



HOSPITAL  
DA CRIANÇA  
DE BRASÍLIA  
JOSÉ ALENCAR

À criança merece o melhor

# ANAIS

---

VIII ENCONTRO  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2021

---

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR



# ANAIS

---

VIII ENCONTRO  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2021

---

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  
Evanir Alves dos Santos  
Janete Ana Ribeiro Vaz  
Maria Angela Marini Vieira Ferreira  
Maria Glória Guimarães Santos**Conselho Fiscal**Clenio Severio Teribele  
Luiz Gustavo Braz Lage  
Lúcio Tameirão Machado**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**

Valdenize Tiziani

**Diretor Administrativo e Financeiro**

Genésio Vicente

**Diretora de Práticas Assistenciais**

Simone Prado

**Diretora Clínica**

Elisa de Carvalho

**Diretora de Ensino e Pesquisa**

Valdenize Tiziani

**Diretora de Recursos Humanos**

Vanderli Frare

**Diretora Técnica**

Isis Magalhães

**Gerente de Comunicação e Mobilização**

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:**

Andressa Tavares Gomes Oliveira

**BOLSISTAS**Fernanda Kiyomi Chaves  
Gabriela Lucia de Oliveira e Silva  
Isabella Naves Rosa  
Vanessa Álvares Teixeira**ORIENTADORES:**Adriana Cláudia Lopes Carvalho Furtado  
Karina Mescouto de Melo  
Luciana de Freitas Velloso Monte**COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):**Agenor de Castro M. dos Santos Junior  
Cristiane Feitosa Salviano Oliveira  
José Carlos Cordoba Martins

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

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (8. : 2021: Brasília, DF)

Anais do 8º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 10 de setembro de 2021. / Comitê de IC: Agenor de Castro M. dos Santos Junior, Cristiane Feitosa Salviano Oliveira, José Carlos Córdoba Martins. – Brasília, DF: HCB, 2021.

39 p.

IISBN 978-85-93386-10-7

Programa de Iniciação Científica do HCB, edital 02-2020. Período: setembro de 2020 a setembro de 2021.

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 (8. : 2021: Brasília, DF). Anais...Brasília: HCB, 2021. 39 p. ISBN 978-85-93386-10-7

# SUMÁRIO

Apresentação .....	7
--------------------	---

Valdenize Tiziani.  
Renilson Rehem

Características clínico epidemiológicas dos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 em hospital pediátrico de alta complexidade no Distrito Federal.....	8
---	---

Fernanda Kiyomi Chaves, Bolsista – PIC HCB.  
Luciana de Freitas Velloso Monte, Orientadora – PIC HCB.

Síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 internados em hospital pediátrico do Distrito Federal.....	16
--	----

Gabriela Lúcia de Oliveira e Silva, Bolsista – PIC HCB.  
Luciana de Freitas Velloso Monte, Orientadora – PIC HCB.

Avaliação da saúde hepática em pacientes com síndrome de Turner acompanhadas no ambulatório de endocrinologia de um hospital terciário do Distrito Federal .....	26
--	----

Isabella Naves Rosa, Bolsista – PIC HCB.  
Adriana Cláudia Lopes Carvalho Furtado, Orientadora – PIC HCB.

Terapia de reposição de imunoglobulina humana intravenosa versus subcutânea em pacientes com imunodeficiência primária: estudo comparativo em hospital pediátrico terciário.....	33
--	----

Vanessa Álvares Teixeira , Bolsista – PIC HCB.  
Karina Mescouto de Melo, Orientadores – PIC HCB.





## APRESENTAÇÃO

A presente publicação reúne os trabalhos de pesquisa desenvolvidos no âmbito do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília concluídos em março de 2021. 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 cumprimentamos 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

### **Renilson Rehem**

Superintendente Executivo



# CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS SARS-COV-2 EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE ALTA COMPLEXIDADE NO DISTRITO FEDERAL

Fernanda Kiyomi Chaves<sup>1</sup>

Luciana de Freitas Velloso Monte<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** O vírus SARS-CoV-2 representa uma ameaça global no século XXI, provocando a doença denominada COVID-19, com potencial desfecho fatal. Na Pediatria, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar a quadros clínicos variáveis, especialmente a sintomas respiratórios e gastrointestinais, bem como a síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C), mas quadros assintomáticos também são descritos. **Objetivos:** O estudo em questão tem como objetivo descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes de 0 a 18 anos, internados e diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2 em um hospital pediátrico terciário no Distrito Federal, durante a pandemia, entre os meses de julho a outubro de 2020. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional e descritivo. **Resultados:** No período estudado, 823 pacientes internados foram testados com RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2. Destes, 176 tiveram detecção do SARS-CoV-2 pelo PCR e/ou sorologia reagente durante a internação, sendo que 122 obtiveram o diagnóstico de infecção aguda pelo SARS-CoV-2, caracterizando a amostra do estudo em questão. A prevalência de infecção aguda pelo novo coronavírus foi de 14,8%. A média de idade dos pacientes foi 7,27 anos (mediana 6,0, DP  $\pm$  5,72 anos), com predomínio do sexo masculino (55,7%). Dos sujeitos estudados, 68,9% (84/122) apresentavam comorbidades. Ao diagnóstico, 27,9% dos pacientes estudados apresentaram síndrome gripal, 15,6% Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e 17,2% Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C). Os sintomas mais comuns, à admissão hospitalar, foram febre (74/122, 60,7%), tosse (34/122, 27,9%), vômitos (23,8%). Dos dados analisados, 24,6% (30/122) dos casos estavam assintomáticos e 60,7% (74/122) dos casos não tiveram a suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 à admissão. Precisaram de suporte de UTI 32,8% dos pacientes, com mediana de idade mais baixa. 61,9% dos pacientes com MIS-C precisaram de suporte intensivo, e 81% eram previamente hígidos, o que difere das características dos outros pacientes do estudo. A maioria dos casos estudados (71,3%) tiveram contato com familiares doentes ou infectados assintomáticos. A taxa de letalidade foi de 0,8%. **Conclusão:** Existe muito a ser esclarecido sobre o novo coronavírus e suas repercussões. O presente estudo contribuiu com uma vasta descrição acerca do comportamento da infecção pelo novo coronavírus em pacientes na faixa etária pediátrica, incluindo grande proporção de pacientes com doenças graves e complexas, evidenciando desfechos favoráveis na maioria dos pacientes.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Pediatria. Sintomas. Crianças. Adolescente.

## Introdução

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), representa uma ameaça global no século XXI e preocupação global com a saúde pública, devido à alta transmissibilidade, bem como uma variedade de apresentação clínica e desfechos potencialmente fatais (LUDVIGSSON, 2020; SHE et al, 2020). Pouco se sabe sobre a frequência da doença e a apresentação clínica na população pediátrica, especialmente nas crianças com comorbidades graves e complexas. Os estudos têm demonstrado que a evolução é mais branda nas crianças quando comparada aos adultos, mas há relatos de casos fatais mesmo na faixa etária pediátrica (SHE et al, 2020). Segundo a Secretaria de Saúde do Distrito Federal (DF), o número de óbitos

---

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

2 Pneumologista do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)

por COVID-19, confirmados até 22/08/2021, era de 9.002, sendo 14 pacientes da faixa pediátrica de 0 a 19 anos, uma taxa de letalidade na pediatria de 0,1, bastante inferior quando comparada a idades mais avançadas. Os principais sintomas descritos em crianças hospitalizadas foram relacionados à infecção respiratória, mas sintomas gastrointestinais e inflamatórios sistêmicos têm sido descritos também. Dentre os sintomas relatados na literatura, a febre tem sido o sintoma mais comum, apesar de não estar necessariamente presente (SHE et al, 2020). Ainda não há dados científicos publicados sobre essa população no Distrito Federal, sendo esse projeto de pesquisa pioneiro para esclarecer algumas das lacunas científicas da infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes. O objetivo geral do estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes de 0 a 18 anos, internados e diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2, em um hospital público pediátrico de nível de atenção terciária no Distrito Federal, durante a pandemia de COVID-19, de julho a outubro de 2020. Os objetivos específicos foram: (1) Descrever a apresentação clínica e evolução dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2; (2) Identificar os aspectos clínicos mais prevalentes na infecção; (3) Analisar a associação do SARS-CoV-2 com as características epidemiológicas e demográficas dos pacientes; (4) Comparar o perfil clínico de pacientes com e sem comorbidades diagnosticados pela infecção pelo SARS-CoV-2.

## **Metodologia**

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional e descritivo. Os dados clínico-epidemiológicos foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes de 0 a 18 anos, com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 nos meses de julho a outubro de 2020, sintomáticos ou não, hospitalizados no HCB durante a pandemia do novo coronavírus. Esse estudo fez parte de um projeto longitudinal sobre o tema, no HCB, em andamento, e integrou uma atividade de iniciação científica do hospital. Os critérios de inclusão foram pacientes de 0 a 18 anos de idade com diagnóstico clínico-molecular de infecção aguda pelo SARS-CoV-2, sintomáticos ou não, que foram hospitalizados no HCB durante a pandemia do novo coronavírus, nos meses de julho a outubro de 2020, que consentiram a participação no estudo.

Foi considerado como infecção aguda pelo SARS-CoV-2 os casos em que se conseguiu detectar fragmento viral pelo RT-PCR (RT-PCR detectável), e/ou em que houve diagnóstico clínico-epidemiológico-sorológico de infecção aguda (clínica de infecção associada a comprovação sorológica e/ou a RT-PCR inconclusivo e contato próximo com pessoas comprovadamente infectadas pelo vírus). Foram excluídos os sujeitos em que não foi possível se comprovar a existência de infecção aguda pelo SARS-CoV-2 no período estudado.

Foram coletados dados demográficos, epidemiológicos e clínico-evolutivos, utilizando o software do Consórcio REDCap, bem como planilhas Microsoft Excel. O sigilo dos dados foi preservado por meio da utilização de códigos. Para a análise estatística, variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências e as quantitativas, por meio de medidas descritivas como média, mediana, desvio padrão e amplitude interquartil.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa. A autorização da participação das crianças e adolescentes na pesquisa foi obtida por meio da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos responsáveis e de Assentimento aos pacientes com capacidade de compreender.

## **Objetivos**

O estudo em questão tem como objetivo descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes de 0 a 18 anos, internados e diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2 em um hospital pediátrico terciário no Distrito Federal, durante a pandemia, entre os meses de julho a outubro de 2020.

## Resultados e discussão

No estudo institucional do HCB, 823 pacientes de idade entre 0 e 18 anos foram internados e testados para avaliar infecção pelo SARS-CoV-2, entre julho e outubro de 2020. Destes, foram identificados 122 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção aguda pelo SARS-CoV-2: 107 por meio de detecção por RT-PCR em amostra respiratória e 15 por critérios clínico-epidemiológico-sorológicos. Do grupo total de 823 pacientes, 47 tiveram sorologia reagente com RT-PCR não-detectáveis, e 26 tiveram RT-PCR inconclusivos: deste grupo, apenas 15 pacientes foram confirmados como infecção aguda e incluídos nessa análise, por apresentar novos RT-PCR detectáveis na evolução, e/ou diagnóstico clínico-epidemiológico-sorológico. Os outros 58 sujeitos foram excluídos do presente estudo, pois possivelmente se tratavam de infecções pregressas ou situações em que não se foi possível confirmar como infecção durante o período estudado. Dessa forma, a prevalência da infecção aguda pelo SARS-CoV-2 entre os sujeitos internados entre os meses estudados foi de 14,8% (122/823).

### Características sócio-demográficas:

Dos 122 sujeitos incluídos no presente estudo, 68 (55,7%) foram do sexo masculino. A média de idade foi de 7,27 anos (mediana de 6,0; desvio padrão de  $\pm 5,72$  anos), esses dados podem ser vistos na Figura 1. A infecção também foi mais comum em pacientes do sexo masculino (60,8%) e a idade mais frequentemente acometida foi a escolar (mediana de idade de 6,7 anos), numa amostra total de 171 pacientes (LU, X.; ZHANG, L.; 2020).

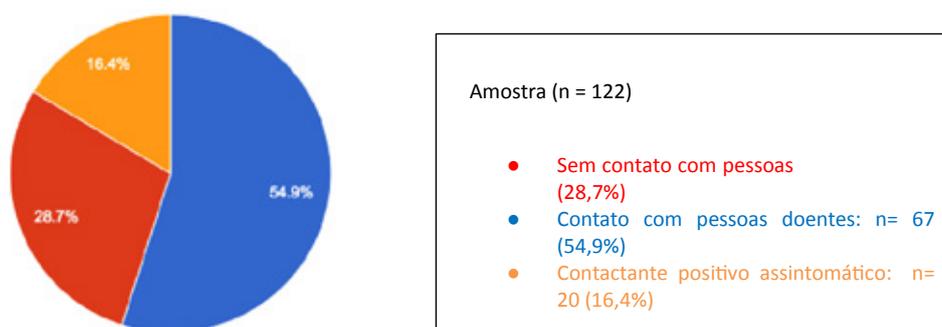
Características do domicílio foram avaliadas em 119 casos. O número de pessoas em um mesmo domicílio variou de 2 a 13 pessoas por domicílio, média de 4,4, DP  $\pm 1,48$  pessoas. A mediana do número de cômodos e de banheiros no domicílio foi de, respectivamente, 5,0 (média 5,16, DP  $\pm 1,93$ ) e 1,0 (média 1,37, DP  $\pm 0,67$ ).

