (previamente conhecido como alveolar), e *PAX-fusion negative* (previamente conhecido como embrionário); este último, apesar de não possuir a translocação, apresenta um alto índice de variações nucleotídicas únicas (YOHE et al, 2019). Importante ressaltar que 20% dos RMS histologicamente classificados como do tipo alveolar são *fusion negative*, apresentam desfechos mais favoráveis, e há evidências de que este é clinicamente indistinguível do subtipo embrionário (JAWAD e McHUGH, 2019; HELM et al, 2019). Apesar da convenção da nova nomenclatura, os termos “alveolar” e “embrionário” se consagraram ao longo dos anos e são usados até hoje para as descrições patológicas dos RMS (SKAPEK et al, 2019).

Atualmente, a Classificação Internacional do Rbdomiossarcoma (IRS-I a IV) reconhece quatro subtipos histológicos de RMS: embrionário, alveolar, esclerosante/*spindle cells*, e pleiomórfico; este último é quase que exclusivamente um tumor da população adulta (YOHE et al, 2019) (Figura 2). Os dois primeiros, predominantes na faixa etária pediátrica, apresentam características e comportamentos clínicos distintos: o RMS Embrionário, responsável por 59% dos casos, acomete crianças menores de 10 anos, surge principalmente em cabeça e pescoço e trato geniturinário, e são associados a melhor prognóstico; já o RMS Alveolar representa 21% desses tumores, acomete mais comumente adolescentes e adultos jovens, é o tipo predominante em tronco e extremidades, e é considerado de pior prognóstico por seu potencial de metastatização precoce, além de pior resposta à quimioterapia (FERMAN, 2005; MORETTI et al, 2010; OKCU e HICKS, 2018). O RMS esclerosante foi recentemente considerado um terceiro subtipo característico da faixa etária pediátrica; trata-se de um sarcoma agressivo, que apresenta mutações no fator de transcrição MyoD1, além de fusões relacionadas ao sítio VGLL2 e rearranjos no NCOA2 (YOHE et al, 2019). O subtipo botróide, uma variante do embrionário, recebe esse nome por sua aparência, que lembra grosseiramente uma uva, costuma acometer as paredes vesicais ou vaginais, e é quase que exclusivamente um tumor da infância (OKCU e HICKS, 2018).

Figura 2: Subtipos do RMS baseado na morfologia histológica.

Subtype	Embryonal	Pleomorphic	Spindle cell	Alveolar
Histology				
	Small, round-to-elongated cells with interspersed loose myxoid stroma	Large anaplastic cells with enlarged, hyperchromatic nuclei, multipolar mitotic figures	Relatively differentiated spindle cells with features reminiscent of smooth muscle neoplasms	Discohesive primitive round cells within interwoven fibrous septa
Location	Genitourinary tract, head and neck, urinary bladder, prostate, biliary tract, abdomen, pelvis, retroperitoneum	Extremities, chest and abdomen	Paratesticular, and head and neck in children; head and neck in adults	Extremities, head and neck, chest, genital organs, abdomen, and anal area
Age (years)	<10	60-80	<10 >40	10-25
% of all RMS cases	60%	10%	10%	20%
Prognosis *	Favourable	Unfavourable	Favourable (children) Unfavourable (adults)	Unfavourable

RMS, rhabdomyosarcoma.

*Prognosis is based upon stage and group that when combined with histology classify patients into risk strata (see box 1). Pleomorphic RMS image courtesy of P. Kapur, UTSW Medical Center, Texas, USA.

Fonte: KASHI *et al.* Probing for a deeper understanding of rhabdomyosarcoma: insights from complementary model systems. *Nat Rev Cancer*. 2015 July; 15(7): 426–439.

A apresentação de sinais e sintomas do Rbdomiossarcoma é muito variável, e influenciada pelo sítio de origem, a idade do paciente e a presença ou ausência de metástases (JAWAD e McHUGH, 2019). Porém, em geral, a maioria dos RMS se apresenta como uma massa indolor, com ou sem hiperemia local (OKCU e HICKS, 2018), ou não se identifica a massa no exame físico, no entanto há queixa de dor e disfunção funcional da região (MORETTI *et al*, 2010). Os RMS de cabeça e pescoço costumam apresentar sinais específicos quando acometem a órbita ocular, cursando com proptose e exoftalmia progressiva, ou nos casos de lesões parameningeas, que cursam com alterações neurológicas, como obstrução nasal e de seios da face, otites médias, paralisia de nervos cranianos e vômitos. Os RMS geniturinários geralmente se apresentam com hematúria, disúria, constipação e aumento testicular; e os RMS de extremidades e membros não costumam se apresentar com outros sintomas além da presença da massa local indolor (JAWAD e McHUGH, 2019). Tumores em localizações menos comuns ou sítios de metástases podem cursar com sintomas específicos da região acometida, o que faz da apresentação clínica do RMS muito variada e diversa (FERMAN, 2005; MORETTI *et al*, 2010; OKCU e HICKS, 2018).

A localização mais comum desses tumores é a região de cabeça e pescoço (35-40%) - divididos em parameningeos, não-parameningeos e órbita -, seguida do trato geniturinário (25%) e das extremidades (20%) (JAWAD e McHUGH, 2019). É sabido que algumas regiões do corpo estão associadas a melhor prognóstico de doença, sendo assim chamados de sítios favoráveis: órbita, cabeça e pescoço não-parameningeo e geniturinário, excluindo bexiga e próstata. RMS encontrados em outras regiões apresentam pior prognóstico, e são consideradas sítios desfavoráveis, como extremidades, vesícula biliar, próstata, tronco e retroperitônio (OKCU e HICKS, 2018; Ferman, 2005).

Diante da suspeita de uma massa tumoral em qualquer localização do corpo, deve ser realizado exame de imagem para confirmação. A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RNM) são as principais escolhas nesse caso. A TC é capaz de evidenciar a extensão da lesão, além de sua relação com estruturas adjacentes, pois evidencia destruição óssea e perda de tecidos moles, em caso de malignidade. Já a RNM tem maior sensibilidade para diferenciar estruturas tumorais, musculares, secretivas e espessamentos mucosos, e é mais sensível para determinar a extensão tumoral (MORETTI *et al*, 2010; JAWAD e McHUGH, 2019).

O diagnóstico definitivo de Rbdomiossarcoma é realizado por meio do exame histopatológico da biópsia da lesão, no qual se busca identificar características de células da linhagem musculoesquelética (OKCU e HICKS, 2018). Para tal confirmação, muitas vezes se faz necessária a avaliação por imuno-histoquímica, com a utilização de marcadores típicos de proteínas da musculatura estriada (actina, miosina, miogenina, mioglobina, etc) e anticorpos para polipeptídeos (anti-proteína Z, anti-desmina, etc). As proteínas MyoD1 e Myf4 também são usadas para diferenciar os subtipos histológicos, visto que a expressão de miogenina em mais de 50% das células neoplásicas é altamente sugestivo de RMS alveolar; a expressão da miogenina no RMS esclerosante é fraca e focal e, no caso dos alveolares, forte e difusa; e, por fim, a expressão MyoD1 é forte e difusa no RMS esclerosante; enquanto o alveolar exibe expressão variável de MyoD1 (DZIUBA et al, 2018). Técnicas de microscopia eletrônica também são uma alternativa diagnóstica, por meio das quais é possível a visualização dos miofilamentos (fibras de actina e miosina), além de outras ultraestruturas características do tumor (sarcômeros rudimentares, complexo leptomérico – representados na Figura 3) (ERLANDSON, 1994).

Figura 3: Complexo leptomérico (fig. 6-506) e sarcômeros rudimentares (fig. 6-510) em peças de RMS, vistos à microscopia eletrônica.



FIG. 6-506. Embryonal rhabdomyosarcoma (buttock, 17-year-old girl). A leptomeric complex in the nuclear hof region of an undifferentiated rhabdomyoblast. X22,400.



FIG. 6-510. Embryonal rhabdomyosarcoma (popliteal fossa, 4-year-old girl). Portion of a moderately well-differentiated rhabdomyoblast primarily containing rudimentary sarcomeres and small clusters of glycogen particles. Mature banded sarcomeres are evident at the left. The myoblast is coated by a continuous external lamina (arrowheads). X19,200.

Fonte: ERLANDSON, R. A. Diagnostic Transmission Electron Microscopy of Tumors: with clinicopathological, immunohistochemical and cytogenetic correlations. Editora Raven Press, Ltd., New York, 1994. Chapter 6, pages 700-708.

O RMS costuma ter um lag time, ou seja, o tempo entre o surgimento dos sintomas e a confirmação do tumor, maior se comparado a outras neoplasias da infância. Um estudo de Pratt et al (1978) no St. Jude Children's Research Hospital encontrou uma média de 02 meses para o diagnóstico, com intervalo de uma semana a 18 meses. Vários estudos associam esse atraso a fatores diversos, como a história natural e a biologia da doença, sintomatologia inespecífica, idade do paciente, a localização do tumor (as massas pélvicas e abdominais têm um atraso maior em relação a massas em membros), presença dos pais, aspectos sociais, qualidade do sistema de saúde e a suspeita clínica do médico generalista, que costuma cogitar outros diagnósticos não neoplásicos inicialmente (FERMAN, 2005).

Os RMS são classificados conforme o grupo clínico, desenvolvido pelo IRSG, que também tem caráter prognóstico (quadro 1). Além disso, esses tumores são classificados pelo sistema TNM, que avalia o tamanho e o sítio primário do tumor, o acometimento linfonodal, e a presença ou ausência de metástases ao diagnóstico (quadro 2) (OKCU e HICKS, 2018; RANEY et al, 2001).

Quadro 1: Sistema de Grupos Cirúrgico-Patológicos, proposto pelo IRSG.

Grupo	Definição
I	Tumor localizado, ressecção completa microscopicamente sem envolvimento de linfonodos regionais.
II	Tumor localizado, ressecção completa macroscópica: a) Doença residual microscópica b) Linfonodos envolvidos, completamente ressecados, sem evidência de doença microscópica c) Linfonodos envolvidos, ressecados macroscopicamente, mas com envolvimento microscópico residual
III	Tumor localizado, ressecção incompleta: a) Apenas biópsia b) Ressecção subtotal
IV	Metástases à distância

Quadro 2: Sistema de Estadiamento, proposto pelo IRSG.

Estadio	Localização	Tamanho T1 < 5cm T2 ≥ 5cm	Linfonodo	Metástase
1	Sítio favorável	T1 ou T2	N0 ou N1	M0
2	Sítio desfavorável	T1	N0	M0
3	Sítios desfavoráveis	T2	N0 ou N1	M0
4	Qualquer localização	T1 ou T2	N1	M0
		T1 ou T2	N0 ou N1	M1

Os protocolos de tratamento de tumores da infância baseiam-se na estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco e adaptação do tratamento. Para a avaliação de risco em pacientes pediátricos com diagnóstico de Rabdomiossarcoma, três principais variáveis são consideradas: a localização do tumor primário, o estadiamento local e cirúrgico, e a histologia. A partir da avaliação combinada das três variáveis, os pacientes são classificados em diferentes grupos de risco – baixo risco, intermediário e alto risco –, e o tratamento proposto para cada um varia de intensidade (RANEY et al, 2001; KASHI et al, 2019; SKAPEK et al, 2019).

Quadro 3: Estratificação de risco dos RMS proposta pelo IRSG.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO		Histologia	Estadio	Grupo
Baixo risco	subtipo A	Embrionário	1	I, IIA
			1	III (órbita)
			2	I
Intermediário	subtipo B	Embrionário	1	IIB, IIC ou III (exceto órbita)
			2 ou 3	III
			3	I ou II
	Alveolar	Embrionário	4	IV (< 10 anos)
			1 ou 2 ou 3	I ou II ou III
Alto risco		Alveolar	4	IV
		Embrionário	4	IV (>10 anos)

Atualmente, a terapêutica se fundamenta na combinação de cirurgia e radioterapia para erradicação grosseira do tumor primário, e quimioterapia (QT) sistêmica para erradicar focos assumidos ou presumidos de doença disseminada; o *Children's Cancer Study Group A* (CCSGA) observou que 8 em cada 15 crianças tratadas sem QT apresentavam metástases regionais ou à distância e, por isso, assume-se que “todos os pacientes têm doença disseminada” e devem receber QT (SKAPEK et al, 2019). A quimioterapia neoadjuvante, apesar de não ter demonstrado redução na mortalidade, reduz as complicações da terapia de controle local mais agressiva, além de permitir a ressecção completa da massa no ato cirúrgico (JAWAD e McHUGH, 2019). A ressecção cirúrgica é recomendada a todos os pacientes, desde que não cause morbidade, e é essencial na estratificação do tumor (OKCU e HICKS, 2018). A estratificação de risco, realizada após o procedimento cirúrgico dos pacientes, adequa a intensidade do tratamento aos diferentes grupos; desta maneira, pacientes que apresentam tumor com maiores chances de sobrevida a longo prazo recebem tratamento menos intensivo, quando comparados aos pacientes com tumores mais agressivos e com menor sobrevida (OKCU e HICKS, 2018; JAWAD e McHUGH, 2019). A QT adjuvante combinada é o padrão-ouro atualmente: nos Estados Unidos, ela é composta por vincristina, ciclofosfamida e actinomicina D (VAC), com adequação de doses pelo grupo de risco, e retirando-se a ciclofosfamida nos tumores de baixo risco; já na Europa, o protocolo substitui a ciclofosfamida pela ifosfamida (protocolo IVA). A comparação randomizada de ambos os protocolos demonstrou resultados semelhantes (SKAPEK et al, 2019). Alguns dados recentes mostram bom resultados no controle microscópico local de doença residual com uso de doses mais baixas de radioterapia (30 Gy), o que sugere a possibilidade de reduzir a dose sugerida pelo IRS-IV, que é de 41.4 Gy (RANEY et al, 2011).

As recaídas do RMS geralmente ocorrem nos primeiros três anos, a maioria delas (75%) no sítio primário do tumor, com ou sem acometimento à distância (JAWAD e McHUGH, 2019). O prognóstico da recaída é muito baixo, e ainda não há um protocolo consensual para o manejo (SKAPEK et al, 2019). O mau prognóstico, nesses casos, depende de diversos fatores, como a presença de metástases na recaída, tratamento radioterápico prévio, recaída em menos de 18 meses do término do tratamento, sítios desfavoráveis, acometimento linfonodal ao diagnóstico, subtipo alveolar, entre outros (JAWAD e McHUGH, 2019; SKAPEK et al, 2019). Sabe-se, também, que pacientes que receberam QT mais intensiva no primo-diagnóstico e recaíram apresentam piores desfechos quando comparados a aqueles que receberam QT menos agressivas (SKAPEK et al, 2019).

O Rabdomiossarcoma é um tumor de prognóstico reservado se comparado a outros cânceres que acometem a faixa etária pediátrica. O estudo IRS-V organizou o protocolo terapêutico dos pacientes, considerando o risco de recorrência, e conseguiu resultados extraordinários desde sua primeira publicação. Hoje, o IRS-V mostra que pacientes de baixo risco têm sobrevida livre de doença aproximada de 88% em 03 anos; os de risco intermediário, 55-76% de sobrevida; e nos casos de alto risco, a sobrevida estimada em 03 anos é menor que 30% (RANEY et al, 2001). Fatores como a idade do paciente ao diagnóstico, localização do tumor, sua extensão, a presença de metástases ao diagnóstico e o tipo histológico podem influenciar essa sobrevida (FERMAN, 2005; MONETTI, 2010). Os RMS embrionários apresentaram os melhores resultados de sobrevida em 5 anos, tendo pulado de 60.9% em 1976 para 73.4% nos anos 2000; já o subtipo alveolar teve pouco incremento, subindo de 40.1% para 47,8% nesse mesmo período (YU e GUTTRIDGE, 2018). Chama-se atenção especial para o fato de que, apesar das taxas de cura terem crescido significativamente nos últimos 50 anos, em grande parte graças ao trabalho do IRSG, o prognóstico de crianças menores de um ano e maiores de dez anos não alcançou tanto sucesso, e essas crianças ainda convivem com desfechos mais sombrios (BRADLEY et al, 2019).

