



HOSPITAL
DA CRIANÇA
DE BRASÍLIA
JOSÉ ALENCAR

A criança merece o melhor

ANAIS

IX ENCONTRO
INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2021

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIIS

IX 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 AdministraçãoCarla 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

BOLSISTASBeatriz Teixeira Martins
Camila Bezerra Vieira de Ataíde
Giovanna Bezerra Naves
Lucas Andrade Pinheiro Lucas Caetano Melo
Mariana Oliveira Santana
Raquel Braga Silva Brison
Yngrid Carneiro de Aguiar**ORIENTADORES:**Ana Carolina da Silveira Calado Siqueira
Barbosa
Cristina Medeiros Magalhães
Felipe Magalhães Furtado
Karina Mescouto de Melo
Nádia Dias Gruezo
Ricardo Camargo
Valéria Botán Gonçalves**CO-ORIENTADORES**

Aline Garcia Islabão

COMITÊ DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC):Agenor de Castro M. dos Santos Junior
Cristiane Feitosa Salviano Oliveira
José Carlos Córdoba Martins

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

Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (9. : 2021: Brasília, DF)

Anais do 9º Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília, 17 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..

53 p.

ISBN 978-85-93386-13-8

Programa de Iniciação Científica do HCB, edital 01-2020. Período: agosto 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 (9. : 2021: Brasília, DF). Anais...Brasília: HCB, 2021. 53 p. ISBN 978-85-93386-13-8.

SUMÁRIO

Apresentação	7
Valdenize Tiziani. Renilson Rehem	
Avaliação do sistema imune em pacientes com síndrome de Down atendidos no ambulatório de imunologia do hospital da Criança de Brasília	8
Beatriz Teixeira Martins, Bolsista – PIC HCB. Karina Mescouto de Melo, Orientadora – PIC HCB.	
Crioterapia com infusão de camomila (<i>Matricaria recutiva</i> L.) na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes oncológicos pediátricos.....	17
Camila Bezerra Vieira de Ataíde, Bolsista – PIC HCB. Nádia Dias Gruezo, Orientadora – PIC HCB.	
Complicações da Doença de Kawasaki: estudo retrospectivo em hospital terciário de Brasília.....	23
Giovanna Bezerra Naves, Bolsista – PIC HCB. Cristina Medeiros Magalhães, Orientadora – PIC HCB. Aline Garcia Islabão, Co-orientadora – PIC HCB.	
Pesquisa de Doença Residual Mínima em Crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda.....	28
Lucas Andrade Pinheiro , Bolsista – PIC HCB. Felipe Magalhães Furtado, Orientador – PIC HCB.	
Estudo epidemiológico das Leucemias pediátricas de células precursoras B de Genótipos Recorrente	32
Lucas Caetano Melo, Bolsista – PIC HCB. Ricardo Camargo, Orientador – PIC HCB.	
Estudo das alterações coronarianas nos pacientes com Doença de Kawasaki acompanhados em serviço de Reumatologia pediátrica.....	39
Mariana Oliveira Santana, Bolsista – PIC HCB Cristina Medeiros Magalhães, Orientadora – PIC HCB. Aline Garcia Islabão, Co-orientadora – PIC HCB.	
Avaliação da composição corporal em pacientes pediátricos com doença renal crônica	44
Raquel Braga Silva Brison, Bolsista – PIC HCB Ana Carolina da Silveira Calado Siqueira Barbosa, Orientadora – PIC HCB.	
Fatores epidemiológicos e de risco para alergia alimentar em crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de Testes de Provocação Oral do Hospital da Criança de Brasília José Alencar	48
Yngrid Carneiro de Aguiar, Bolsista – PIC HCB Valéria Botan Gonçalves, Orientadora – PIC HCB.	



APRESENTAÇÃO

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

- 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



AVALIAÇÃO DO SISTEMA IMUNE EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE IMUNOLOGIA DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA

Beatriz Teixeira Martins¹

Karina Mescouto de Melo²

Resumo

Pacientes com Síndrome de Down (SD) têm propensão a infecções, devido a alterações anatômicas ou deficiências do sistema imune. O objetivo foi identificar as características clínicas e laboratoriais de pacientes com SD do ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília. Divididos em: Grupo 1, em reposição de imunoglobulina (Ig) humana; Grupo 2, sem reposição e comparados quanto à comorbidades, citopenias, dosagem de Ig, resposta vacinal, quantificação de TRECS/KRECS, antibioticoprofilaxia. Estudo observacional, transversal e descritivo. Estudados 24 pacientes, masculino (58,3%), mediana 7 anos de idade. Todos apresentavam comorbidades, 83,33% cardiopatia. Hipogamaglobulinemia (37,5%), linfopenia de células T CD4 (33,3%), T CD8 (29,1%) e de linfócitos B (66,6%), ausência de resposta vacinal a pneumococo (90,90%) foram observados. A quantificação de TRECS/KRECS foi realizada em 14 pacientes, doze (85,7%) apresentaram valores de TRECS reduzidos. Oito pacientes (33,3%) estavam em reposição de Ig. Não houve diferença estatística entre os Grupos 1 e 2. Os dados deste estudo demonstram a variabilidade de alterações imunes em pacientes com SD e sugerem que a avaliação de TRECS/KRECS pode ser uma ferramenta para a detecção precoce de alterações no sistema imune em crianças com SD.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Deficiência imune primária. Pediatria.

Introdução

A síndrome de Down (SD) é uma desordem genética congênita ocasionada pela triplicação do cromossomo 21 (CARVALHO; MIRANDA, 2015). É a síndrome mais comum encontrada em humanos, com prevalência estimada de 1: 800 nascidos vivos (RAO et al, 2015).

Possuem maior suscetibilidade às infecções respiratórias, resposta diminuída a antígenos vacinais e aumento na incidência de doenças autoimunes em comparação com a população. Desta forma, apresentam maiores taxas de hospitalizações e mortalidade (LINABERY et al, 2015). As infecções do trato respiratório constituem a maior causa de mortalidade em todas as idades na população com SD (BLOEMERS, 2010).

Essas infecções podem ser explicadas por alterações anatômicas das vias aéreas superiores, mas também por deficiência na produção ou função dos anticorpos circulantes (KUSTERS, 2009). Há descrição de disfunções dos linfócitos, deficiência de imunoglobulinas e diminuição da resposta imune dependente de células T, assim como alterações nas células B. No entanto, ainda há divergências sobre quais são os verdadeiros causadores das disfunções imunológicas em pacientes com síndrome de Down (MUSTACCHI, 2000).

A redução no número e função dos linfócitos T pode desajustar o balanço tolerogênico, resultando numa combinação de imunodeficiência e desregulação imune, com maior susceptibilidade a doenças autoimunes e linfoproliferativas. Desta forma, as crianças com SD podem ser agrupadas, em um quadro de imunodeficiência primária (LOPES-DA-SILVA; RIZZO, 2008; LISTON; ENDERS; SIGGS, 2008).

1 Acadêmica de Medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (UnICEUB) e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

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

Por esse motivo, a vacinação do paciente Down apresenta algumas peculiaridades, tendo em vista as características do seu sistema imune. A resposta imune adaptativa a antígenos das vacinas pode ser mais lenta ou de menor intensidade (KUSTERS; VERSTEGEN; DE VRIES, 2011).

As alterações laboratoriais em pacientes com SD incluem: hipogamaglobulinemia, ausência de resposta a vacinas, em especial a vacina polissacarídica (ex. pneumococo), linfopenia total ou de linfócitos T, diminuição da capacidade linfoproliferativa de linfócitos T, além de diminuição no número de TRECS/ KRECS (KUSTERS et al, 2009; VERSTEGEN et al, 2014).

Em 2008 foi disponibilizada nos Estados Unidos a triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) que consiste na quantificação de T-cell receptor excision circles (TRECS), que são pequenos marcadores produzidos durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo (SOMECH et al, 2013). Durante a recombinação dos genes do receptor da célula T, segmentos de DNA são excisados e formam pequenos círculos denominados TRECs, que podem ser amplificados por reação em cadeia da polimerase e cuja quantidade em sangue periférico reflete diretamente a atividade tímica. No Brasil essa técnica foi validada em 2016 e descrita no estudo “Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave no Brasil” (KANEAE, 2016).

A quantificação TRECS, foi desenvolvida para identificar ainda no período neonatal, crianças com alteração na imunidade de linfócitos T (imunidade celular), em especial a SCID (KANEAE, 2016). Os TRECS são formados durante o processamento tímico normal e encontram-se, portanto, diminuídos em todas as formas de SCID (BORTE et al, 2012).

Já os KRECs (kappa-deleting excision circles) são formados de maneira semelhante aos TRECs durante o desenvolvimento de linfócitos B e sua quantificação permite o diagnóstico precoce de defeitos nas células B ou imunidade humoral, que levam à redução dos níveis séricos de imunoglobulinas, como a agamaglobulinemia congênita ou ligada ao X (ALX) (BESTAS et al, 2015).

Em estudos subsequentes, foram observadas alterações no número de TRECS em pacientes com outras condições clínicas, tais como prematuridade e síndromes genéticas, incluindo a SD (VERSTEGEN et al, 2014; KANEAE et al, 2017).

O tratamento de pacientes com SD e alteração imunológica é variável e depende do comprometimento do sistema imune. Alguns pacientes necessitarão de seguimento clínico de forma regular com atenção às vacinas especiais; outros, poderão se beneficiar de antibioticoprofilaxia, enquanto que um terceiro grupo irá necessitar de reposição regular de imunoglobulina humana (CHINEN; RAM, 2011).

A reposição de imunoglobulina pode ser por via intravenosa ou subcutânea e segue os critérios do Consenso Brasileiro de Imunoglobulina humana (CARVALHO et al, 2010; GOUDOURIS et al, 2017) e da Sociedade Europeia de Imunodeficiência Primária. Assim, a reposição de imunoglobulina humana está sempre indicada se as concentrações séricas de IgG forem menores que 200 mg/dL e para aqueles com concentrações entre 200 e 500 mg/dL se for detectada deficiência na produção de anticorpos ou infecções graves e/ou recorrentes. Para aqueles com concentrações acima de 500 mg/dL, a reposição só está indicada se houver comprovadamente defeito na produção de anticorpos específicos e infecções recorrentes e graves (BERGER, 2008). Com o objetivo de evitar infecções recorrentes e graves e de manter um nível mínimo de IgG de 500 a 800 mg / dL, está indicada a reposição de imunoglobulinas para aqueles com imunodeficiências já documentadas (CONNELLY; WALKOVICH, 2016).

O objetivo principal é estudar as características clínicas e laboratoriais de pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB), comparando grupos de pacientes com e sem reposição de imunoglobulina humana.

Além disso, identificar dois grupos de pacientes: Grupo 1- pacientes com SD e em reposição de imunoglobulina humana; Grupo 2 - pacientes com SD e sem reposição de imunoglobulina humana e comparar os grupos 1 e 2 quanto ao início das manifestações clínicas, necessidade de internações, presença de comorbidades (ex. cardiopatia, doença renal), presença de citopenias, dosagem de imunoglobulinas séricas, resposta a antígenos vacinais, quantificação de TRECS (T-cell receptor excision circles) e KRECS (kappa-deleting recombination circles) e uso de antibiótico profilático.

Metodologia

Estudo observacional, transversal, descritivo, com revisão de prontuários médicos e coleta de dados de planilhas da equipe de enfermagem responsável pela Unidade de Terapia Endovenosa (UTE).

Este estudo está vinculado à linha de pesquisa “Perfil dos pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos em um hospital pediátrico terciário do Distrito Federal”, e teve aprovação na plataforma Brasil, CAAE: 184475418.1.0000.5553

A amostra avaliada consiste em pacientes com Síndrome de Down de 0-18 anos, atendidos no serviço de imunologia do HCB. Foram excluídos os pacientes que perderam seguimento ou não coletaram nenhuma amostra de exame laboratorial.

As seguintes variáveis foram analisadas: gênero do paciente, idade e data de nascimento, diagnóstico nosológico, comorbidades (doenças renais, cardiopatias e hipotireoidismo), perfil laboratorial (IgG, IgM, IgA séricas; número absoluto de linfócitos, CD3, CD4, CD8, CD19 e CD56) em ocasião da primeira consulta, TRECS/KRECS, Sorologia (IgG) para a antígeno vacinal (pneumococo), tratamento: antibioticoprofilaxia e/ou reposição de imunoglobulina humana

Os dados foram coletados e codificados utilizando o programa Microsoft Excel®. O estudo foi dividido na análise descritiva e de associação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015.

Resultados e discussão

No período de agosto de 2020 a agosto de 2021 foram identificados 25 pacientes com diagnóstico de SD atendidos no ambulatório de Imunologia do HCB, dos quais um foi excluído por perda de seguimento. A mediana de idade foi de 7 anos (mínimo: 5 meses - máximo: 17 anos) e tempo de seguimento de 30 meses, cuja admissão variou de junho de 2010 a abril de 2021. Houve predominância de pacientes do sexo masculino (58,3%) (Tabela 1), já descrito na literatura (SCHOCH et al, 2017).

Tabela 1: Características clínicas de pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB), 2010 a 2021, n=24.

		n	%
Sexo	Masculino	14	58,3
	Feminino	10	41,7
Cardiopatias	Sim	20	83,3
	Não	4	16,7
Alteração renal	Sim	4	16,7
	Não	20	83,3
Alterações tireoidianas	Sim	7	29,2
	Não	17	70,8
Antibioticoprofilaxia	Sim	12	50,0
	Não	12	50,0
Antibióticos utilizados	Amoxicilina	2	16,7
	Azitromicina	1	8,3
	Bactrim	9	75,0
	Nenhum	12	
Total		24	100,0

Fonte: elaborada pelos autores

Em relação às comorbidades desses pacientes, as principais encontradas foram hipotireoidismo e cardiopatias, dentre elas arritmias, insuficiência bicúspide e principalmente comunicação interatrial e comunicação interventricular, que em sua maioria já haviam passado por cirurgia corretora.