Em relação aos principais cuidadores das crianças e adolescentes da amostra estudada e também sobre a renda familiar, obtivemos a informação de 120 pacientes. O principal cuidador tinha idade entre 21 e 59 anos em 95% dos casos, ensino médio completo em 50,8%, sendo a renda familiar predominante de 1 a 2 salários mínimos (61,7% dos casos).

### Infecção dos familiares contactantes:

No presente estudo, 54,9% dos pacientes incluídos tiveram contato com familiares com sintomas de COVID-19 (com ou sem confirmação molecular); 16,4% das crianças e adolescentes tiveram ao menos um familiar assintomático e com RT-PCR detectável para o SARS-CoV-2. Isso significa que 71,3% dos pacientes tiveram contato com familiares com sintomas de COVID-19 (com ou sem confirmação molecular) ou que estavam assintomáticos e com o vírus detectável no RT-PCR de amostra respiratória dos acompanhantes (Figura 1). Em outro estudo, a grande maioria dos casos confirmados de SARS-CoV-2 em crianças também tinha um histórico de exposição familiar ou contatos de adultos (SHE et al, 2020).

Figura 1: Estado dos pacientes acerca de contato com pessoas doentes.



### Fatores de risco:

No estudo foram analisados alguns fatores que podem ser considerados de risco para o adoecimento por infecções virais. O fator de risco mais comumente observado na população estudada foi a presença de comorbidades crônicas em 68,9% dos casos (Figura 2), sendo condição imunossupressora (pela doença ou pelo tratamento) em 49,4% dos pacientes. Sobre qualquer tratamento contínuo, 65,1% dos pacientes faziam uso de algum medicamento.

As comorbidades mais comumente presentes na população estudada foram neoplasias (26,0%) e encefalopatias (11,5%). A Tabela 1 mostra as comorbidades mais frequentes no estudo. Apesar da escassez de dados na literatura relacionados ao papel da presença de doenças subjacentes na gravidade da COVID-19 em Pediatria, nas 171 crianças diagnosticadas com infecção do SARS-CoV-2 relatadas em outro estudo, todas as três crianças que precisaram de cuidados intensivos tinham comorbidades, sugerindo, então, que comorbidade poderia ser um fator de risco para mau prognóstico (LUDVIGSSON, 2020). Sendo o presente estudo de corte transversal, em um hospital terciário, não é possível afirmar que essas comorbidades sejam fatores de risco para a infecção grave pelo SARS-CoV-2.

Das crianças e adolescentes em que foi possível obter a informação do índice de massa corporal (IMC), foi observado que 43,4% (43/99) estavam com o IMC inadequado para a idade (magreza, sobrepeso ou obesidade).

Figura 2: Distribuição dos pacientes em relação à presença ou ausência de doença crônica.

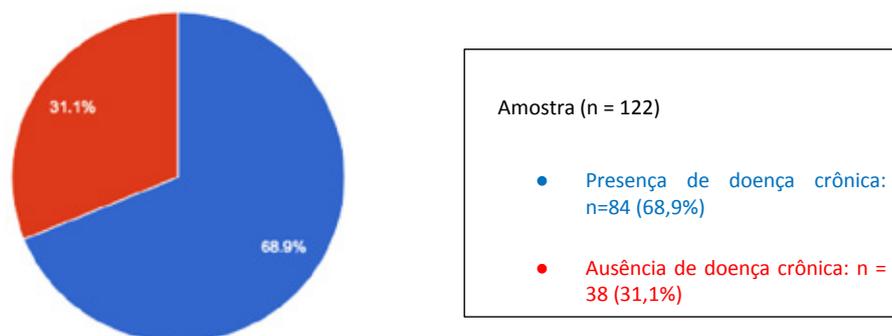


Tabela 1: Comorbidades mais comumente relatadas no estudo.

Comorbidades	%
Neoplasias em tratamento	26,0
Paralisia cerebral / encefalopatias	11,5
Doenças hematológicas	10,6
Hipertensão arterial	4,8
Asma brônquica em tratamento	3,8
Insuficiência renal crônica	3,8
Doença reumatológica	2,9
Displasia broncopulmonar	2,9
Hipogamaglobulinemia	2,9
Cardiopatias em tratamento contínuo	2,9
Uso de traqueostomia / gastrostomia	2,9
Outras pneumopatias crônicas não especificadas	1,9
Fibrose cística	1,0
Outros	34,6

Obs: alguns pacientes tinham mais de uma comorbidades.

### Características clínicas da infecção:

Na população estudada, 24,6% (30/122) dos casos estavam assintomáticos e 60,7% (74/122) não tiveram a suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 à admissão, sendo os sintomas atribuídos às comorbidades ou a outras causas.

Dos pacientes com doenças crônicas, 20/84 (23,8%) tiveram os sinais e sintomas atribuídos exclusivamente à doença preexistente, e 27,9% dos casos foram admitidos com descompensação da doença de base.

Incluindo os casos sintomáticos e os assintomáticos, o sinal mais comumente apresentado à admissão hospitalar foi a febre (aferida e/ou relatada), presente em 74 (60,7%) pacientes. Os outros sinais/sintomas à admissão foram, por ordem de frequência: tosse (seca e/ou cheia) em 34 (27,9%), vômitos (23,8%), dor abdominal (18,0%), manifestações cutâneas (16,4%), dispneia em repouso (14,8%). Os sintomas mais frequentes, bem como os menos comuns estão descritos na tabela 2. Considerando apenas os casos sintomáticos (92 pacientes), a frequência dos sintomas mais comumente observados no estudo foi de: febre (80,4%), tosse (37,0%) e vômitos (31,5%). Na literatura, as características clínicas mais comuns em crianças também foram febre e tosse. No estudo de LUDVIGSSON (2020) foi revelado que, entre 134 crianças diagnosticadas, 89 exibiram febre (febre alta [n = 11], febre baixa e média [n = 17] e desconhecida [n = 61]), e 28 não exibiram febre. A duração da febre foi de 1 a 2 dias, e a mais longa foi de 8 dias (LUDVIGSSON, 2020; SHE et al, 2020).

A duração dos sintomas e sinais mais frequentemente encontrada entre os pacientes, à admissão, foi de 1 a 3 dias em 33,1% dos pacientes analisados, tendo chegado a mais de 14 dias em 4,1% dos pacientes.

Ao diagnóstico sindrômico, 27,9% dos pacientes estudados apresentaram Síndrome Gripal, 15,6% Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e 17,2% Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C).

Dentre a descrição dos exames de imagens resgatados dos pacientes nos primeiros dias de internação, 13/38 (34,2%) exames tiveram um espessamento peribroncovascular à radiografia do tórax; à TC de tórax, 44,4% (8/18) tinham derrame pleural, 38,9% atelectasias e 22,2% vidro fosco em mais de 50% do tórax. FENG et al. descreveram as primeiras imagens de TC de tórax de 15 crianças: seis pacientes não tinham lesões, enquanto nove tinham lesões de inflamação pulmonar; sete casos tinham pequenos nódulos e 2 casos com opacidades em vidro fosco (FENG et al, 2020). As características radiológicas comuns descritas em um outro estudo foram opacidades em vidro fosco em 36%, consolidação em 29% e sem alterações em 33% (BADAL et al, 2020).

Quanto aos principais exames laboratoriais, a proteína-C-reativa estava aumentada em 30,4% dos casos, e a velocidade de hemossedimentação em 35,9%, dos 92 pacientes cujos exames foram descritos. BADAL et al. demonstraram a ferritina e o PCR elevados em 26% e 25% dos casos, respectivamente. Além disso, no mesmo estudo, a procalcitonina esteve aumentada em 25%, o que revelou um pior prognóstico (BADAL et al, 2020).

A maioria dos pacientes do nosso estudo permaneceu internada na enfermaria (65,8%); 30% em UTI+enfermaria e 4,2% apenas em UTI. O tempo de internação médio foi de 10,4 dias (DP  $\pm$  14,4 dias).

No geral, dos 122 pacientes estudados, 40 (32,8%) precisaram de suporte em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), chamados de críticos. Desse grupo:

- A idade em geral foi menor do que a dos 122 casos incluídos na análise (média 5,3 anos, DP  $\pm$  5,39, mediana 3,0 anos);

- 57,5% (23/40) tinham comorbidades, um percentual menor quando comparado à amostra geral de 122 pacientes, a média de idade desse grupo com comorbidade em UTI foi de 5,2 anos (DP  $\pm$  5,92, mediana 3,0 anos);

- 42,5% (17/40) tiveram diagnóstico de SRAG, com média de idade de 3,6 anos, DP  $\pm$  5,65, mediana 0 ano;

- 32,5% (13/40) tiveram o diagnóstico de MIS-C, predominando as meninas (9/13; 69,2%), média de idade de 6,5 anos (DP  $\pm$  4,31, mediana de idade de 6,0 anos) e 11/13 (84,6%) previamente hígidos;

- A média de dias de internação total desses pacientes foi de 17,4 dias (DP ± 19,32, mediana 10 dias).

As crianças com apresentação grave de COVID-19 representaram aproximadamente 7,9% da casuística (SHE et al, 2020). A maior frequência de suporte intensivo no nosso estudo poderia ser explicada pela característica terciária do HCB e pela referência em UTI para pacientes com COVID-19 durante o período do estudo.

Quanto aos pacientes com diagnóstico de MIS-C, 61,9% (13/21) necessitaram de suporte intensivo, e 81% dos 21 pacientes eram previamente hígidos, o que difere das características dos outros pacientes sem essa síndrome clínica. Essa amostra está sendo analisada separadamente em um outro braço da pesquisa, também relacionada à iniciação científica. Fazendo um paralelo foi visto em um estudo que crianças infectadas com SARS-CoV-2 que desenvolveram MIS-C, eram predominantemente crianças em idade escolar anteriormente saudáveis (MCCORMICK et al, 2020).

**Tabela 2:** Sintomas e sinais nos pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 incluídos no estudo.

Sintomas	n	% em relação ao N =122
Febre (aferida ou relatada)	74	60,7
Tosse (seca/cheia)	34	27,9
Assintomáticos	30	24,6
Vômitos	19	23,8
Dor abdominal	14	18,0
Manifestações cutâneas (rash e/ou petéquias)	13	16,4
Dispneia em repouso	12	14,8
Rinorreia	11	13,1
Cefaleia	10	12,3
Congestão nasal	9	11,5
Diarreia	9	11,5
"Chiado" no peito/Sibilância	4	4,9
Espirros	3	4,1
Odinofagia	3	4,1
Mialgia	3	4,1
Disgeusia	2	3,3
Anosmia	2	2,5
Artralgia	2	2,5
Astenia	1	1,6
<b>TOTAL</b>	255 eventos*	

### Tratamentos farmacológicos e suporte:

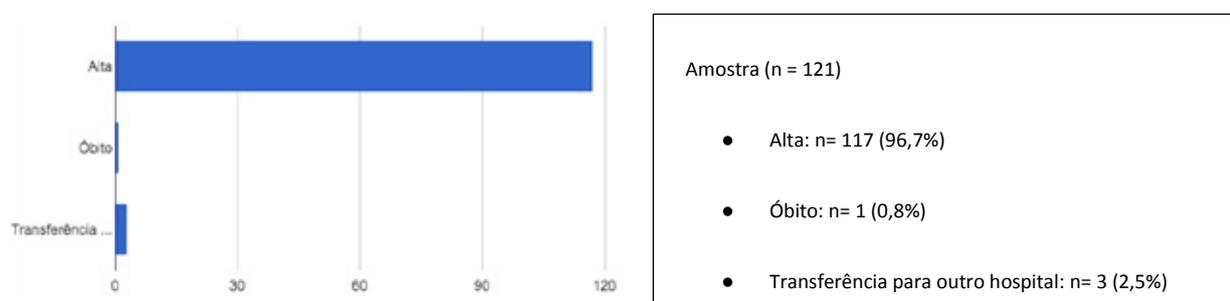
A maioria dos pacientes internados não precisou de tratamentos específicos para infecções além para a doença preexistente (37,0%) e nem de suporte ventilatório (63,3%). Os tratamentos farmacológicos mais prescritos foram os corticoides via oral ou endovenoso (36,1%) e os antibióticos endovenosos (35,2%). Em relação ao suporte ventilatório, o cateter nasal de O2 foi indicado em 15,6% dos pacientes e a ventilação mecânica invasiva utilizada em 8,2% (10/122) dos casos. Segundo as Diretrizes sobre o diagnóstico e manejo clínico-farmacológico da COVID-19 na faixa etária pediátrica da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, não há terapias específicas para o SARS-CoV-2 com eficácia comprovada em Pediatria, sendo indicado o suporte clínico e ventilatório quando necessário. Não se recomenda o uso de hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina, nitazoxanida, lopinavir/ritonavir para profilaxia e/ou tratamento de formas leves, moderadas, graves ou críticas. O uso de antivirais específicos ainda não se demonstraram eficazes e seguros em Pediatria (SECRETARIA DE SAÚDE DO DF, 2020).