Yohe et al (2019) afirma que “o melhor recurso para se compreender a biologia do Rabdomiossarcoma e se desenvolver terapias que otimizem a sobrevida e minimizem efeitos colaterais são os próprios pacientes”. O perene desafio da comunidade pediátrica voltada ao estudo dos RMS continua sendo a escassez de pacientes, o que complica o desenho e o poder estatístico de novos ensaios clínicos. (KASHI et al, 2016). Os esforços devem se voltar para o incentivo aos grupos cooperativos, para incluir instituições de referência de diversos países, além de informatizar os bancos de dados, como já acontece com outros tumores pediátricos, e, com isso, otimizar o tratamento das crianças com esse diagnóstico (SKAPEK et al, 2019). Além disso, a riqueza de alterações moleculares das células tumorais do RMS permite que se avance no campo das terapias individualizadas, com a identificação de biomarcadores tumor-específicos, comuns aos subtipos mais agressivos da doença, e o desenvolvimento de terapias molecularmente direcionadas, como já vem sendo estudado, e que podem futuramente incrementar os protocolos de tratamento dos Rabdomiossarcomas, aumentando, assim, a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes (SUN *et al.*, 2015).

O serviço de Oncohematologia Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde (SES) no Distrito Federal (DF) existe há 35 anos; inicialmente era sediado no então Hospital de Base do Distrito Federal e, a partir de 1995, passou a funcionar no Hospital de Apoio de Brasília. Nesta época, os processos de diagnóstico e tratamento cirúrgico e de intercorrências eram fragmentados e dependiam de diferentes instituições (Hospital de Apoio de Brasília, Hospital de Base do Distrito Federal, Hospital Materno Infantil de Brasília). Havia limitação de recursos e dificuldade de acesso a exames radiológicos para diagnóstico de estadiamento, além de restrição de horários para procedimentos cirúrgicos e vagas de UTI.

Em novembro de 2011, foi inaugurado o Hospital da Criança de Brasília (HCB), onde são atendidas crianças com suspeita de neoplasia maligna provenientes do DF e de outros estados da Federação. A presença de um centro radiológico com acesso imediato aos exames para pacientes com suspeita de neoplasia, a disponibilidade de leitos e a consolidação da equipe multiprofissional oncológica certamente possibilitaram melhoria no atendimento aos pacientes. Tal incremento se fez mais evidente a partir de 2018, com a inauguração do bloco hospitalar que inclui centro cirúrgico e leitos de UTI.

Há poucos dados e registros referentes às manifestações e evolução de pacientes com rabdomiossarcoma no Brasil, e o estudo nacional mais antigo sobre o tema foi realizado há 15 anos (FERMAN, 2005). Em um momento caracterizado pela expansão do serviço de Oncologia do HCB e consolidação do Hospital como centro de referência para o país e para o mundo, torna-se necessário um “mapeamento” do perfil epidemiológico dos pacientes tratados e avaliação da eficácia do tratamento, expressa pelas taxas de sobrevida. Além disso, há uma perspectiva de ampliação das metodologias de diagnóstico, acompanhado a tendência mundial do tratamento oncológico, com a utilização de metodologias baseadas em biologia molecular e análise de genética tumoral.

Objetivos

O presente trabalho tem, por objetivos específicos:

1. Analisar a epidemiologia das crianças acometidas por Rabdomiossarcoma quanto à idade, sexo e procedência.
2. Identificar os sintomas apresentados no momento do diagnóstico.
3. Definir o tempo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico.
4. Definir o tempo decorrido entre o diagnóstico e início do tratamento.
5. Caracterizar os pacientes quanto ao estadiamento e grupo de risco
6. Descrever a evolução apresentada: taxas de recidiva, taxa de remissão e óbito.
7. Traçar a curva de Sobrevida Global dos pacientes.

Material e métodos

Delineamento do estudo: Estudo retrospectivo, descritivo e observacional com pacientes pediátricos com diagnóstico de Rabdomiossarcoma atendidos pela equipe de Onco-Hematologia Pediátrica da SES-DF, de janeiro de 2007 a dezembro de 2019.

Crítérios de Inclusão e Exclusão: Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idades entre 0 meses e 18 anos, e diagnóstico confirmado de Rabdomiossarcoma, cujo plano terapêutico foi integralmente realizado no Distrito Federal - DF, dentro da equipe de Oncologia e Hematologia Pediátrica sediada no Hospital de Apoio de Brasília e Hospital da Criança de Brasília. Foram excluídos pacientes cujo prontuário não continha dados suficientes que atendessem aos objetivos da pesquisa.

Metodologia de estudo: Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários médicos físicos e eletrônicos. A coleta das informações foi sistematizada por meio do preenchimento de fichas previamente formuladas contendo informações epidemiológicas, clínicas e de evolução dos pacientes (Anexo I). Baseados nos registros dos prontuários médicos, os pesquisadores também classificaram os pacientes, de forma retrospectiva, de acordo com o estadiamento cirúrgico, grupo clínico e estratificação de risco (Quadros 1, 2 e 3).

Análise estatística: Os dados foram submetidos à análise estatística simples, utilizando Planilha Excel, e a curva de sobrevida usou o método de Kaplan-Meier (padrão ouro para curvas de sobrevida).

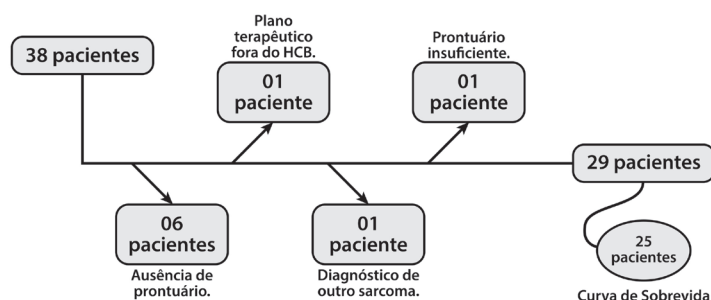
Considerações éticas: O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) do Distrito Federal (nº CAAE: 11749119.4.0000.5553), sendo garantido aos participantes sigilo total dos dados colhidos, além da omissão de seus respectivos nomes.

Aos pacientes que ainda estão em processo terapêutico, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Responsável para participação de crianças, adolescentes, legalmente incapazes e adultos em situação de vulnerabilidade. Aos pacientes que já finalizaram seu tratamento, foi solicitada dispensa do TCLE.

Resultados

Foram identificados 38 pacientes com diagnóstico de Rabdomiossarcoma no período analisado. Destes, seis pacientes não possuem prontuário físico ou eletrônico; um deles optou por não realizar o plano terapêutico no HCB; outro posteriormente fechou o diagnóstico de outro sarcoma (*Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor*); e um paciente tinha prontuário insuficiente para reunir dados relevantes à pesquisa. Portanto, este trabalho conta com 29 pacientes, dos quais quatro ainda estão em tratamento, e, por isso, apesar de comporem a pesquisa, não fazem parte da curva de sobrevida. (Figura 4).

Figura 4: Relação dos pacientes incluídos e excluídos da pesquisa.



Epidemiologia da Amostra

Da amostra total de pacientes, 20 (69%) crianças são do sexo masculino, e 09 (31%), do sexo feminino (tabela 1).

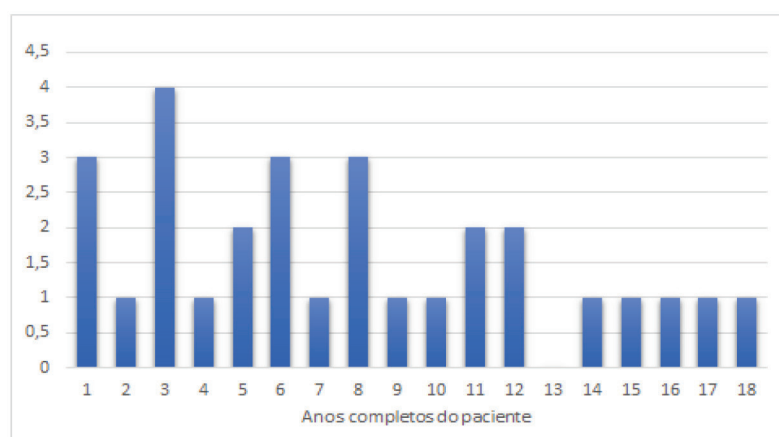
Quanto à procedência, 12 pacientes (41,3%) são oriundas de regiões administrativas do Distrito Federal, onde está sediado o hospital de referência da pesquisa, e outras 5 crianças (17,2%) residem em outros estados do Brasil. Em 12 dos prontuários analisados, não havia essa informação.

A maioria dos pacientes analisados (23 crianças – 79,3%) não possuem outras doenças diagnosticadas. Dentre as 06 crianças que possuíam outros problemas de saúde, cita-se anemia crônica, Neurofibromatose tipo 1, prolapso retal, Distrofia Miotônica tipo I de Steinert, forame oval patente, prolapso de valva mitral, Diabetes Mellitus tipo I e Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Rota para o Diagnóstico

A idade média ao diagnóstico de Rabdomiossarcoma foi de 7 anos e 9 meses, e a mediana, de 7 anos e 6 meses de idade. A criança mais jovem ao diagnóstico tinha 08 meses; a mais velha, 18 anos. Do total de pacientes, dois (7%) foram diagnosticados ainda no primeiro ano de vida, nove (31%) tiveram o diagnóstico entre 01 e 05 anos de idade, nove (31%) entre 05 e 10 anos, e outros nove (31%) tinham mais de 10 anos ao diagnóstico (Figura 5).

Figura 5: Distribuição dos pacientes quanto à idade.



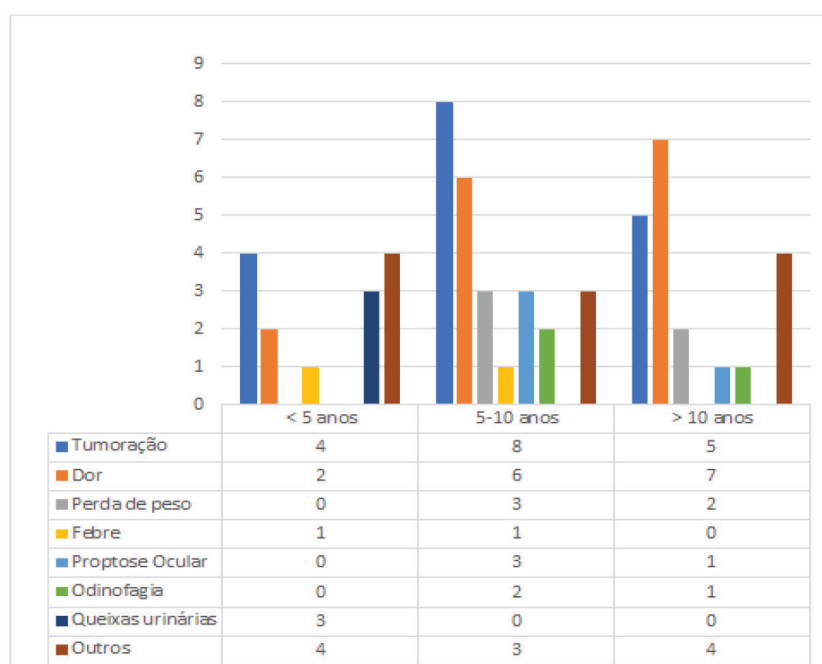
No que tange aos sintomas apresentados ao diagnóstico, o mais prevalente foi a presença de tumoração em alguma região do corpo (17 pacientes – 58,6%), seguido de dor local (15 casos – 51,7%), perda de peso (5 – 17,2%), febre (4 – 13,7%), proptose com secreção ocular (3 – 10,3%), odinofagia/disfagia (3 – 10,3%), cefaleia (2 – 6,8%), redução da acuidade visual (2 – 6,8%) e edema

(2 – 10,3%). As queixas urinárias (disúria, oligúria/polaciúria, hematúria, estrangúria, colúria, etc) também foram prevalentes, compondo o quadro clínico de 03 pacientes (10,3%). Outros sintomas aparecem isoladamente em algumas crianças, como disfunção motora, vômitos, otalgia, astenia, picos hipertensivos, inapetência, rouquidão, turvação visual e tosse; esses sintomas apresentados por apenas um paciente estavam diretamente relacionados à localização do tumor. (Quadro 4, Figura 6) Ademais, em cinco prontuários, não havia dados acerca dos sintomas pré-diagnóstico.

Quadro 4: Prevalência dos sintomas ao diagnóstico.

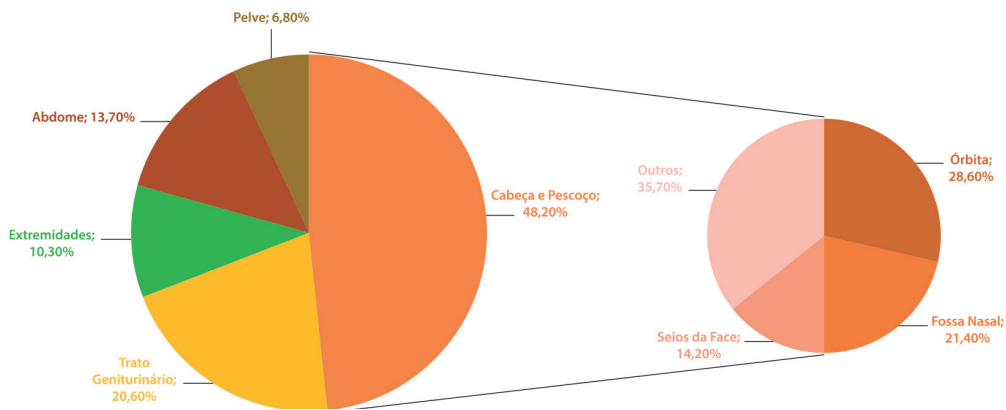
Sintoma	Nº Pacientes	Porcentagem
Tumoração	17	58,6%
Dor	15	51,7%
Perda de peso	5	17,2%
Febre	4	13,7%
Proptose ocular	3	12,5
Oninofagia/Disfagia	3	10,3%
Queixas urinárias	3	10,3%
Edema	2	6,8%
Cefaleia	2	6,8%
Redução acuidade visual	2	6,8%
Outros: disfunção motora, vômitos, otalgia, astenia, picos hipertensivos, inapetência, rouquidão, turvação visual e tosse.	1	3,4%

Figura 6: Prevalência dos sintomas, de acordo com o grupo etário do paciente.



Acerca da localização do tumor primário, tem-se que 14 deles (48,2%) eram na cabeça e pescoço; destes, 04 eram em órbita ocular, 02 em seios da face, 03 em fossa nasal, e os demais em palato mole, região mandibular e pré-auricular, ouvido médio, face e cervical. Apenas 02 dos tumores de cabeça e pescoço eram parameningíneos (um em seios da face e outro em palato mole). Dos demais tumores, 06 se localizavam no trato geniturinário (01 em testículo, 03 em próstata/bexiga, 01 em útero e 01 em canal vaginal), 03 em extremidades (membro superior direito, membros inferiores direito e esquerdo), 04 em abdome (estômago, retroperitoneal e paravertebral), e 02 em pelve (região inguinal) (Figura 7).

Figura 7: Localização do tumor.



Quando avaliamos o tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o primeiro contato com um serviço de saúde, a média foi de 2 meses e 15 dias, e a mediana, 23 dias; o menor período foi de 01 dia e o maior, 01 ano. Em 07 prontuários, não havia esta informação.

A média de consultas necessárias para o correto diagnóstico foi de 2,66, enquanto a mediana foi 02 consultas. O menor número de consultas documentado foi uma, enquanto o maior número de consultas necessárias foi de seis; uma criança teve quatro consultas ambulatoriais e três internações antes do diagnóstico. Em 09 prontuários, não havia esta informação.

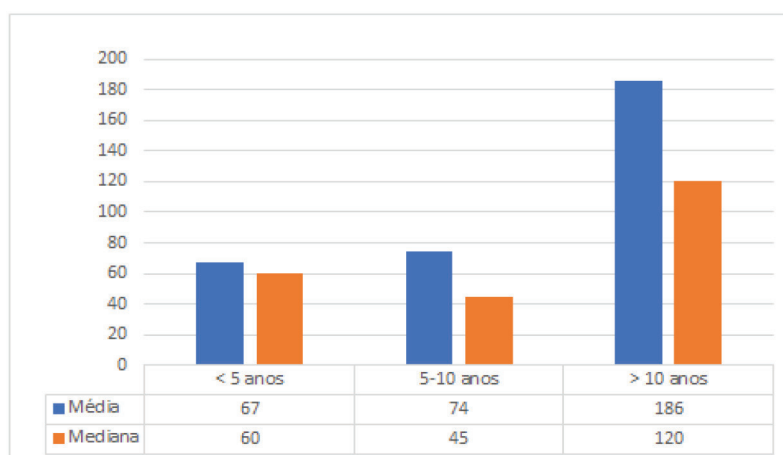
Se analisarmos o tempo decorrido entre a primeira manifestação sintomática e o diagnóstico estabelecido de RMS, nota-se que foi necessária uma média de 03 meses e 18 dias (109,2 dias) e uma mediana de 60 dias, de forma que o diagnóstico mais rápido foi dado em 4 dias, em contrapartida, o mais tardio ocorreu após 21 meses de sintomas. Em 05 prontuários, não foi possível identificar esse dado. (Quadro 5).