Malformação cardíaca congênita é um dos achados mais comuns em pacientes com Síndrome de Down e as formas mais comuns observadas incluem: defeitos no septo ventricular, septo atrial, septo atrioventricular, estenose pulmonar e atresia pulmonar (AFIFI, 2013).

Estudos demonstram que há uma associação entre crianças que nascem com cardiopatias e a presença de baixo TRECS ou linfopenia de células B ou T, demonstrando que apesar de não se encaixarem em um diagnóstico de SCID, apresentavam algum tipo de imunodeficiência (DAVEY et al, 2019) .

Em um estudo multicêntrico de coorte retrospectivo realizado no Centro Médico Infantil de Connecticut e Yale-New Haven Hospital Infantil em colaboração com o Connecticut- Programa de triagem neonatal para crianças com cardiopatias congênitas, as crianças nascidas com tal condição apresentaram números de TRECS significativamente menores que a população local (200,4 cópias/mL vs 312,5 cópias/mL; $P < 0,0001$) (DAVEY et al, 2019).

O perfil laboratorial dos pacientes do estudo é descrito na tabela 2. Observa-se que o valor médio de hemoglobina foi de 12,98 g/dl (mediana 12,85 g/dl), valores inferiores aos parâmetros hematológicos descritos em crianças com síndrome de Down (13,7g/dl) (NISIHARA et al, 2015), o que pode estar relacionado ambulatorio, cujos pacientes têm histórico de infecções de repetição.

Tabela 2: Dados laboratoriais de pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB), 2010 a 2021, n=24.

Dados laboratoriais	n=24
Hemoglobina (g/dL)	12,85 (8,3 - 17,9)
Linfócitos (células/mm ³)	2.500,00 (800 - 5200)
CD3 (células/mm ³)	1.559,90 (467 - 4331,6)
CD4 (células/mm ³)	814,53 (303,43 - 2170)
CD8 (células/mm ³)	604,00 (59,31 - 2759,2)
CD19 (células/mm ³)	245,00 (75 - 1204)
NK (células/mm ³)	239,20 (2,8 - 2194)
IGG (mg/dL)	734,50 (215 - 2088)
IGM (mg/dL)	82,35 (23 - 197)
IGA (mg/dL)	94,00 (13 - 438)
KRECS (KRECS/ μ L)	133,00 (11 - 376)
TRECS (TRECS/ μ L)	13,50 (<10 - 57)

Valores expressos em mediana, mínimo e máximo.

Fonte: elaborada pelos autores

O valor médio de linfócitos encontrados foi de 2403,78 células/mm³ (mediana 2500 células/mm³) (tabela 2). Em relação às subpopulações de linfócitos T CD3, CD4 e CD8, valores abaixo de percentil 10 para a idade foram observados em dez (41,66%), oito (33,33%) e sete (29,16%) pacientes, respectivamente. Houve ainda redução de linfócitos B e NK em 16 (66,66%) e seis (25%) pacientes, respectivamente. Dados compatíveis com estudos prévios, BLOEMERS et al, demonstraram diminuição de células NK em indivíduos com SD em comparação a um grupo controle.

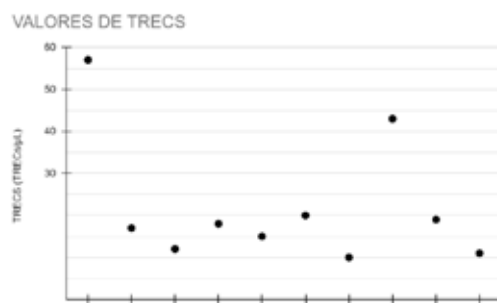
Além disso, outros autores descreveram redução no número absoluto de todas as subpopulações de células T CD4 e CD8 em crianças com SD, especialmente nos primeiros dois anos de vida (BLOEMERS et al, 2010).

Em relação aos níveis de imunoglobulinas séricas, houve diminuição ou função da IgG em 9 (37,5%) pacientes, nos quais foi indicada a terapia de reposição de imunoglobulina (grupo 1). Quanto aos níveis de IgM e IgA, 10 (41,66%) e 8 (33,33%) apresentaram valores abaixo do percentil 10 para idade, respectivamente. Bloemers et al, 2010, estudaram a produção e função de linfócitos B nos pacientes com SD, e observaram que em geral a contagem de células B estaria diminuída, com alteração na produção de imunoglobulinas IgG, IGM e IgA, o que levaria a uma resposta lenta às infecções.

A avaliação da resposta a antígenos vacinais de pneumococos, observou-se que 11 (45,83%) dos pacientes já haviam recebido imunização. Destes, apenas um apresentou resposta satisfatória, desenvolvendo quantidades adequadas de anticorpos.

Dos 24 pacientes estudados, 14 (58,33%) possuíam resultados de TRECS e KRECS disponíveis. Os valores de TRECS variaram <10 TRECs/ μ L a 57 TRECs/ μ L com média 17,29 TRECs/ μ L e mediana 13,5 TRECs/ μ L. Das 14 amostras, 12 (85,71%) ficaram abaixo do valor de corte (30 TRECs/ μ L) (Tabela 2 e Figura 1).

Figura 1: Gráfico de dispersão dos valores de TREC de 14 pacientes. Valores expressos em TRECs/ μ L. Valor de referência: 30 TRECs/ μ L.



Um trabalho brasileiro, pioneiro no país, validou a metodologia de TRECS como teste de triagem neonatal para Imunodeficiência Combinada grave (SCID) (KANEAE et al, 2016). Os valores de TRECS em 8.682 amostras analisadas variou entre 2 e 2.181 TRECs/ μ L de sangue, com média e mediana de 324 e 259 TRECs/ μ L, respectivamente (KANEAE et al, 2016). Neste primeiro estudo de TRECS 0,56% das amostras ficaram abaixo do valor de corte (KANEAE et al, 2016). O que é esperado uma vez que SCID é considerada uma doença rara. Entretanto, foi possível observar que outras condições tais como prematuridade e síndromes genéticas também podem levar a redução no número de cópias de TRECS o que justifica a avaliação de TRECS e KRECS no presente estudo. Os dados deste estudo indicam que quase todas as crianças em que o exame foi realizado (85,71%) tinham valores de TRECS abaixo do normal, o que é um fato relevante para avaliar o comprometimento do sistema imune nesse grupo de pacientes.

No presente estudo os valores de KRECS variaram de 11 KRECs/ μ L a 376 KRECs/ μ L, com média e mediana 148,29 KRECs/ μ L e 133 KRECs/ μ L, respectivamente, isto é apenas um paciente teve valor de KREC abaixo do normal o que sugere replicação adequada de linfócitos B na maioria dos pacientes que realizaram o exame (Tabela 2).

Em um estudo realizado por Verstegen et al, 2014, foram analisados os resultados de TRECS e KRECS de 82 crianças diagnosticadas com SD e comparadas a 1119 amostras de crianças controles. Os resultados desse estudo mostraram que as crianças com SD apresentam níveis mais baixos de TRECS e KRECS (mediana, 25,5 comparados a 222,2 e 76,8 TRECs/ μ L, $P < 0,0001$, ambos avaliados pelo mesmo teste). Os autores propõem que crianças com SD sejam avaliadas precocemente quanto à alteração na resposta imune a fim de terem o tratamento apropriado.

Estudos demonstraram uma menor quantidade de TREC em crianças com SD em contraste com controles saudáveis, além disso, essa diminuição estaria relacionada à idade (PRADA et al, 2005; ROAT, 2008). Em conclusão, os estudos sobre a SD forneceram evidências de involução acelerada do timo, um padrão alterado de maturação dos linfócitos T e indicações de funcionamento tímico ineficiente (BLOEMERS et al, 2010).

Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados com ambos os grupos, Grupo 1 (pacientes que fazem reposição de imunoglobulina humana) e Grupo 2 (pacientes que não recebem Ig de forma regular) e como mostrado nas tabelas 3 e 4 não houve diferença significativa entre os grupos estudados.

Tabela 3 - Análise de associação entre os grupos e variáveis qualitativas de pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB), de 2010 a 2021.

			Grupo 1	Grupo 2	Total	P*	RC	I.C. 95%
Sexo	Masculino	n	6	8	14	0,83	1,75	0,314 - 9,748
		%	66,67	53,33	58,33			
	Feminino	n	3	7	10			
		%	33,33	46,67	41,67			
Antibioticoprofilaxia	Sim	n	5	7	12	1,00	1,42	0,271 - 7,518
		%	55,56	46,67	50,00			
	Não	n	4	8	12			
		%	44,44	53,33	50,00			
Cardiopatia	Sim	n	8	12	20	1,00	2,00	0,175 - 22,799
		%	88,89	80,00	83,33			
	Não	n	1	3	4			
		%	11,11	20,00	16,67			
Alteração renal	Sim	n	0	4	4	0,25	-	-
		%	0,00	26,67	16,67			
	Não	n	9	11	20			
		%	100,00	73,33	83,33			
Alteração tireoidiana	Sim	n	2	5	7	0,90	0,57	0,085 - 3,833
		%	22,22	33,33	29,17			
	Não	n	7	10	17			
		%	77,78	66,67	70,83			
Total	n	9	15	24				
	%	100,00	100,00	100,00				

* Teste qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade se necessário.

Tabela 4: Análise de associação entre os grupos e variáveis quantitativas de pacientes com Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Imunologia do Hospital da Criança de Brasília (HCB), 2010 a 2021, em reposição de imunoglobulina (Grupo 1) e sem reposição de imunoglobulina humana (Grupo 2).

	Grupo 1		Grupo 2		p*
	Mediana	AI	Mediana	AI	
Idade	8,00	6,00	4,00	8,00	0,318
Acompanhamento	42,00	61,00	22,00	55,00	0,138
Hemoglobina (g/dL)	13,10	3,00	12,80	3,80	0,411
Linfócitos (células/mm3)	2.193,00	1.630,00	2.500,00	1.622,50	0,369
CD3 (células/mm3)	1.161,00	1.427,40	1.779,42	1.413,20	0,096
CD4 (células/mm3)	687,00	726,30	949,20	434,60	0,110
CD8 (células/mm3)	385,00	469,50	759,29	982,30	0,382
CD19 (células/mm3)	243,00	404,50	247,00	268,20	0,845
NK (células/mm3)	150,00	277,40	239,76	152,40	0,140
TRECS (TRECS/ μ L)	12,00	33,00	15,00	12,00	0,318
KRECS (KRECS/ μ L)	69,00	214,00	170,00	184,50	0,898
IGG (mg/dL)	647,00	464,50	797,00	504,00	0,438
IGM (mg/dL)	86,10	48,00	66,00	84,40	0,138
IGA (mg/dL)	80,90	82,50	98,00	165,00	0,907

* Teste U de Mann-Whitney. AI = amplitude interquartil.

Vale ressaltar que houve tendência de menores valores de linfócitos T CD3 em pacientes do grupo 1 (tabela 4), o que poderia ser melhor esclarecido se o N de pacientes fosse maior. Vale ressaltar que em ambos os grupos os valores de TRECS foram inferiores em relação aos valores de referência. Após a coleta de dados, houve óbito de um dos pacientes por complicações da infecção pelo SARS COV-2 (COVID-19).

Conclusões

Todos os pacientes com SD e imunodeficiência possuíam pelo menos uma comorbidade, a maioria cardiopatia. A maioria dos pacientes possuía linfopenia de linfócitos B, com hipogamaglobulinemia ou alteração na produção de anticorpos específicos a pneumococo em 37,5 % e 41,7 % dos casos respectivamente. Quase todos os pacientes testados (12/14) apresentaram valores de TRECS abaixo dos valores de referência, o que sugere alteração precoce na função dos linfócitos T nestes casos. Os dados deste estudo corroboram pesquisas anteriores demonstrando a variabilidade de alterações imunes em pacientes com SD e sugerem que a avaliação de TRECS/KRECS pode ser uma ferramenta diagnóstica para detectar de forma precoce alterações no sistema imune em crianças com SD.

Referências

1. BERGER, Melvin. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 413-437, 2008.
2. BESTAS, Burcu et al. Splice-correction strategies for treatment of X-linked agammaglobulinemia. **Current allergy and asthma reports**, v. 15, n. 3, p. 4, 2015.
3. BLOEMERS, Beatrijs L. P. et al. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. **Microbes and infection**, v. 12, n. 11, p. 799-808, 2010.
4. BORTE, Stephan et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 119, n. 11, p. 2552-2555, 2012.
5. CARVALHO, Beatriz Tavares Costa 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. 105, 2010.
6. CARVALHO, T. M. et al. Obstructive Sleep Apnea in Down Syndrome Children. **EC Dental Science**, v. 2, n. 4, p. 321-327, 2015.
7. CARVALHO, T. M.; MIRANDA, A. F. Considerações ortodônticas e ortopédicas no tratamento de crianças com Síndrome de Down. **Roplac**, v. 5, n. 2, p. 5-10, 2015.
8. DAVEY, Brooke T. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. **The Journal of pediatrics**, v. 213, p. 96-102, 2019.
9. DESCAMPS, Isabelle; MARKS, Luc. Oral health in children with Down syndrome: Parents' views on dental care in Flanders (Belgium). **European journal of paediatric dentistry**, Bélgica, v. 16, n. 2, p. 143-148, 2015.
10. GOUDOURIS, Ekaterini Simões et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Einstein**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 1-16, 2017.
11. KANEGAE, Marilia Pyles Patto et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. **Jornal de pediatria**, v. 92, n. 4, p. 374-380, 2016.
12. KANEGAE, Marilia Pyles P. et al. Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de TRECs e KRECs: segundo estudo piloto no Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 1, p. 25-32, 2017.
13. KUSTERS, M. A. A. et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 156, n. 2, p. 189-193, 2009.
14. KUSTERS, Maaïke A. A.; VERSTEGEN, Ruud H. J.; DE VRIES, Esther. Down syndrome: is it really characterized by precocious immunosenescence? **Aging and disease**, v. 2, n. 6, p. 538, 2011.
15. LINABERY, Amy M. et al. Immune-related conditions and acute leukemia in children with down syndrome: A children's oncology group report. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 24, n. 2, p. 454-458, 2015.
16. LISTON, Adrian; ENDERS, Anselm; SIGGS, Owen M. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 7, p. 545-558, 2008.
17. LOPES-DA-SILVA, Susana; RIZZO, Luiz Vicente. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. **Journal of clinical immunology**, v. 28, n. 1, p. 46-55, 2008.
18. MUSTACCHI, Z. Síndrome de Down: genética baseada em evidências. In: MUSTACCHI, Z. ; PERES, S. (org.). **Genética baseada em evidências: síndromes e heranças**. São Paulo: CID, p. 817-88, 2000.
19. NISHIHARA, R. M., MASSUDA, P. H., LUPIAÑES, P. M. P. Aspectos imunológicos da Síndrome de Down. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 3, 2014.