### Principais complicações e desfechos:

A maioria (72,2%) dos pacientes internados evoluiu sem complicações. As complicações mais frequentemente descritas até o 7º dia de internação foram a pneumonia bacteriana (11,3%) e o choque séptico (7,0%). Houve um óbito (0,8%) por COVID-19 na população deste estudo. O único óbito envolveu um lactente de 7 meses e sem doença preexistente, diagnosticado com SRAG, que evoluiu para choque séptico refratário e foi a óbito após 18 dias de internação. A maioria dos (96,7%) foram de alta médica hospitalar e 2,5% foram removidos para outro hospital em contra-referência (Figura 3). Um estudo relatou que 18 de 20 crianças se recuperaram, com um tempo médio de internação de 13 dias (XIA et al, 2020).

Existem algumas limitações: o fato de ser um hospital terciário, a maioria da amostra avaliada é de pacientes com comorbidades crônicas, dificultando a afirmar se esse público é verdadeiramente mais acometido pela infecção grave do SARS-CoV-2, ou se foi apenas o público que interna habitualmente no hospital. Além disso, por ser um estudo retrospectivo, algumas informações não puderam ser obtidas de todos os pacientes.

Figura 3: Distribuição dos casos estudados sobre o desfecho.



### Considerações Finais

O presente estudo descreveu um grupo de crianças e adolescentes com infecção aguda confirmada pelo SARS-CoV-2 entre pacientes internados em um hospital terciário do DF. A prevalência encontrada foi de 14,8% durante o período de 4 meses de pandemia em 2020, refletindo a ampla testagem do hospital, que incluiu pacientes com e sem sintomas de COVID-19 à admissão.

A média de idade foi de cerca de 7 anos, sendo menor para os casos internados na UTI. O quadro clínico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foi variável, sendo mais frequentes os sintomas de febre, seguidos de tosse e vômitos. Ressalta-se que 1/4 dos casos tiveram infecção assintomática e mais 1/4 tiveram os sinais e sintomas atribuídos exclusivamente à doença preexistente. Exceto para os casos de MIS-C, a maioria dos pacientes apresentava comorbidades crônicas, e quase 1/3 dos casos foram internados por descompensação da doença de base. A maioria das crianças e adolescentes infectados teve contato com familiares também infectados.

Apesar de 1/3 dos casos terem precisado de cuidados intensivos, especialmente os casos de MIS-C, a maioria dos pacientes evoluiu satisfatoriamente, com uma taxa de letalidade entre todos internados de 0,8%. O tratamento estabelecido foi de suporte clínico.

Existe muito a ser esclarecido sobre o novo coronavírus e suas repercussões. O presente estudo contribuiu com uma vasta descrição acerca do comportamento da infecção pelo novo coronavírus em pacientes na faixa etária pediátrica, incluindo grande proporção de pacientes com doenças graves e complexas, evidenciando desfechos favoráveis na maioria dos pacientes.

## Referências

1. BADAL, S. et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Virology**, 2021.
2. CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v. 395, i. 10223, p. 507-513, feb. 2020.
3. CUI, X. et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1057-1069, 2021.
4. DISTRITO FEDERAL (Brasil). Secretaria de saúde. **Boletim epidemiológico nº 538**. 22 de agosto 2021. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/boletinsinformativos-divep-cieves/>.
5. FENG, K. et al. Analysis of CT features of 15 children with 2019 novel coronavirus infection. **Chinese Journal of Pediatrics**, v. 58, feb. 2020
6. LU, X.; ZHANG, L.; SARS-CoV-2 Infection in children. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 1663-1665, apr. 2020.
7. LUDVIGSSON, J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 109, n. 6, p. 1088-1095, jun. 2020.
8. MCCORMICK, D. et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. **Pediatrics**, v. 148, n. 4, ago. 2021.
9. BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019**. Brasília: Ministério da saúde, 2020.
10. SHE, J et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 747-754, jul. 2020.
11. DISTRITO FEDERAL (Brasil). Secretaria de Saúde. **Diretrizes sobre o diagnóstico e manejo clínico-farmacológico da COVID-19 na faixa etária pediátrica**. Brasília: Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde, 2020.
12. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Diagnóstico laboratorial da infecção pelo novo coronavírus (covid-19): posicionamento oficial da sociedade brasileira de patologia clínica/medicina laboratorial**. 2020. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/02/DiagnosticoLaboratorialDaInfeccaoPeloNovoCoronavirus.pdf>
13. TSANKOV, B. et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 246-256, 2021.
14. WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 23, n. 11, p. 1061-1069, 2020.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pandemia de doença por Coronavírus (COVID-19). Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
16. XIA, W. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 5, p. 1169-1174, may 2020.
17. XIAOXIA, L. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1663-1665, apr. 2020.
18. YASUHARA, J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2565-2575, oct. 2020.
19. LIU, Weiyong. et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 14, p. 1370-1372, apr. 20

# SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 INTERNADOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DO DISTRITO FEDERAL

Gabriela Lucia de Oliveira e Silva<sup>1</sup>

Luciana de Freitas Velloso Monte<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) é uma apresentação aguda e potencialmente grave relatada em crianças acometidas pelo vírus SARS-CoV-2, sendo o resultado de um estado hiperinflamatório relacionado a uma infecção recente. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo descrever a prevalência e a apresentação clínica da MIS-C em crianças e adolescentes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, hospitalizados em hospital público pediátrico terciário do Distrito Federal entre julho e outubro de 2020. **Metodologia:** O estudo é descritivo, transversal e incluiu a análise dos aspectos epidemiológicos e clínico-evolutivos desses pacientes. **Resultados e discussão:** No período estudado foram identificados 122 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2. Destes, 21 (17,2%) pacientes apresentaram critérios clínicos para diagnóstico de MIS-C e foram incluídos neste estudo. A média de idade foi de 7,9 anos (DP  $\pm$  4,47) e 81% dos pacientes eram previamente hígidos. Os sinais e sintomas mais frequentes, além da febre, foram erupção cutânea, hiperemia conjuntival, dor abdominal, vômitos e edema bupalpebral. A maioria (61,9%) necessitou de suporte de unidade de terapia intensiva (UTI), demonstrando a gravidade da síndrome. Cerca de metade dos pacientes (52,4%) não tinham detecção do SARS-CoV-2 na nasofaringe pelo RT-PCR, mas tinham sorologia reagente, sugerindo um processo hiperinflamatório pós-infeccioso. **Conclusão:** Em conclusão, a maioria das crianças e adolescentes com diagnóstico de MIS-C estudados eram previamente hígidos e em idade escolar. O quadro clínico dos pacientes com diagnóstico de MIS-C foi variável, sendo os sinais e sintomas mais frequentes, além da febre: erupção cutânea, hiperemia conjuntival, dor abdominal, vômitos e edema bupalpebral. Menos da metade dos casos tinha detecção do SARS-CoV-2 na nasofaringe pelo RT-PCR no momento do diagnóstico de MIS-C, mas a grande maioria tinha sorologia reagente, sugerindo um processo hiperinflamatório após a infecção recente.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Crianças. Adolescentes. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica.

## Introdução

Em dezembro de 2019, foram relatados casos de pneumonia associada a uma variante do coronavírus, o SARS-CoV-2, vírus identificado em janeiro de 2020, em Wuhan, China. Posteriormente, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou uma pandemia (KISS et al, 2021).

Estudos publicados demonstraram um acometimento mais brando e com menor mortalidade em crianças com infecção por SARS-CoV-2, contrastando com formas mais graves relatadas em alguns adultos. Algumas teorias tentam explicar a menor probabilidade de acometimento na população pediátrica. Uma das teorias alega que a proteção de anticorpos de cepas comuns de coronavírus resulta em uma redução na chance de evolução da infecção para estados hiperinflamatórios, outra teoria associa esse menor acometimento a uma carência de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), aos quais o vírus se liga (KISS et al, 2021).

---

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

2 Pneumologista do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

Em abril de 2020, surgiram algumas descrições na literatura sobre o aparecimento de uma nova apresentação aguda e grave da doença em crianças acometidas pelo SARS-CoV-2, a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). Esse fenômeno parece resultar de uma resposta imune exagerada devido a infecção recente por SARS-CoV-2 (PANUPATTANAPONG; BROOKS, 2020). A síndrome apresenta similaridade com outras condições hiperinflamatórias, como a doença de Kawasaki (DK) e a síndrome do choque tóxico (SCT), porém com critérios diagnósticos próprios (RAMCHARAN et al, 2020; TOUBIANA et al, 2020). Há, ainda, a possibilidade de sobreposição entre a MIS-C e a DK.

A DK se caracteriza por uma vasculite pediátrica sistêmica aguda associada à presença de febre persistente, exantema, linfadenopatia, hiperemia conjuntival e alterações nas mucosas e extremidades. Um estudo realizado na Inglaterra entre 23 de março e 16 de maio de 2020 mostrou três padrões de doença entre 58 crianças hospitalizadas com MIS-C. Um grupo de crianças apresentou febre persistente e níveis elevados de marcadores inflamatórios, um segundo grupo preencheu os critérios de diagnóstico para DK e um terceiro grupo apresentou choque e evidências clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais de lesão do miocárdio (TOUBIANA et al, 2020; WHITTAKER et al, 2020).

Apesar de alguns aspectos da síndrome serem semelhantes aos da DK, existem algumas peculiaridades na apresentação da MIS-C, revelando a necessidade de elucidação dos mecanismos imunológicos envolvidos na síndrome (BELHADJER et al, 2020). Inicialmente, crianças com quadros compatíveis com MIS-C foram tratadas como DK ou SCT. Atualmente existem dados que descrevem a MIS-C como uma nova doença associada à infecção por SARS-CoV-2 (CARTER et al, 2021). Casos relatados demonstram que a síndrome se desenvolve, na maioria dos casos, em até 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 e que, em algumas situações, o quadro se sobrepõe aos quadros de DK (KABERDOOS et al, 2021; ESPOSITO; PRINCIPI, 2021).

Algumas diferenças entre a MIS-C e a DK abrangem a disparidade entre a faixa etária acometida, entre as etnias, manifestações clínicas, acometimento cardíaco, marcadores inflamatórios, tratamento e prognóstico. A DK acomete principalmente crianças com menos de 5 anos de idade e os sintomas gastrintestinais e disfunções orgânicas e miocárdicas são pouco comuns, enquanto a MIS-C acomete predominantemente crianças entre 8 e 11 anos de idade e os sintomas gastrintestinais, e as disfunções orgânicas e miocárdicas são frequentes. Além disso, a taxa de mortalidade da MIS-C é de 1,4 a 1,7%, já a da DK é de 0,01%, demonstrando que a MIS-C é potencialmente mais grave (LEE et al, 2021).

Até o momento, a fisiopatologia da MIS-C não é bem elucidada, no entanto, algumas teorias buscam explicar a síndrome. A MIS-C, aparentemente, ocorre devido a uma liberação maciça de mediadores inflamatórios com ativação exagerada do sistema imunológico, causando uma tempestade de citocinas. Observou-se, ainda, que o número de casos de MIS-C sofreu um aumento após o pico da pandemia de COVID-19 e que os pacientes acometidos geralmente possuem resultado "não detectável" ao RT-PCR para SARS-CoV-2 e sorologia reagente, sugerindo um processo pós-infeccioso. O achado de SARS-CoV-2 em células endoteliais no intestino delgado e a detecção de autoanticorpos no tecido cardíaco, células endoteliais de pacientes com MIS-C, denotam essa relação entre a síndrome e a infecção por SARS-CoV-2 (LEE et al, 2021; KISS et al, 2021).

A formação de imunocomplexos parece estar envolvida no desenvolvimento de MIS-C, assim como ocorre na DK. Entretanto, na DK, a interleucina 1 (IL-1) está envolvida nos efeitos inflamatórios de células endoteliais coronárias, já na MIS-C, as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10) estão majoritariamente implicadas na disfunção miocárdica e no aumento da gravidade da infecção por SARS-CoV-2 (LEE et al, 2021).

Outra teoria existente leva em consideração a presença da proteína S na estrutura de SARS-CoV-2, e a semelhança de uma das sequências da proteína com superantígenos bacterianos que causam a SCT. Estes superantígenos podem causar uma proliferação em larga escala de células T, acarretando em intensa liberação de citocinas pró-inflamatórias e de células apresentadoras de antígenos e, conseqüentemente, ocasionar danos aos tecidos de múltiplos órgãos. No entanto, na SCT o acometimento é agudo, enquanto a MIS-C ocorre, mais comumente, semanas após infecção por SARS-CoV-2 (KISS et al, 2021).

Os pacientes com critérios compatíveis com a MIS-C apresentam uma alteração de marcadores inflamatórios, febre prolongada e sintomas gastrointestinais em sua maioria. Outros sinais e sintomas frequentes são erupções cutâneas, conjuntivite, alteração da mucosa e envolvimento respiratório, posto que os sistemas predominantemente acometidos são o gastrointestinal, cardiovascular,

hematológico, mucocutâneo e respiratório, nesta ordem. Há ainda a possibilidade, mesmo que reduzida, de envolvimento neurológico, podendo ocasionar em encefalopatia, acidente vascular cerebral, síndrome de Guillain-Barré e edema cerebral (LEE et al, 2021)

Além disso, um estudo realizado com 21 pacientes em um Hospital da França evidenciou que 81% dos pacientes necessitaram de suporte de terapia intensiva, demonstrando a gravidade da síndrome e a alta probabilidade de necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva na maioria dos casos (TOUBIANA et al, 2020).

A ocorrência dessa síndrome somada ao vasto espectro na resposta do hospedeiro ao vírus denota a possibilidade de implicações futuras decorrentes de infecções prévias por SARS-CoV-2 (GRIMAUD et al, 2020).