Quadro 5: Tempo decorrido entre início dos sintomas e diagnóstico.

Intervalo de tempo	1º sintoma – 1º contato com serviço de saúde	1º contato com serviço de saúde – Diagnóstico	1º sintoma – Diagnóstico
Média	75 dias	39,4 dias	109,2 dias
Mediana	23 dias	30 dias	60 dias
Intervalo	01 dia – 12 meses	3 dias – 9 meses	4 dias – 21 meses

Quando avaliamos a idade dos pacientes, temos que: crianças menores de 05 anos obtiveram uma média de 67 dias e mediana de 60 dias até o diagnóstico, e média de 2,3 consultas; aquelas entre 05 e 10 anos apresentaram média de 74 dias e mediana de 45 dias entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, com média de 2,6 consultas; e, por fim, aquelas com mais 10 anos tiveram média de 186 e mediana de 120 dias de espera até o diagnóstico correto, demandando uma média de 3,5 consultas. (Figura 8).

Figura 8: Média e mediana do lag time, em dias, nas diferentes faixas etárias.



A suspeita diagnóstica foi levantada por um Pediatra em apenas 07 casos. Outras especialidades médicas foram responsáveis por 11 suspeitas, entre elas, oftalmologista (03), ortopedista (01), neurologista (02), urologia/nefrologia (02), cirurgia pediátrica (01), otorrinolaringologia (01), e médico da Unidade Básica de Saúde (01). Em 11 crianças, não há informações acerca do profissional de saúde responsável pela suspeita diagnóstica nos prontuários.

O exame de imagem que inicialmente identificou a presença de tumoração nos pacientes foi a Tomografia Computadorizada (TC) em 12 casos (41,3%), seguido da Ressonância Magnética (RM) em 07 casos (24,1%). Em três casos (10,3%), o exame diagnóstico foi uma Ultrassonografia de Abdome, e, em um caso, uma Endoscopia Digestiva Alta. Em 06 prontuários, esse dado não estava disponível.

Diagnóstico Histopatológico e Estadiamento

Foram obtidos resultados de 22 biópsias. Em 10 pacientes, o diagnóstico de rabdomiossarcoma foi sugerido a partir da avaliação histológica, e, em 12 casos, houve complementação com exame de imuno-histoquímica. Os prontuários não especificam os marcadores positivos, sendo descrito apenas a conclusão.

Quanto ao tipo histológico, 19 pacientes (65,5%) apresentaram RMS do tipo embrionário, sendo dois do tipo botrióide, e 03 pacientes (10,3%), do tipo alveolar. Em sete prontuários, esse dado não estava descrito. (Tabela 1)

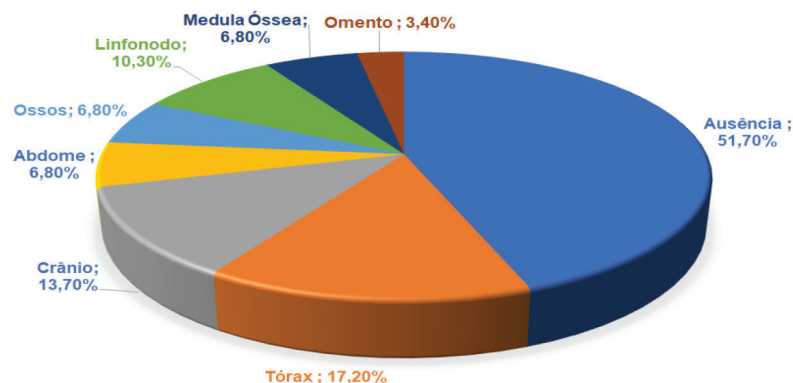
Quanto à localização, o tumor possuía localização considerada favorável em 11 pacientes (37,9%), e desfavorável em 18 crianças (62,1%). (Tabela 1)

Tabela 1: Características demográficas e do tumor primário dos pacientes.

	Total	%
Idade		
< 5 anos	11	38
5-10 anos	9	31
> 5 anos	9	31
Gênero		
Masculino	20	69
Feminino	9	31
Sítio Primário		
Favorável	11	37,9
Desfavorável	18	62,1
Subtipo Histológico		
Embrionário	19	65,5
Alveolar	3	10,3
Desconhecido	7	24,2

Ao diagnóstico, 15 pacientes não apresentavam nenhuma metástase nos exames de estadiamento. Em 14 pacientes, foram identificados sinais de metástase à distância; destes, o sítio de disseminação mais comum foi o tórax (05 casos), seguido do crânio (04), linfonodos (03), abdome (02), ossos (02), medula óssea (02), região cervical (02) e omento (01) (Figura 9). Um paciente apresentou prolapso retal secundário ao tumor. Dos 14 pacientes com doença metastática ao diagnóstico, seis deles apresentaram mais de um foco de metástase.

Figura 9: Sítios de metástases apresentados pelos pacientes.



Desta forma, acerca do estadiamento do tumor, tem-se que 05 pacientes foram considerados estadio 1, 04 pacientes como estadio 2, 06 pacientes como estadio 3, e 10 pacientes como estadio 4. Em quatro pacientes, os dados contidos nos prontuários médicos foram insuficientes para a definição do estadiamento (Figura 10). No que tange ao grupo clínicos, 02 crianças compuseram o grupo I, uma criança foi considerada grupo II, 12 crianças como grupo III, e 07 crianças como grupo IV. Quatro crianças ainda não foram operadas e ainda se encontram em tratamento, portanto, não foram classificadas quanto a seu grupo clínico. Em três prontuários, não foi possível chegar a essa conclusão. (Figura 11)

Figura 10: Estadiamento tumoral dos pacientes.

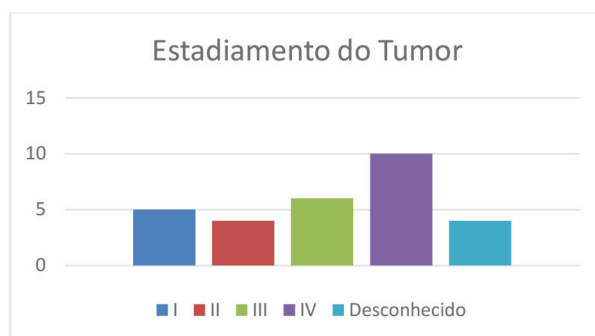
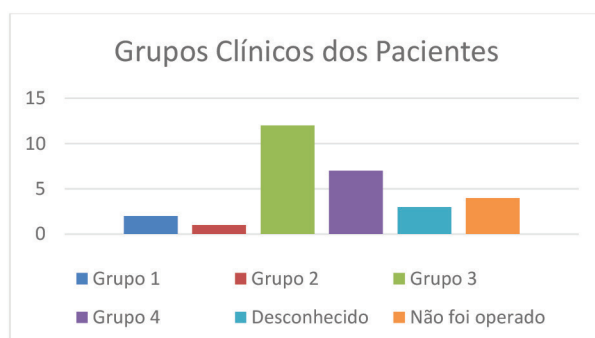
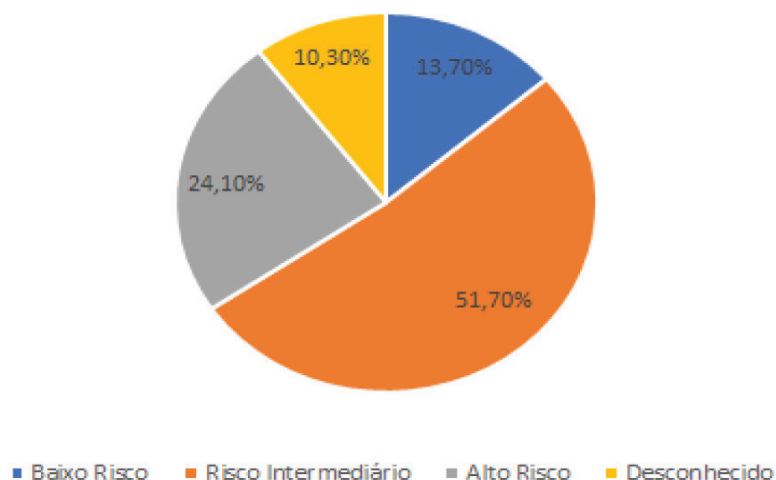


Figura 11: Grupo Clínico dos pacientes.



Por fim, em relação à estratificação de risco, 04 crianças apresentaram tumores considerados de baixo risco, 15 crianças como de risco intermediário, e 07 crianças como de alto risco. Em três prontuários, não foi possível chegar a essa conclusão. (Figura 12)

Figura 12: Estratificação de risco dos pacientes



Protocolo de Tratamento

A média de tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 14,5 dias, com mediana de 8,5 dias. O menor tempo foi de 01 dia, e o mais longo, de 2 meses.

Dos 29 pacientes, 19 deles não realizaram quimioterapia neoadjuvante (QT Neo), visto que 03 delas foram submetidas à cirurgia de remoção do tumor ainda durante o processo de investigação diagnóstica, 02 foram operadas sem QT Neo prévia, e 14 não foram submetidas à cirurgia em nenhum momento do tratamento. Das demais 10 crianças, 06 delas receberam protocolo IRS, 02 receberam protocolo ICE, uma recebeu protocolo BFM e uma, o protocolo para sarcoma não *rabdomiossaroma* NRSTS.

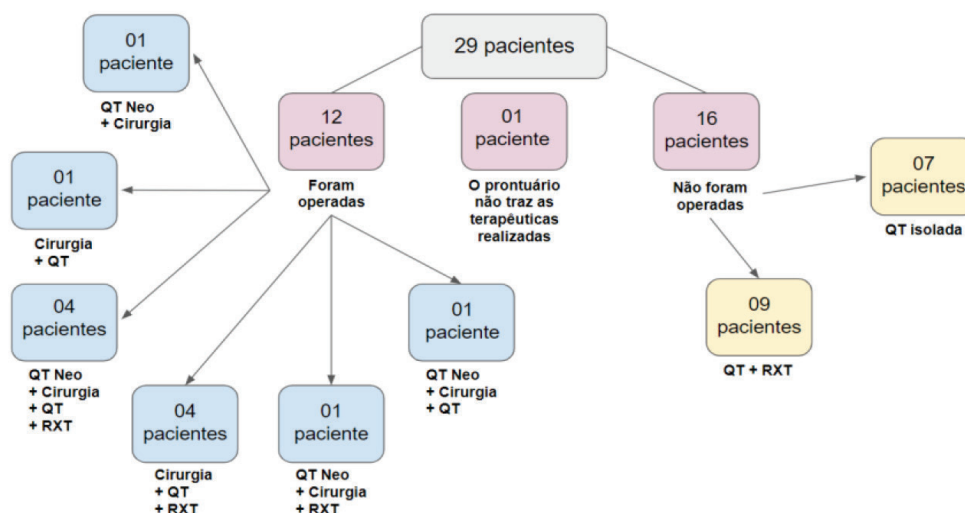
Do total de pacientes, apenas 12 crianças foram submetidas à cirurgia de excisão tumoral, 03 delas ainda durante a investigação diagnóstica. Todas apresentaram ressecção macroscópica. Em três delas, as margens eram livres de neoplasias, contra 06 que apresentaram margens acometidas. Os linfonodos eram livres de neoplasia em 02 crianças, e acometidos em 03 crianças. Os demais prontuários não dispunham de detalhes sobre o procedimento cirúrgico.

Apenas 04 crianças foram submetidas à Second Look, ou seja, uma segunda abordagem cirúrgica da lesão. Na segunda abordagem, duas delas tinham margens acometidas, e uma apresentava linfonodos acometidos.

Dos 29 pacientes, 26 foram submetidas à QT (quimioterapia sistêmica), 10 deles como QT adjuvante (pós-operatória). Destes, 03 receberam protocolo VIDE, 16 receberam protocolo IRS, um recebeu Irino + Vincristina, e 05 receberam protocolo ICE (um deles apresentou toxicidade ao protocolo IRS e a QT foi trocada pelo ICE). Em um prontuário, está descrita a realização de QT, mas não especifica o protocolo.

Por fim, 17 pacientes foram submetidos à radioterapia (RXT) local e/ou em áreas com risco de disseminação, e um paciente tem indicação de RXT no tratamento atual.

Figura 13: Opções Terapêuticas oferecidas aos pacientes



Desfecho

Dos 29 pacientes avaliados, 13 deles (44,8%) estão em remissão (o tempo de seguimento variou de 2 a 11 anos). Dezesesseis pacientes (55,1%) apresentaram recidivas tumorais: 06 evoluíram para remissão pós-recidiva, 09 evoluíram para óbito, e um deles tem apenas a recidiva, em tratamento, descrita em prontuário. Por fim, 11 (37,9%) pacientes evoluíram para óbito: 09 deles (81,8%) por progressão tumoral; um, por choque séptico; e um deles, por sepse, insuficiência respiratória e intolerância à QT. Ademais, quatro pacientes, diagnosticados em 2019, ainda estão em tratamento.

A curva de sobrevida foi traçada considerando-se apenas os 25 pacientes que finalizaram seu processo terapêutico. Portanto, a Sobrevida Global (SG) em 5 anos dos nossos pacientes foi de 52,5% (Figura 14).

Figura 14: Curva de sobrevida global em 5 anos (n=25).

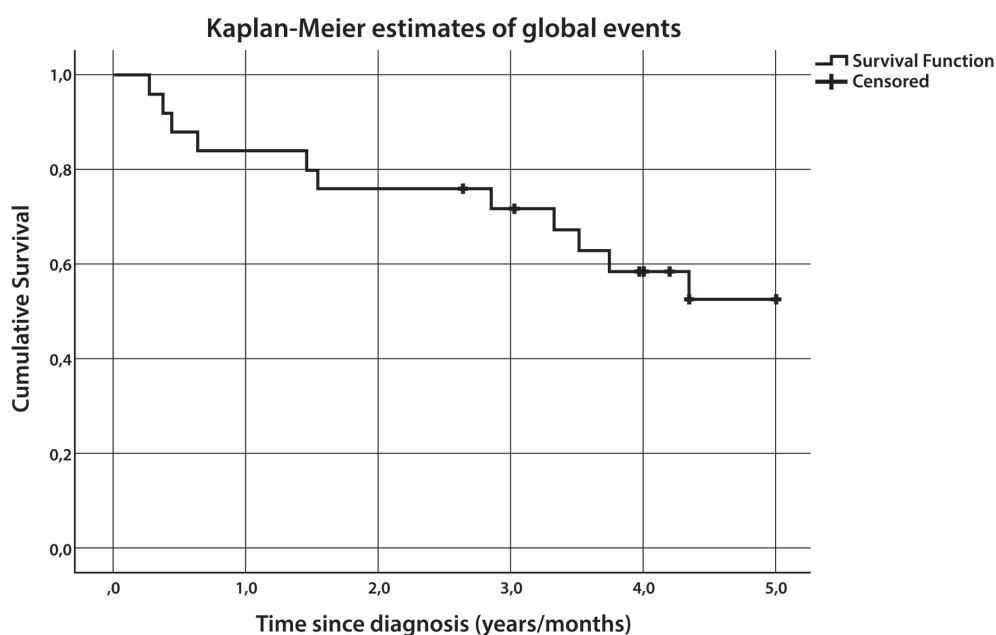


Tabela 2: Levantamento de Dados

Paciente	Idade ao DD	Sexo	Localização do tumor	Histologia	Estratificação de risco	QT Neo	RTX	QT	Evolução
1	15 a	M	Cavidade nasal e seios da face	Embrionário	Intermediário	Não	Sim	IRS	Óbito
2	14 a	M	Braço Direito	Embrionário	Intermediário	Sim	Sim	VIDE	Óbito
3	16 a	M	Hilo testicular e funículo espermático	?	Alto	Não	Sim	IRS	Recidiva Remissão
4	12a	F	Antro Gástrico	Embrionário	Baixo	Sim	Não	ICE	Óbito
5	08a	M	Seios da Face Parameningeo	Embrionário	Alto	Não	Sim	ICE	Recidiva → Óbito
6	3 a 5 m	M	Retroperitoneal	Alveolar	Intermediário	Sim	Sim	VIDE	Óbito
7	06a	M	Intra-orbitária	Embrionário	Baixo	Sim	Sim	VIDE	Recidiva → Remissão
8	1 a 5 m	M	Abdome	Embrionário	Alto	Sim	Não	ICE	Recidiva → Óbito
9	17 a	F	Palato mole Parameningeo	Embrionário	Alto	Não	Não	IRS	Óbito
10	11a	M	Coluna Lombar	?	Alto	Sim	Não	ICE	Óbito
11	05a	F	Útero	Embrionário	Intermediário	Não	Sim	IRS	Remissão
12	11a	M	Face	Embrionário	Intermediário	Não	Sim	IRS	Remissão
13	06a	F	Órbita	Embrionário	Intermediário	Não	Sim	IRS	Remissão
14	3 a 6 m	M	Intraorbirária Direita	Embrionário	Intermediário	Não	Sim	ICE	Remissão
15	08a	M	Região Mandibular e Pré-auricular	Embrionário	Intermediário	Sim	Sim	Írino + VCR	Recidiva → Remissão
16	2 a 3 m	F	Bexiga	Embrionário	Baixo	Sim	Não	Não	Remissão
17	5a	M	Membro inferior esquerdo	?	?	Não	Não	Não	Recidiva → (?)
18	1a	F	Vagina	Botríóide	Intermediário	Não	Não	IRS	Recidiva → Remissão
19	18a	M	Órbita direita	?	Baixo	Não	Sim	IRS	Recidiva → Remissão
20	10a	M	Fossa nasal Parameningeo	Embrionário	?	Não	Sim	IRS	Remissão
21	12a	M	Paravertebral	Alveolar	Intermediário	Não	Não	IRS	Recidiva → Óbito
22	8a	F	Membro inferior direito	?	Intermediário	Sim	Sim	Não	Recidiva → Óbito
23	7a	M	Cervical	Embrionário	Alto	Não	Sim	IRS	Remissão
24	3a	F	Narina direita	?	Intermediário	Não	Não	IRS	Óbito
25	4a	F	Ouvido médio à esquerda	?	?	Não	Não	Sim (?)	Remissão
26	9a	M	Região inguinal à direita	Alveolar	Intermediário	Não	Fará	IRS	Em tratamento
27	6a	M	Região maxilar/fossa nasal à direita	Embrionário	Alto	Não	Sim	IRS	Em tratamento
28	3a 5m	M	Próstata/bexiga	Embrionário	Intermediário	Sim	Sim	IRS	Em tratamento
29	8m	M	Intravesical	Botríóide	Intermediário	Não	Não	IRS	Em tratamento