20. NISHIHARA, Renato et al. Parâmetros hematológicos em crianças com síndrome de Down. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 2, p. 85-90, 2015.
21. PRADA, Nicole et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. **Immunity & Ageing**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2005.
22. RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 164, n. 1, p. 9-16, 2011.
23. RAO, D. et al. Malocclusion in Down syndrome-a review. **South African Dental Journal**, v. 70, n. 1, p. 12-15, 2015.
24. ROAT, Erika et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. **Rejuvenation research**, v. 11, n. 3, p. 573-583, 2008.
25. SÃO PAULO (Estado). Diário Oficial do Estado de São Paulo. Resolução Conjunta nº 54, de 20 de março de 2009. **Calendário Vacinal Para Os Portadores de Síndrome de Down**. 54. ed. São Paulo, SP, 21 mar. 2009. Seção 1, p. 25-26.
26. SCHAEFER, G. B., THOMPSON, J. N. **Genética médica: uma abordagem integrada**. 1 ed. Brasil: McGraw Hill, 2015. 384 p.
27. SCHOCH, Justine et al. Quantitative, phenotypical, and functional characterization of cellular immunity in children and adolescents with Down syndrome. **The Journal of infectious diseases**, v. 215, n. 10, p. 1619-1628, 2017.
28. SOMECH, Raz et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. **The Israel Medical Association Journal**, v. 15, n. 8, p. 404-9, 2013.
29. SUGIMOTO, Dai et al. Effects of neuromuscular training on children and young adults with Down syndrome: systematic review and meta-analysis. **Research in developmental disabilities**, v. 55, p. 197-206, 2016.
30. TROTTA, Maria B. F. et al. Inflammatory and Immunological parameters in adults with Down syndrome. **Immunity & Ageing**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2011.
31. VERSTEGEN, Ruud H. J. et al. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 133, n. 4, p. 1208-1211, 2014.
32. WALKOVICH, Kelly; CONNELLY, James A. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 1, p. 35-43, 2016.
33. WEIJERMAN, Michel E.; DE WINTER, J. Peter. Clinical practice. **European journal of pediatrics**, v. 169, n. 12, p. 1445-1452, 2010.

CRIOTERAPIA COM INFUSÃO DE CAMOMILA (MATRICARIA RECUTITA L.) NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Camila Bezerra Vieira de Ataíde¹

Nádia Dias Gruezo²

Resumo

Introdução: A mucosite é a complicação oral mais frequente em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. Pode diminuir a qualidade de vida, causar déficits nutricionais e atrasos da quimioterapia. As propriedades anti-inflamatórias da camomila apresentam efeito benéfico em estudos sobre condições de mucosa em pacientes oncológicos. **Objetivo:** Avaliar a efetividade do uso preventivo e terapêutico da infusão de camomila, na mucosite oral (MO) induzida por quimioterapia em pacientes oncológicos pediátricos. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado desenvolvido no Hospital da Criança de Brasília no período de agosto de 2020 a setembro de 2021. Utilizou-se como intervenção a infusão de camomila a 1% preparada na polpa de uva integral em formato de picolé. Um grupo recebeu picolé sem camomila e o outro com camomila, ambos no período de 3 dias consecutivos do início da laserterapia. **Resultados:** 62% dos diagnósticos encontrados foram as leucemias, 60% eram do sexo masculino, 73% dos pacientes receberam picolé com a camomila, 71% se apresentaram eutróficos e a falta de apetite foi maior motivo (37%) da baixa aceitação. Houve significância estatística de aceitação quando correlacionada à variável idade e triagem nutricional ($p < 0,05$). **Conclusão:** Não se evidenciou efetividade no uso da camomila, mas pacientes com níveis maiores de aceitação e maior risco nutricional no início do tratamento apresentaram um desfecho favorável até o final da intervenção na aceitação. Espera-se que estudos adicionais possam apresentar os efeitos do uso da camomila e crioterapia para melhor prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: Câncer. Mucosite. Camomila. Crioterapia.

Introdução

Hoje o câncer é uma das doenças que atinge mais pessoas em todo o mundo. Dentro das modalidades para o seu tratamento temos a quimioterapia que pode promover danos às células de alta proliferação como as da mucosa oral (BAYDAR et al., 2005; BRITO et al., 2012) ocasionando a mucosite. A mucosite é a complicação oral mais frequente em pacientes submetidos a tratamento oncológico (40% dos pacientes em quimioterapia são acometidos). Reduzindo sua qualidade de vida, causando déficits nutricionais e atrasos na programação da quimioterapia. Ainda, quadros severos de mucosite guardam associação com aumento de admissões e readmissões, elevação dos custos hospitalares e aumento de mortalidade (SONIS, 2009; BRITO, et al., 2012; POURDEGHATKAR, et al., 2017).

Uma vez instalada, o tratamento padrão para MO é a laserterapia de baixa potência (CARNEIRO NETO, et al., 2017). O emprego de plantas e ervas para o tratamento de doenças ou sintomas tem sido documentado na literatura há, pelo menos, 5000 anos. Entre as ervas mais utilizadas e antigas, está a camomila, que possui diversas aplicações clínicas, entre elas, o efeito anti-inflamatório e antioxidante (FIDLER, et al., 1996; BAYDAR, et al., 2005; SRIVASTAVA et al., 2011). A Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) elencou em 2014, diretrizes clínicas para o tratamento da MO. Nenhuma diretriz relacionada à camomila ou a outros agentes farmacológicos de origem natural

¹ Acadêmica de Nutrição da Universidade de Brasília (UnB) e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital de Criança de Brasília José Alencar (HCB).

² Nutricionista, Gerente de Assistência Complementar Essencial do Hospital de Criança de Brasília José Alencar (HCB).

foi desenvolvida devido às conflitantes evidências científicas sobre o assunto (SONIS, 2009; LALLA, et al., 2014). Nota-se que inexistia uma padronização na metodologia empregada para avaliação do uso da camomila em boa parte dos estudos, o que interfere na análise de resultados e na comparação entre os estudos. Ora a camomila pode ser utilizada em enxágue bucal, ingestão do chá, ou através de gel tópico, mas todas com a mesma finalidade de prevenção da MO induzida por quimioterapia (POTTING, et al., 2006; ELHADAD, et al., 2020).

Ainda assim, na Alemanha, a flor de camomila é licenciada como chá medicinal padrão para distintos usos, notadamente como terapia para mucosite induzida por terapias para câncer (REIS, 2016). Positivamente, não há relatos na literatura de quadros de toxicidade com o emprego da camomila para mucosite, o que sugere a possibilidade de continuidade de seu emprego em pesquisas, em face aos resultados positivos em estudos animais e em alguns estudos in vitro (BAYDAR, 2005; BRITO, 2012; REIS, 2016).

Nas diretrizes práticas da MASCC, a crioterapia consta como recomendação padronizada para a prevenção de mucosite em pacientes recebendo 5-Fluorouracil (nível 2 de evidência científica) e já foi empregada em estudos com desfechos favoráveis (BAYDAR, et al., 2005; SONIS, S.T. 2009). Assim, dados o valor histórico da camomila como anti-inflamatório, a fundamentada efetividade da crioterapia na prevenção de mucosite e sua elevada incidência entre os pacientes em tratamento oncológicos somados aos promissores resultados obtidos com a camomila nos estudos animais e in vitro, esta pesquisa tem o objetivo de avaliar a efetividade do uso preventivo e terapêutico da infusão de camomila, na MO induzida por quimioterapia em pacientes oncológicos pediátricos.

Metodologia

A pesquisa trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego de análise descritiva, de associação e de correlação. O trabalho foi desenvolvido na unidade de internação oncológica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (HCB/SES/DF). A análise foi feita com dois grupos: pacientes pediátricos oncológicos submetidos à quimioterapia (com todos os tipos de quimioterápicos) com laserterapia e placebo, e; pacientes pediátricos oncológicos em quimioterapia submetidos à laserterapia associada à oferta de camomila.

Foram incluídos na análise, pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 3 e 24 anos, diagnóstico oncológico com programação de quimioterapia e o termo de consentimento livre e esclarecido ou assentimento assinados. Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentaram distúrbios de deglutição, reação prévia à camomila, em uso de medicamentos anticoagulantes e em terapia nutricional enteral exclusiva. Intervenção: Infusão de Camomila Chá Real® feita diretamente no Suco de Uva Integral. Controle: Apenas Suco de Uva Integral Brasfruti®; O picolé foi oferecido nos dias: D1, D2 e D3, concomitante aos protocolos da odontologia. Foi orientado que as crianças ficassem com o picolé por 5 minutos na boca, nos dias de laserterapia, oferecido como sobremesa do almoço. A avaliação da dor em cavidade oral foi realizada pela equipe da odontologia, por meio da escala visual analógica (EVA), considerando zero como ausência de dor, de 1 a 2 dor leve, de 3 a 7 dor moderada, de 8 a 10 dor intensa.

As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde) com Parecer substanciado aprovado de número 4.125.273.

Resultados e Discussão

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis qualitativas de pacientes pediátricos oncológicos em quimioterapia internados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, de agosto de 2020 a agosto de 2021.

		n	%
Picolé	Uva	12	26,67
	Camomila	33	73,33
Mucosite	Não desenvolveu	44	97,78
	Desenvolveu - Grau 2	1	2,22
Sexo	Masculino	27	60,00
	Feminino	18	40,00
Estado nutricional	Desnutrição	6	13,33
	Eutrofia	32	71,11
Triagem nutricional	Risco médio	37	82,22
	Risco alto	8	17,78
Motivo da não aceitação D1	Falta de apetite	17	37,78
	Alta	1	2,22
	Aceitou 100%	11	24,44
Motivo da não aceitação D2	Falta de apetite	17	37,78
	Alta	8	17,78
	Aceitou 100%	13	28,89
Motivo da não aceitação D3	Falta de apetite	14	31,11
	Alta	16	35,56
	Aceitou 100%	9	20,00
Comorbidades	HAS	3	6,67
	Sem	42	93,33
Diagnóstico	LLA	12	26,67
	LLA-B	13	28,89
	LNH de Anel de Waldeyer	5	11,11
Total		45	100,00

A maioria dos diagnósticos encontrados foram as leucemias (62%) em pacientes de 3 a 16 anos de idade (Tabela 1). Corroborando com os achados desta pesquisa, Mutti e colaboradores (2018), descrevem que os tipos de tumores predominantes na infância e na adolescência são leucemias, seguidas por linfomas e tumores do SNC. No presente estudo, 60% dos pacientes eram do sexo masculino, sendo as leucemias as mais incidentes, também reforçando os achados em estudos mais robustos (DE OLIVEIRA SANTOS, 2018; STELIAROVA-FOUCHER, et al., 2018).

Foi identificado que a maioria dos pacientes apresentaram o estado nutricional de eutrofia (71%), corroborando com Moreira, K. A., (2018), que evidenciou em estudo que as reservas dos compartimentos proteicos e adiposos de pacientes com leucemia foram preservadas.

No primeiro e segundo dia de intervenção (D1 e D2) 37,78% dos pacientes não aceitaram o picolé pelo motivo de falta de apetite, seguido do terceiro dia (D3) por 31,11% de aceitação pelo mesmo motivo. Segundo Álvarez e colaboradores (2012), o tratamento quimioterápico pode alterar os hábitos alimentares dos pacientes, em especial das crianças, em razão dos efeitos dos medicamentos no sistema gastrointestinal, causando vômitos, náuseas, diarreias, constipação e a própria MO; o que pode causar ou agravar a desnutrição infantil e o atraso no crescimento e desenvolvimento, na saúde da criança com câncer.

A MO é uma das patologias que estão mais relacionadas à dor bucal, de acordo com Carvalho, (2015), podendo trazer prejuízos à alimentação e à nutrição do paciente pediátrico, piorando a qualidade de vida e fomentando até alguma mudança ou interrupção do tratamento. Neste estudo, encontrou-se 2,2% de ocorrência de mucosite (01 paciente).

Andrade, Clark & Ferreira (2014), mostraram que a laserterapia, tem sido empregada na promoção da melhora de processos inflamatórios, analgesia, diminuição de edema e preservando tecidos e nervos adjacentes ao local da injúria, evitando-se assim o quadro de diminuição da ingesta alimentar dos pacientes. É importante ressaltar que o paciente que começou com boa aceitação no primeiro dia teve uma tendência a evoluir aceitando melhor nos outros dias, levando em consideração que 35,56% da não aceitação no D3 foi por motivo de alta. (Tabela 1)

Por fim, os dois grupos estudados foram comparados em relação à manifestação de mucosite. O teste estatístico utilizado foi o teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade, tendo em vista que uma célula esperava valor de frequência menor que 5. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos avaliados no ensaio (os que receberam picolé de uva e os que receberam picolé de uva com camomila). Como apenas 1 paciente apresentou mucosite (sem aceitação do placebo), o teste não foi suficiente para afirmar que não há eficácia no uso da camomila para o tratamento da mucosite em pacientes realizando tratamento oncológico.

Tabela 2: Análise de correlação dos níveis de aceitação de picolé com a idade e a triagem nutricional de pacientes pediátricos oncológicos em quimioterapia internados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, de agosto de 2020 a agosto de 2021.