Os critérios diagnósticos propostos pelo Ministério da Saúde do Brasil foram baseados nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com a OMS, os critérios diagnósticos de MIS-C em crianças e adolescentes 0-19 anos são:

**Presença de febre  $\geq$  3 dias e dois dos seguintes:**

• Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação muco-cutânea (orais, mãos ou pés).

• Hipotensão ou choque. • Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de troponina/pró-BNP).

• Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).

• Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

• Marcadores elevados de inflamação, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

• Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

• Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19. Por ser descrita há menos de dois anos, poucos casos no mundo foram relatados, sendo importante um olhar diferenciado para esses pacientes, considerando os aspectos clínico-evolutivos, a fim de se obter uma melhor compreensão sobre essa doença.

## **Objetivos**

Descrever a prevalência e a apresentação clínica da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, infectados pelo vírus SARS-CoV-2, hospitalizados em hospital público pediátrico terciário do Distrito Federal, durante a pandemia da COVID-19, entre julho e outubro de 2020. Os objetivos específicos foram: (1) Determinar a frequência da MIS-C em crianças e adolescentes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 internadas no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB); (2) Descrever aspectos clínicos e evolutivos apresentados pelos pacientes com MIS-C durante a internação no HCB; (3) Descrever os dados demográficos relacionados à MIS-C na população estudada.

## Material e Métodos

Trata-se de uma pesquisa descritiva, exploratória de abordagem quanti-qualitativa realizada com pacientes entre 0 e 18 anos, hospitalizados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), entre julho e outubro do ano de 2020, durante a pandemia de COVID-19, com diagnóstico de MIS-C.

Os dados incluíram aspectos demográficos/ epidemiológicos, clínico-evolutivos e resultados de exames laboratoriais e de imagem coletados de um banco de dados de um estudo sobre coronavírus em andamento no mesmo hospital e aprovado pelo CEP. Para o presente estudo, foram analisados apenas os dados dos casos com diagnóstico de MIS-C.

Os critérios de inclusão foram os pacientes entre 0 e 18 anos que foram hospitalizados no HCB com MIS-C, de acordo com os critérios da OMS, com comprovação laboratorial de infecção ativa ou recente por SARS-CoV-2, que consentiram a participação no estudo. Não houve critérios de exclusão.

**Análise estatística:** Variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências e as quantitativas, por meio de medidas descritivas como média, mediana, desvio padrão e amplitude interquartil. Foram utilizados como instrumentos para análise de dados o software do Consórcio REDCap® e planilhas Microsoft Excel®.

**Considerações Éticas:** Esse estudo configurou uma atividade de iniciação científica do hospital e fez parte de um projeto maior sobre o tema, no HCB, intitulado “Estudo clínico – epidemiológico de pacientes com identificação molecular de SARS-CoV-2 internados em hospital pediátrico no Distrito Federal”, em andamento, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa. Seguindo os preceitos éticos descritos na resolução MS 466/2016, a autorização da participação das crianças e adolescentes na pesquisa foi confirmada pela aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos responsáveis e de Assentimento aos pacientes com capacidade de compreender, por via digital, por meio da plataforma REDCap®. O estudo somente teve início após obtenção de parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa favorável à realização do estudo.

**Riscos:** O risco da pesquisa foi baixo, sendo relacionado ao sigilo dos dados. Para minimizá-lo, os pesquisadores se comprometeram com a segurança das informações obtidas no estudo e a não-divulgação do nome ou dados pessoais que pudessem identificar os sujeitos estudados. Além disso, a identificação dos casos foi por meio de códigos.

## Resultados e Discussão

Entre julho e outubro de 2020, 823 pacientes internados no HCB e com idades entre 0 e 18 anos foram incluídos no estudo principal para avaliar a presença de infecção pelo SARS-CoV-2. Destes, foram constatados 122 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2: 107 por meio de detecção por RT-PCR em amostra respiratória e 15 por critérios clínico-epidemiológico-sorológicos. Dos 122 pacientes infectados, 21 (17,2%) preencheram critérios para o diagnóstico de MIS-C. A prevalência da MIS-C, entre os pacientes internados, no período de julho a outubro de 2020, foi de 2,6%.

### Dados demográficos e epidemiológicos

Dos pacientes analisados que preencheram critérios para MIS-C, 13 (61,9%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 7,9 anos (mediana de 8,0 anos; desvio padrão de  $\pm$  4,47 anos). Todos os 21 pacientes incluídos tiveram confirmação molecular e/ou sorológica para SARS-CoV-2. Doze pacientes (57,1%) tiveram contato com casos confirmados ou suspeitos de SARS-CoV-2. Um estudo realizado por WHITTAKER, E. et al. demonstrou que as crianças que desenvolveram MIS-C apresentaram uma maior média de idade quando comparadas às crianças que desenvolveram DK ou SCT, sendo as médias 7,4 anos em MIS-C, 2,7 anos em DK e 3,8 anos em SCT (WHITTAKER et al, 2020).

Dos 21 pacientes incluídos no estudo, quatro (19%) apresentavam comorbidades prévias: destes, dois tinham diagnóstico prévio de asma, um de artrite idiopática juvenil e um de epilepsia e DK. Três pacientes (14,3%) tinham história de tabagismo passivo e um (4,8%) fazia uso de corticoide oral contínuo. Eram previamente hígidos, portanto, 81% (17/21) dos pacientes com diagnóstico de MIS-C. Esse dado é corroborado pelo estudo realizado em POULETTY et al, que demonstra que 37% (6/16) pacientes possuíam doenças subjacentes ao diagnóstico de MIS-C (POULETTY et al, 2020).

O intervalo entre o diagnóstico de MIS-C e a infecção pelo SARS-CoV-2; e/ou sintomas gripais; e/ou contato com pessoa infectada variou de 12 a 45 dias e a média foi de 24,5 dias (DP  $\pm$  10,53). Em VOGEL, T. et al. ressaltam o intervalo de 4 a 6 semanas entre o pico de casos e hospitalizações decorrentes de COVID-19 em um local e as ondas de casos de MIS-C, o que aventa a ocorrência do estado hiperinflamatório ocorrente na síndrome surgir cerca de 4 a 6 semanas após a infecção pós SARS-Cov-2 (VOGEL et al, 2021).

### Apresentação Clínica

Em relação aos sinais e sintomas apresentados, além da febre por mais de 3 dias, os mais frequentes foram erupção cutânea em 71,4% (15/21), hiperemia conjuntival em 61,9% (13/21), dor abdominal em 61,9% (13/21), vômitos em 52,4% (11/21), edema bípalebral em 47,6% (10/21) e edema de mãos e pés em 38,1% (8/21), seguidos de diarreia, cefaleia, tosse seca, mialgia, artralgia e edema de lábios. (Tabela 1). WHITTAKER, E. et al. demonstraram semelhança em relação aos sintomas mais prevalentes em crianças com MIS-C do estudo em questão, apresentando, além da febre, vômitos (45%), dor abdominal (53%), diarreia (52%), erupção cutânea (52%) e hiperemia conjuntival (45%) (WHITTAKER et al, 2020).

**Tabela 1: Sinais e sintomas dos pacientes**

Sinais e Sintomas	Número de pacientes	%
Erupção cutânea	15	71,4
Hiperemia conjuntival	13	61,9
Dor abdominal	13	61,9
Vômitos	11	52,4
Edema bípalebral	10	47,6
Edema de mãos e pés	8	38,1
Diarreia	7	33,3
Cefaleia	6	28,6
Tosse seca	5	23,8
Edema de lábios	4	19,0
Mialgia	3	14,3
Artralgia	1	9,5
Congestão nasal	1	4,8
Rinorreia	1	4,8
Tosse secretiva	1	4,8
Anasarca	1	4,8
Odinofagia	1	4,8

**N Total = 21**

A duração dos sintomas foi mais frequentemente de 4 a 7 dias em 47,6% (10/21) dos casos, seguida de 7 a 14 dias em 38,1% dos casos (8/21). Já a duração da febre variou de 3 a 13 dias, com média de 6,57 dias (mediana de 6,0 dias; desvio padrão de  $\pm$  2,38 dias).

Ao diagnóstico de MIS-C, 9 (42,9%) pacientes também apresentaram critérios para diagnóstico de Síndrome de Kawasaki completo, 4 (19,0%) para diagnóstico de Síndrome de Kawasaki incompleto, 4 (19,0%) apresentaram síndrome gripal (SG) e 2 (9,5%) apresentaram síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

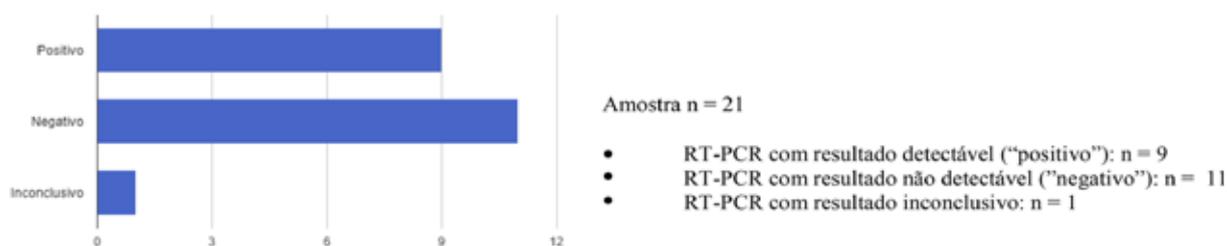
O estudo de WHITTAKER, E. et al. constata também a possibilidade de sobreposição entre MIS-C e DK. No estudo citado, 22,4% (13/58) pacientes preencheram critérios para diagnóstico de MIS-C e DK simultaneamente (WHITTAKER et al, 2020).

### Confirmação do diagnóstico, achados laboratoriais e de imagem

As formas de diagnóstico de infecção ativa ou recente pelo SARS-CoV-2 foram por meio de um ou mais critérios: (1) RT-PCR, com o SARS-CoV-2 detectável em 9 casos (42,9%) e inconclusivo em 1 (4,8%); (2) sorologia reagente em 16 casos (76,2%). (Figura 1).

Dos 12 pacientes com resultado não detectável ou inconclusivo do RT-PCR, todos tiveram resultado reagente na sorologia de SARS-CoV-2 após a admissão no HCB.

Figura 1: Resultado RT-PCR das crianças e adolescentes internados com MIS-C.



Um estudo de TOUBIANA, J. et al. denotou que os pacientes com diagnóstico de MIS-C obtiveram resultados de RT-PCR detectável em apenas 38% dos casos e detecção de anticorpos IgG positiva em 90% dos casos (TOUBIANA et al, 2020). Já no estudo de WHITTAKER, E. et al. os resultados dos RT-PCR para SARS-CoV-2 foram detectáveis em 26% enquanto anticorpo IgG em 87% (WHITTAKER et al, 2020). A partir da análise dos resultados, aventa-se a alta possibilidade de a síndrome ser resultado de reação imunológica pós-viral.

Três pacientes foram internados sem suspeita inicial de MIS-C, posto que, nestes casos, o diagnóstico inicial aventado era de abdome agudo. Ao exame de imagem desses pacientes, 1 apresentou sinais sugestivos de colite inflamatória/infecciosa na tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste, 1 apresentou discreta quantidade de líquido livre na fossa ilíaca direita na ultrassonografia abdominal e 1 apresentou sinais de adenite mesentérica na ultrassonografia de abdome.

VALITUTTI, F. et al. destacam a presença de dor abdominal, vômitos e diarreia em algumas crianças com MIS-C, o que pode simular abdome agudo. Além disso, observou-se, no estudo mencionado, que alguns pacientes possuíam adenite mesentérica, ileíte terminal e/ou colite em exame de imagem. Por conseguinte, algumas crianças são encaminhadas para cirurgia pediátrica devido à semelhança entre os sinais e sintomas presentes em alguns casos de MIS-C e de abdome agudo (VALITUTTI et al, 2021).

Os exames laboratoriais evidenciaram elevação das proteínas inflamatórias: 17 (81,0%) dos casos apresentaram a velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada, 16 (76,1%) o D-dímero, 16 (76,1%) a proteína-C-reativa (PCR), 15 (71,4%) o peptídeo natriurético tipo B (Pro-BNP), 11 (52,4%) a ferritina e 6 (28,6%) o fibrinogênio.

A meta-análise de ZHAO, Y. et al. destacou que pacientes com quadro de MIS-C grave apresentam níveis mais elevados de PCR, D-dímero e ferritina quando comparados aos pacientes com MIS-C não grave, fazendo-se relevante o monitoramento dinâmico de marcadores inflamatórios para que seja possível a avaliação e seguimento dos pacientes acometidos. É possível, também, que os resultados laboratoriais possam auxiliar como modelo preditivo de distinção dos casos não graves e potencialmente graves. (ZHAO et al, 2021).

Acerca dos exames de imagem, 18 pacientes realizaram ecocardiograma e 7, TC de tórax. Destes, 72,2 % (13/18) apresentaram ecocardiograma alterado, sendo 8 pacientes com insuficiência mitral, 5 com insuficiência tricúspide, 6 com derrame pericárdico, 2 com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, 2 com hipertrofia do ventrículo esquerdo, 1 com dilatação da artéria coronária direita e 1 com cava colabada; 71,4% (5/7) pacientes (23,8%) apresentaram alteração à tomografia de tórax, as quais eram derrame pleural (5/7), atelectasia (3/7), consolidação (1/7) e padrão de vidro fosco (1/7).