Legenda: Azul: sítio favorável. Vermelho: sítio desfavorável. DD: diagnóstico. M: masculino. F: feminino. QT Neo: quimioterapia neoadjuvante. QT: quimioterapia adjuvante. RTX: radioterapia. (?): dado desconhecido.

Discussão

Um dos primeiros objetos desse estudo foi a avaliação do tempo necessário para o diagnóstico, uma vez que essa variável reflete a qualidade do sistema de saúde e a acessibilidade ao serviço especializado. Nossos pacientes apresentaram um *lag time* médio de 03 meses e 18 dias (mediana de 60 dias) até o correto diagnóstico de RMS. Esse tempo é similar ao obtido por um estudo semelhante, incluindo 163 pacientes atendidos no Instituto Nacional do Câncer (INCA) - Rio de Janeiro, que apresentou média de 3,8 meses e mediana de 2,3 meses (FERMAN, 2005).

Um estudo nigeriano com pacientes pediátricos com câncer, que incluiu 11 crianças com RMS, já encontrou um intervalo de tempo maior, com média de 25,1 semanas e mediana de 14,3 semanas até o diagnóstico; esse mesmo estudo também dividiu esse período entre *parent delay* e *health system delay*, e percebeu que o atraso atribuído ao serviço de saúde é significativamente maior (2 semanas no primeiro, contra 8,8 semanas no segundo), o que demonstra que, mesmo que a educação em saúde e os aspectos culturais das famílias possam interferir na demora pela primeira procura ao serviço de saúde, os fatores médicos e estruturais ainda impactam no atraso do diagnóstico (JAMES et al, 2009). As razões apontadas pela Nigéria como responsáveis pelo atraso do serviço de saúde, sejam dificuldades financeiras dos pais em arcar com os custos médicos ou a distância entre suas residências e o serviço de saúde, não se aplicariam ao nosso estudo, visto que estamos inseridos em um sistema de saúde público e universal, e a maior parte dos nossos pacientes é residente do Distrito Federal, cidade sede do hospital.

Diversos outros estudos que fazem essa mesma separação do *lag time* também observaram que o atraso referente ao serviço médico é maior que o do paciente (DAN-TANG e FRANCO, 2007), o que leva à reflexão sobre a dificuldade da pediatria geral em cogitar um diagnóstico neoplásico frente a queixas comuns, como costuma ser a manifestação clínica dessas doenças em crianças.

Outro aspecto importante a se ressaltar é o tempo de diagnóstico nas diferentes faixas etárias. Nosso estudo corrobora com a literatura acerca dos cânceres da infância ao revelar que os pacientes com mais de 10 anos apresentam um atraso diagnóstico em relação aos pacientes menores; no nosso estudo, praticamente o triplo dos dias. Dan-Tang e Franco (2007) discutem que uma das razões para essa demora está na sintomatologia apresentada pelas diferentes faixas etárias, já que tumores sólidos costumam se apresentar como uma tumoração nas crianças pequenas, porém com sintomas inespecíficos nos adolescentes. Em contrapartida, os estudos que encontraram a prevalência de sintomas tumor-específicos em pacientes mais velhos também obtiveram atraso diagnóstico nessa faixa etária, o que reitera a antiga crença que permeia toda a oncopediatria de que a causa da demora está na inter-relação da criança com seus pais: as mais jovens são constantemente vigiadas e tocadas pelos pais no banho ou troca de roupas, enquanto as mais velhas costumam ter maior autopercepção de seus corpos e dispensar a ajuda e a presença dos cuidadores, ao mesmo tempo em que há maior timidez quanto a exposição de fragilidades e certos órgãos (DAN-TANG e FRANCO, 2007; JAMES et al, 2009). Isso se exemplifica por um paciente do nosso estudo, cujo tumor se localizava na região testicular, e este apresentou o maior *parent delay* (1 ano) dos 29 pacientes, pois, como narra a anamnese, o rapaz de então 16 anos relutou em dizer a mãe que observava aumento da bolsa testicular, e só o fez quando o edema se somou a hiperemia e dor local.

Os demais aspectos da epidemiologia dos pacientes da nossa pesquisa respeitam o já conhecido na literatura: há predileção pelo sexo masculino, a maior parte dos casos foi diagnosticada antes dos 10 anos de idade, os sintomas mais prevalentes foram a presença da massa local e a dor, os tumores de cabeça e pescoço foram os mais comuns, o subtipo embrionário foi o mais prevalente, e menos da metade dos pacientes era não-metastático ao diagnóstico. (FERMAN, 2005; MA et al, 2015; GURRIA e DASGUPTA, 2018; AMER et al, 2019).

A SG de nossos pacientes, de 52,5% em 5 anos, foi ligeiramente maior que o obtido pelo INCA-RJ, de 49,5% em cinco anos. Com relação à localização tumoral, eles notaram que pacientes com tumor a órbita tinha 100% de SG, contra 55,1% das demais localizações tidas como favoráveis, e 44,4% dos sítios não favoráveis (FERMAN, 2005). Não encontramos outros artigos nacionais que abordassem a sobrevida de pacientes com RMS para comparar os resultados.

Internacionalmente, um estudo chinês, multicêntrico, avaliou o prontuário de 161 crianças com RMS e traçou as curvas de sobrevida em 10 anos: sua SG foi de 65.3%, e a Sobrevida Livre de Eventos (SLE), 53.4%. A principal conclusão desses pesquisadores foi a intrínseca relação entre a sobrevida do paciente e seu respectivo grupo clínico: os pacientes do grupo I e II obtiveram SG de 100% e 88.6%; já os grupos III e IV tiveram SG muito baixas, de 65.2% e 23.1%, respectivamente (MA et al, 2015). Outro estudo, também na China, avaliou os desfechos de pacientes pediátricos com RMS no trato geniturinário, e obteve uma SG em 5 anos de 50%. Esse estudo abordou as dificuldades terapêuticas de pacientes metastáticos, e notou que aqueles tratados com vincristina e irinotecan apresentavam sobrevida de até 71% (ZHAN et al, 2015).

Alguns países nórdicos – Dinamarca, Suécia, Noruega e Finlândia – reuniram dados sobre neoplasias pediátricas de 1980 a 2013 com o intuito de avaliar a sobrevida dessa subpopulação; dos 236 casos de RMS, houve 23,7% de óbitos e uma SG de 72% em 5 anos, além de uma sobrevida 2.4% melhor em crianças quando comparadas a adolescentes e adultos jovens (ROSTGAARD et al, 2019). Esse estudo associa os bons resultados ao acesso gratuito à assistência em saúde oferecido nesses países, o que nos suscita a reflexão, já que nossos pacientes também estão inseridos ao Sistema Único de Saúde brasileiro.

Breneman et al (2003) reuniu pacientes do protocolo IRS-IV e obteve SG de 39% em 3 anos para todos os pacientes. Foi notado, também, que pacientes com tumor metastático conviviam com outros fatores de pior prognóstico, como maior prevalência do subtipo alveolar, tumor invasivo e maiores em tamanho, maior acometimento de linfonodos regionais e maior incidência de sítios desfavoráveis; além disso, a sobrevida era menor quanto maior o número de sítios de metástases o paciente apresentava. Um outro estudo recente, utilizando pacientes do Children's Oncology Group (COG) nos EUA, classificados como grupo clínico III, encontrou que a SLE foi de 75% para aqueles com resposta completa ao tratamento, e 66.5% para os de resposta parcial ou sem resposta (LAUTZ et al, 2020).

Já na Alemanha, um grupo de pesquisadores abordou crianças com RMS parameningeo, já tratados com QT e radioterapia local, e decidiu avaliar o impacto da terapia de prótons na sobrevida desse grupo. Encontrou-se SLE de 76.9% e SG de 88.9%, porém a recaída local dentro do volume alvo da RT continua sendo uma questão importante nesse subtipo tumoral (DOYEN et al, 2019).

O presente trabalho apresentou limitações à sua execução, no que diz respeito à origem dos dados coletados: os prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes. Em se tratando de um documento de preenchimento examinador-dependente, e sendo a pesquisa de caráter retrospectivo, alguns dados considerados relevantes para melhor consecução do estudo não estavam presentes nos prontuários, o que tornou limitada a coleta das variáveis previstas pelo pesquisador. Ademais, notou-se que os pacientes diagnosticados até 2012 possuíam prontuários incompletos, carecendo inclusive de dados relevantes acerca do diagnóstico e seguimento desses indivíduos durante o tratamento. Essa limitação foi observada nos primeiros meses de pesquisa e repassada à equipe de Oncohematologia Pediátrica do HCB; após essa sugestão, notamos que os pacientes diagnosticados em 2019 já possuem prontuários ricos em informações pertinentes à assistência dessas crianças (vide figura 15).

Figura 15: Imagens extraídas de prontuário médico de pacientes integrantes do estudo. A) atendimento ambulatorial realizado em 2012. B) atendimento ambulatorial realizado em 2019. Ambos os atendimentos foram realizados pelo mesmo médico oncologista.

Admissão: E4544387
HCB-Hospital da Criança de Brasília

a

Data	Hora	Texto
29/11/2012	11:30:26	IDADE 18 ANOS DIAG- RMS ÓRBITA CIRURGIA - 09/05/2012- RESECÇÃO TOTAL NA ÉPOCA. RXT- 09/10/2012 A 23/11/2012 PROTOCLO- IRS SEMANA 23. INTERC- NENHUMA. QP- DOR NO ESTÔMAGO EXAME FÍSICO. BEG, ATÍCO, CORADO, EUPNÉICO, HIDRATADO, SEM CIANOSE.

b

08/01/20: atendimento sem prontuário físico

Ambulatório de Onco Hematologia Pediátrica - HCB

ÚLTIMA CONSULTA 26/12/19

Peso: 32,7KG / A: 134,5cm/ SC 1,1m²

Diagnóstico:

- Rbdomiossarcoma alveolar grau 3 (FNCLCC): Grupo 3 (lesão>5cm e N1), estadio 3, RISCO INTERMEDIÁRIO
- Massa pélvica próxima aos vasos ilíacos (> 5cm)
- Linfonodo pélvico acometido
- Biópsia de MO (25/10/19): ausência de infiltração neoplásica
- Cintilografia óssea (30/10/19): normal
- Aguarda análise de rearranjo envolvendo FOXO1 (FKHR)

MOTIVO DA CONSULTA: PROTOCOLO IRS V - SEM 6 (VCR)

Em uso de:

Báctrim profilático

Lactulose SOS

Ondansetrona SOS

Paciente acompanhado dos pais, sem intercorrências desde a última consulta. Diurese e evacuações preservadas. Sono sem alterações. Apetite preservado.

Considerações finais

No que tange aos aspectos epidemiológicos, nossos pacientes respeitam os padrões descritos na literatura.

O tempo decorrido para o diagnóstico dos nossos pacientes foi significativamente grande, apesar de aparentar similaridade com o atraso de outros centros que assistem crianças com RMS. Importante ressaltar que a localização anatômica e a biologia tumoral são fatores importantes na determinação do tempo decorrido entre os primeiros sintomas e diagnóstico. O rabdomiossarcoma acomete estruturas mais profundas, muitas vezes protegidas da palpação pela estrutura óssea (seios e ossos da face ou pelve), e apresenta um crescimento lento quando comparado a outras neoplasias da infância. Entretanto, com o intuito de minimizar esse tempo de espera até a confirmação diagnóstica, é importante que sintomas leves, porém constantes e persistentes, sejam valorizados, e os pacientes, submetidos à investigação diagnóstica. Em contrapartida, o tempo para início do tratamento foi bastante reduzido (mediana de 8 dias), sendo um forte indicador de qualidade do atendimento no hospital de referência.

A idade do paciente teve franca influência sobre o tempo necessário para a confirmação do diagnóstico. Crianças com menos de 1 ano necessitaram de menos tempo e menos consultas até o diagnóstico e, por outro lado, nos adolescentes, o “caminho para o diagnóstico” foi mais longo.

A avaliação das características e da evolução clínica de pacientes tratados em uma instituição possibilita a identificação de possíveis fatores que podem ser melhorados ou corrigidos. Tais achados, entretanto, não diminuem a importância de um diagnóstico precoce de tais neoplasias, uma vez que a redução do tempo de sofrimento (pelos sintomas do paciente e pela angústia da família) também são indicadores de qualidade na assistência.

As taxas de sobrevida de nossa instituição parecem estar em consonância com o estado mais desenvolvido do país, São Paulo. A ausência de dados em outros estudos nacionais prejudica a nossa avaliação frente a outros centros de referência do Brasil. Entretanto, os estudos internacionais mais recentes descrevem taxas de sobrevidas maiores, com variação de 65.3% a 88.9%. Tal resultado suscita

a reflexão acerca de quais fatores podem estar associados ao pior prognóstico: atraso no diagnóstico (acessibilidade parental ou relacionado ao serviço de saúde), déficit de recursos de diagnóstico e tratamento, cuidados de suporte inferiores (tratamento de infecções, suporte transfusionais, resposta à complicações), diferenças genéticas e o comportamento biológico relacionados às diferentes etnias.

O trabalho incluiu um número reduzido de pacientes, o que espelha justamente a dificuldade de reunir uma quantidade significativa de diagnósticos de RMS em um estudo unicêntrico. Apesar disso, é um estudo pioneiro na região centro-oeste, e aparentemente o mais atual do país, o que já contribui para identificar o perfil da nossa população. Diante disso, sugere-se que esses dados possam ser somados a outros centros em outros estados do país, de modo a traçarmos um perfil nacional de epidemiologia e sobrevida das crianças com RMS.

O estudo retrospectivo alerta sobre a importância de registro e documentação dos dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes, tendo sido a falta de sistematização dos registros um fator limitante do nosso trabalho. O estudo propõe, portanto, que seja dada melhor atenção às informações coletadas durante a avaliação clínica destes pacientes e, para tal, oferece ao HCB uma sugestão de padronização do registro médico dos pacientes com diagnóstico de RMS (Anexo II), que destaca os principais dados clínicos e a classificação do paciente, assim como seu processo terapêutico. Tal proposta almeja a clareza e a sistematização da assistência dessas crianças, o que facilita o entendimento de toda equipe, assim como a possibilidade de estudos futuros mais completos e ricos em significância metodológica.