			Idade	Triagem	Nutricional	Valor
rô de Spearman	D1	Coefficiente	0,164		0,224	
		P	0,283		0,139	
		n	45		45	
	D2	Coefficiente	0,067		0,158	
		P	0,662		0,301	
		n	45		45	
	D3	Coefficiente	0,161		0,368	
		P	0,290		0,013	
		n	45		45	
	Média	Coefficiente	0,150		0,289	
		P	0,324		0,054	
		n	45		45	

O nível de aceitação também foi correlacionado à variável idade e triagem nutricional (valor). Observa-se na tabela 2 que a aceitação foi significativamente correlacionada à triagem nutricional, ou seja, pacientes com maiores valores de triagem nutricional apresentaram tendência em ter maiores níveis de aceitação do picolé no D3. Esse resultado obtido pode sugerir um maior esforço da família para que o paciente ingerisse o picolé por ele de maior risco, dessa forma podendo ter interferido positivamente na aceitação. O projeto terá continuidade como forma preventiva e terapêutica para o alcance de um n mais robusto, tendo em vista uma das limitações do estudo.

Conclusão

Os resultados não evidenciam se há eficácia no uso da camomila para o tratamento da MO em pacientes realizando tratamento oncológico. Encontrou-se uma tendência de que pacientes com níveis maiores de aceitação e maior risco nutricional no início do tratamento apresentam um desfecho favorável até o final da intervenção na aceitação. A relação do formato e o sabor do produto adequado ao público infantil com o nível de aceitação mostram pontos que podem ser considerados para futuros estudos. Espera-se que estudos adicionais possam demonstrar efeitos do uso da camomila e crioterapia na melhora do prognóstico de pacientes pediátricos oncológicos, considerando o acesso e valor comercial da camomila.

Referências

1. ÁLVAREZ, Cindy; PORTILLA, Carlos; VELASCO, Carlos Alberto. Náuseas, vômitos, diarreia, estreñimiento e hiporexia en la alimentación del niño con cáncer. **Revista Gastrohnp**, v. 14, n. 1, p. 27-30, 2012.
2. BAYDAR, M. et al. Prevention of Oral Mucositis Due to 5-fluoracil Treatment with Oral Cryotherap. **Journal of the National Medical Association**, v. 97, n. 8, p. 1161- 1164, 2005.
3. BRITO, Caroline Argolo et al. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 41, n. 4, p.236-241, 2012.
4. MOREIRA, K. A. et al. Estado Nutricional de Pacientes Pediátricos RecémDiagnosticados com Leucemia Linfoblástica Aguda em um Instituto de Referência em Oncologia do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 349- 355, 2018.
5. MUTTI, C. F. et al. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes com câncer em um serviço de oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 293- 300, 2018.
6. POURDEGHATKAR, F. et al. The Effect of Chamomile Mouthwash on the Prevention Oral Mucositis Caused Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology**, v. 7, n. 2, p.76-81, 2017.
7. SANTOS, Marceli de Oliveira. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 439- 440, 2018.
8. SONIS, Stephen T. Mucositis: o impacto, a biologia e as oportunidades terapêuticas da mucosite oral. **Oncologia oral**, v. 45, n. 12, p. 1015-1020, 2009.
9. STELIAROVA-FOUCHER, Eva et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731.

COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE KAWASAKI: ESTUDO RETROSPECTIVO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE BRASÍLIA

Giovanna Bezerra Naves¹

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães²

Aline Garcia Islabão²

Resumo

Trata-se de uma coorte clínica retrospectiva. Foram analisados os prontuários de pacientes com DK acompanhados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram incluídos 61 pacientes, havendo o desenvolvimento de complicações da DK em 39 (63,93%) deles. Vinte e oito (45,90%) crianças apresentaram complicações cardiovasculares, incluindo aneurisma e dilatação coronariana, insuficiência mitral e/ou tricúspide, estenose de valva aórtica, dilatação e hipertrofia de ventrículo esquerdo. Treze (21,31%) pacientes apresentaram alterações de comportamento, enquanto sete (11,47%) manifestaram complicações gastrointestinais e três (4,91%) neurológicas, incluindo perda auditiva neurossensorial. Houve pneumonite em duas (3,28%) crianças e uma (1,64%) cursou com incontinência urinária. A prevalência das complicações foi superior a estudos prévios, provavelmente pelo acompanhamento regular e a longo prazo em um centro especializado. Não foram identificados fatores de risco para ocorrência de complicações da DK.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki. Complicações. Vasculite. Pediatria.

Introdução

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica primária, que acomete vasos de pequeno e médio calibres, apresentando predileção pelas artérias coronárias (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016). Essa doença evolui em três fases: aguda, subaguda e crônica. A primeira fase dura em torno de dez a 15 dias após o início da febre e engloba os sinais clínicos clássicos da DK. A fase subaguda ocorre após o 15º dia do início da febre, enquanto a fase crônica inicia-se em torno da quarta a sexta semana após o início da febre e não possui limitação de duração (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016; MAKINO et al., 2018).

O diagnóstico da DK é realizado através de critérios clínicos preconizados pela diretriz da American Heart Association (AHA), em que é necessária a persistência de febre por cinco dias ou mais associada a pelo menos quatro dos seguintes: conjuntivite não purulenta bilateral; alterações orais (edema e/ou eritema e/ou fissuras labiais e/ou língua em framboesa e/ou eritema da mucosa orofaríngea); linfonodomegalia cervical anterior maior ou igual 1,5 cm; alterações em extremidades (descamação periungueal e/ou eritema e/ou edema palmoplantares) e/ou exantema polimorfo (MCCRINDLE et al., 2017; NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016).

Formas incompletas da DK devem ser consideradas em caso de febre persistente por cinco dias ou mais associada a dois ou três critérios diagnósticos, bem como elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) acima de 40 mmHg e/ou PCR igual ou maior 3mg/dL, além da presença de alterações em exames laboratoriais e/ou ecocardiograma. Crianças com menos de seis meses de idade, demandam maior suspeição para o diagnóstico, pois muitas vezes apresentam apenas febre inexplicada com persistência por sete dias ou mais (MCCRINDLE et al., 2017)

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

2 Reumatologista e orientadora de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

O tratamento preconizado deve ocorrer preferencialmente na fase aguda da DK através da infusão de 2 g/kg de imunoglobulina endovenosa (IGEV) em dose única, podendo ser associada ao ácido acetilsalicílico (MCCRINDLE et al., 2017). A persistência de febre após 36 horas do término da infusão da IGEV configura a refratariedade do paciente e revela a necessidade de uma nova dose desta medicação (BAYERS; SHULMAN; PALLER, 2013; MCCRINDLE et al., 2017; TACKE et al., 2012).

A DK cursa com inflamação vascular sistêmica que acomete diversos vasos sanguíneos, apresentando predileção pelas coronárias. Esta inflamação resulta em remodelação das paredes dos vasos sanguíneos a partir do subendotélio, progredindo para toda a extensão do vaso, podendo causar a formação de dilatações, aneurismas, estenoses e eventos isquêmicos em vasos sanguíneos de qualquer local do corpo, incluindo artérias coronárias, aorta abdominal, artérias do sistema nervoso central, artérias braquiocefálicas, axilares, ilíacas, femorais, renais e cerebrais, entre outras, resultando em manifestações de acordo com o sistema que é acometido. Este acometimento pode ocorrer em qualquer fase da doença e se configura como complicações da DK (DIONNE; DAHDAH, 2018; NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016; MAGALHÃES et al., 2020).

Considerando os expostos, este estudo visa analisar os dados referentes às complicações da DK, avaliando a epidemiologia, bem como os achados clínicos e laboratoriais dos indivíduos que as desenvolveram. Os dados obtidos nesta pesquisa serão analisados no grupo com e sem complicações e seus resultados serão comparados com os observados na literatura.

Metodologia

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo observacional do tipo coorte clínica através da análise de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes diagnosticados com DK assistidos pelo serviço de Reumatologia em um Hospital Terciário de Brasília entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram avaliados 79 pacientes, sendo incluídos 61 pacientes de 0 a 19 anos com diagnóstico de DK completa ou incompleta. Dezoito pacientes foram excluídos.

Foram realizadas análises qualitativas e quantitativas, sendo a última feita através da análise descritiva e de associação. A análise de dados foi realizada a partir do programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência (n), mediana (m) e porcentagem. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre a ocorrência de complicações da DK com as variáveis descritas na coleta de dados. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas as que apresentaram $p < 0,05$.

Resultados em discussão

Foram avaliados 61 pacientes, sendo que 39 (63,93%) deles manifestaram complicações da DK. O período de seguimento dos pacientes avaliados variou de 20 dias a 3 anos, possibilitando a avaliação destas crianças durante a fase aguda, subaguda e crônica da patologia, o que corrobora para melhor avaliação das possíveis manifestações tardias da DK, visto que a literatura tende a analisá-las somente na fase aguda, subaguda ou em caso de óbitos por complicações (MCCRINDLE et al., 2017).

Os pacientes apresentaram idade entre 1 mês e 11 anos no momento do diagnóstico, não havendo significância estatística ($p = 0,307$) entre este parâmetro e o desenvolvimento de complicações da DK, assim como não foi observada significância estatística ($p = 0,382$) entre o sexo dos indivíduos avaliados e o desenvolvimento de complicações da DK (tabela 1). Estudos prévios alegam que as complicações da DK ocorrem principalmente em menores de um ano de idade e em indivíduos do sexo masculino, contudo, eles avaliam apenas manifestações coronarianas, como Faim et al. (2021) e Akhtar, Alam e Ahmed (2012).

Tabela 1: Relação entre sexos e o desenvolvimento de complicações da DK.

Sexo	Complicação N 39 (%)	Sem complicação N 22 (%)	Total N 61 (%)	P
Masculino	24 (61,5)	11 (50)	35 (57,4)	0,382
Feminino	15 (38,5)	11 (50)	26 (42,6)	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Cinquenta e quatro (88,52%) dos pacientes avaliados foram diagnosticados com a forma completa da doença, sendo que 34 (62,96%) deles apresentaram complicações. Por sua vez, a forma incompleta foi observada em sete (11,48%) pacientes, com complicações em cinco (71,45%) deles. O número limitado de crianças com a forma incompleta pode ter colaborado para ausência de significância deste parâmetro com o desenvolvimento de complicações da DK ($p = 0,984$).

O tratamento com IGEV associada a AAS foi realizado em 59 (96,72%) dos pacientes, sendo que 40 (65,57%) ocorreram na fase aguda da DK, havendo complicações em 22 (55%) deles. Dezenove (31,15%) crianças foram tratadas na fase subaguda e 15 (78,94%) delas apresentaram complicações. O início terapêutico na fase aguda da doença apresentou tendência de associação ($p = 0,054$) com o não desenvolvimento de complicações, demonstrando que o tratamento precoce da DK possivelmente evita a ocorrência desses eventos. Contudo, o número limitado da amostra deste estudo, provavelmente impediu a associação deste parâmetro.

Alves et al. (2011) realizou uma coorte clínica prospectiva com 115 pacientes, evidenciando que níveis de plaquetas maiores que 500 mil (trombocitose), hemoglobina inferior a 10 g/dL (anemia) e VHS superior a 50 mm/h por mais de 30 dias são fatores de risco para complicações da DK. Contudo, nenhuns dos parâmetros laboratoriais avaliados apresentaram associação estatística significativa com a manifestação de complicações, assim como descrito na tabela 2.

Tabela 2: Relação entre alterações laboratoriais e as complicações da DK

Alterações laboratoriais	Complicações N 39 (%)	Sem complicações N 22 (%)	Total N 61 (%)	P
Plaquetas > 500 mil	14 (35,9)	5 (22,7)	19 (31,1)	0,286
Hb < 10 g/dL	4 (10,6)	4 (18,2)	8 (13,1)	0,627
VHS > 50 mm/h por mais de 30 dias	5 (12,8)	1 (4,5)	6 (9,8)	0,552

Fonte: Elaborado pelo autor.

As complicações cardiovasculares foram as mais frequentes, estando presente em 28 (45,9%) dos pacientes observados. Dezesesseis (26,2%) desses pacientes cursaram com alterações coronarianas, sendo o aneurisma pequeno da artéria coronária esquerda, aneurisma

médio da artéria coronária direita e a dilatação da artéria coronária esquerda as complicações mais prevalentes. O valor observado foi superior ao relatado em pesquisas prévias, possivelmente pelo seguimento a longo prazo, além da realização de ecodoppler seriados e adoção da classificação pelo Z Score padronizado pela AHA, possibilitando uma melhor acurácia diagnóstica.

Complicações comportamentais ocorreram em 13 (21,3%) crianças. Conway et al. (2005) e King et al. (2000) relataram uma incidência de cerca de 40% deste tipo de complicação, sendo um valor bastante superior ao observado nesta pesquisa. Isso evidencia a necessidade de avaliação padronizada e de acompanhamento psicológico regular e a longo prazo para os portadores de DK, uma vez que estas complicações podem ocorrer em qualquer fase da doença, principalmente na fase crônica. Desta forma, o seguimento possibilita a redução da subnotificação e proporciona o tratamento adequado deste tipo de complicação.

Outras complicações observadas envolveram o sistema gastrointestinal (7/39; 11,4%), neurológico (3/61; 4,9%), respiratório (2/61; 3,2%) e urinário (1/61; 1,6%), sendo que a incidência de todas estas estão de acordo com as descrições literárias prévias (KEELING et al., 2016; TADDIO et al., 2012; BONTÉ et al., 2005; DOGAN et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2020; TAHGHIGHI; KOOHSORKHI; ZIAEE, 2021; TAKAHASHI; OHARASEKI; NAOE, 2016; MCCRINDLE et al., 2017).

Conclusão

A prevalência de complicações da DK foi bastante elevada e superior a estudos realizados previamente. Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais não apresentaram significância estatística com a ocorrência de complicações da DK. Evidenciou-se que o seguimento multidisciplinar a longo prazo dos pacientes diagnosticados com DK é fundamental, uma vez que diversas complicações podem ocorrer anos após a fase aguda da doença e serem irreversíveis. Ademais, urge a realização de novas pesquisas acerca da DK e de suas complicações, uma vez que os estudos acerca destas temáticas são limitados e diversos aspectos permanecem não elucidados.