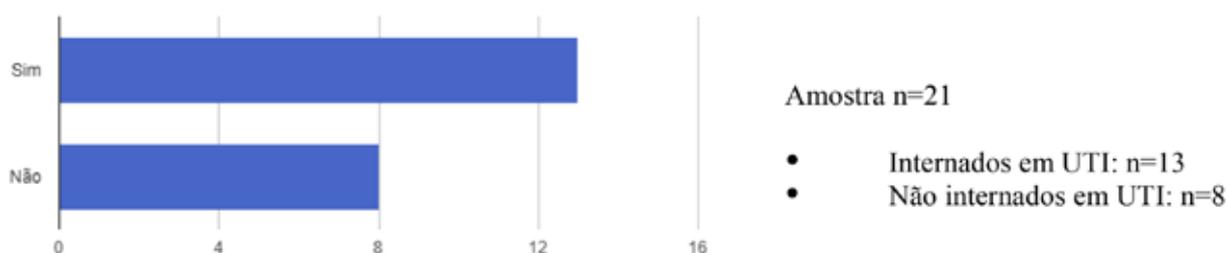
Esses achados são corroborados pelo estudo de RAMCHARAN, T. et al, realizado em hospital terciário do Reino Unido, em que todos os pacientes da coorte apresentaram alterações cardiovasculares, tais como função ventricular esquerda prejudicada, insuficiência valvar e / ou envolvimento da artéria coronária, sendo que a maioria evidenciou boa recuperação cardiovascular no momento da alta (RAMCHARAN et al, 2020). O estudo de CARO-DOMINGUEZ, P. et al também corroboram os dados obtidos no presente estudo, uma vez que, no estudo citado, 54% das crianças apresentaram sinais de função cardíaca prejudicada (CARO-DOMÍNGUEZ et al, 2021).

### Internação, manejo e desfechos

Dos 21 pacientes hospitalizados no HCB, 20 (95,2%) pacientes eram procedentes de hospitais regionais do Distrito Federal. O HCB é um hospital de referência de nível terciário, podendo haver, portanto, viés de seleção quando se compara com a frequência global da MIS-C, considerada muito rara. Por outro lado, essa amostra pode ser considerada uma amostragem populacional do DF.

O total de dias de internação no HCB variou de 6 a 43 dias, com média de 11,9 dias (mediana de 10,0 dias; desvio padrão de  $\pm 8,18$  dias). Treze pacientes com MIS-C (61,9%) necessitaram de suporte de unidade de terapia intensiva (UTI), com internação média na UTI de 7,38 dias (mediana de 5,0 dias; desvio padrão de  $\pm 6,23$  dias). (Figura 2).

Figura 2: Distribuição dos pacientes com MIS-C de acordo com internação em UTI.



Acerca da necessidade de suporte respiratório, 5 (23,8%) necessitaram de intubação orotraqueal, 5 (23,8%) de ventilação não invasiva (VNI), 4 (19%) de cateter nasal 3L/min e 3 (14,3%) de máscara não reinalante.

Em relação aos suportes adicionais e tratamento farmacológico, 18 (85,7%) fizeram uso de antibiótico via oral ou endovenoso, 16 (76,2%) de corticoide via oral ou endovenoso, 14 (66,7%) de imunoglobulina, 12 (57,1%) de ácido acetilsalicílico, 10 (47,6%) de anticoagulantes, 9 (42,9%) de drogas vasoativas, 7 (33,3%) de expansão volêmica, 5 (23,8%) de antivirais e 1 (4,8%) foi submetido à hemodiálise.

Segundo tratamento preconizado pelo American College of Rheumatology, o paciente com MIS-C e com sinais de choque ou disfunção orgânica deve receber imunoglobulina intravenosa (IVIG) 2mg/kg e metilprednisolona IV 1-2 mg/kg/dia e, caso haja refratariedade, a dosagem de metilprednisolona IV deve ser de 10-30mg/kg/dia. Caso o paciente hospitalizado não tenha sinal de choque ou de disfunção orgânica, o tratamento proposto é de IVIG 2mg/kg e, na hipótese de refratariedade, metilprednisolona. Recomenda-se, também, a ácido acetilsalicílico em baixa dose e, em casos de trombose documentada ou fração de ejeção menor que 35%, deve-se realizar a anticoagulação terapêutica com enoxaparina (LAUREN et al, 2020).

Foram identificados 16 (76,2%) pacientes com complicações, sendo 13 casos de alterações cardíacas detectadas em ecocardiograma, 5 de choque séptico, 3 de pneumonia bacteriana, 1 de diabetes, 1 de vasculite, 1 de encefalite, 1 de miocardite, 1 de artrite séptica, 1 de insuficiência renal e 1 de choque cardiogênico.

Não houve óbitos na amostra de pacientes estudados. De acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, foram notificados 437 casos de MIS-C no Brasil até outubro de 2020, com 29 óbitos (BRASIL, 2020).

Dados evolutivos dessa coorte de pacientes continuam sendo coletados e avaliados por pesquisadores do HCB para descrever a evolução dos pacientes com essa síndrome hiperinflamatória, ainda com muitos questionamentos a serem esclarecidos.

As limitações do estudo incluem a falta de algumas informações clínicas nos prontuários, inerente aos estudos retrospectivos, bem como a superestimativa sobre os dados de frequência da MIS-C, por se tratar de uma amostra de pacientes internados e referenciados a um hospital de alta complexidade do DF.

## **Considerações Finais**

Em conclusão, a maioria das crianças e adolescentes com diagnóstico de MIS-C estudados eram previamente hígidos e em idade escolar. O quadro clínico dos pacientes com diagnóstico de MIS-C foi variável, sendo os sinais e sintomas mais frequentes, além da febre: erupção cutânea, hiperemia conjuntival, dor abdominal, vômitos e edema bupalpebral. Menos da metade dos casos tinha detecção do SARS-CoV-2 na nasofaringe pelo RT-PCR no momento do diagnóstico de MIS-C, mas a grande maioria tinha sorologia reagente, sugerindo um processo hiperinflamatório após a infecção recente. Dos casos analisados, mais da metade necessitaram de internação em UTI, suportes adicionais e tratamento farmacológico, sugerindo que a síndrome é potencialmente grave.

A partir desses resultados constata-se a necessidade de vigilância nos casos de crianças e adolescentes, especialmente em idade escolar, com diagnóstico atual ou recente de infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente no mês consecutivo à infecção aguda, a fim de uma alta suspeição e diagnóstico precoce da síndrome inflamatória multissistêmica. Dessa forma, pode ser instituída uma abordagem adequada e evitar possíveis complicações ou mesmo o óbito decorrentes da síndrome.

## Referências

1. BELHADJER, Z. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. **Circulation**, v. 142, n. 5, p. 429-436, 17 mai. 2020.
2. BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). **Documento científico**: síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Rio de Janeiro: SBP, 2020.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à covid-19. **Boletim Epidemiológico**, v. 51, n. 42, out. 2020.
4. CARO-DOMÍNGUEZ, P. et al. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. **Pediatric radiology**, v. 51 n. 9, p. 1608-1620, aug. 2021.
5. CARTER, M. et al. SM Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally-Associated with SARS-CoV-2 Infection: An Overview. **Intensive Care**, v. 47, n. 1, p 90-93, jan. 2021.
6. ESPOSITO, S.; PRINCIPI, N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. **Paediatric Drugs**, v. 23, n. 2, p. 119-129, mar. 2021.
7. GRIMAUD, M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. **Annals of Intensive Care**, v. 68, n. 10. jun. 2020.
8. HENDERSON, L. A. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: version 2. **Arthritis & Rheumatology**, v. 73, n. 4, p. 13-29, 15 fev. 2021.
9. KABEERDOSS, J. et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. **Rheumatology International**, v. 41, n. 1, p 19-32, jan. 2021.
10. KISS, A. et al. Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. **Progress in pediatric cardiology**, 9 apr. 2021.
11. LAUREN, A. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS – CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Versão 2. **Arthritis Rheumatology**, v. 72, n.11, p. 1791-1805, 2021.
12. LEE, P.Y. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 11, p. 5942-5950, 2020.
13. PANUPATTANAPONG, S.; BROOKS, E. B. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. 2020.
14. POULETTY, M. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada com SARS-CoV-2 que mimetiza a doença de Kawasaki (Kawa-COVID-19): uma coorte multicêntrica. **Anais das Doenças Reumáticas**, v. 79, n. 8, p. 999-1006. 2020.
15. RAMCHARAN, T. et al. Paediatric inflammatory multisystemic syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. **Pediatric Cardiology**, v. 41, n. 7, p. 1391-1401, 12 jun. 2020.
16. TOUBIANA, J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. **The BMJ**, v. 369, p.1-7, 2020.
17. VALITUTTI, F. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. **Journal of pediatric surgery case reports**, v. 69, 2021.
18. VOGEL, T. P. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, v. 39, n. 22, 2021.

19. WHITTAKER, E. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 3, p.259-269, 2020.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19**. Geneva: WHO, 2020.
21. ZHAO, Y. et al. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 7, 2021.

# AValiação DA SAúDE HEPÁTICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA DE HOSPITAL TERCIÁRIO DO DF

Isabella Naves Rosa<sup>1</sup>

Adriana Claudia Lopes Carvalho Furtado<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** A síndrome de Turner é resultado da perda total ou parcial de um cromossomo X (45X), expressa em monossomia ou mosaico cromossômico. O envolvimento hepático é frequente, com elevação intermitente das aminotransferases e das enzimas canaliculares, e pode refletir o estado metabólico das pacientes. **Objetivos:** Correlacionar as principais características clínicas e de cariótipo, com achados bioquímico-hepáticos em pacientes com síndrome de Turner. **Métodos:** Estudo observacional transversal com abordagem quantitativa de 26 pacientes com cariótipo confirmado de Síndrome de Turner e idade entre 8 e 18 anos. As variáveis avaliadas foram idade, cariótipo, antropometria, glicemia de jejum, perfil lipídico, transaminases, uso de rhGH na infância. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 22.0 para Windows. **Resultados:** Não houve associação entre as enzimas hepáticas com os parâmetros clínicos e laboratoriais analisados. Encontramos correlação significativa entre o Z score do IMC e o LDL ( $p=0,623$ ;  $p=0,010$ ). O estado nutricional das pacientes não mostrou relação com o uso de rhGH ( $p=0,365$ ), com o cariótipo das pacientes ( $p=0,324$ ), nem com a concentração de triglicerídeos ( $p=0,620$ ). A reposição estrogênica não influenciou na concentração de triglicerídeos ( $p=0,664$ ). **Conclusão** Apesar da frequência do envolvimento hepático comprovado na Síndrome de Turner, nosso trabalho demonstrou que houve pobre relação do perfil bioquímico-hepático com o fenótipo, cariótipo e terapêuticas prévias instituídas nessas pacientes. Dessa forma, a investigação e acompanhamento das pacientes com síndrome de Turner durante a infância necessita englobar métodos de avaliação da saúde hepática mais específicos, capazes de identificar precocemente e prevenir morbidades futuras.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner. Infância. Transaminases. Saúde hepática.

## Introdução

A síndrome de Turner foi relatada pela primeira vez em 1938, pelo médico americano Henri Turner, que caracterizou um grupo de sete mulheres com perfil de baixa estatura, imaturidade sexual, pescoço alado e cubitus valgus<sup>1</sup>. A síndrome representa a anormalidade cromossômica sexual mais comum nas mulheres, acometendo 1 em cada 2000-2500 nascidos vivos. É causada pela perda parcial ou total de um cromossomo X, podendo ter outros genótipos associados (45,X; 45,X com mosaicismo; isocromossomo Xq; cromossomo X em anel; deleção do braço longo ou curto do cromossomo X, entre outros)<sup>2</sup>.

O quadro clínico é caracterizado principalmente por baixa estatura, podendo apresentar diversos outros sinais clínicos, como pescoço curto e alado, implantação baixa dos cabelos, hipertelorismo mamário, anormalidades da aorta, maior incidência de doenças autoimunes e de outras comorbidades, como obesidade/sobrepeso, diabetes mellitus, síndrome metabólica<sup>3,10</sup>.

Anormalidades nos testes hepáticos, como concentrações aumentadas de transaminases (TGO/AST e TGP/ALT) e enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e GGT), são encontradas comumente nos exames laboratoriais de rotina das pacientes com síndrome de Turner na infância e na idade adulta. A maioria das pacientes é assintomática e a patogênese para esses achados ainda não

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

2 Endocrinologista do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)

é clara, existindo múltiplos fatores que podem influenciar no dano hepático final. As lesões mais comumente relatadas são a esteatose hepática, a esteatofibrose e a esteato-hepatite. Apesar de raro, complicações hepáticas graves podem sobrevir dessas alterações<sup>4</sup>.

A importância do diagnóstico e da correlação das causas subjacentes do acometimento hepático dá-se por meio da avaliação dos resultados de dois grandes estudos que mostraram uma incidência seis vezes maior de cirrose em pacientes com síndrome de Turner<sup>5</sup>, com um aumento de três vezes na mortalidade por doença hepática em comparação com a população em geral<sup>6</sup>.