Perspectivas futuras

Uma das motivações para o delineamento do estudo foi a necessidade de sistematizar e padronizar os registros e planejamento terapêutico dos pacientes, bem como criar uma rotina de monitoramento contínuo da qualidade assistencial, expressa pelo tempo decorrido para diagnóstico, tempo para início de tratamento e taxas de sobrevida. Concluímos o trabalho com a confecção de uma ficha para registro dos dados em prontuário (anexo II) e um guia terapêutico para os pacientes (anexo III).

Surge, ainda, a possibilidade de ampliação de metodologias de diagnóstico com a realização de exames moleculares para detecção de translocações descritas em Rabdomiossarcomas (PAX-FOXO) em amostras de tumor de futuros pacientes. Já estão em andamento, diversos estudos com medicamentos direcionados a alvos moleculares relacionados ao rabdomiossarcoma (SUN et al, 2015; YOLE et al, 2019).

Outro campo promissor para pesquisas futuras, seria a avaliação das características genéticas e moleculares dos pacientes com rabdomiossarcoma na nossa população e a comparação delas com os achados encontrados em outras localidades do mundo. Diferenças étnicas já são comprovadamente descritas como fator influenciador em taxas de sobrevida discrepantes (NIKITA et al, 2016; ACHARYA et al, 2016; WILLIAMS et al, 2019).

Referências

- ACHARYA, Sahaja *et al.* Effects of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v.38, n. 5, p. 350-354, jun. 2016. doi: 10.1097/MPH.0000000000000591
- AMER, Kamil M. *et al.* Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis. **Journal of Orthopaedic Research**, v.37, n. 10, p. 2226-2230 out. 2019. doi: 10.1002/jor.24387
- BRADLEY, Julie A. *et al.* Treatment Approach and Outcomes in Infants with Localized Rhabdomyosarcoma: A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v.103, n. 1, p. 19-27, 2019. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.017
- BRENEMAN, John C. *et al.* Prognostic Factors and Clinical Outcomes in Children and Adolescents with Metastatic Rhabdomyosarcoma—A Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. **Journal of Clinical Oncology**, v.21, n. 1, p. 78-84, jan. 2003. doi: 10.1200/JCO.2003.06.129
- DOYEN, Jérôme *et al.* Outcome and patterns of relapse in childhood parameningeal rhabdomyosarcoma treated with proton beam therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v.105, n. 5, p. 1043-1054, ago. 2019. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.005
- DZIUBA, Ireneusz *et al.* Rhabdomyosarcoma in children – Current pathologic and molecular classification. **Polish Journal of Pathology**, v.69, n. 1, p. 20-32, 2018. doi: 10.5114/pjp.2018.75333
- FERMAN, Sima Esther. **Análise de sobrevida de pacientes pediátricos portadores de rabdomyossarcoma: 18 anos de experiência do Instituto Nacional de Câncer - RJ.** 2006. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. doi:10.11606/T.5.2006.tde-01062007-105149.
- GURRIA, Juan P.; DASGUPTA, Roshni. Rhabdomyosarcoma and Extraosseous Ewing Sarcoma. **Children (Basel, Swtzerland)**, v.5, n. 12, p. 1-23, 2018. doi: 10.3390/children5120165.
- HELM, Bryan R. *et al.* Gene Co-Expression Networks Restructured Gene Fusion in Rhabdomyosarcoma Cancers. **Genes (Basel)**, v.10, n. 9, p. 665, 2019. doi: 10.3390/genes10090665
- JAWAD, Noorulhuda; McHUGH, Kieran. The clinical and radiologic features of paediatric rhabdomyosarcoma. **Pediatric Radiology**, v.49, n. 11, p. 1516-1523, 2019. doi: 10.1007/s00247-019-04386-5
- KASHI, Venkatesh P. *et al.* Probing for a deeper understanding of rhabdomyosarcoma: insights from complementary model systems. **Nature Review. Cancer**; v.15, n. 7, p. 426-439, jul. 2015. doi: 10.1038/nrc3961
- LAUTZ, Timothy B. *et al.* Relationship between tumor response at therapy completion and prognosis in patients with Group III rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. **International Journal of Cancer**, v.147, n. 5. p. 1419-1426, 2020. doi:10.1002/ijc.32896
- LINARDIC, Corinne M. *PAX3-FOXO1* fusion gene in rhabdomyosarcoma. **Cancer Letters**, v.27, n. 1, p. 10-18, out. 2008. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.035
- MORETTI, Giovana *et al.* Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literature review. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v.76, n. 4, p. 533-537, 2010. doi: 10.1590/S1808-86942010000400020
- NIKITA, Maria Eleni *et al.* Mutational Analysis in Pediatric Thyroid Cancer and Correlations with Age, Ethnicity, and Clinical Presentation. **Thyroid**, v.26, n. 2, fev. 2016. doi: 10.1089/thy.2015.0401
- O'KEEFE, James B. *et al.* Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer Ibadan, Nigeria. **African Health Sciences**, v.9, n. 4, p. 247-253, dez. 2009.
- OKCU, M. F.; HICKS, J. Rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Epidemiology, pathology, and molecular pathogenesis. **UpToDate**, Dec 2018. Disponível em: <https://www.UpToDate.com/>

contents/rhabdomyosarcoma-in-childhood-and-adolescence-epidemiology-pathology-and-molecular-pathogenesis

OKCU, M. F.; HICKS, J. Rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Clinical presentation, diagnostic evaluation, and staging. **UpToDate**, dez. 2018. Disponível em: <https://www.UpToDate.com/contents/rhabdomyosarcoma-in-childhood-and-adolescence-clinical-presentation-diagnostic-evaluation-and-staging#H1743062066>

PETER Y YU; GUTTRIDGE, Denis C. Dysregulated Myogenesis in Rhabdomyosarcoma. **Current Topics in Developmental Biology**, v.126, p. 285-297, 2018. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.10.007

RANEY, R. Beverly *et al.* Results of the *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* D9602 Protocol, Using Vincristine and Dactinomycin with or Without Cyclophosphamide and Radiation Therapy, for Newly Diagnosed Patients with Low-Risk Embryonal Rhabdomyosarcoma: A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, v.29, n. 10, p. 1312-1318. abr. 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.30.4469

RANEY, R. Beverly *et al.* The *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V treatment protocols. **Sarcoma**, v.5, n. 1, p. 9-15, 2001. doi: 10.1080/13577140120048890

RODRIGUES, Karla Emilia; CAMARGO, Beatriz. Diagnóstico precoce do câncer infantil: Responsabilidade de todos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.49, n. 1, p. 29-34. 2003. doi: 10.1590/S0104-42302003000100030

ROSTGAARD, Klaus *et al.* Survival after cancer in children, adolescents and young adults in the Nordic countries from 1980 to 2013. **British Journal of Cancer**, v.121, n. 12, p. 1079-1084, 2019. doi: 10.1038/s41416-019-0632-1

SKAPEK, Stephen X. *et al.* Rhabdomyosarcoma. **Nature Reviews. Disease Primers**, v.5, n. 1, p. 1-48, 2019.

SWANSON, Paul E. Diagnostic Transmission Electron Microscopy of Tumors: with clinicopathological, immunohistochemical and cytogenetic correlations. **American Journal of Clinical Pathology**, v.103, n. 3, p. 372, mar. 1995. doi: 10.1093/ajcp/103.3.372

TAM DANG-TAN, FRANCO Eduardo L. Diagnosis Delays in Childhood Cancer. **Cancer**, v.110, n. 4, p. 703-713, ago. 2007. doi: 10.1002/cncr.22849

THANH HUNG NGUYEN; BARR, Frederic G. Therapeutic Approaches Targeting *PAX3-FOXO1* and Its Regulatory and Transcriptional Pathways in Rhabdomyosarcoma. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v.23, n. 11, p. 2798. nov. 2018.

WILLIAMS, Lindsay A. *et al.* Survival differences by race/ethnicity among children and adolescents diagnosed with germ cell tumors. **Internacional Journal of Cancer**, v.146, n. 9, p. 2433-2441, jul. 2019. doi: 10.1002/ijc.32569

XIAOLI MA *et al.* Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten-year retrospective multicenter study. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v.8, n. 10, p. 17196-17205, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694212/>

XIN SUN *et al.* Rhabdomyosarcoma: Advances in Molecular and Cellular Biology. **Sarcoma**. v.2015, p. 1-14, 2015. doi: 10.1155/2015/232010

YOHE, Marielle E. *et al.* Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: Challenges and goals. **Pediatric Blood Cancer**. v.66, n. 10, p. 1-19 2019. doi: 10.1002/pbc.27869

ZHAN, X. *et al.* Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of Chinese patients with genitourinary embryonal rhabdomyosarcoma. **World Journal of Surgical Oncology**, v.13, n. 1, p. 13-19, 2015. doi: 10.1186/s12957-015-0574-x

AVALIAR O IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DA REGULAÇÃO DA PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA NA REDE DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, QUANTO À RESOLUBILIDADE, A EFETIVIDADE DO ATENDIMENTO E OS VARIADOS DESFECHOS, NO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Camila Fernandes Álvares da Silva¹

Carmen Livia Faria da Silva Martins²

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo avaliar e acompanhar os impactos obtidos a partir da implantação da Portaria nº 1.559/2008 e da Portaria GM/MS nº 1.631/GM de 2016 no Hospital da Criança José Alencar (HCB) a partir de 2017. O foco da pesquisa consiste em qualificar o processo implantando no que se refere à efetividade, resolubilidade e demais desfechos nos atendimentos. A metodologia utilizada consistiu na coleta de dados dos prontuários de pacientes com solicitação de primeira consulta ambulatorial na Pneumologia Pediátrica do HCB entre março de 2017 e agosto de 2019, perfazendo um total de 110 pacientes. Vale ressaltar que a fila na rede SES-DF está zerada desde maio de 2018, havendo hoje, no HCB, uma oferta maior que a demanda para consultas em Pneumologia Pediátrica. Este estudo tem grande importância para o próprio hospital, como forma de otimizar o atendimento em outras áreas a partir do processo realizado na pneumopediatria que foi pioneiro na regulação da especialidade na rede de saúde SES-DF.

Palavras-chave: Pneumologia pediátrica. Pediatria. Saúde pública. Regulação em saúde. Gestão em saúde

Introdução

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa (CISEP) e pela FEPECS. Trata-se de uma pesquisa documental a partir da análise de prontuários de pacientes atendidos na Pneumologia Pediátrica do HCB no período de março de 2017 e agosto de 2019.

A implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil coloca a saúde como um direito fundamental do ser humano, sendo esta universal e gratuita em todos os níveis da assistência ¹. Torna-se necessário, então, como disposto no Art. 1º da Portaria nº 1.559/2008, “Instituir a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde – SUS, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão, como instrumento que possibilite a plenitude das responsabilidades sanitárias assumidas pelas esferas de governo” ².

De acordo com Mendes, as necessidades de saúde da população movem os sistemas de atenção à saúde. De forma que, uma discussão a respeito da organização do SUS deve se iniciar por uma análise de quais necessidades são expressas pela população brasileira ³. É necessária inovação na gestão da saúde de forma a introduzir mudanças capazes de resultar em melhorias concretas em mensuráveis ⁴. Estas podem ser avaliadas por meio do desempenho, da qualidade, da eficiência e da satisfação dos usuários ⁵.

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

2 Professora do Departamento de Medicina da Universidade de Brasília, Pneumologista pediátrica do HCB e HUB

Segundo Falconi, três fatores são de fundamental importância para a obtenção de resultados nas iniciativas humanas: liderança, conhecimento técnico e método. No que se refere ao conhecimento técnico e método, é necessário ter consciência do capital disponível e os custos empregados. Deve-se conhecer as necessidades, prioridades e recursos para se projetar metas e cumpri-las ⁶.

A Pneumologia Pediátrica é uma subespecialidade da pediatria que trabalha com diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças respiratórias ou com repercussões respiratórias que acometem pacientes com idade inferior a 18 anos ⁷.

O atendimento eletivo em Pneumologia Pediátrica na SES-DF não é exclusivo para usuários de Brasília. Ele inclui, também, o entorno e outros estados. A participação dos usuários dos estados de Minas Gerais e Bahia, funciona em regime de tratamento fora de domicílio (TFD) ou em investigação diagnóstica. Dessa forma, para o desenvolvimento do presente trabalho, foi fundamental o conhecimento da realidade no contexto da Pneumologia Pediátrica no Distrito Federal e, então, o conhecimento das necessidades, prioridades e o estabelecimento das metas a serem cumpridas.

Os dados a seguir foram extraídos de um trabalho desenvolvido para a construção da Linha de Cuidados da Criança e do Adolescente com Doenças Respiratórias na Rede de Saúde do Distrito Federal, apresentado na I Mostra de Experiências Inovadoras no SUS-DF (Martins et al, 12/2017), que será feito um breve relato a título de melhor entender o processo de regulação da especialidade de pneumologia pediátrica na SES-DF ⁸. Que se baseou na Portaria GM/MS nº 1.631/GM de 2015, que versa sobre critérios e Parâmetros para o Planejamento e Programação de Ações e Serviços de Saúde no âmbito do SUS, para estimar a necessidade do pneumopediatra frente aos recursos humanos disponíveis na rede SES-DF, chegando-se ao cálculo da necessidade de três especialistas de 40 horas/100 mil habitantes ^{8,9}. Na sequência, os autores, buscaram dados populacionais pelo IBGE (dezembro de 2016), que estimou que a população acima de 18 anos corresponderia a 70,49%, e ao mesmo tempo, extrapolando-se esse cálculo para a faixa estaria abaixo de 18 anos, esta população corresponderia a 29,5% ¹¹. Tal dado foi utilizado para o cálculo da necessidade do pneumopediatra quando da elaboração do protocolo da especialidade de pneumopediatra na rede SES-DF, cujo resultado foi a necessidade de 335 horas semanais de pediatras com área de atuação em Pneumologia Pediátrica, ao passo que a rede contava com um déficit de 205 horas semanais do referido profissional para toda a rede, especialmente a Região de Saúde Sudoeste. Sendo assim, passou-se a identificação dos pediatras com área de atuação em Pneumologia Pediátrica na rede SES-DF, e pactuação com os gestores visando à implantação e/ou reorganização do processo de trabalho, bem como a ampliação da carga horária, nos ambulatorios da especialidade nas Regionais de Saúde, incluindo o HCB, iniciando-se assim, a regulação da especialidade ⁹. Isto posto, procedeu-se também a elaboração e implantação do Protocolo de Atenção à Crianças e Adolescentes com Doenças Respiratórias na Rede de Saúde do Distrito Federal ¹².

Segundo dados da Gerência de Regulação Ambulatorial da SES-DF, em dezembro de 2016, havia uma demanda de 1774 pacientes com solicitação de atendimento ambulatorial em Pneumologia Pediátrica no DF. Vale ressaltar que na ocasião havia um número significativo de solicitações classificadas em verde e azul, estagnadas desde o ano de 2012, que teria dificuldades de acesso mesmo com a implantação do processo regulatório inerente a própria classificação de risco. Para otimizar o efeito da regulação destes casos, foi feita uma reclassificação destes em vermelho para atendimento imediato, porém, tal procedimento administrativo de gestão na SES gerou um maior número de solicitações classificadas em vermelho, porém, necessário ao processo ⁹. Desta forma, vale ressaltar, que por um determinado período, foram conduzidas duas filas paralelas, até que se findasse as antigas solicitações verdes e azuis. Deu-se início a implantação da regulação da especialidade em março de 2017, e em julho de 2017 a demanda já era de 978, representando uma diminuição de 55%. No ano seguinte, a partir de maio de 2018 a fila da regulação da pneumologia pediátrica, encontrava-se 100% zerada ¹⁰.

O presente trabalho surgiu da necessidade de acompanhar a implantação do processo regulatório na rede SES-DF, com o recorte do HCB, por representar a maior carteira de serviços da especialidade na rede. Em busca de um olhar qualificado no acompanhamento do paciente desde a primeira consulta no hospital, que além dos dados demográficos, também se preocupasse

em observar qual foi o CID da doença que levou aquele paciente para a fila da regulação, qual a data de solicitação, qual o diagnóstico e a conduta preconizada para o caso, e por fim, qual foi a destinação deste paciente.

Objetivos

O presente projeto tem como objetivo a avaliação dos impactos resultantes da implantação da Regulação da Pneumologia Pediátrica na rede de Saúde do Distrito Federal, quanto à resolubilidade, a efetividade do atendimento e os variados desfechos, no Hospital da Criança de Brasília José Alencar. Para tal propósito, são avaliados os CIDs de inserção na solicitação da Regulação; a classificação de risco; o intervalo de tempo da solicitação à consulta, o diagnóstico após avaliação, e os desfechos após o atendimento.