Referências

1. AKHTAR, S.; ALAM, M.; AHMED, M. Cardiac involvement in Kawasaki disease in Pakistani children. **Annals of Pediatric Cardiology**, v.5, n.2, p.129, 2012.
2. ALVES, N. et al. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. **Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo**, v.57, n.3, p.299-305, 2011.
3. BAYERS, S.; SHULMAN, S.; PALLER, A. Kawasaki disease: part II. Complications and treatment. **J Am Acad Dermatol**, v.69, n.4, p.513.e1-513.e8, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034380/>
4. BURNS, J. et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. **Plos One**, v.8, n.9, p. e74529, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0074529&type=printable>.
5. CONWAY, C. et al. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. **BMC Pediatrics**, v.5, n.14, 2005. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-5-14>.
6. DIONNE, A.; DAHDAH, N. Myocarditis and Kawasaki disease. **Int J Rheum Dis.**, v.21, n.1, p.45-49, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105303/>
7. DOGAN, O. et al. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease and successful management using prostacycline analogue: a case report. **The heart surgery forum**, v.10, n.1. 2007.
8. FAIM, D. et al. Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.116, n.3, p. 485–491, 2021. Disponível em: <http://abccardiologia.org/article/doenca-de-kawasaki-preditores-de-resistencia-a-imunoglobulina-intravenosa-e-complicacoes-cardiacas/>
9. KEELING, I. et al. Kawasaki disease and hepatobiliary involvement: report of two cases. **Italian journal of pediatrics**, v.42, n.27, p. 1-3, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951087/>
10. KING, J. et al. The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v.154. n.5, p.463-468, 2000.
11. MAGALHÃES, C. et al. Clinical manifestations of Kawasaki Disease at diferente age spectrum: a ten-year study. **Medicina**, v.56, n.4, p.1-9, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/4/145>.
12. MAKINO, N. et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. **Pediatrics International**, v. 60, n. 6, p.581–587, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.13544>.
13. MCCRINDLE, B. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v.135, n.17, e927–e999, 2017. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>.
14. NEWBURGER, J.; TAKAHASHI, M.; BURNS J. Kawasaki Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.67, n.14, p.1738-1749, 2016. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2015.12.073>.
15. TACKE, C. et al. Management of acute and refractory Kawasaki disease. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 10, n.10, p.1203-1215. 2012.
16. TADDIO, A. et al. Acute Febrile Cholestatic Jaundice in Children: Keep in Mind Kawasaki Disease. **J Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.55, n.4, p.380-383, 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/10000/Acute_Febrile_Cholestatic_Jaundice_in_Children_.7.aspx.
17. TAHHIGHI, F.; KOOHSORKHI, M.; ZIAEE, V. Peripheral Gangrene, an Unusual Presentation of Infantile Kawasaki: A Case Report and Literature Review. **Case Rep Rheumatol**, 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crrh/2021/6629405/>
18. TAKAHASHI, K.; OHARASEKI, T.; NAOE, S. Pathological study of post coronary arthritides in adolescents and young adults with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki. **Pediatric Cardiology**, v.22. n.2, p.138-142, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11178671/>

PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Lucas Andrade Pinheiro¹

Felipe Magalhães Furtado²

Resumo

A leucemia linfóide aguda (LLA) é resultado da proliferação clonal desordenada de células precursoras da medula óssea, sendo caracterizada como a neoplasia infantil mais comum. Segundo estudos internacionais, através da pesquisa de doença residual mínima (DRM), é possível avaliar a resposta ao tratamento e o prognóstico da criança, independente de fatores associados ou no momento do diagnóstico. Esta pesquisa visa avaliar o papel da DRM por citometria de fluxo (CF) como fator prognóstico para pacientes tratados no HCB. Foram incluídas 82 crianças com diagnóstico de LLA B ou T, com idade menor a 18 anos no momento do diagnóstico e realizada pesquisa de DRM por CF nos dias 15, 33 e 78 após o início do tratamento. Através da pesquisa de DRM, idade e achados moleculares, estratificou-se os pacientes entre Alto Risco (AR), Risco Intermediário (RI) e Baixo Risco (BR). A maioria dos pacientes se enquadrou como RI. Dividiu-se o estudo em análise descritiva, de associação e de sobrevivência. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). O teste de "Log Rank" (Mantel-Cox) foi utilizado para avaliar e comparar as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD). A maioria dos óbitos estava associada ao AR e nenhum óbito foi observado no BR. As crianças com AR tiveram a SG e a SLD menores em todas as comparações. Conclui-se que a estratificação de risco estabelecida, utilizando-se como principal discriminador a medida da DRM por CF de nova geração, é preditor de desfecho para os pacientes com LLA.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda. Doença Residual Mínima. Citometria de Fluxo. Pediatria. Diagnóstico.

Introdução

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

No final da década de 1980, foram desenvolvidas técnicas moleculares altamente sensíveis, que substituíram a morfologia simples por microscopia de luz, para quantificar a carga tumoral persistente após o tratamento de crianças com LLA (KRUSE, 2020). Essa carga tumoral residual foi denominada doença residual ou doença residual mínima (DRM) (JEREMIAS, 2018). Graças a essa quantificação, foi possível compreender que a medula óssea de pacientes em remissão completa pode ainda conter células neoplásicas detectáveis.

A medição precoce da DRM fornece informações sobre a resposta ao tratamento e é o fator prognóstico autônomo mais confiável atualmente. Sua detecção ao final da terapia de indução é um parâmetro independente de mau prognóstico entre pacientes com LLA em qualquer faixa etária. Dessa forma, protocolos de quimioterapia em pediatria se baseiam nos valores de DRM para confirmar o grupo de risco do paciente e orientar a intensidade do tratamento (PEMMARAJU, 2017; PUI, 2015; RAVANDI, 2016; SARMIENTO-URBINA, 2019).

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

² Hematologista do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

O presente estudo visa avaliar a presença de doença residual mínima (DRM) em crianças tratadas por leucemia linfoblástica aguda (LLA) no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) e correlacionar com os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo. Os pacientes foram ou são acompanhados no HCB para tratamento de LLA de junho de 2018 a junho de 2021 e possuem idades entre 1 e 18 anos no momento do diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Tratamento quimioterápico prévio e/ou diagnóstico de Síndrome de Down foram considerados como critérios de exclusão.

Os pacientes foram submetidos aos protocolos de quimioterapia e punção de medula óssea (MO) por indicação clínica. A partir desses dados de punção de MO, nos dias 15, 33 e 78, realizou-se avaliação de DRM por citometria de fluxo de 8 cores de nova geração (CFNG).

A partir das análises realizadas nos dias 15, 33 e 78, os pacientes foram estratificados em: I. Baixo Risco (BR): LLA-B; < 6 anos; DRM D15 < 0,1%; DRM D78 < 0,01% e ausência de marcadores de Alto Risco. II. Alto risco (AR): DRM D15 > 5%; DRM D78 > 0,01%; presença das translocações BCR-ABL ou MLL-AF4. III. Risco intermediário (RI): demais pacientes. Além disso, para casos específicos, aceitaram-se ajustes das classificações fora dos critérios descritos.

Sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre a última avaliação de DRM e morte por qualquer causa. Sobrevida livre de doença (SLD) será definida como o intervalo entre a data da última avaliação de DRM e a data da recidiva da doença ou de óbito. O estudo foi dividido na análise descritiva, de associação e de sobrevivência. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Além disso, o teste de "Log Rank" (Mantel-Cox) foi utilizado para avaliar e comparar as curvas de sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD).

Resultados e discussão

Foram incluídos 82 pacientes, sendo que 78 foram diagnosticados com LLA-B e 4 com LLA-T. Do total de pacientes, 15 foram classificados com Baixo Risco (BR), 50 como Risco Intermediário (RI) e 15 como Alto Risco (AR). Paralelamente, num estudo, de 476 pacientes avaliados com LLA, 223, 121 e 132 pacientes foram atribuídos aos grupos BR, RI e AR, respectivamente (SUNG, 2017). Comparativamente, encontrou-se um número mais expressivo de pacientes classificados como RI no presente estudo.

Quatro (4,87%) crianças apresentaram recaídas durante o período de análise. Dessas, 2 foram isoladas em sistema nervoso central (SNC). Em um centro oncológico do Egito, houve 27% de pacientes com recidiva, tendo como o local mais comum a medula óssea, seguida pelo sistema nervoso central isolado (ABDELMABOOD, 2020). Na China, foi observado 12,1% de pacientes com recaída, sendo a maior parcela em medula óssea isolada, seguida por hematológicas e testiculares combinadamente (SUNG, 2017). Ao contrário dos dois estudos internacionais, encontrou-se uma taxa de recaída geral menor e com a maioria dela em SNC.

Acerca dos óbitos, teve-se um total de 14 pacientes (17,07%) falecidos. No Egito, obteve-se um total de 23% de pacientes indo a óbito, valor próximo ao encontrado no presente estudo (ABDELMABOOD, 2020).

Ademais, mais da metade dos óbitos (64,29%) estava classificada como Alto Risco e nenhum dos pacientes falecidos era estratificado como Baixo Risco. Portanto, somente os pacientes de AR e de RI estavam relacionados com o número de óbitos.

Houve uma diferença estatística significativa para a sobrevida global (SG) entre os grupos de classificação de risco ($P < 0,001$). Crianças estratificadas como AR apresentaram uma sobrevida menor do que as demais.

Por não se ter óbitos na classificação de BR, não foi calculada a sobrevida dos pacientes assim classificados. A sobrevida média para as crianças com RI foi de 32,663 meses e para aquelas estratificadas como AR foi de 20,015.

Outro dado com diferença estatística significativa foi a SLD entre os grupos de classificação de risco ($P = 0,001$). Pacientes estratificados como AR mostraram uma sobrevida livre de doença significativamente menor do que aquelas crianças classificadas como BR e RI.

A SLD média para pacientes com classificação BR foi de 23,333 meses; já para pacientes com classificação RI foi de 31,410 meses e para classificação AR foi de 19,721.

O presente estudo, fazendo uso de DRM por citometria de fluxo de nova geração, serve para ajustar a intensidade do tratamento para a LLA. Com essa metodologia, mesmo se tratando de um seguimento curto, é possível verificar que ela consegue diferenciar os grupos que necessitam de uma terapia mais intensiva. De igual modo, o grupo respondedor pode ter o benefício de uma terapia menos intensiva, com menos efeitos colaterais, mas tendo ainda uma alta taxa de resposta com remissão contínua. Há melhoras nas taxas de sobrevivência, atribuídas especialmente à terapia guiada por DRM, o que reforça a importância da análise de doença residual mínima (SUNG, 2017).

Como o tratamento para LLA dura aproximadamente 2 anos, muitos pacientes ainda não finalizaram o tratamento, o que faz com que o grupo BR tenha uma sobrevida livre de doença menor do que o grupo de RI.

O número de pacientes ainda é pequeno para uma análise com maior profundidade, o que traz uma certa limitação ao estudo, além de que, certamente, ao se adicionar informações referentes à citogenética e à biologia molecular dos pacientes, poder-se-ia prever também, com mais propriedade, o desfecho. O tempo de acompanhamento também é um limitador para o estudo.

Mesmo com as supracitadas limitações, é possível notar que a classificação de risco estabelecida prediz a sobrevida global, o que está de acordo, inclusive com estudos internacionais.

Conclusões

Com os dados obtidos até o momento, é possível inferir que a classificação de risco estabelecida, utilizando-se como principal discriminador a medida da DRM por citometria de fluxo de nova geração, é preditor de desfecho para as crianças com LLA. Ademais, é possível depreender que a tendência de redução da intensificação da terapêutica para os pacientes estratificados como BR não tem impacto negativo na SLD nem na SG.

Referências

1. ABDELMABOOD, S. et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. **Jornal De Pediatria**, v. 96, n. 1, p. 108–116, fev. 2020.
2. CAMPANA, D. Role of Minimal Residual Disease Monitoring in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 23, n. 5, p. 1083–1098, out. 2009.
3. CAMPANA, D.; PUI, C.-H. Minimal residual disease–guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 129, n. 14, p. 1913–1918, 6 abr. 2017.
4. GALIMBERTI, S. et al. Validation of Minimal Residual Disease as Surrogate Endpoint for Event-Free Survival in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **JNCI cancer spectrum**, v. 2, n. 4, p. pky069, out. 2018.
5. JEREMIAS, I.; SCHEWE, D. M. Characteristics and Therapeutic Targeting of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Advances in Experimental* **Medicine and Biology**, v. 1100, p. 127–139, 2018.
6. KRUSE, A. et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. E1054, 5 fev. 2020.
7. PEMMARAJU, N. et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 3, p. 279–285, mar. 2017.
8. PUI, C.-H. et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 4, p. 465–474, abr. 2015.
9. RAVANDI, F. et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 172, n. 3, p. 392–400, fev. 2016.
10. RIBEIRO, R. C. Leucemia linfóide da criança e do adolescente. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P. (ed.). **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. cap. 42.
11. SARMIENTO-URBINA, I. C. et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. **Iatreia**, v. 32, n. 2, 1 abr. 2019.
12. SCHNITTGER, S. Minimal residual disease monitoring: a new era for childhood ALL. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 4, p. 362–364, abr. 2015.
13. SIMIONI, C. et al. New biomarkers and therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemias: recent advances. **Hematological Oncology**, v. 38, n. 1, p. 22–33, fev. 2020.
14. SIMÕES, B. P. Leucemia linfóide aguda do adulto. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P. (ed.). **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. cap. 41.
15. SUNG, P. J.; LUGER, S. M. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 18, n. 1, p. 1, jan. 2017.