O diagnóstico precoce e a percepção de alterações hepáticas pela avaliação de características clínicas-laboratoriais a serem obtidas possibilitam melhor plano de cuidado para essas pacientes. Além disso, mostra-nos o impacto do tratamento com a somatropina, bem prevalente na conduta das pacientes com síndrome de Turner na infância, bem como o impacto da reposição estrogênica no metabolismo hepático.

## **Metodologia**

Foi realizado um estudo observacional transversal com abordagem quantitativa. A coleta de dados baseou-se na análise das variáveis contidas no prontuário eletrônico das pacientes com síndrome de Turner atendidas no ambulatório de endocrinologia no Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

A amostragem utilizada foi selecionada por conveniência. Vinte e seis pacientes com síndrome de Turner atendidas no ambulatório de endocrinologia de hospitais terciários do Distrito Federal (pediátricas de 8 a 18 anos no HCB).

Como critérios de inclusão foram considerados ter alteração cromossômica compatível com a Síndrome de Turner e ter comparecido em consulta médica com equipe de endocrinologia do serviço no período de janeiro de 2018 até setembro de 2020.

Como critérios de exclusão foram considerados pacientes com histórico de consumo excessivo de álcool ou em uso de medicações que alterem a função hepática.

As variáveis avaliadas foram idade, cariótipo, antropometria, glicemia de jejum, perfil lipídico, transaminases, uso de rhGH na infância.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliação da normalidade das variáveis independentes. Foram identificadas como normais as variáveis: peso, IMC, Z score de IMC, superfície corporal (SC), glicemia de jejum e LDL, e como não normais as variáveis: idade, altura, HDL, triglicérides, TGO, TGP. A correlação entre as variáveis independentes foi feita pelo teste de Pearson (variáveis normais) e Spearman (variáveis não normais). O teste T de Student foi utilizado para comparação das médias das amostras independentes das variáveis com distribuição normal, sendo expressa como média e desvio padrão. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das médias das amostras independentes das variáveis com distribuição não normal, sendo expressa como mediana e intervalo interquartil. Para comparação das variáveis nominais, foi utilizado o teste de Chi quadrado. A análise estatística foi feita pelo programa SPSS 22.0.

O recrutamento das pacientes ocorreu mediante contato telefônico com os responsáveis das pacientes, a partir dos números registrados no prontuário eletrônico. Foram convocadas para coleta de exames laboratoriais e realização de elastografia hepática a partir da técnica de fibroscan. Os agendamentos foram realizados para março e abril de 2021, no Instituto Hospital de Base (IHBDF) sob a supervisão e acompanhamento da equipe de Endocrinologia. No entanto, não houve grande adesão por parte das pacientes por conta da pandemia e do acesso ao Hospital de Base. Logo, por meio de adendo no projeto, alteramos o foco para as características clínicas e laboratoriais das crianças com síndrome de Turner. O último parecer do CEP foi aprovado em 22 de Julho de 2021(CAAE: 32535020.0.0000.8153).

## Resultados e Discussão

Foram identificadas 48 pacientes, cadastradas no Sistema Eletrônico MV2000i e Track-Care Rede-Cap, classificadas pelo CID Q96. Após revisão dos prontuários eletrônicos, 22 pacientes foram excluídas por falta de dados. Todas as pacientes recrutadas foram avaliadas ambulatorialmente no período entre janeiro de 2018 a setembro de 2020.

Das 26 pacientes eleitas para o estudo, a média de idade foi de 14,3 ( $\pm 2,5$ ) anos, sendo que 42,3% encontravam-se na faixa etária entre 13 e 15 anos, 7,69% entre 12 e 13 anos, e 7,69% entre 8 e 9 anos.

Para Sales (2016), a apresentação clínica da síndrome de Turner é bem ampla e heterogênea<sup>3,10</sup>, com predomínio, nessa população, de manifestações como pescoço alado, fâcias típica, cúbito valgo, hipertelorismo mamário e baixa implantação de orelhas. Os estigmas clínicos da Síndrome de Turner estavam presentes em 80,76% das pacientes (21 pacientes), e o pescoço curto ou alado (38,46% - 10) foi a característica mais observada.

O cariótipo 45,X foi observado em 61,5% das pacientes e 38,5% eram mosaico. Com relação ao estado nutricional, cerca de 23,1% das pacientes apresentava sobrepeso e 7,7% obesidade. A maioria delas estava em uso de rhGH (84,6%) e a metade em reposição estrogênica (Tabela 1).

**Tabela 1: Características clínicas das pacientes com Síndrome de Turner.**

Características Clínicas	Porcentagem (%)
<b>Cariótipo</b>	
45X	61,5% (n=16)
Mosaico	38,5% (n=10)
<b>IMC (Z escore)</b>	
Magreza (< -2 e $\geq$ -3DP)	11,5% (n=3)
Eutrofia ( $\geq$ -2 e $\leq$ +1DP)	57,7% (n=15)
Sobrepeso (> +1DP e $\leq$ +2DP)	23,1% (n=6)
Obesidade (> +2DP e $\leq$ +3DP)	7,7% (n=2)
<b>Uso de rhGH</b>	
Não	15,4% (n=4)
Sim	84,6% (n=22)
<b>Reposição Estrogênica</b>	
Não	50% (n=13)
Sim	50% (n=13)

IMC: Índice de Massa Corporal; DP: desvio padrão; rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano

Para Roulot (2013) e Koulouri (2008), testes anormais da função hepática são frequentes na síndrome de Turner, variando na literatura entre 20 a 80% e aumentando conforme a idade. As enzimas hepáticas, especialmente ALT/TGP, AST/TGO, fosfatase alcalina e GGT, são comumente elevadas, sem sinais ou sintomas de doença hepática crônica. No caso de desdobramentos hepáticos, as anormalidades em testes laboratoriais são frequentes e podem estar ligadas a mudanças vasculares e, conseqüentemente, doença hepática severa. Recomenda-se, atualmente, acompanhamento anual e realização de testes laboratoriais para avaliação da função hepática de maneira periódica, a partir dos 10 anos de idade. Se detectada a elevação de pelo menos uma enzima hepática, recomenda-se um estudo mais minucioso sobre a saúde hepática da paciente.

Para Gravholt (1998), e Fuchs (2019), Geralmente, concentrações elevadas de enzimas hepáticas não progridem para doença hepática evidente, mas estudos propõem um acompanhamento mais cuidadoso, mostrando risco relativo aumentado de cirrose hepática na síndrome de Turner. Para

Machlab (2017), As alterações das aminotransferases são as aferições mais úteis de acometimento das células hepáticas. Contudo, mais de 70% das pacientes com esteatose hepática não alcoólica apresentam transaminases normais. Em nossa avaliação, não houve associação entre as enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) com os parâmetros clínicos e laboratoriais analisados. Isso retrata a necessidade da realização de uma avaliação além da bioquímica, caracterizada, nesse caso, pela elastografia hepática

Todavia, houve correlação estatisticamente significativa entre o Z escore do IMC e o LDL ( $p=0,623$ ;  $p=0,001$ ). As pacientes que apresentavam sobrepeso/obesidade de acordo com o Z escore de IMC, apresentaram maior concentração de LDL em relação às pacientes eutróficas ( $p=0,024$ ). Contudo, as demais características avaliadas não mostraram diferença significativa entre os grupos (Tabela 2).

**Tabela 2: Relação do estado nutricional das pacientes com Síndrome de Turner e perfil clínico-metabólico.**

<b>Características Clínico-laboratoriais</b>	<b>Z escore IMC (<math>\leq 1</math>) Eutrófico (n=18)</b>	<b>Z escore IMC (<math>&gt; 1</math>) Sobrepeso/Obesidade (n=8)</b>	<b>Valor P</b>
Idade (anos)	15 (4,0)	14,5 (5,0)	0,765
Altura (cm)	140,7 (8,1)	144,1 (17,3)	0,644
Glicemia (mg/dl)	85,2 $\pm$ 7,6	85,7 $\pm$ 5,1	0,864
Triglicerídeos (mg/dl)	73,1 (41,4)	86,5 (29,7)	0,461
HDL (mg/dl)	48 (23,5)	50,5 (10,5)	0,367
LDL (mg/dl)	80,9 $\pm$ 29,5	113,3 $\pm$ 36,6	0,024
AST/TGO (UI/L)	19,9 (8,1)	19 (15,1)	0,644
ALT/TGP (UI/L)	56,734 (6,7)	13,25 (21,5)	0,935

IMC: índice de massa corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AST/TGO: Alanina aminotransferase/transaminase oxalacética; ALT/TGP: alanina aminotransferase/ transaminase pirúvica.

Segundo El-Mansoury (2008), as alterações das aminotransferases são as aferições mais úteis de acometimento das células hepáticas.

As características clínico-laboratoriais das pacientes não mostraram diferença significativa entre os grupos de pacientes com concentração de triglicerídeos normais ou aumentados.

A prevalência de alterações hepáticas em crianças e adolescentes com síndrome de Turner é bem menor do que quando comparadas ao grupo adulto, segundo a literatura.

Normalmente, obesidade e autoimunidade não estão frequentemente ligadas na etiologia das disfunções hepáticas apresentadas comumente na síndrome de Turner.

O estado nutricional das pacientes não mostrou relação com o uso de rhGH ( $p=0,365$ ), com o cariótipo das pacientes ( $p=0,324$ ), nem com a concentração de triglicerídeos ( $p=0,620$ ). Conforme o encontrado em nossa pesquisa, normalmente o acometimento e o grau de severidade não está condicionado ao cariótipo, segundo Waniewska (2005). Logo, não necessariamente um cariótipo específico, como tipos de mosaicismos, demonstra o acometimento que a paciente terá. O fenótipo final não está condicionado ao cariótipo.

Segundo Bondy (2006), a reposição oral de estrogênio aumenta a produção de colesterol VLDL e triglicérides pelo organismo. Em nosso estudo, a reposição estrogênica não mostrou influência na concentração de triglicerídeos ( $p=0,664$ ). Isso pode ser explicado pela variação de dose estrogênica de acordo com a faixa etária das pacientes.

Em comparação com o estudo realizado por nosso grupo com a amostra de pacientes adultas, no Hospital de Base do Distrito Federal, a altura não mostrou correlação com os perfis hepático e lipídico das pacientes entre 8 e 18 anos. Entretanto, mostrou significância para as pacientes adultas. Isso possibilita a confirmação de que, para a avaliação completa hepática das pacientes portadoras com Síndrome de Turner, faz-se crucial a realização da elastografia hepática.

### **Considerações Finais**

A ausência de perfil clínico-laboratorial que possa influenciar na concentração sanguínea das enzimas hepáticas mostra que a investigação e acompanhamento das pacientes com síndrome de Turner durante a infância necessita englobar métodos de avaliação da saúde hepática mais específicos. O objetivo do nosso estudo era correlacionar as principais características clínicas e de cariótipo, com os achados bioquímico-hepáticos em pacientes com síndrome de Turner, na infância. É importante ressaltar a dificuldade de adesão às técnicas de avaliação de imagem pelas pacientes em nossa pesquisa. Isso pode ser revertido com o reconhecimento da técnica da elastografia hepática como forma de avaliação ambulatorial e crucial como ferramenta para o acompanhamento da saúde hepática das pacientes. O tratamento de crianças com Síndrome de Turner com uso de hormônio do crescimento e reposição estrogênica não interferem negativamente no perfil hepático das mesmas. Assim, ratificamos a conduta adotada no tratamento ambulatorial das mesmas, reforçando a importância do aprimoramento e da incorporação de técnicas de imagens não invasivas na rotina ambulatorial do serviço de Endocrinologia do hospital. Os resultados e a amostra obtida na coleta de dados a partir do estudo de prontuários foram úteis para justificar a introdução de protocolos de imagem no acompanhamento de comorbidades hepáticas na Síndrome de Turner desde a infância.