Material e métodos

Como método para a realização da pesquisa proposta fez-se a coleta de dados dos prontuários de pacientes com solicitação de primeira consulta no Hospital da Criança entre o período de março de 2017 e agosto de 2019, perfazendo um total de 111 pacientes. Os dados obtidos foram lançados em planilha de acordo com variáveis pertinentes aos objetivos do estudo, as quais: idade, sexo, procedência, classificação de risco, data de solicitação da consulta, data da consulta, conduta medicamentosa, exames complementares, vacinas, orientações, estado de controle da asma, gravidade da asma e desfecho do paciente. Os critérios de inclusão foram pacientes com até 18 anos, encaminhados para o serviço de Pneumologia Pediátrica entre março de 2017 e agosto de 2019 do HCB. O critério de exclusão utilizado foi o absenteísmo na primeira consulta, o que ocorreu em apenas 01 caso. O total de prontuários utilizados, portanto, foi de 110.

Resultados finais e discussões

De acordo com Cavalcante, o processo de regulação e, consequentemente, de otimização dos serviços de saúde, deve ser individualizado e flexível para o local de implantação¹³, com busca da organização da acessibilidade e na equidade e sustentabilidade do SUS¹⁴. Assim, a análise do perfil do local e implantação e o acompanhamento do processo tornam-se partes essenciais do projeto. Dessa forma, é imprescindível o estudo e o perfil do local de implantação, conforme será discutido nos próximos parágrafos.

A partir das variáveis utilizadas para o estudo e os objetivos do mesmo, conseguiu-se avaliar o perfil dos pacientes atendidos, a efetividade, resolubilidade e desfechos dos atendimentos após a implantação da Regulação no hospital.

Dentre os 110 prontuários analisados, no que se refere à idade, 39,09% dos pacientes tinham entre 0 e 3 anos; 25,45% entre 4 e 6 anos; 14,54% entre 7 e 9 anos; 8,18% entre 10 e 12 anos; 9,09% entre 13 e 15 anos; e 3,63% entre 16 e 18 anos. Os dados permitem concluir que há uma diminuição na quantidade de pacientes quanto maior a idade, de forma que mais de 50% destes possuem idade até 6 anos. Os dados estão em concordância com Felizola (2005) que encontrou prevalência semelhante entre escolares de 6-7 anos, mas discorda, quando o autor encontrou uma maior prevalência (13,8%) na faixa etária de 13-14 anos em estudo realizado entre escolares no Distrito Federal¹⁵.

Quanto ao gênero, o sexo feminino corresponde a 35,45% dos pacientes e o sexo masculino a 64,55%. Houve, portanto, uma prevalência do sexo masculino nos atendimentos. Os dados estão em concordância com Felizola (2005) que encontrou predomínio do sexo masculino na faixa etária de 6-7 anos em estudo realizado entre escolares no Distrito Federal¹⁵.

Em relação à procedência dos usuários, 24 áreas do Distrito Federal, do Entorno e de outros Estados solicitaram atendimento na Pneumologia Pediátrica no HCB. Esses dados são importantes

para a análise das áreas que apresentam maiores dificuldade no atendimentos de pacientes relativos à pneumopediatria.

A rede pública de saúde no Distrito Federal se organiza em sete regiões de saúde. São elas:

Região de Saúde Central: Asa Norte, Lago Norte, Varjão, Cruzeiro, Sudoeste, Octogonal, Asa Sul, Lago Sul; (2,1, 1,1, 3=7)

Região de Saúde Centro-Sul: Núcleo Bandeirante, Riacho Fundo I e II, Park Way, Candangolândia, Guará, Setor de Indústria e Abastecimento (SIA), Setor Complementar de Indústria e Abastecimento (SCIA) e Estrutural; (1, 2,3, 4, 5=15)

Região de Saúde Norte: Planaltina, Sobradinho, Sobradinho II e Fercal; (3, 1=4)

Região de Saúde Sul: Gama e Santa Maria; (14, 13=27)

Região de Saúde Leste: Paranoá, Itapoã, Jardim Botânico e São Sebastião; (2, 1, 4=7)

Região de Saúde Oeste: Ceilândia e Brazlândia; (11)

Região de Saúde Sudoeste: Taguatinga, Vicente Pires, Águas Claras, Recanto das Emas e Samambaia. (6, 1, 3, 7= 17)

A carteira de serviços na especialidade de pneumopediatria na rede publica do DF, que fora constituída para dar inicio a regulação na especialidade, criou e otimizou ambulatorios nas Regionais, de acordo com a disponibilidade de profissional pneumopediatra, sendo assim distribuídos: Região de Saúde Norte (Sobradinho - 2 profissionais, e Planaltina - um profissional), Região de Saúde Leste (Paranoá e São Sebastião - um profissional em cada), Região de Saúde Sul (Gama-um profissional), Região Oeste (Ceilandia - dois profissionais), Região Centro Sul (Guará - 1 profissional), e Região de Saúde Central (no HCB - 6 profissionais). O ambulatório da referida especialidade não foi constituído na Região de Saúde Sudoeste pela ausência do profissional no quadro de recursos humanos ^{9,11}.

Em relação a procedência dos pacientes atendidos, ficaram assim distribuídas: Região de Saúde Central (7), Região de Saúde Centro-Sul (15), Região de Saúde Norte (4), Região de Saúde Sul (27), Região de Saúde Leste (7), Região de Saúde Oeste (11), Região de Saúde Sudoeste (17). Observou-se que a Região Sul foi a maior demandante, seguida da Região Sudoeste. Vale ressaltar, que estas, são regiões com densidade demográfica bastante representativa, porém, com excasnez de recursos humanos, no que tange ao profissional de pneumologia pediátrica: na Região Sul há apenas um pneumopediatra que atende 10 horas na especialidade/semana, enquanto na Região Sudoeste, nenhum pneumopediatra (Figura 1)

No que concerne aos CIDs (Classificação Internacional de Doenças) de solicitação de consulta há uma majoritária presença do J45, que, de acordo com o CID-10, corresponde a asma. Em 68 prontuários, o que correspondeu à 64,15% dos analisados havia menção ao CID J45. Tal dado, está coerente com a relevante prevalência da asma na infância ¹⁶. Dos prontuários analisados, 04 prontuários não faziam referência ao CID de solicitação, tendo sido avaliados 106 dos mesmos. O segundo CID mais prevalente foi o P27.1, displasia broncopulmonar, doença originada no período neonatal. Ele está presente em 07 prontuários, o correspondente a 6,60% dos analisados. É relevante mencionar que, em 05 prontuários, o CID de solicitação não tinha qualquer relação com doenças respiratórias na infância, sendo todos eles referentes a transtornos psiquiátricos.

Como forma de analisar a resolubilidade e efetividade dos atendimentos, foram utilizados como parâmetros a conduta medicamentosa, os exames complementares solicitados, as vacinas preconizadas, as orientações gerais aos pacientes, e os desfechos em relação ao seguimento e destinação do paciente na consulta.

Quanto à conduta medicamentosa, em função da alta prevalência de pacientes com asma, foram predominantes os medicamentos para prevenção e exacerbação de doença. Os fármacos mais utilizados foram a associação da fluticasona + salmeterol (Seretide®), a beclometasona (Clenil HFA®), o salbutamol, o montelucaste, e a Loratadina. O salmeterol é um agonista beta-2 adrenérgicos de longa duração, enquanto a fluticasona, e a beclometasona são corticosteroides inalatórios. Em alguns casos foi utilizada a loratadina como um anti-histamínico, que é um antagonista de receptores

H1, de forma contínua ou para tratamento das exacerbações da rinite presente na grande maioria dos pacientes com asma.

Os exames complementares mais solicitados também foram relacionados ao quadro da asma, predominante entre os indivíduos. Entre eles, estão radiografia de tórax, espirometria, hemograma e imunoglobulinas, que fazem parte de um screening inicial de avaliação destes pacientes no referido serviço especializado.

Em referência às vacinas, foram recomendadas a Pneumocócica 23, Influenza ou ambas. Para 30 pacientes não havia registro de nenhuma recomendação. Em 11 pacientes foi recomendada apenas a Pneumocócica 23. A primeira dose dessa vacina deve ser feita em todas as crianças com mais de 2 anos de idade, e a segunda dose não é recomendada rotineiramente, mas pode ser importante em pacientes com alto risco de desenvolverem infecção pneumocócica, devendo ser feita cinco anos após a primeira¹⁷. Em 12 pacientes foi recomendada apenas a Influenza em períodos de campanha. A vacina de Influenza é recomendada para crianças de 6 meses e menores de seis anos. Ainda, é considerado como grupo de risco pacientes com doença respiratória crônica, como asma moderada ou grave, DPOC, bronquiectasias, fibrose cística, o idoso, entre outras¹⁸. E, para 22 pacientes, foram recomendadas ambas as vacinas. Apenas para 01 paciente foi orientada a vacina para Hepatite B, pois, segundo relato no prontuário, não havia a soroconversão específica para ela.

Os pacientes portadores de asma, além das orientações gerais, receberam orientações quanto ao controle do ambiente domiciliar, principalmente no que diz respeito à higiene; controle dos fatores desencadeantes; e o manejo do uso do dispositivo inalatório e a assepsia do espaçador.

Em relação aos desfechos após o atendimento, na análise do seguimento do paciente foram avaliadas 04 variáveis: retorno no ambulatório de triagem de Pneumologia Pediátrica pela necessidade de análise de exames solicitados para posterior redirecionamento; encaminhamento para subespecialidades no HCB; encaminhamento para o local de origem; e alta da Pneumologia do HCB. Em 09 prontuários não havia menção sobre o seguimento do paciente, sendo analisados 101.

Foram realizados 43 retornos para a triagem em Pneumologia Pediátrica; 42 encaminhamentos para subespecialidades no HCB; 06 encaminhamentos para o local de origem; e 10 receberam alta da Pneumologia. Dentre os pacientes encaminhados para subespecialidades no HCB, 02 para o Ambulatório de Asma Grave; 16 para o Ambulatório de Displasia Broncopulmonar; 01 para o Ambulatório de Doenças neuromusculares com distúrbios Respiratórios; e 23 para o Ambulatório de Pneumologia Geral.

A grande quantidade de pacientes que tiveram retorno para o ambulatório de triagem em Pneumologia Pediátrica pode ser explicada pela necessidade de realização de exames complementares para que se chegasse a um diagnóstico correto, que não fora possível na primeira consulta, e, então, realizar um seguimento preciso do paciente. O expressivo número de encaminhamentos a subespecialidades no HCB demonstrou a necessidade de atendimento qualificado e específico para suas comorbidades, o que, na maioria das vezes, que não poderia ser feito em outras localidades por falta de serviço especializado. Ainda, todos os exames solicitados e medicamentos prescritos foram realizados e fornecidos, respectivamente, pelo próprio HCB.

Em relação a análise da data de solicitação e/ou a data da consulta, e diante de todos os prontuários utilizados na pesquisa, em 12 deles não havia o registro desta informação. A partir dos 98 restantes foi analisado o tempo de espera para o atendimento na Pneumologia Pediátrica no HCB.

Dos 98 prontuários restantes, observou-se uma média de espera de aproximadamente 52,3 dias, uma mediana de 28,5 dias e um desvio-padrão de 28,5 dias. Porém, tanto a diferença entre a média e a mediana e o desvio-padrão demonstram uma grande dispersão de valores estimados de tempo de espera. Esses números não refletem a realidade na medida em que, para o processo de Regulação (SISREG) na rede de saúde SES-DF, como falado anteriormente, os pacientes classificados em verdes e azuis que estavam estagnados na fila dos anos de 2012 e 2013, foram reclassificados em vermelho, para priorizar o atendimento imediato. No entanto, tal medida administrativa, gerou um aumento no quantitativo de classificações vermelhas, que para efeito de organização, foi dividido em duas filas paralelas, uma com a data da solicitação antiga, e outra com a data em tempo real. Isto poderia explicar o tempo de espera na classificação vermelha referido neste período do

presente estudo. Em que, em função do período analisado, muitos pacientes ainda estavam sendo remanejados para que a fila fosse zerada ^{9,10,11}. A título de comparação, vale citar uma publicação (AGUIAR, 2018) que também estudou o tempo de espera para consultas na rede pública do DF, e que encontrou os tempos de 33 e 87 dias, respectivamente, para a especialidade de cardiologia e de oftalmologia, e apontou que seriam necessárias melhorias, na gestão das filas, visando a redução do tempo de espera, com garantia do acesso e cuidado especializado ¹⁹. De forma semelhante, um outro estudo avaliou a fila de espera em cidades da região sul e da região nordeste e encontrou deferentes resultados sem uma padronização específica ²⁰.

Desta forma, para efeito de comparação, no presente trabalho, foi feito um recorte contendo os pacientes com solicitação de consulta no SISREG entre o período de janeiro a agosto de 2019, encontrando-se uma média de espera de 28 dias e mediana de 26 dias. Atualmente, os pacientes com classificação de risco verde e azul são atendidos em dois meses, situação bem diferente da relatada durante o processo de implantação da regulação quando estavam estagnados na fila desde 2012 ^{9,10}, bem como, os classificados na cor amarela tem sido atendidos em aproximadamente 30 dias de espera, e os vermelhos em até 15 dias (Carmen Martins-comunicação oral).

A classificação de risco é utilizada nos serviços de saúde como forma de critério de gravidade e, consequentemente, de prioridade para atendimento ²¹. Assim, os pacientes que são encaminhados pelo SISREG (SES-DF) ao ambulatório de pneumologia do HCB, vem com a classificação em quatro cores: Vermelho, Amarelo, Azul e Verde. Dos 110 prontuários analisados, em 08 destes não constava a classificação de risco, o que corresponde a 7,84% destes. No que se refere ao restante, 34,31% foram classificados como Amarelo; 23,52% como Vermelho; 5,88% como Verde; e 3,92% como Azul (Figura 2).

Para a análise da relação entre o tempo de espera e as diferentes classificações de risco, foram excluídos os indivíduos que não continham em prontuário data da solicitação, data da consulta e/ou classificação de risco, com um resultado de 81 prontuários. Os indivíduos com classificação Azul apresentaram uma média de espera de 27 dias, uma mediana de 29 dias e desvio-padrão de 6 dias. A classificação Verde obteve uma média de espera para a consulta de 33 dias, uma mediana de 27 dias e desvio-padrão de 23 dias. Os classificados como Amarelo apresentaram média de 58 dias de espera, mediana de 27 dias e desvio-padrão de 75 dias. Por fim, a classificação de risco Vermelha obteve uma média de 56 dias, uma mediana de 33 dias e desvio-padrão de 75 dias. Resultado que pode ser explicado pelo fato da reclassificação daqueles pacientes que eram verdes e azuis em vermelho, e que tinham um intervalo maior entre o tempo de solicitação registrado originalmente e o agendamento pela regulação (Figura 3).

Em função da majoritária quantidade de pacientes com diagnóstico de asma no Ambulatório de Triagem do HCB, foi feita uma análise sobre a gravidade e controle da doença. Sendo esta uma doença inflamatória crônica que ocorre em função de uma hiperresponsividade as vias aéreas inferiores e por uma variável limitação ao fluxo aéreo. Esta se manifesta clinicamente por meio de episódios recorrentes de sibilância, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse ^{22,23}.

Em relação à gravidade da asma, esta pode ser classificada em Leve, Moderada e Grave. Dentre os pacientes com asma, 10 não apresentavam informação sobre sua gravidade. Entre os restantes, 10,78% foram classificados em Leve; 25,49% em Moderada; e 30,32% em Grave. Embora a asma grave seja descrita na literatura como a de menor prevalência dentre as gravidades da doença, este dado pode estar superestimado, pelo fato de o HCB ser um hospital terciário, referência para a asma grave ²⁴.

No que se refere ao controle da asma, esta pode ser classificada como Controlada, Parcialmente Controlada, e Não Controlada. Dentre os pacientes com asma, no prontuário de 08 não constava o estado de controle da asma. Dos pacientes restantes, 43,26% apresentavam asma Não Controlada; 15,38% asma Parcialmente Controlada; e 8,65% asma Controlada. A maior prevalência da asma Não Controlada neste estudo ressaltou a importância do atendimento oportuno do paciente por um sistema de regulação organizado em um serviço especializado ²⁰.