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS DE CÉLULAS PRECURSORAS B DE GENÓTIPO RECORRENTE

Lucas Caetano Melo¹

Ricardo Camargo²

Resumo

Introdução e objetivos: O presente estudo tem o objetivo de avaliar de uma série de critérios dos pacientes acometidos por Leucemias Linfoides Agudas de Células Precursoras B de Genótipo Recorrentes atendidos, no período de 2011 a 2020, no Hospital da Criança de Brasília José Alencar - HCB. **Metodologia:** Caracterizado como um estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo, o estudo analisou resultados quanto sexo, idade ao diagnóstico, unidade federativa (UF) de origem, presença de Síndrome de Down, da leucometria ao diagnóstico, pesquisa por RT-PCR das fusões gênicas frutos de translocações recorrentes, análise numérica dos cromossomos por cariotipagem em banda G de amostra de medula óssea, classificação de risco, infiltração no sistema nervoso central, resposta a corticoterapia, análise da Medula Óssea, doença residual mínima, recaídas e óbitos. **Resultados e conclusão:** O estudo obteve a frequência de cada fusão gênica e concluiu a prevalência de cada parâmetro analisado para as diferentes fusões, bem como os seus valores de sobrevida global.

Palavras-chave: Oncologia. Leucemia Linfóide Aguda. Epidemiologia. Biologia Molecular. Citogenética.

Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna resultante da proliferação clonal e acúmulo de células que exibem marcadores celulares associados aos estágios precoces de maturação linfóide. Constituinte cerca de um terço de todas as neoplasias malignas infantis, a LLA incide em uma frequência de 1 em 25.000, em crianças de 0 a 14 anos, faixa etária que carrega 80% dos casos (CAVALCANTE et al, 2017). Sua probabilidade de ser diagnosticada nos 10 primeiros anos de vida é de 1 em 2.880, diminuindo a incidência com o avançar da idade (CAVALCANTE et al, 2017). Pela imunofenotipagem pode-se classificar a LLA em linhagem B ou T, de acordo com os traços imunofenotípicos dos linfoblastos, aproximadamente 20% dos casos são de origem de célula T; 75%, precursores de célula B; e 5%, de célula B madura (FARIAS e CASTRO, 2004). A sobrevida da LLA tem alcançado valores de 80%, relacionados com a otimização nos protocolos terapêuticos, que marcam um grande avanço da moderna hematologia pediátrica (SILVA, 2009). Acompanhada de fatores clínicos e laboratoriais, a pesquisa das anomalias cromossômicas e mutações genéticas permitem a compreensão dos mecanismos envolvidos na malignidade e encontra genes de importância biológica. Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo determinar a ocorrência dos subtipos moleculares das LLAs mais frequentes na faixa pediátrica e relacionar o genótipo específico com a resposta dos pacientes ao tratamento, assim como a sobrevida dentro das LLAs B. Dessa forma o estudo poderá auxiliar na compreensão dos mecanismos envolvidos na malignidade, na descoberta de genes de importância biológica e na classificação da severidade da neoplasia. Assim poderá servir de base para a construção de uma terapêutica eficaz e em consequência melhorar prognóstico da doença.

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

2 Supervisor técnico do laboratório de Pesquisa em Biologia Molecular do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

Objetivos

Avaliar a prevalência, resposta ao tratamento, sobrevida global de pacientes acometidos por Leucemias Linfoides Agudas recorrentes atendidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

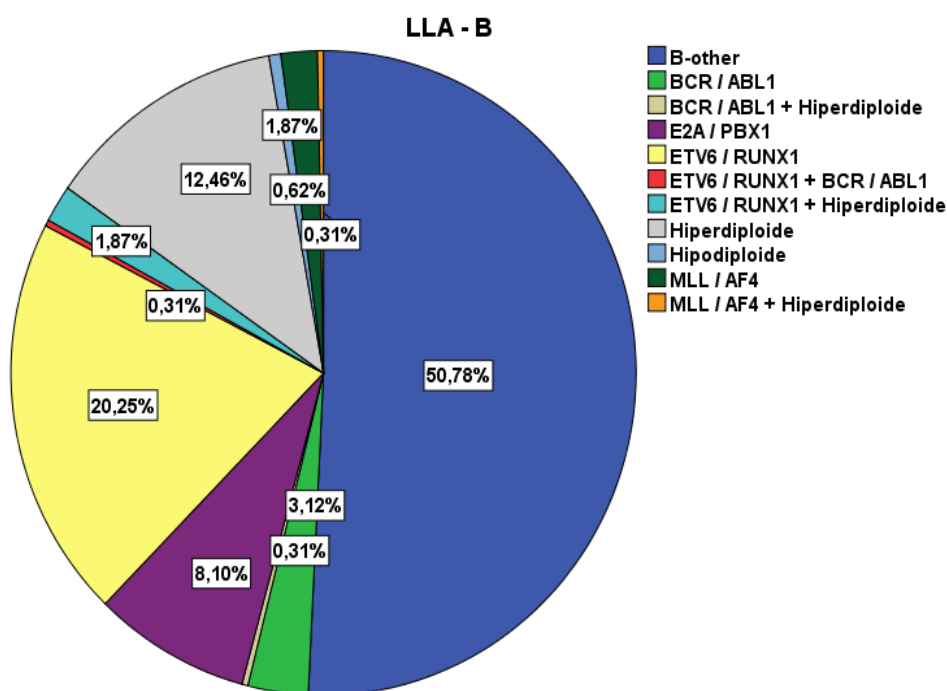
Metodologia

No presente estudo, observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo, foram coletados dados de prontuários de todos os pacientes diagnosticados com LLA-B admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar no período de 2011 até 2020. Foram coletados os dados acerca do sexo, da idade ao diagnóstico, da unidade federativa (UF) de origem, da presença de Síndrome de Down, da leucometria ao diagnóstico, da pesquisa por RT-PCR das fusões gênicas frutos de translocações recorrentes, da análise numérica dos cromossomos por cariotipagem em banda G de amostra de medula óssea, da classificação de risco, da infiltração no sistema nervoso central, da resposta a corticoterapia, da análise morfológica da Medula Óssea, da doença residual mínima, das recaídas e dos óbitos. O estudo foi dividido na análise descritiva, de associação e de sobrevivência. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015.

Resultados e Discussão

Conforme representado no Gráfico 1 abaixo, as variáveis qualitativas foram associadas às categorias das variáveis: E2A / PBX1, ETV6 / RUNX1, BCR / ABL1, MLL / AF4, Hiperdiploidia, Hipodiploidia, ETV6 e Hiperdiploidia e ETV6 e Recaída por meio do teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade.

Gráfico 1: Setores das classificações de LLA-B total em pacientes na faixa etária pediátrica acometidos por Leucemias Linfoides Agudas atendidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), entre os anos de 2011 a 2020.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Observa-se que o risco e o óbito foram significativamente associados à classificação E2A / PBX1. Pacientes com essa classificação apresentaram significativamente mais risco alto em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente sem essa classificação, o que está de acordo com estudo já existentes como a "Caracterização molecular e imunofenotípica de 35 casos de leucemia linfóide aguda pediátrica" (FARIAS, 2010). Pacientes classificados como E2A / PBX1 também apresentaram 3,467 (1,287 - 9,341) vezes mais chance de virem a óbito. Observa-se que a idade ao diagnóstico foi significativamente associada à classificação E2A / PBX1, sendo que crianças com LLA – B recorrente com essa classificação apresentaram idade significativamente maior que os pacientes com as demais classificações.

Observa-se, pela análise dos pacientes com ETV6 / RUNX, que o risco, a resposta ao corticoide, o óbito e a recaída foram valores que se destacaram quando analisados nessa fusão gênica. Pacientes com essa classificação apresentaram significativamente mais risco baixo em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente sem essa classificação, o que está de acordo com várias publicações como "Avaliação imunofenotípica, estudo do índice de DNA e de alterações moleculares em células blásticas de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda diagnosticados na Fundação Hemope" (MELLO, 2007). Pacientes classificados como ETV6 / RUNX1 apresentaram 4,273 (1,130 - 16,160) vezes mais chance de terem boa resposta ao corticoide, 3,547 (1,245 - 10,103) vezes mais chance de não virem a óbito (sobreviverem no período avaliado) e 4,892 (1,753 - 13,665) vezes mais chance de não apresentarem recaída em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente com as demais classificações.

Observa-se que o risco, a infiltração no SNC, a resposta ao corticoide e a recaída foram significativamente associados à classificação BCR / ABL1. Pacientes com essa fusão são classificados como risco alto em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente sem essa classificação, o que corresponde ao resultado de pesquisas como "Diagnóstico Diferencial Da Leucemia Linfóide Aguda Em Pacientes Infanto-Juvenis" (DANTAS, 2015) que revelam o pior prognóstico à presença da fusão gerência BCR / ABL1 . Pacientes classificados com BCR / ABL1 apresentaram 4,815 (1,106 - 20,961) vezes mais chance de terem infiltração positiva no SNC, 10,875 (2,504 - 47,235) vezes mais chance de ter má resposta ao corticoide e 12,600 (3,470 - 45,756) vezes mais chance de apresentar recaída em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente com as demais classificações. Observa-se que a idade ao diagnóstico foi significativamente associada à classificação BCR / ABL1, sendo que crianças com LLA – B recorrente com essa classificação apresentaram idade significativamente maior que os pacientes com as demais classificações.

Observa-se que a infiltração no SNC, a resposta ao corticoide, a MO D33 blastos, o óbito e a recaída foram significativamente associados à classificação MLL / AF4, o que vai ao encontro de estudos como "Caracterização imunomolecular das leucemias linfóides agudas tipo B (LLA-B) em crianças no estado do Maranhão e associação entre parâmetros clínico-laboratoriais a resposta ao tratamento nas LLA ETV6-RUNX1 positivas" (SERPA, 2019). Pacientes classificados como MLL / AF4 apresentaram 15,111 (2,661 - 85,808) vezes mais chance de terem infiltração positiva no SNC, 13,846 (1,171 - 163,678) vezes mais chance de ter má resposta ao corticoide, mais MO D33 blastos classificados em M2; 4,913 (1,023 - 23,593) vezes mais chance de virem a óbito e 13,913 (2,545 - 76,071) vezes mais chance de apresentarem recaída em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente com as demais classificações. Observa-se que a idade ao diagnóstico e a MO D33 foram significativamente associadas à classificação MLL / AF4. Crianças com LLA – B recorrente com essa classificação apresentaram idade significativamente menor que os pacientes com as demais classificações, assim como relata o estudo "Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement" (BUENO et al, 2011). Pacientes com classificação MLL / AF4 apresentaram valores de MO D33 significativamente maiores em relação aos pacientes com as demais classificações de LLA - B recorrente.

Observa-se que apenas o risco foi significativamente associado à hiperdiploidia. Pacientes classificados hiperdiploide apresentaram significativamente mais risco médio e menos risco alto em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente com as demais classificações, o que pode representar um bom prognóstico como alguns autores defendem como em "Leucemia: fatores prognósticos e genética" (HAMERSCHLAK, 2008)

Observa-se que nenhuma variável qualitativa ou quantitativa foi significativamente associada à hipodiploidia. A reduzida amostra no grupo Hipodiploidia pode ter influenciado a falta de evidência estatística significativa. Observa-se que apenas a idade foi significativamente associada à classificação Hipodiploidia. Pacientes com essa classificação apresentaram idade significativamente maior que pacientes com outras classificações de LLA – B recorrente.

Pacientes com a classificação ETV6 / RUNX1 foram comparados entre os que também apresentaram hiperdiploidia e os apenas com essa classificação molecular. Observa-se que o óbito e a recaída foram significativamente associados à classificação ETV6 / RUNX1 e hiperdiploidia. Pacientes com ETV6 + hiperdiploidia apresentaram 10,500 (1,345 - 81,962) vezes mais chance de óbito e 10,500 (1,345 - 81,962) vezes mais chance de ter recaída em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente classificados apenas como ETV6 / RUNX1. O estudo "Anormalidades genéticas e de metilação de DNA em uma coorte de leucemia linfoblástica aguda pediátrica com alterações no cromossomo 21" (VIEIRA, 2017) relata também que a fusão ETV6 / RUNX1 caracteriza um grupo de bom prognóstico, porém a identificação de alterações secundárias está associada a um maior risco de recaída. Observa-se que apenas a idade foi significativamente associada à classificação ETV6 e

Hiperdiploidia. Pacientes com ETV6 + hiperdiploidia apresentaram idade significativamente maior que pacientes com classificação apenas ETV6.

Pacientes com classificação ETV6/RUNX1 foram comparados entre os com ou sem recaída. Observa-se que nenhuma variável quantitativa foi significativamente associada. Foram calculadas as curvas de sobrevida para todos os pacientes com LLA-B recorrente e para os portadores de cada classificação.

Observa-se que a média estimada (a mediana não foi alcançada) para o tempo até o óbito em crianças tratadas por leucemia linfoblástica aguda (LLA) recorrentes foi de 89,014 meses durante o follow-up do estudo, com sobrevivência acumulativa final de 0,740. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação E2A / PBX1 foi de 45,970 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,592. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação ETV6 / RUNX1 foi de 72,813 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,779. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação BCR / ABL1 foi de 83,408 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,688. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação MLL / AF4 foi de 56,000 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,500. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação Hiperdiploide foi de 82,779 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,661. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação Hipodiploide (n = 2) foi de 17,000 meses, com sobrevivência acumulativa final de 0,500. Observa-se que a média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA (n = 331) foi de 89,014 meses para os pacientes com classificação recorrente, 77,360 meses para os pacientes com classificação B-other e 83,634 meses no geral, com sobrevivência acumulativa final de 0,740 (recorrente) e de 0,622 (B-other). O teste de Log Rank (Mantel-Cox) foi utilizado para comparação de curvas de sobrevida entre as classificações estudadas. Não houve diferença estatística significativa para as curvas de sobrevida dos grupos de classificação final (P = 0,178).

Considerações Finais

Por meio das análises descritivas, de associação e da sobrevida, o estudo chega às seguintes conclusões: dentre os pacientes com LLA - B, as apresentações de fusão gênica e as análises numéricas de cromossomos mais frequentes são em ordem decrescente: B-other (50,78%); ETV6 / RUNX1 (20,25%); Hiperdiploidia (12,46%); E2A / PBX1 (8,10%); BCR / ABL1 (3,12%); ETV6 / RUNX1 + Hiperdiploidia (1,87%); MLL / AF4 (1,87%); Hipodiploidia (0,62%); ETV6 / RUNX1 + BCR / ABL1 (0,31%); BCR / ABL1 + Hiperdiploidia (0,31%); MLL / AF4 + Hiperdiploidia (0,31%). Percebe-se uma divergência na frequência da fusão gênica E2A / PBX1 (8,10%), quando comparado a estudos prévios como "Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia" (INABA; PUI, 2021) que revelam que a fusão gênica E2A / PBX1 é presente em 2% a 5% das LLA-B pediátricas.