## Referências

1. TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, v. 23, p. 566-574, 1938.
2. GRAVHOLT, Claus H. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. **European Journal of Endocrinology**, v. 177, n. 3, G1-G70, sep. 2017.
3. SALES, Patrícia; CERCATO, Cintia; HALPERN, Alfredo. **O essencial em endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
4. ROULOT, Dominique. Liver involvement in Turner syndrome. **Liver International**, v. 33, n. 1, p. 24-30, jan. 2013.
5. GRAVHOLT, C. H. et al. Morbidity in Turner syndrome. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 51, n. 2, p. 147-158, feb. 1998.
6. SCHOEMAKER, Minouk J. et al. Mortality in women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4735-4742, dec. 2008.
7. CHIKANI, Viral; Ho, Ken K. Y. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 52, n. 1, R107-R123, feb. 2014.
8. RINELLA, Mary E.; SANYAL Arun J. Management of NAFLD: a stage-based approach. **Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 4, p. 196-205, apr. 2016.
9. LIU, K. et al. Prognostic Value of Controlled Attenuation Parameter by Transient Elastography. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 12, p. 1812-1823, dec. 2017.
10. GRAVHOLT, Claus H. Turner syndrome: mechanisms and management. **Nature Review: Endocrinology**, v. 15, n. 10, p. 601-614, oct. 2019. Doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.
11. PAOLUCCI, Denise Gruccio; BAMBA, Vaneeta. Turner Syndrome: Care of the Patient: Birth to Late Adolescence. **Pediatric Endocrinology Reviews: PER**, v. 14, suppl. 2, p. 454-461, jun. 2017. Doi: 10.17458/per.vol14.2017.pb.turnersyndromecare.
12. BLUNDEN, Christopher; NASOMYONT, Nat; BACKELJAUW, Philippe. Growth Hormone Therapy for Turner Syndrome. **Pediatric Endocrinology Reviews**, v. 16, suppl. 1, p. 80-90, sep. 2018. Doi: 10.17458/per.vol16.2018.bnb.ghtherapyturnersyndrome.
13. KOULOURI, Olympia; OSTBERG, Julia; CONWAY, Gerard S. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 69, n. 2, p. 306-310, 2008.
14. STEFAN, Norbert; KANTARTZIS, Konstantinos; HÄRING, Hans-Ulrich. Causes and metabolic consequences of fatty liver. **Endocrinology Reviews**, v. 29, n. 7, p. 939-960, 2008.
15. FUCHS, Margareth M. et al. Long-term outcomes in patients with Turner syndrome: A 68-year follow-up. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 11, p. 1-6, 2019.
16. MACHLAB, S., et al. Síndrome de Turner como causa de cirrosis hepática. **Gastroenterología y Hepatología**. v. 41, n. 5, p. 308-09, 2017.
17. CALANCHINI, M., et al. Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 5, p. 667-76, 2018.
18. CAMERON-PIMBLETT, A. et al. The Turner Syndrome Life Course Project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. **Clinical Endocrinology**. v. 87, n. 5, p. 532-538, 2017.
19. EL-MANSOURY, M., et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. **Clinical Endocrinology**. v. 68, n. 3, p. 485-90, 2008.
20. KENNEDY, P, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. **Radiology**. v. 286, n. 3, p. 738-63, 2018

21. EKSTEDT M., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. **Hepatology**. v. 61, n. 5, p. 1547-54, 2015.
22. PALMISANO, Brian T.; ZHU, Lin; STAFFORD, John M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 227-256, 2017. Doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_12.
23. BONDY, Carolyn A. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 1, p. 10-25, jan. 2007. Doi: 10.1210/jc.2006-1374.
24. JAFRI, Rabab Z. et al. Further Delineation of Liver Involvement in Girls and Women with Turner Syndrome: Case Report of a 2-Year-Old with Liver Dysfunction and Review of Patients Followed in the MassGeneral Hospital Turner Syndrome Clinic. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 92, n. 5, p. 328-334, 2019. Doi:10.1159/000502842.
25. WASNIEWSKA, M. et al. Increased liver enzymes and hormonal therapies in girls and adolescents with Turner syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 28, n. 8, p. 720-726, sep. 2005. Doi: 10.1007/BF03347555.
26. ELSHEIKH, M. et al. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 66, n. 2, p 227-231, aug. 2001. Doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01321.x.
27. LARIZZA, D. et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 3, p. 143- 148, 2000.

# TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA VERSUS SUBCUTÂNEA EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA: ESTUDO COMPARATIVO EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

Vanessa Álvares Teixeira<sup>1</sup>

Karina Mescouto de Melo<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** A reposição de imunoglobulina (IG) humana por via intravenosa (IGIV) ou subcutânea (IGSC) é o tratamento clássico das imunodeficiências primárias (IDP). Estudos comparando as duas formulações no tratamento de pacientes pediátricos com IDP são escassos no Brasil. **Objetivos:** Avaliar perfil clínico laboratorial de cada grupo com enfoque no custo do tratamento de ambas as vias de infusão. **Metodologia:** Estudo longitudinal de pacientes com diagnóstico de IDP atendidos em hospital pediátrico terciário em Brasília DF em terapia de reposição regular IGIV e IGSC. Análise estatística pelo programa IBM SPSS. **Resultados:** Foram estudados 65 pacientes, 47 em reposição de IGIV (72,3%) e 18 em uso de IGSC (27,69%). Mediana de idade de 11 anos e 3 anos nos grupos IGIV e IGSC, respectivamente, e predominância do gênero masculino em ambos os grupos. Os principais diagnósticos foram Deficiência de anticorpo específico e Hipogamaglobulinemia. Realizaram-se 756 infusões, sendo 528 no grupo IGIV (69,84%) e 228 no IGSC (30,16%). Ambas as vias proporcionaram elevação dos níveis séricos de IgG 6 meses após o início da terapia. A média de tempo em Unidade Terapia Endovenosa/infusão (horas) foi: IGIV (67,97) e IGSC (41,67). O custo de infusão foi significativamente mais baixo na via IGSC ( $p < 0.001$ ). **Conclusão:** Os níveis de IgG foram similares em ambas as vias de infusão, porém com custo e tempo de permanência hospitalar inferiores na via SC, o que sugere melhor custo benefício para infusão de IG nessa via em pacientes pediátricos com IDP e necessidade de terapia regular de IG.

**Palavras-Chave:** Doenças da Imunodeficiência Primária. Imunoglobulina. Deficiências Primárias de Anticorpo. Pediatria. Hospitais Pediátricos.

## Introdução

Defeitos congênitos do sistema imune por alterações no desenvolvimento e/ou função são denominados Imunodeficiência Primária (IDP) ou Erros Inatos da Imunidade (EII) (ABBAS, 2019). Geralmente tem início dos sintomas na infância ou adolescência, e os pacientes têm maior susceptibilidade a infecções, doenças autoimunes e neoplasias (COSTA-CARVALHO, 2010; GOUDOURIS, 2017). Existem, atualmente, mais de 400 doenças que compõem o grupo das IDP e mais de 50% delas são caracterizadas pela deficiência de anticorpos (BOUSFIHA, 2018; TANGYE, 2020).

O diagnóstico e o tratamento precoce das IDP evitam gastos desnecessários com atendimento de emergência, hospitalizações, além de reduzir sequelas e comorbidades (FORTE, 2019). A reposição de imunoglobulina (IG) humana policlonal é o principal tratamento para defeito na produção ou função de anticorpos IgG por proporcionar a elevação dos níveis séricos de IgG, além de reduzir o número de infecções e hospitalizações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BONILLA, 2008; PEREZ, 2017).

A dose usual de IG é de 400 a 600 mg/Kg/mês, porém doses maiores podem ser prescritas a depender das necessidades clínicas de cada paciente. As vias de administração são: intravenosa (IV) e subcutânea (SC) (GOUDOURIS, 2017; BONILLA, 2008). A via IV proporciona a elevação dos níveis séricos de IgG de forma mais rápida, em um intervalo de poucas horas, porém com queda mais rápida da

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

<sup>2</sup> Imunologista do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)

concentração no plasma devido à redistribuição tissular. Tem meia-vida de 21 a 28 dias. Na via SC, as concentrações séricas de IgG são mais estáveis ao longo do tratamento, o que contribui para que a concentração sérica desejada no organismo seja alcançada após 6 a 10 semanas de uso (BONILLA, 2008).

Os critérios de escolha da via de IG em cada paciente incluem: volume a ser administrado, reação adversa grave a IGIV, facilidade de obtenção de acesso venoso e de acesso a um centro hospitalar, presença de comorbidades, em especial doenças cardíacas e renais, além das condições socioeconômicas da família (GOUDOURIS, 2017; GOUDOURIS, 2014).

A terapia de reposição de IG é considerada de alto custo e sabe-se que, independente da via de administração, o custo do preparado de IG representa cerca de 80% dos custos totais da terapia (BEAUTÉ, 2010). Apenas a IGIV é disponibilizada pelo Ministério da Saúde brasileiro para pacientes com IDP e necessidade de reposição de IG (COSTA-CARVALHO, 2010). Porém, alguns pacientes do ambulatório de Imunologia do HCB que possuíam critérios clínicos para uso de IGSC passaram a receber IGSC a partir de 2018, com recursos da própria instituição. O que permite, de forma inédita, a avaliação de ambas as vias de IG em pacientes atendidos em um hospital do SUS.

Os objetivos deste estudo foram: comparar as características clínico-laboratoriais de pacientes em terapia de reposição de IG humana por via SC e por via IV, estudar o tempo de permanência em unidade de terapia endovenosa (UTE) e o custo de ambas as vias de administração de Ig (IV e SC).

## **Metodologia**

Estudo longitudinal, realizado no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), com coleta de dados de prontuários médicos e acesso ao banco de dados da equipe de enfermagem responsável pela UTE dos pacientes que receberam IGIV e IGSC no período de outubro de 2019 a dezembro de 2020. Avaliou-se pacientes com diagnóstico de IDP atendidos no HCB e submetidos à terapia de reposição com imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) e subcutânea (IGSC) de forma regular. Foram excluídos os pacientes que interromperam o acompanhamento no HCB e/ou não possuem tratamento regular. Foi aplicado o Termo de Consentimento e Livre Esclarecimento (TCLE) para cada paciente participante. Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. CAAE: 83207517.0.0000.5553

## **Resultados e Discussão**

No período de outubro de 2019 a dezembro de 2020, foram estudados 72 pacientes com diagnóstico de IDP, porém houve exclusão de sete pacientes por dificuldade de adesão ao tratamento ou infusão da medicação em outro serviço de saúde. Assim, foram estudados 65 pacientes, sendo 47 em tratamento com IGIV (72,3%) e 18 com IGSC (27,69%). Com exceção de três pacientes que receberam alta antes do término do estudo, os demais permanecem em terapia de reposição de IG humana.

No total de 65 pacientes, houve predominância do sexo masculino em ambos os grupos, 63,8% e 88,9% nos grupos IV e SC, respectivamente. A mediana de idade foi de 11 anos (1-20) no grupo IGIV e 3 anos (1-17) no grupo IGSC.

**Tabela 1: Dados epidemiológicos dos pacientes com IDP atendidos no HCB em terapia de reposição de imunoglobulina humana**

Dados epidemiológicos	IGIV (n = 47)	IGSC (n = 18)
Idade (anos)	11 (1 - 20)	3 (1 - 17)
Gênero masculino	63,8%	88,9%
Idade 1ª infusão de Ig (meses)	78 (2 - 210)	21 (2 - 190)
Tempo desde 1ª infusão (meses)	44 (9 - 155)	17 (10 - 37)
Intervalo de infusões (semanas)	4 (2 - 8)	3 (2 - 4)

Resultados em mediana (mínimo – máximo)

A idade atual e a idade ao início de tratamento são menores no grupo IGSC em comparação ao grupo IGIV, o que foi relacionada à disponibilidade de IGSC somente a partir de 2018 no HCB, além de fatores clínicos, tais como: diagnóstico precoce nesse grupo, presença de doenças associadas, como cardiopatia, doença renal crônica e dificuldade de acesso venoso em criança de menor faixa etária (BONILLA, 2008; ROXO-JUNIOR, 2009; ROXO-JUNIOR, 2009; SANTOS, 2012).

Houve predominância do gênero masculino, concordante com estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo (NOBRE, 2012). Em alguns trabalhos, essa prevalência pode chegar a uma proporção de 5:1 e acredita-se que isso possa estar relacionado ao padrão de herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X dessa doença genética (ROXO-JUNIOR, 2009; ROXO-JUNIOR, 2009).

O intervalo entre as infusões, como esperado, foi maior nos pacientes do grupo IGIV. Em relação ao tempo de tratamento, quatro pacientes possuem maior tempo em relação aos demais do grupo, totalizando 114, 111, 120 e 150 meses, respectivamente. Esses pacientes possuem os seguintes diagnósticos: ALX, DAE associada à síndrome genética de Ehlers-Danlos, DAE e A-T. Os intervalos de reposição, como observado, foram variados, em concordância com as recomendações atuais que preconizam a individualização da terapia (SRIAROON, 2015).

Os diagnósticos de IDP observados são ilustrados nos Gráficos 1 e 2.