Conclusão e considerações finais

Os resultados finais demonstram que todos os objetivos levantados no presente trabalho foram analisados. Estes demonstram um quadro de sustentabilidade no HCB com resolubilidade e efetividade nos atendimentos, que acompanhou a implantação da regulação da especialidade de pneumologia pediátrica, desde 2018, e que zerou a fila. Há hoje, uma oferta maior do que a demanda de atendimento na referida especialidade, sendo esta evidenciada pela maior rapidez ao atendimento da fila do SISREG-DF em pneumologia pediátrica. Este estudo tem uma importância relevante no próprio hospital, pois pode servir de modelo para o atendimento em outras áreas a partir do processo realizado na pneumopediatria, que foi pioneiro na regulação da especialidade na rede de saúde SES-DF.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. **Lei Orgânica da Saúde**. Brasília, set. 1990.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde –SUS. **Portaria nº 1559, de 01/08/2008**. Diário Oficial da União, Brasília, 04 agosto 2008. p. 48-49.
3. MENDES, Eugênio Vilaça. As redes de atenção à saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n. 5, p. 2297-2305, 2010. doi: 10.1590/S1413-81232010000500005 Acesso em: 12 mar. 2020.
4. COSTA E SILVA, Vanessa. **O processo de implantação do sistema integrado de serviços de saúde em Vitória –ES: contribuição a discussão da integralidade na atenção à saúde**. 2004. 135 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) -Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.
5. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; BRASIL. Ministério da Saúde. **Inovando o papel da Atenção Primária nas redes de Atenção à Saúde: resultados do laboratório de inovação em quatro capitais brasileiras**. Brasília: OPAS, 2011. p. 137 (Navegadorsus, 3).
6. FALCONI, Vicente. **O verdadeiro poder: práticas de gestão que conduzem a resultados revolucionários**. 2. ed. atual. [S.l.]: Falconi, 2009.
7. PNEUMOLOGIA pediátrica. Albert Einstein (São Paulo), 2012. Disponível em <https://www.einstein.br/especialidades/pediatria/subespecialidade/pneumologia>. Acesso em 5 set. 2019.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova critérios e parâmetros para o planejamento e programação de ações e serviços de saúde no âmbito do SUS. **Portaria no 1.631, de outubro de 2015**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1631_01_10_2015.html. Acesso em: 5 set. 2019.
9. MARTINS, Carmen Livia Faria da Silva. Linha de cuidados da criança e do adolescente com doenças respiratórias na Rede de Saúde do Distrito Federal. In: MOSTRA DE EXPERIÊNCIAS INOVADORAS NO SUS, 1., 2017, Distrito Federal. **Anais [...]** Brasília, 2017.
10. MARTINS, Carmen Livia Faria da Silva *et al.* Implantação e monitoramento da regulação da pneumologia pediátrica na rede de saúde do distrito federal (SES-DF). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.44, Supl.1R, p. R69-R70, 2018.
11. GIAS/DIVEP/SVS/SES-DF, dados IBGE, informação recolhida em dezembro de 2016.
12. Protocolo de atenção à crianças e adolescentes com doenças respiratórias na Rede de Saúde do Distrito Federal –(Vigência: 24.01.2019 a 24.01.2021). Acesso em: 12 mar.2020.
13. CAVALCANTE, Maria Tereza Leal. **Cartão Nacional de Saúde e Central de Regulação de Ações de Saúde: tendências nas tecnologias de informação em saúde**. 2003. 96f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) –Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

14. FERREIRA, Janise Braga Barros.. 2007. Tese (Doutorado em Enfermagem em Saúde Pública) -Escola de **Avaliação do complexo regulador do sistema público municipal de serviços de saúde** Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007. doi:10.11606/T.22.2007.tde-13112007-161607 Acesso em: 12 mar. 2020.
15. FELIZOLA, Maria Luisa Brangeli Maia *et al.* Prevalência de asma brônquica e de sintomas a ela relacionados em escolares do Distrito Federal e sua relação com o nível socioeconômico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v.31, n. 6, p. 486-491, 2005. doi: 10.1590/S1806-37132005000600005
16. SOLÉET, Dirceu *et al.* Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). **Jornal de Pediatria**, v.91, n. 1, p. 30-35, 2015. doi: 10.1016/j.jped.2014.05.002 Acesso em: 12 mar. 2020.
17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA. **Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica):** Solução injetável. Brasil: MSD, 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=4656782015&pidanexo=2649647 Acesso em: 5 set. 2019.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza**. Brasília: MS, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/01/Informe-Cp-Influenza-29-02-2019-final.pdf> Acesso em: 5 set. 2019.
19. AGUIAR, Letícia de Oliveira Fraga de. **Regulação do acesso em saúde: uma análise das filas e o tempo de espera para consultas médicas especializadas no Distrito Federal**. 2018. 75 f., il. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) -Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
20. LEMOES, Marcos Aurélio Matos *et al.* Caracterização das ações de regulação assistencial articulada à Atenção Primária à Saúde em municípios do Sul e Nordeste do Brasil: 2001 a 2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.22, n. 4, p. 631-640, dez. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000400009>. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v22n4/v22n4a09.pdf>. Acesso em: mar. 2020.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Humanização da Atenção e Gestão do SUS. **Acolhimento e classificação de risco nos Serviços de Urgência**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, p. 56. (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_classificacao_risco_servico_urgencia.pdf
22. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.32, n. 7, p. 447-474, mar. 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002>. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32s7/02.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2020.
23. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention**. 2016. Disponível em: www.ginasthma.org
24. BARNES, Peter J. Severe asthma: advances in current management and future therapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.129, n. 1, p. 48-59, 2012. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.006 Acesso em: 12 mar. 2020.

Anexos

Figura 1: Procedência de pacientes

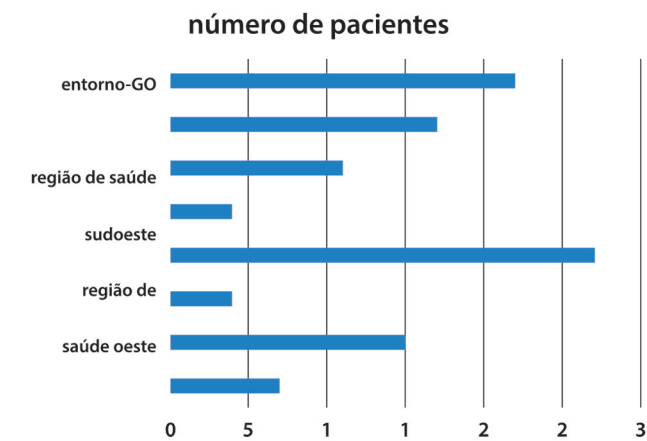


Figura 2: Classificação de Risco

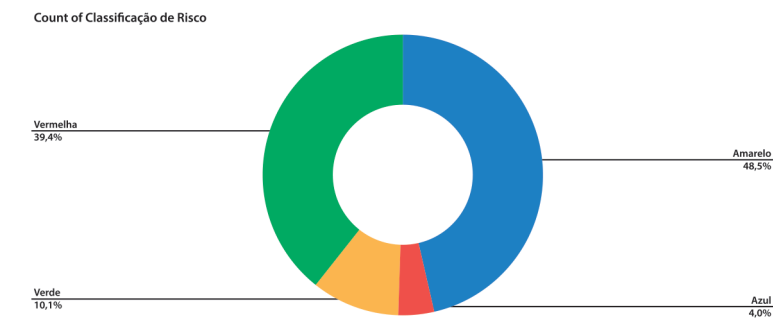
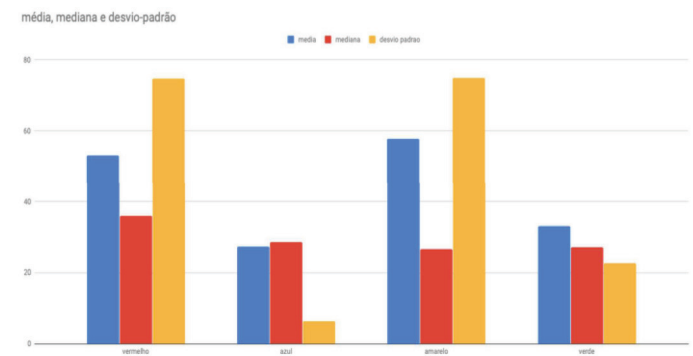


Figura 3: Média, mediana e desvio-padrão do tempo de espera geral



INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO SUBMETIDAS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

Lucas Sepúlveda Chianca¹

Valéria Botan Gonçalves²

Resumo

Introdução: A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como a presença de sintomatologia ou complicações do refluxo gastroesofágico, não restrita a regurgitações ou vômitos. A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma doença crônica, imuno-mediada, que cursa com disfunção esofágica. EoE e DRGE podem coexistir e interagir reciprocamente. **Objetivo:** Verificar a relação entre crianças e adolescentes portadores de DRGE e EoE, submetidas à endoscopia digestiva alta (EDA) no Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB). **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, onde foram incluídos pacientes do HCB, de 0 meses a 18 anos, submetidos à EDA devido DRGE. Destes pacientes foram realizadas biópsias do terço superior, médio e inferior do esôfago, em uma busca ativa por EoE. **Resultados e Discussão:** Foram incluídos 27 pacientes, sendo 14 (51.9%) do sexo feminino, com idade média de 10,6 anos. Após análise clínica, endoscópica e microscópica 2 (8%) crianças apresentaram achados clássicos de EoE. **Conclusão:** Apesar do número pequeno de crianças analisadas, o trabalho está de acordo com os objetivos, apresentando resultados que indicam fortemente a relação entre DRGE e EoE.

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico. Esofagite eosinofílica. Endoscopia digestiva alta. Pediatria

Introdução

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica, imuno/antígeno mediada caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e uma predominante inflamação eosinofílica na mucosa do esôfago (CHEHADE *et al.*, 2013; DELLON *et al.*, 2013).

Trata-se, atualmente, da maior causa, após a Doença do Refluxo Gastrointestinal (DRGE), de inflamação esofágica, assim como o maior fator predisponente para disfagia e obstrução esofágica por alimentos em pacientes pediátricos (LUCENDO, 2017).

O diagnóstico é clínico-patológico, ou seja, tanto os parâmetros clínicos quanto os patológicos devem ser analisados em conjunto. Durante a infância, vômitos, dores abdominais ou retroesternais são relatadas (DELLON *et al.*, 2013). Em uma avaliação de pacientes pediátricos e adultos com EoE, encontraram-se 93% de regurgitação e 80% de vômitos no grupo pediátrico (BOTAN *et al.*, 2016).

Entre os testes diagnósticos, a endoscopia digestiva alta (EDA) é a mais confiável. Neste exame, são comuns sinais como traquealização esofágica, exudatos esbranquiçados na mucosa esofágica, edema, estenose, friabilidade da parede da mucosa, etc. (DELLON *et al.*, 2013)

Para análise microscópica são necessárias de duas a quatro amostras de biópsias, tendo em vista a possibilidade dessas alterações inflamatórias não estarem homogeneamente distribuídas pelo esôfago, sendo que entre 6 a 9 amostras, a sensibilidade do teste é próxima a 100% (DELLON *et al.*, 2013).

1 Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB) e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)

2 Alergista e Imunologista do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

Apesar de não existir um estudo que demonstre um número exato de eosinófilos para a confirmação do diagnóstico de EoE, há um consenso de que achado superior ou igual a 15 eosinófilos em pelo menos um campo de grande aumento (CGA) confirma o diagnóstico de EoE (DELLON *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2008).

Por ser uma doença imuno/antígeno mediada, geralmente a EoE possui como gatilho alérgenos alimentares. Em um estudo retrospectivo com 229 crianças e adolescentes de até 18 anos submetidos a EDA, encontrou-se uma prevalência de 4,8% para EoE, dos quais 36% possuíam algum histórico de alergia alimentar (SPERGEL *et al.*, 2002).

Estudos apontam a EoE como uma manifestação de alergia alimentar mista (IgE e não IgE mediada). Este fenômeno se demonstrou ao analisar testes de puntura imediata (*prick test*) associada aos testes de contato de leitura tardia (*patch test*) em crianças portadoras de EoE. Vinte e seis crianças foram instruídas a evitarem os alimentos positivos em ambos os testes por 6 semanas e 69% delas tiveram resolução completa do quadro clínico, sendo que ovo e leite demonstraram-se com mais resultados positivos no *prick test* e o trigo no *patch test* (SPERGEL *et al.*, 2002). Em média, pacientes portadores de EoE possuem reação alérgica a dois alimentos distintos, podendo alcançar até seis (CHEHADE *et al.*, 2013; SAMPSON, 2008).

O refluxo gastroesofágico (RGE) é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), por sua vez, é habitualmente definida como a presença de sintomatologia ou complicações do RGE, não restritas a regurgitações ou vômitos.

O diagnóstico de DRGE é levantado a partir de uma história clínica e exame físico aprofundados. Na criança, as queixas mais comuns são dor abdominal, altamente sugestiva se associada às refeições, regurgitações, vômitos frequentes ou intermitentes, queimação retroesternal, faringodinia matinal, saciedade precoce e raramente disfagia. Irritabilidade e choro frequente durante a ingestão de alimentos, bem como ingestão diminuída de alimentos, dificuldade em ganhar peso, anemia e fraqueza são indicativos de DRGE e merecem investigação mais detalhada.

Mesmo sendo consideradas doenças distintas, a EoE e a DRGE podem coexistir sem relação imediata ou interagir reciprocamente (LUCENDO *et al.*, 2017).

Justificativa

Os achados histopatológicos da EoE e da DRGE se sobrepõem, incluindo a eosinofilia esofágica nas biópsias. Em muitos pacientes pediátricos, a distinção dos sintomas entre doença do refluxo gastro- esofágico (DRGE) e EoE é de difícil realização e uma doença pode estar contribuindo para a imunopatogênese da outra. (MOLINA-INFANTE *et al.*, 2011; LIACOURAS; RUCHELLI, 2004).

Muitas crianças e adolescentes que persistem com diagnóstico de DRGE podem ser portadores de EoE. Este estudo visa identificar estes pacientes e caracterizá-los quanto aos seus fatores de risco, visando uma melhor qualidade de vida para estas crianças e adolescentes.

Objetivos

Objetivo Geral

Verificar a relação entre crianças e adolescentes com sintomas característicos de doença do refluxo gastroesofágico e esofagite eosinofílica, submetidas à endoscopia digestiva alta no Hospital da Criança de Brasília José de Alencar.

Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência de EoE em crianças e adolescentes com sintomas de DRGE.
2. Propor um novo protocolo de sistematização de coletas de biópsias esofágicas em pacientes com sintomas de DRGE que possa ser seguido pelo Hospital da Criança de Brasília José de Alencar

Material e métodos

Grupos de Estudo e Caracterização dos Indivíduos

Foram incluídos pacientes do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar, de 0 meses a 18 anos, submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) devido Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) refratária ao tratamento clínico após preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Destes pacientes foram realizadas biópsias do terço superior, médio e inferior do esôfago por dois endoscopistas pediátricos participantes do projeto. Estas amostras foram enviadas a um único serviço de Patologia que fez a análise microscópica.

Critérios de Inclusão

- Menor de 0 a 18 anos portador de sintomas clínicos de DRGE (e.g. Regurgitação, Pirose, epigastralgia, etc.) em acompanhamento no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do HCB;
- Concordância dos pais/responsáveis em participar do Projeto e preenchimento do TCLE;
- Concordância da criança em participar do projeto de pesquisa e preenchimento do Termo de Consentimento pelo menor

Critérios de Exclusão

- Doenças que podem causar eosinofilia esofágica como: Neoplasias; Síndrome de Down ou outras síndromes genéticas; Doenças de depósitos ou Erros inatos do metabolismo; Doenças da Tireóide; Doença Celíaca; Doenças auto-imunes (ARJ, LES, Dermatomiosite, Vasculites.); Acalasia; Pênfigo; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Hipo/Agamaglobulinemia; Doença de Crohn; Uso de terapêutica com droga imunossupressora; Reação de hipersensibilidade a drogas, Parasitoses intestinais.

- Não concordância do paciente, dos pais ou responsáveis em participar da pesquisa

Avaliação Clínica

Na avaliação clínica, todos os pacientes foram acompanhados com visitas médicas no Serviço de Alergia e Imunologia do HCB. Durante a primeira consulta, foi preenchido o protocolo clínico de pesquisa (Anexo).