Pacientes com E2A / PBX1 apresentam significativamente mais risco alto, mais chance de virem a óbito e idade ao diagnóstico maiores. Percebe-se uma divergência na classificação de risco quando comparada a outros estudos. A presente pesquisa chega a mais risco alto enquanto a literatura prévia classifica mais como risco médio, como em "Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia" (INABA; PUI, 2021).

Pacientes com ETV6 / RUNX1 apresentam mais chance de terem boa resposta ao corticoide, mais chance de não virem a óbito e mais chance de não apresentarem recaída.

Pacientes com BCR / ABL1 apresentam mais risco alto, maior idade ao diagnóstico, mais chance de terem infiltração positiva no SNC, mais chance de terem má resposta ao corticoide e de apresentarem recaídas.

Pacientes com MLL / AF4 apresentam mais chance de terem infiltração positiva no SNC, mais chance de ter má resposta ao corticoide, mais MO D33 classificados em M2, mais chance de virem a óbito, mais chance de apresentarem recaídas, valores de MO D33 significativamente maiores e menor idade ao diagnóstico.

Pacientes com Hiperdiploidia apresentam significativamente mais risco médio e menos risco alto. A reduzida amostra no grupo Hipodiploidia pode ter influenciado a falta de evidência estatística significativa, entretanto pacientes com essa classificação apresentam idade ao diagnóstico significativamente maior.

Pacientes com ETV6 / RUNX1 e com Hiperdiploidia apresentam maior idade ao diagnóstico, mais chance de óbito e mais chance de ter recaída em comparação aos pacientes com LLA – B recorrente classificados apenas como ETV6 / RUNX1.

A média estimada de sobrevida em crianças tratadas por todas as leucemias linfoblásticas agudas (LLAs) recorrentes é de 89,014 meses e por b-other é de 77,36 meses. A média estimada para o tempo até o óbito em crianças tratadas por LLA recorrente com classificação E2A / PBX1 é de 45,970 meses, com classificação ETV6 / RUNX1 é de 72,813 meses, com classificação BCR / ABL1 é de 83,408 meses, com classificação MLL / AF4 é de 56,000 meses, com classificação Hiperdiploide é de 82,779 meses, com classificação Hipodiploide (n = 2) é de 17,000 meses durante o follow-up do estudo.

Referências

1. BUENO, C et al. Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement. **Leukemia**, Granada, n. 25, p. 400-410, dez. 2010.
2. CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 2, p. 151-164, 2017. DOI: 10.31072/rcf.v8i2.578. Disponível em: <http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/arHcle/view/578>. Acesso em: 16 fev. 2021.
3. DANTAS G. K. S. et al. Diagnóstico Diferencial Da Leucemia Linfóide Aguda Em Pacientes Infanto-Juvenis. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/1877>.
4. FARIAS, Mariela Granero. **Caracterização molecular e imunofenotípica de 35 casos de leucemia linfóide aguda pediátrica**. 2010. 87 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós Graduação em Medicina, UFRGS, Campinas, 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/24661>. Acesso em: 16 ago. 2021.
5. FARIAS, Mariela Granero; CASTRO, Simone MarHns de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 91-98, abr. 2004. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000200008&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 16 fev. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>.
6. HAMERSCHLAK, Nelson. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria: by Sociedade Brasileira de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, supl. 4, p. 52-57, ago. 2008.
7. INABA, H.; PUI, C.-H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **J. Clin. Med.** 2021, v. 10, n. 9, apr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10091926>.
8. LEITE, Edinalva Pereira et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 7, n. 4, p. 413-421, dez. 2007. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400009&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 16 fev. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000400009>.
9. MELLO, Mariana Rezende Bandeira de. **Avaliação imunofenotípica, estudo do índice de DNA e de alterações moleculares em células blasticas de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda diagnosticados na Fundação Hemope**. 2007. 68f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/309695>. Acesso em: 16 ago. 2021.
10. NEHMY, Rosa Maria Quadros et al. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 11, n. 3, p. 293-299, set. 2011. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292011000300010&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 16 fev. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292011000300010>.
11. PEDROSA, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 2, n. 1, p. 63-68, abr. 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100010&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 16 fev. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292002000100010>.
12. PEREIRA, Waldir Veiga. **Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul**. 2010. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. doi:10.11606/T.5.2010.tde-22092010-144728. Acesso em: 2021-08-16.
13. SERPA, Ana Luiza Farias. **Caracterização imunomolecular das leucemias linfóides agudas tipo B (LLA-B) em crianças no estado do Maranhão e associação entre parâmetros clínico-laboratoriais a resposta ao tratamento nas LLA ETV6-RUNX1 positivas**. 2019. 74 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/CCBS) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.
14. SILVA, Fernanda Azevedo. **Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese**. 2009. 18 f. Tese

15. (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer., Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-934230>. Acesso em: 16 fev. 2021.
16. VIEIRA, Tállita Meciany Farias. **Anormalidades genéticas e de metilação de DNA em uma coorte de leucemia linfoblástica aguda pediátrica com alterações no cromossomo 21**. 2017. 182 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Oncologia, Inca, Rio de Janeiro, 2017.
17. ZALIOVA, Marketa. Genomic landscape of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia in a consecutive European cohort. **Haematologica**, Prague, v. 7, n. 104, p. 1396-1406, jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630978/>. Acesso em: 16 fev. 2021.

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CORONARIANAS NOS PACIENTES COM DOENÇA DE KAWASAKI ACOMPANHADOS EM SERVIÇO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Mariana Oliveira Santana¹

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães²

Aline Garcia Islabão²

Resumo

O presente estudo trata-se de uma coorte clínica retrospectiva. Foram analisados os prontuários de pacientes com DK acompanhados pelo entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Incluíram-se 61 pacientes, deles 28 (45,9%) cursaram com alterações cardíacas sendo 16 (26,22%) destes com alterações coronarianas. Dentre os 16 pacientes diagnosticados com alterações coronarianas, 11 (68,75%) são do sexo masculino, e a mediana de idade no momento do diagnóstico de DK foi de dois anos para os que tiveram complicações. Pacientes com alguma alteração laboratorial apresentam 10,500 vezes mais chance de ter dilatação e aneurismas coronarianos em comparação aos pacientes sem nenhuma alteração. As alterações coronarianas mais prevalentes foram o aneurisma pequeno da artéria coronária esquerda, aneurisma médio da artéria coronária direita e a dilatação da artéria coronária esquerda. Em relação a fase da doença em que foi iniciado o tratamento com gamaglobulina endovenosa (IGEV) foi o encontrado $p = 0,087$ que indica tendência de que pacientes com complicações coronarianas tenham apresentado tempo maior de demora para iniciar o tratamento. A incidência de complicações coronarianas da DK mostrou-se elevada em comparação aos relatos literários, provavelmente pelo acompanhamento regular e a longo prazo em um centro especializado.

Palavras-chaves: Doença de Kawasaki. Alterações coronarianas. Pediatria.

Introdução

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda e multissistêmica de causa desconhecida que ocorre mais frequentemente em crianças abaixo dos 5 anos de idade (NEWBURGER, 2016). A DK é caracterizada por uma vasculite primária que compromete principalmente vasos de médio e pequeno calibre, sendo as artérias coronárias as mais acometidas (MCCRINDLE et al., 2017). O curso clínico da DK consiste em três fases: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda, em geral, tem duração de 10 a 15 dias e é marcada por febre e sinais inflamatórios. Já a fase subaguda, persiste em torno de 15 a 30 dias de doença, nesta fase, as alterações inflamatórias da doença desaparecem (MAKINO et al., 2018). A fase subaguda é o período com maior risco para morte súbita por trombose de coronária, bem como pelo aparecimento de aneurismas.

Na fase crônica (após os 30 dias do início da DK) ocorre a remodelação da parede vascular o que pode levar a formação de aneurismas ou estenose (MCCRINDLE et al., 2017).

Não existe exame complementar que defina o diagnóstico, o que o torna essencialmente clínico. Para o diagnóstico de DK, é necessária a presença de febre persistente durante cinco dias ou mais, associada a pelo menos quatro dos seguintes critérios: (1) conjuntivite não purulenta; (2) alterações de boca: língua em framboesa, hiperemia de orofaringe, edema/eritema/fissura labial; (3) exantema polimorfo; (4) linfonodomegalia cervical anterior $\geq 1,5$ cm; (5) alterações de extremidades: descamação periungueal e/ou, eritema e/ou edema palmoplantares (MCCRINDLE et al., 2017; NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016).

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

2 Reumatologista e orientadora de iniciação científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Formas incompletas da DK devem ser consideradas em caso de febre persistente por cinco dias ou mais associada a dois ou três critérios diagnósticos, bem como elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) acima de 40 mmHg e/ou PCR igual ou maior 3 mg/dL, além da presença de alterações em exames laboratoriais e/ou ecocardiograma. Crianças com menos de seis meses de idade, demandam maior suspeição para o diagnóstico, pois muitas vezes apresentam apenas febre inexplicada com persistência por sete dias ou mais (MCCRINDLE et al., 2017).

Conforme estabelecido na última diretriz da (AHA), os aneurismas devem ser classificados por meio do Z score. Esse método possibilita analisar a mensuração do diâmetro interno das artérias coronárias, conforme a idade e a superfície corpórea. O Z score entre 2 e 2,4 caracteriza-se apenas por dilatação. Enquanto valores iguais ou acima de 2,5 são considerados aneurisma de coronária e são classificados da seguinte forma: pequeno (Z score $\geq 2,5$ a < 5), médio (Z score ≥ 5 a < 10 e dimensão absoluta < 8 mm) e grande ou gigante (Z score ≥ 10 ou dimensão absoluta ≥ 8 mm) (MCCRINDLE, 2017).

O estudo de Orenstein et al, demonstrou que a lesão vascular na DK, pode ocorrer através de três formas: arterite necrosante (AN), vasculite subaguda/crônica (VS/C) e proliferação miofibroblástica luminal (PML) (ORENSTEIN et al, 2012). Essas lesões vasculares resultam em remodelação das paredes dos vasos sanguíneos a partir do subendotélio, progredindo para toda a extensão do vaso, podendo causar a formação de dilatações, aneurismas, estenoses e eventos isquêmicos em vasos sanguíneos durante anos após a fase aguda da DK (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016; MAGALHÃES et al., 2020).

O diagnóstico e o tratamento precoce com imunoglobulina endovenosa (IGEV) são importantes para evitar complicações (MCCRINDLE et al., 2017). A literatura mostra que é possível ocorrer uma redução da incidência das complicações coronarianas de 20% para 5% dos casos se o paciente for diagnosticado e tratado nos primeiros dez dias da doença (MCCRINDLE, 2017). A persistência de febre após 36 horas do término da infusão da IGEV configura a refratariedade do paciente e revela a necessidade de uma nova dose desta medicação.

As complicações cardiovasculares representam os principais contribuintes para a morbimortalidade relacionada à DK como miocardite, frequente durante a fase aguda, e aneurismas de diversos vasos. Os aneurismas de coronária são os mais prevalentes e podem comprometer a porção distal quanto proximal. Na fase crônica, mesmo anos após o desaparecimento dos sintomas, podem ocorrer dilatações ou aneurismas de coronárias (ALVES et al., 2011).

Diante do exposto, este estudo objetiva analisar as alterações coronarianas dos pacientes diagnosticados com DK nas fases agudas, subagudas e durante os anos de acompanhamento de fase crônica, bem como avaliar os tipos e alterações coronarianas encontradas no ecocardiograma. Além disso foi traçado o perfil epidemiológico, os achados clínicos e laboratoriais dos indivíduos com DK. Os dados obtidos nesta pesquisa serão analisados em grupos com e sem alterações coronarianas e seus resultados serão comparados entre si.

Metodologia

Foi realizado um estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo do tipo coorte clínica, através da análise de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes diagnosticados com DK assistidos pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica do

Hospital da Criança de Brasília José de Alencar entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram avaliados 79 pacientes, sendo incluídos 61 pacientes de 0 a 19 anos com diagnóstico de DK completa ou incompleta. Dezoito pacientes foram excluídos por apresentarem prontuários médicos incompletos e/ou por não realizarem o seguimento no hospital em que o estudo foi realizado. O estudo foi dividido na análise descritiva e de associação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015.

O As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência (n), mediana (m) e porcentagem. teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre a ocorrência de complicações da DK com as variáveis descritas na coleta de dados. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas as que apresentaram $p < 0,05$.

Resultado e discussão

Foram avaliados 61 pacientes com Doença de Kawasaki, incluindo formas completas e incompletas desta patologia, sendo que 28 deles (45,95%) cursaram com alterações cardiovasculares. O período de seguimento dos pacientes avaliados variou de 20 dias a 3 anos, possibilitando a avaliação destas crianças durante a fase aguda, subaguda e crônica da patologia.

Segundo McCrindle et al. (2017), a incidência das complicações coronarianas é de aproximadamente 20% na DK. Em nosso estudo essa incidência foi maior (26,22%) em concordância com recentes trabalhos publicados na literatura que encontraram 25% (FAIM et al., 2021) e 27,5% (MAGALHÃES et al., 2020). Essa incidência maior é justificada pela melhor acurácia dos atuais métodos ecocardiográficos de avaliação das coronárias, associado ao uso do Z SCORE, que compara o tamanho da coronária normal e o encontrado de acordo com a superfície corporal da cada criança. No presente estudo como no estudo de Magalhães et al (2020) o acompanhamento dos pacientes foi a longo prazo e não só na fase aguda, subaguda, mas também na crônica, o que possibilitou a detecção de alterações coronarianas que surgiram posteriormente a fase sintomática da DK.