**Gráfico 1: Proporção dos diagnósticos de pacientes em reposição de imunoglobulina humana via intravenosa (IV) (n=47)**

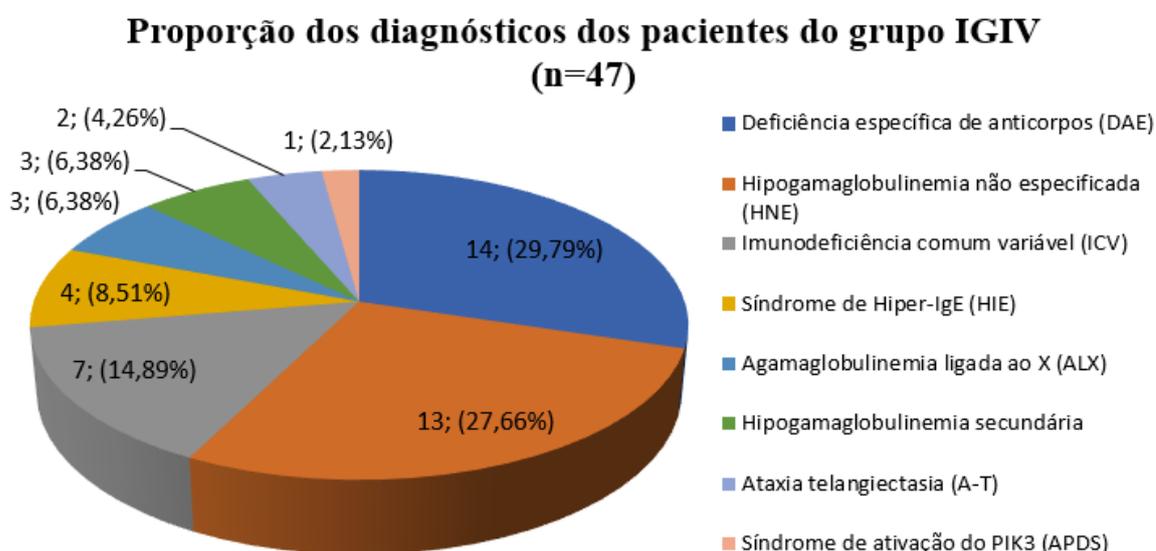
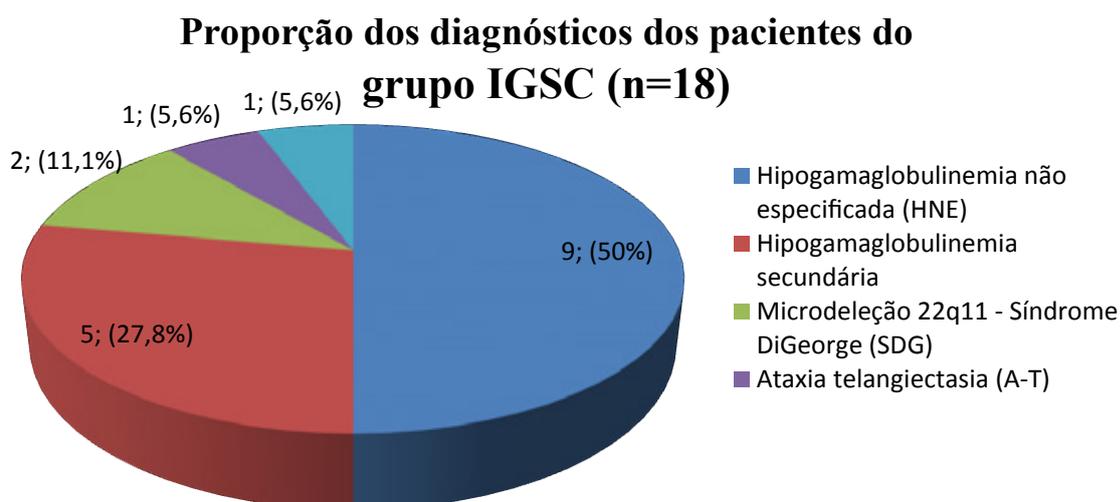


Gráfico 2: Proporção dos diagnósticos de pacientes em reposição de imunoglobulina humana via subcutânea (SC) (n=18)



Os dados publicados pela “Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias” (LASID) mostram predominância do diagnóstico de imunodeficiência específica de anticorpos (DAE) dentre os pacientes com IDP na América Latina (LASID, 2019; LASID, 2020). No presente estudo, a prevalência de DAE está somente no grupo IGIV (Gráficos 1 e 2).

#### Dados laboratoriais

Na tabela 2, encontra-se os dados basais e após o mínimo de seis meses de tratamento. A comparação entre o período pré e pós seis meses de terapia de reposição foi avaliada para: IgG, linfócitos, CD3, CD4, CD8 e CD19, tanto para o grupo IGIV quanto para o grupo IGSC.

Tabela 2: Análise de associação entre os períodos pré e pós terapia de reposição de imunoglobulina administrada pela via de infusão intravenosa (IV) e subcutânea (SC).

	Dados laboratoriais	Pré	Pós	P
Via IV (n=47)	IgG (mg/dL)	495 (41 - 2.634)	1.159 (502 - 3.282)	<0,001
	Linfócitos (cél/mm <sup>3</sup> )	2.900 (200 - 9.163)	3.100 (400 - 7.970)	0,188
	CD3+ (cél/mm <sup>3</sup> )	1.893 (222 - 5.610) <sup>a</sup>	1.749 (630,3 - 7.999)	0,739
	CD4+ (cél/mm <sup>3</sup> )	1.028 (194 - 3.697)	912 (249 - 4.351)	0,228
	CD8+ (cél/mm <sup>3</sup> )	738 (23 - 2.917)	643,3 (173,8 - 2.975)	0,116
	CD19+ (cél/mm <sup>3</sup> )	272 (0 - 3.296)	252,4 (2 - 1.570,9)	0,234
Via SC (n=18)	IgG (mg/dL)	340 (19 - 1.211)	789 (327 - 1.381)	<0,001
	Linfócitos (cél/mm <sup>3</sup> )	3.650 (160 - 7.900)	2.986 (800 - 12.000)	0,913
	CD3+ (cél/mm <sup>3</sup> )	1.758,5 (119 - 6.299)	2.155,4 (533 - 7.944,3) <sup>b</sup>	0,046
	CD4+ (cél/mm <sup>3</sup> )	902 (81 - 2.521)	1.060,5 (113 - 5.338,6) <sup>c</sup>	0,311
	CD8+ (cél/mm <sup>3</sup> )	581,15 (30 - 3.880)	746 (252,8 - 2.295,9) <sup>b</sup>	0,055
	CD19+ (cél/mm <sup>3</sup> )	533,45 (0,80 - 1.756)	621 (1,6 - 1.856) <sup>b</sup>	0,433

<sup>a</sup>: Número total de pacientes: 45

<sup>b</sup>: número total de pacientes: 15

<sup>c</sup>: número total de pacientes: 16

Resultados em mediana (mínimo - máximo)

Entre os objetivos da reposição de IG humana incluem-se: controle de infecções, redução no número de internações relacionadas a infecções e conseqüentemente sequelas, principalmente pulmonares. Este controle clínico se deve primordialmente ao aumento dos níveis séricos de IgG circulante. Neste estudo observou-se aumento significativo nos níveis séricos de IgG 6 meses pós-tratamento independente da via de administração da IG (Tabela 2). No grupo IGSC, observou-se ainda um aumento significativo na mediana de linfócitos T CD3 pós-terapia (Tabela 2).

### Terapia de reposição de Imunoglobulina

O número total de infusões no período de quatorze meses do estudo foi de 756 infusões, destas 528 (69,84%) no grupo IGIV e 228 (30,16%) no grupo IGSC.

Não houve diferença estatística entre o número de infusões/paciente de ambas as vias de IG, entretanto o tempo total de permanência hospitalar por paciente no período do estudo foi significativamente maior nos pacientes do grupo IGIV (Tabela 3).

**Tabela 3: Análise de associação para número de infusões e tempo de permanência em UTE comparando as vias de infusão IV e SC.**

	IGIV (n = 47)	IGSC (n = 18)	P
Número de infusões por paciente	12 (1 – 28)	13 (2 – 26)	0,444
Tempo de permanência em UTE (horas)	67,97 (28,5)	41,67 (25,84)	0,001

\* Teste U de Mann-Whitney para a variável 'Número de infusões por paciente' – mediana (mínimo – máximo); e teste t de Student para a variável 'Tempo de permanência em UTE (horas)' – média (desvio padrão).

### Custo do tratamento

De acordo com dados da literatura para avaliação de cálculo de custo da terapia de reposição de IG, os principais dados são: preparação do frasco de IG, material utilizado, equipe de enfermagem e de técnicos de enfermagem, transporte até o hospital, local de infusão e refeição hospitalar (GARDULF, 1995).

Neste estudo, foram utilizados como parâmetros de avaliação de custo: o valor do preparado de IG, custo de profissional (enfermagem e técnicos de enfermagem) e custo de material para infusão. Como limitação do estudo, não foram coletados dados de custos com transporte do paciente e custo de alimentação hospitalar do paciente e do acompanhante. Entretanto, o presente estudo, de acordo com o nosso conhecimento, é o primeiro estudo com dados pertinentes à infusão de IG via SC na faixa etária pediátrica em hospital público no Brasil. Os dados referentes ao custo estão na Tabela 4.

**Tabela 4: Análise de associação para custos comparando vias de infusão IV e SC**

	IGIV (n = 47)	IGSC (n = 18)	P
Custo de 1 infusão por paciente	6.884,36 (4.246,65)	1.555,96 (1.378,78)	<0,001
Custo de pessoal para permanência em UTE (técnico) por paciente	1.039,23 (435,76)	637,08 (395,09)	0,001
Custo de pessoal para permanência em UTE (enfermagem) por paciente	2.268,10 (951,04)	1.390,42 (862,27)	0,001
Custo de pessoal para permanência em UTE (técnico e enfermagem) por paciente	3.307,33 (1.386,80)	2.027,50 (1.257,36)	0,001
Custo de material	486,10 (200,17)	349,85 (202,30)	0,017

Teste t de Student. Resultados em média (desvio padrão). Valores calculados em Reais (BRL – R\$)

Percebe-se diferença estatística significativa entre os custos de infusão de IG via IV e SC (Tabela 4).

O custo médio mensal de uma infusão/paciente do grupo IGIV é de R\$ 40.939,84, enquanto do IGSC é de R\$ 7.222,16. Para esse cálculo, cabe ressaltar que foi considerada a realização de uma infusão/mês no grupo IGIV e duas infusões/mês no grupo IGSC.

Os resultados deste estudo mostram que o custo geral de infusão de IG em pacientes com IDP foi menor na via SC que na IV, o que corrobora dados da literatura. Shabaninejad et al, 2017, demonstraram melhor custo-benefício na mudança de via IV para SC em pacientes iranianos com IDP. Nesse estudo, os autores avaliaram 945 pacientes, com faixa etária superior a 12 anos e verificaram que o custo da terapia IV é 11,32 vezes superior ao custo da terapia SC, em dólares. E reforça dados prévios de que o custo da aplicação da IGSC é inferior ao da IGIV aplicada em ambiente hospitalar, gerando economia considerável ao sistema de saúde (COSTA-CARVALHO, 2010).

## **Considerações Finais**

Os dados do presente estudo revelaram que: 1) DAE e Hipogamaglobulinemia não especificada foram os diagnósticos prevalentes; 2) houve predominância do gênero masculino em ambos os grupos; 3) houve elevação nos níveis de IgG sérica 6 meses pós-terapia em ambos os grupos, como esperado; 4) o tempo de permanência em UTE do grupo IGIV é maior em relação ao do IGSC; 5) houve maior custo para infusão de IG via IV em comparação à via SC.

Entre as limitações encontradas, destacamos: 1) Falta da dispensação de IGIV nos meses de outubro e novembro de 2020; 2) ausência de dados pertinentes aos custos, tais como: locomoção e alimentação dos pacientes; 3) descontinuidade da terapia por alguns pacientes.

Conclui-se que ambas as vias foram eficientes em aumentar os níveis de IgG circulantes, entretanto houve custo maior para a via de infusão IV, em relação à SC. Os dados demonstrados neste estudo podem servir de base para trabalhos futuros com coorte maior de pacientes, visando a implementação da IGSC como opção terapêutica para reposição de IG em pacientes atendidos em outros serviços de imunologia que fazem parte do Sistema Único de Saúde.

## Referências

1. ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. BOUSFIHA, A. et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 38, n. 1, p. 129-143, 2018.
3. COSTA-CARVALHO, B. T. et al. I Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 33, n. 3, p. 104-116, 2010.
4. BEAUTÉ, J. et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 160, n. 2, p. 240-245, 2010.
5. BONILLA, F. A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 803-819, 2008.
6. FORTE, W. C. N. et al. Deficiência de anticorpos específicos antipolissacarídeos. **ASBAI**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 111-122, 2019.
7. GARDULF, A. et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. **The Lancet**, v. 345, n. 1, p. 365-369, 1995.
8. GOUDOURIS, E. S. et al. Imunoglobulina humana por via subcutânea para imunodeficiências primárias. **ASBAI**, São Paulo, v. 2, n. 4, p. 127-128, 2014.
9. GOUDOURIS, E. S. et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Einstein** (São Paulo), São Paulo, v. 15, n. 3, p. 1-16, 2017.
10. LASID. **Estatísticas LASID agosto de 2016**. [Internet]. Medellín: Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Disponível em: [https://registrolasid.org/docs/Estatisticas\\_LASID-2016\\_Set.pdf](https://registrolasid.org/docs/Estatisticas_LASID-2016_Set.pdf). Acesso em 3 jan. 2019.
11. LASID. **Estatísticas LASID fevereiro de 2020**. [Internet]. Medellín: Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Disponível em: <https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2020-02>. Acesso em 17 mar. 2020.
12. NOBRE, F. A. et al. Impacto do tratamento com imunoglobulina humana intravenosa no número de pneumonias em pacientes com deficiência de anticorpo. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 35, n. 1, p. 1-5, 2012.
13. PEREZ, E. E. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 3, p. 1-46, 2017.
14. ROXO-JUNIOR, P. et al. Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 4, p. 430-435, 2009.
15. ROXO-JUNIOR, P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 1008-1017, 2009.
16. SANTOS, A. E. V. **Infusão de imunoglobulina intravenosa em crianças com imunodeficiência primária: bases legais e contribuição da evidência científica na organização dos procedimentos operacionais**. 2012. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.
17. SHABANINEJAD, H. et al. Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies. **Medical Journal of The Islamic Republic of Iran**, v. 31, n. 1, p. 548-554, 2017.
18. SRIARON, P. et al. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 35, n. 4, p. 713-730, 2015.
19. TANGYE, S. G. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **Journal of Clinical Immunology**, v. 40, n. 1, p. 24-64, 2020.







---

Hospital da Criança de Brasília José Alencar  
AENW 3, Lote A - Setor Noroeste  
Brasília - DF - CEP 70.684-831  
[www.hcb.org.br](http://www.hcb.org.br)  
0800 0022345



Secretaria  
de Saúde

**GOVERNO DO  
DISTRITO FEDERAL**



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