Avaliação Endoscópica

Para classificação dos critérios endoscópicos foi criado um escore baseado nos achados da endoscopia digestiva alta (SADOVSKY *et al.*, 2018). Foram avaliados os seguintes sinais: presença de edema (diminuição das marcas vasculares ou palidez da mucosa; presença de anéis vasculares, processo denominado de traquelização esofágica que pode variar de um quadro leve até a ausência da passagem do aparelho endoscópico; exsudato pontilhado esbranquiçado (leve < 10% da área esofágica e grave >10% da área esofágica); presença de estrias verticais; constrição com diminuição do calibre esofágico e fragilidade da mucosa, processo conhecido como “aspecto de papel crepom”. Foram considerados para esse trabalho, quadros leves aqueles cuja pontuação foi 1, os quais apresentavam somente edema da mucosa; moderados, de 2 a 3 pontos, nos quais se encontravam estrias verticais e pontilhados esbranquiçados; e grave, quando acima de 3 pontos, e foram considerados achados endoscópicos graves a presença de mais do que 10% de exsudato esbranquiçado, sulcos profundos, anéis concêntricos e diminuição do calibre da mucosa (Tabela 01).

Tabela 01: Escore dos critérios endoscópicos visualizados durante a EDA dos pacientes portadores de DRGE (EREFS)

SINAIS MAIORES	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Anéis Fixos (Traquealização)	Ausente	Leve Sulcos circunferenciais sutis	Moderado Anéis distintos que não impedem a passagem do aparelho	Grave Anéis distintos que impedem a passagem do aparelho
Exsudatos (Manchas brancas ou placas)	Ausente	Leve <10% do esôfago	Grave >10% do esôfago	
Estrias (linhas verticais, sulcos longitudinais)	Ausente	Leve Sem profundidade	Grave Com profundidade	
Edema (redução padrão vascular, palidez mucosa)	Ausente Trama vascular visível	Leve perda nitidez trama vascular	Grave Ausência trama vascular	
Estenoses	Ausente	Presente		
SINAIS MENORES				
Anéis Transitórios (fenilização) desaparecem à insuflação	Ausente	Presente		
Estreitamento do calibre esofágico	Ausente	Presente		
Esôfago “em papel crepom” (fragilidade da mucosa ou laceração após a passagem do aparelho)	Ausente	Presente		
TOTAL				

Adaptado de SADOVSKY et al. (2018).

Avaliação microscópica

Para a análise microscópica foram considerados os achados das biópsias coletadas por via endoscópica, disponibilizados pelo laboratório Mikra, o qual segue os seguintes critérios de avaliação esofágica: Presença e grau da Esofagite (leve, moderada ou grave), atipias nucleares, exocitose de linfócitos, exocitose de eosinófilos, presença de parasitos, presença de fungos, hiperplasia de camada basal, ectasia vascular, alongamento das papilas e presença de H. Pylori.

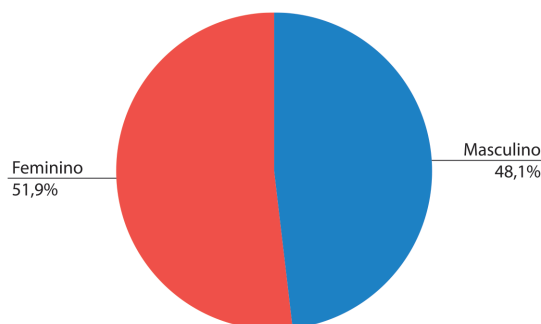
Avaliação estatística

As análises e os gráficos foram feitos através das ferramentas de análise estatística disponíveis no LibreOffice Calc© para Linux e no Google Planilhas© online.

Resultados e discussão

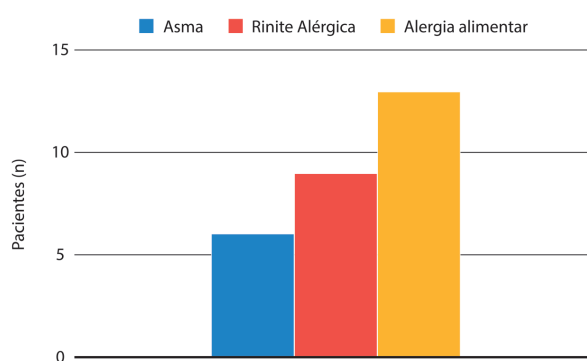
No período de novembro de 2018 a janeiro de 2020, trinta e três pacientes foram entrevistados, dos quais vinte e sete preencheram todos os critérios de inclusão. Destes, 51.9% (n=14) eram do sexo feminino (Figura 1). A média de idade foi 10,6 anos.

Figura 1: Distribuição da população estudada de acordo com o sexo.



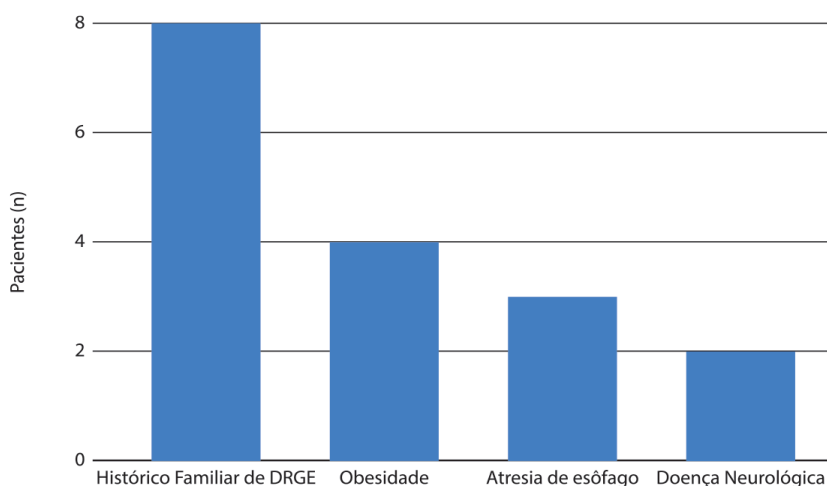
Cinquenta e nove por cento dos pacientes (n=16) apresentavam doenças atópicas associadas. Quando questionados, treze pacientes (50%) afirmavam apresentar algum tipo de alergia (Figura 2a).

Figura 2a: Número de pacientes com formas clínicas associadas.



Na análise dos fatores de risco para DRGE, o histórico familiar esteve presente em oito casos (30%). Três pacientes (11%) apresentavam atresia de esôfago, quatro pacientes (15%) eram obesos e dois paciente (7%) apresentavam alguma doença neurológica (Figura 2b). Não foram encontrados casos de gastroparesia ou hérnia hiatal.

Figura 2b: Fatores de risco apresentados pelos pacientes.

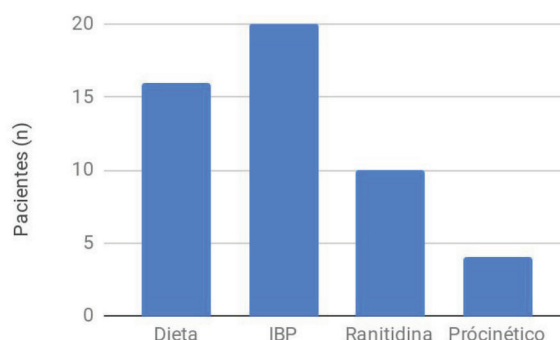


Dos sintomas clínicos que resultaram na realização da EDA, vômitos, náuseas, regurgitações e epigastria foram os eventos mais comuns com 59% (n=16/27), 55% (n=15/27), 70% (n=19/27) e 77% (n=21/27) dos pacientes, respectivamente, com frequência no mínimo ocasional. Dez pacientes (37%) queixavam disfagia, dos quais sete (25%) eram para sólido, um (3%) era para pastoso, um (3%) era para líquido e um para saliva (3%). Dentre os sintomas respiratórios associados com DRGE, dez pacientes (37%) queixavam de estridor. Pneumonias recorrentes foram encontradas em cinco pacientes (18%). O escore de gravidade clínica variou entre 1 a 40, com média de 15,96 pontos.

Na análise endoscópica, um paciente (3%) já apresentava alterações consideradas graves, com escore de 4 pontos (estrias longitudinais acentuadas e exsudato esbranquiçado comprometendo mais de 10% da superfície esofágica). Dois pacientes apresentavam estenose esofágica, que é o grau máximo de repercussão da EoE, entretanto, tratavam-se de pacientes nascidos com atresia esofágica, o que provavelmente trata-se da sequela da doença de base.

Vinte e três (85%) faziam uso de medidas medicamentosas, como inibidores de bomba de prótons (IBP), ranitidina ou ondansetrona (procinético). Dezesesseis pacientes (59%) faziam algum tipo de dieta de exclusão (Figura 3).

Figura 3: Tratamentos seguidos pelos pacientes.

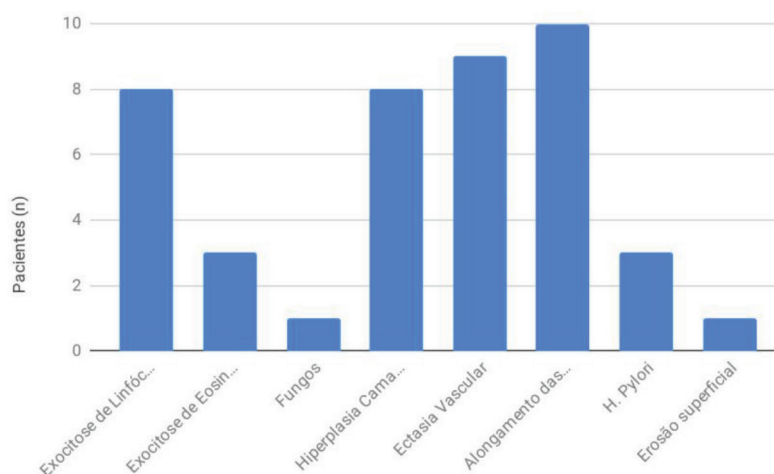


Entre as biópsias avaliadas, onze pacientes (40%) apresentavam alongamento das papilas, nove (33%) possuíam ectasia vascular, oito (30%) com hiperplasia da camada basal, oito (30%) com exocitose de linfócitos e três (11%) com exocitose eosinofílica, apresentando respectivamente 6, 40 e 42 eosinófilos/CGA (Figura 4).

Na avaliação microscópica, 40% (n=11) dos pacientes foram descritos com alterações condizentes à esofagite crônica, dentre os quais dois (18%) foram avaliados como moderado e nove (82%) como leve. Entre os pacientes com esofagite crônica leve, um (11%) apresentaram pesquisa de *Helicobacter pylori* positiva, um (11%) infecção fúngica por *Candida* sp, um (11%) erosão superficial, um (11%) apresentava exocitose de eosinófilos com até 6 eosinófilos/CGA, um (11%) com presença de mucosa gástrica entre o segmento esofágico e os quatro (44%) restantes apresentavam esofagite com exocitose de linfócitos.

Dentre os pacientes com esofagite moderada, 100% (n=2) apresentaram alterações compatíveis com Esfagite Eosinofílica apresentando, respectivamente, 40 e 42 eosinófilos/CGA. Este último achado revela 8% de pacientes com dor abdominal ou DRGE refratária ao tratamento que são possuidores de EoE no Serviço de Endoscopia Digestiva Alta do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar.

Figura 4: Comprometimento microscópico observado nos pacientes



O “n”, de vinte e sete pessoas entrevistadas, foi pequeno. Além disso, não foi possível realizar as análises microscópicas por um único patologista.

Dos vinte e sete pacientes analisados, dois (7%) apresentaram sinais clínicos, endoscópicos e microscópicos fortemente sugestivos de EoE, indo de acordo com a prevalência, em pacientes pediátricos submetidos a EDA por qualquer indicação, entre 2.5-7% previamente estabelecido pela literatura (LUCENDO, 2017). Destes, cinquenta por cento era do sexo feminino, não corroborando com o consenso de que é uma intercorrência mais presente no sexo masculino (LUCENDO, 2017).

Além disso, em quarenta por cento do universo analisado (n=11), encontrou-se, microscopicamente, alguma alteração esofágica (e.g. esofagite crônica leve, moderada, etc.). Ao mesmo tempo, todos os vinte e sete (100%) pacientes analisado apresentaram algum tipo de sintoma clínico gástrico e três (11%) alguma alteração endoscópica sugestiva de alteração no esôfago. Tais fatos sustentam a ideia de que alterações clínicas e endoscópicas podem cursar de forma distinta de afecções histológicas (LUCENDO, 2017), o que respalda ainda mais a importância da análise microscópica no diagnóstico da EoE.

Ademais, trata-se de um trabalho inédito, com uma metodologia de busca ativa de pacientes pediátricos que podem ser portadores de uma doença crônica, ainda sem cura e com risco de comorbidades, que é a Esofagite Eosinofílica.

Conclusão

A EoE, quando comparada com a DRGE, ainda possui prevalência significativamente menor. No entanto, ainda são doenças cuja diferenciação diagnóstica pode trazer dúvidas, tendo em vista seus sintomas clínicos similares. Consequentemente, um sistema de coletas de biópsias esofágicas, e posterior análise patológica, em pacientes com sintomas de DRGE aparece como uma proposta viável para sanar tais possíveis confusões.

Referências

- ACEVES, Seema S. Food and aeroallergens in eosinophilic esophagitis: role of the allergist in patient management. **Current Opinion in Gastroenterology**, v.30, n. 4, p. 391-395, 2014. doi: 10.1097/MOG.0000000000000088
- ATKINS, Dan; FURUTA, Glenn T. Mucosal immunology, eosinophilic esophagitis, and others inflammatory diseases. **The Journal of Allergy Clinical and Immunology**, v.125, 2 Supl. 2, p. S255-S261, 2010. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.037
- ATTWOOD, Stephen E. A. *et al.* Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. **Digestive Diseases and Science**, v.38, n. 1, p. 109-116, 1993. doi: 10.1007/BF01296781
- CHEHADE, Mirna *et al.* Causes, evolution, and consequences of eosinophilic esofagitis. **Annals of the New York Academy of Science**, v.1300, p. 110-118, 2013. doi: 10.1111/nyas.12243
- CHEHADE, Mirna *et al.* Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.45, n. 3, p. 319-328, 2007. doi: 10.1097/MPG.0b013e31806ab384
- DAMASK, Cecelia. Update on eosinophilic esophagitis. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v.23, n. 3, p. 240-246, 2015. doi: 10.1097/MOO.0000000000000158
- DELLON, Evan S. *et al.* American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE) – Practice Guidelines. **The American Journal of Gastroenterology**, v.127, n. 5, p. 1-14. doi: 10.1038/ajg.2013.71
- FERREIRA, Cristina Targa. Esofagite eosinofílica em 29 pacientes pediátricos. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 45, n. 2, p. 141-146, 2008. doi: 10.1590/S0004-28032008000200010
- FORTE, Wilma Carvalho Neves *et al.* Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata com o evoluir da idade. **Jornal de Pediatria**, v.77, n. 2, p. 112-118, 2001. doi: 10.1590/S0021-75572001000200011
- GONÇALVES, C; SILVA, F; COTRIM, I. Esofagite eosinofílica. GE - **Jornal Português de Gastreenterologia**, v.12, p.172- 176, 2005. Disponível em: https://www.sped.pt/images/sped/GE/GE_2005/3maijun2005/v12n3a05.pdf
- KATZKA, David A. The 'skinny' on eosinophilic esophagitis. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v.82, n. 2, p. 83-88, 2015. doi: 10.3949/ccjm.82gr.14008
- LIACOURAS, Chris A.; RUCHELLI, Eduardo. Eosinophilic esophagitis. **Currents Opinions in Pediatrics**, v.16, n. 5, p. 560- 566, 2004. doi: 10.1097/01.mop.0000141071.47572.eb
- LIACOURAS, Chris A. *et al.* Eosinophilic esophagitis in children and adults. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.37, Suppl. 1, p. S23-S28, 2007. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017
- LUCENDO, Alfredo J. *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. **United European gastroenterology journal**, v. 5, n. 3, p. 335-358, 2017. doi: 10.1177/2050640616689525
- MOLINA-INFANTE, Javier *et al.* Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, v.9, n. 2, p. 110-117, 2011. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.019
- NOEL, Richard J.; PUTNAM, Philip E.; ROTHENBERG, Marc E. Eosinophilic esophagitis. **The New England Journal of Medicine**, v.351, n. 9, p. 940-941, 2004. doi: 10.1056/NEJM200408263510924
- PAPADOPOULOU, A. *et al.* Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.58, n. 1, p. 107-118, 2014. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1
- SADOVSKY, Ana Daniela Izoton de. **Guia prático: esofagite eosinofílica**. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20035g-GPA_-_Esofagite_Eosinofílica_final-marco.pdf

SPERGEL, Jonathan M. *et al.* The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. **The Journal of Allergy Clinical and Immunology**, v.109, n. 2, p. 363-368, 2004. doi: 10.1067/mai.2002.121458

STRAUMANN, A. *et al.* Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. **Allergy**. v.67, n. 4, p. 477-490, 2012. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x

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