Dos 16 pacientes que apresentaram alterações coronarianas, onze eram do sexo masculino (68,75%), e dos 45 dos que não apresentaram alterações coronarianas 24 (53,33%) também eram do sexo masculino (Tab.1). Logo, na DK sem complicações coronarianas e com complicações coronarianas predominou o sexo masculino, em consonância com os trabalhos publicados (NAKAMURA, 2004); (NEWBURGER; TAKAHASHI; BURNS, 2016). Entretanto, é possível observar que a prevalência do sexo masculino nos pacientes que tiveram alterações coronarianas é superior aos pacientes sem esse tipo de alteração, o que pode ser sugerido como fator de risco.

Tabela 1.: Sexo dos pacientes com e sem alterações coronarianas.

			Sem	Com	Total	P*	RC	I.C. 95%t
			complicações	complicações				
			coronarianas	coronarianas				
Sexo	Masculino	n	24	11	35	0,284	0,519	0,155 - 1,739
		%	53,33	68,75	57,38			
	Feminino	n	21	5	26			
		%	46,67	31,25	42,62			

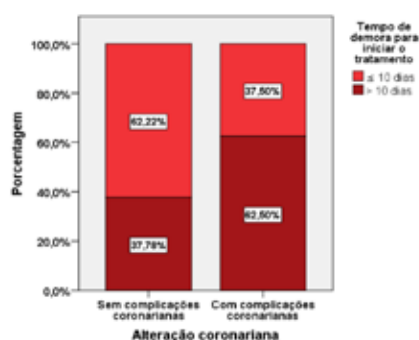
Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao compararmos os dois grupos de pacientes, os que não tiveram complicações coronarianas e os que tiveram complicações coronarianas, a mediana de idade no momento do diagnóstico de DK foi diferente: três anos para os que não tiveram complicações coronarianas e dois anos para os que tiveram complicações. Segundo McCrindle et al (2017), a DK afeta predominantemente, mas não exclusivamente, crianças de baixa idade (menores que cinco anos). A idade foi significativamente associada à alteração coronariana, sendo que pacientes com complicação coronariana apresentaram idade significativamente menor que os pacientes sem esse tipo de alteração (Fig.1). Esse resultado demonstrou que a faixa etária menor que um ano é fator de risco para desenvolvimento de complicações coronarianas conforme é relatado na literatura que aponta essa faixa etária e o sexo masculino como fatores de risco relacionados às complicações coronarianas na DK. (NAKAMURA, 2004); (FAIM et al., 2021).

O tratamento deve ser iniciado antes do décimo dia do início da febre, com IGEV 2g/kg em dose única com infusão contínua por 8 a 24 horas e AAS 80-100mg/kg/dia (dose antiinflamatória) na fase aguda, reduzido-se para 3-5mg/kg/dia (dose anti adesivador plaquetário) após o paciente se manter 36 horas afebril (MCCRINDLE, 2017).

Em relação a fase da doença de DK que foi feito o diagnóstico, 41 (67,2%) pacientes foram diagnosticados na fase aguda, 20 (32,3%) na fase subaguda e nenhum na fase crônica. Dentro do universo dos pacientes com distúrbios coronarianos, seis (37,5%) iniciaram o tratamento com (IGEV) ainda na fase aguda, e os outros dez (62,5%) na fase subaguda. Este resultado corrobora com o que é descrito na literatura que o atraso do diagnóstico e a administração tardia de IGEV na DK é fator de risco para complicações coronarianas (NEWBURGER et al., 1991), (MCCRINDLE et al., 2017). Ao analisarmos os pacientes desse estudo em dois grupos os que tiveram complicações coronarianas e os que não tiveram, podemos observar que houve uma incidência maior de alterações coronarianas no grupo que foi tratado na fase subaguda.

Figura 1: Associação entre alteração coronariana e tempo de demora para iniciar o tratamento em pacientes diagnosticados com Doença de Kawasaki.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A relação do tempo de demora para iniciar o tratamento e alteração coronariana, pela análise estatística pelo Teste U de Mann-Whitney mostrou um nível de significância ($p = 0,087$), o que indica tendência de que pacientes com complicações coronarianas tenham apresentado tempo maior de demora para iniciar o tratamento. Um estudo com tamanho amostral maior provavelmente evidencie essa relevância estatística.

Com relação aos achados laboratoriais, 36% dos pacientes avaliados ($N=61$) apresentaram alterações ($HB < 10 \text{ mg/dL}$; e/ou plaquetas $> 500 \text{ mil}$; e/ou VHS $> 50 \text{ mm/h}$ por mais de 30 dias), sendo que 75% deles desenvolveram complicações coronarianas. As alterações laboratoriais foram significativamente associadas à alteração coronariana, sendo diferentemente distribuídas entre os pacientes com e sem complicação coronariana. Pacientes com algumas destas alterações laboratoriais apresentaram 10,500 vezes mais chance de ter alteração coronariana em comparação aos pacientes sem nenhuma alteração. Podendo-se considerar os achados laboratoriais como possíveis fatores preditores para o desenvolvimento de complicações coronarianas da DK.

No total há 27 alterações coronarianas, sendo que as mais prevalentes foram aneurisma pequeno da artéria coronária esquerda, aneurisma médio da artéria coronária direita e dilatação da artéria coronária esquerda, todos com 4 casos.

Conclusão

A prevalência de complicações coronarianas da DK foi bastante elevada, mostrando-se mais frequente ainda nos pacientes que iniciaram o tratamento com IGEV na fase subaguda da doença. As alterações coronarianas observadas mais prevalentes foram aneurisma pequeno da artéria coronária esquerda, aneurisma médio da artéria coronária direita e dilatação da artéria coronária esquerda. Foi possível observar que o perfil epidemiológico dos pacientes que apresentaram alterações coronarianas foi em sua maioria sexo masculino com idade abaixo de 2 anos. Observamos ainda que o diagnóstico e tratamento tardio da DK, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de alterações coronarianas, assim como plaquetose, VHS elevado ($> 50 \text{ mm}$) por mais de 30 dias e hemoglobina $< 10 \text{ mg/dL}$. O presente estudo também observou a importância de novas pesquisas com parcerias de vários centros que abordam as complicações coronarianas na DK a longo prazo, visto que ainda são escassos os estudos sobre o tema e diversos aspectos permanecem não elucidados.

Referências

1. ALVES, N. et al. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.57, n.3, p.299-305, 2011.
2. BURNS, J. et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. **Plos One**, v.8, n.9, p. e74529, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0074529&type=printable>
3. DIETZ S. et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. **Eur J Pediatric**, v. 176, n.8 p.995-1009, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-017-2937-5>
4. FAIM, D. et al. Doença de Kawasaki: Preditores de Resistência à Imunoglobulina Intravenosa e Complicações Cardíacas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.116, n.3, p. 485–491, 2021. Disponível em: <http://abccardiol.org/article/doenca-de-kawasaki-preditores-de-resistencia-a-imunoglobulina-intravenosa-e-complicacoes-cardiacas/>
5. MAGALHÃES, C. et al. Clinical manifestations of Kawasaki Disease at diferente age spectrum: a ten-year study. **Medicina**, v.56, n.4, p.1-9, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/4/145>
6. MAGALHÃES, C. et al. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil, **Tropical Doctor**, v.39, n.2, p.99–101, 2009.
7. MAGALHÃES, C. et al. Sensorineural Hearing Loss, JCR. **Journal of Clinical Rheumatology**, v.16, n.7, p. 322–325, 2010.
8. MAKINO, N. et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. **Pediatrics International**, v.60, n.6, p.581–587, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.13544>
9. MCCRINDLE, B. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v.135, n.17, e927–e999, 2017. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
10. NEWBURGER, J.; TAKAHASHI, M.; BURNS J. Kawasaki Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.67, n.14, p.1738-1749, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056781/>
11. ORENSTEIN J. et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. **PLoS One**, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/227858338_Three_Linked_Vasculopathic_Processes_Characterize_Kawasaki_Disease_A_Light_and_Transmission_Electron_Microscopic_Study.

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Raquel Braga Silva Brison¹

Ana Carolina da S. Calado S. Barbosa²

Resumo

Introdução: Pacientes pediátricos portadores de Doença Renal Crônica (DRC) são acometidos por intercorrências decorrentes da própria comorbidade. A fim de que o tratamento e o serviço prestado para essa população sejam mais adequados, traçar o perfil nutricional dos pacientes assistidos no Hospital da Criança de Brasília (HCB) permite observar como evitar déficits nessa população. **Objetivo:** descrever o perfil nutricional de pacientes pediátricos com DRC. **Metodologia:** Estudo observacional com 22 pacientes pediátricos com doença renal crônica assistidos num hospital localizado em Brasília – DF. Para a avaliação do estado nutricional dos pacientes, foram aferidas medidas de peso, estatura, dobra tricipital e circunferência braquial. Também foi feita a avaliação por BIA. **Resultados e discussão:** Foi possível encontrar significância na correlação e associação entre os métodos de avaliação de composição corporal através da bioimpedância e da adipometria. Porém, apesar de ambos apresentarem alinhamento, a BIA pode oferecer dados mais ricos a fim de auxiliar a realização de um diagnóstico nutricional em pacientes com DRC. **Conclusão:** A BIA pode ser considerada uma ferramenta adjuvante na avaliação nutricional de pacientes com DRC, porém são necessários mais estudos a fim de se comprovar tal hipótese.

Palavras-chave: Avaliação Nutricional. Composição Corporal. Doença Renal Crônica. Pediatria.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é definida como a perda lenta, progressiva e irreversível da função renal (KDIGO, 2012). A insuficiência renal causa um estado de desajuste metabólico proporcional à queda da função renal, com alterações enzimáticas responsáveis pela diminuição da síntese proteica, por alterações na tolerância aos carboidratos, além de alterações no balanço de água, eletrólitos, no equilíbrio ácido-base, no metabolismo de lipídeos e na produção de energia (MAK, et al. 2012).

O estado nutricional é um importante fator prognóstico nos portadores de DRC que, quando desnutridos, têm risco de morbidade e a mortalidade aumentada, além de pior qualidade de vida se comparados a seus pares eutróficos (MAK, et al. 2012). A necessidade do suporte nutricional como parte do tratamento da DRC já está bem estabelecida na literatura (FREY et al., 2021).

Dessa forma, a busca por métodos de estimativa da composição corporal é uma preocupação constante da comunidade científica, com vistas à obtenção de um acurado diagnóstico do estado nutricional desses pacientes. A bioimpedância elétrica tem sido uma alternativa na avaliação da composição corporal, pela possibilidade de se trabalhar com equipamento não invasivo, portátil, de fácil manuseio, boa reprodutibilidade e, portanto, viável para a prática clínica (FREY et al., 2021). No entanto, na literatura, atualmente, são escassos os trabalhos de avaliação de composição corporal com tal instrumento em pacientes pediátricos portadores de DRC. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil nutricional de pacientes pediátricos com DRC assistidos em um hospital público do Distrito Federal através de avaliação antropométrica tradicional e compará-los com dados de avaliação de bioimpedância tetrapolar.

1 Acadêmica de Nutrição da Universidade de Brasília (UnB) e Bolsista de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

2 Nutricionista Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB).

Metodologia

O estudo em questão é observacional e analítico, com delineamento transversal (FLETCHER E FLETCHER, 2006) conduzido no setor de Terapia Renal Substitutiva (TRS) do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, Brasil. A população de estudo são pacientes pediátricos portadores de DRC nos estágios 3, 4 e 5 de ambos os sexos, entre 3 e 18 anos completos, a partir de 10kg, alocados há pelo menos 3 meses no setor de Nefrologia do HCB. Foram excluídos pacientes amputados, com implantes metálicos ou aqueles que são incapacitados de se manter na posição em que é necessário ficar para realização da avaliação por bioimpedância.

As medidas antropométricas coletadas foram peso (pré-sessão de hemodiálise e peso pós-sessão de hemodiálise, no caso de pacientes hemodialíticos), estatura (aferida em um único momento) e Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC foi calculado como o peso (kg) atual do indivíduo dividido pela sua estatura (metros) ao quadrado. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o software Anthro® que disponibilizou os z-escores para os indicadores de Peso por Estatura (P/E), Peso por Idade (P/I) Estatura por Idade (E/I) e Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I).

Os dados de composição corporal foram: circunferência braquial (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT). Essas medidas associadas estimam o conteúdo muscular do braço (CMB), calculada a partir da fórmula $CMB (mm) = [CB (cm) \times 10] - [\pi \times DCT] (mm)$ (FRISANCHO, 1990). A classificação do estado nutricional foi feita a partir dos índices antropométricos propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2006). A análise de bioimpedância foi realizada pelo equipamento S10 (InBody). Os pacientes não foram autorizados a beber ou comer por 4 horas antes da avaliação. Todas as medições foram realizadas por duas examinadoras treinadas. As avaliações em pacientes em HD aconteceram após uma sessão midweek de hemodiálise.

Resultados e Discussão

A amostra de 22 indivíduos foi constituída por uma população com idade média aproximadamente de 10,6 anos ($\pm 4,14$). Dos pacientes, 36,4% (n=8) se encontram em estágio conservador, 36,4% (n=8) em diálise peritoneal e 27,3% (n=6) em hemodiálise. Em relação à classificação do estado nutricional de acordo com os índices antropométricos propostos pela OMS, 40,9% (n=9) dos pacientes se encaixaram como eutróficos e 40,9% (n=9) como desnutridos, com sobrepeso foram 13,6% (n=3) e 4,5% (n=1) em obesidade. Da mesma forma, quando classificados de acordo com os dados obtidos pela bioimpedância, 13,6% (n=3) foram considerados desnutridos, 18,2% (n=4) com risco para desnutrição, 63,3% eutróficos (n=14) e 4,5% (n=1) com excesso de peso.

De acordo com a literatura, as medidas de composição corporal tendem a ser menores e, ao longo do tempo, diminuir em pacientes com DRC, pois os mesmos possuem risco de caquexia e desnutrição energético-proteica, fisiopatologias decorrentes do quadro em que se encontram (MAK et al, 2012). Condições de anorexia são comuns em pacientes pediátricos devido a uma combinação de fatores: deficiências nutricionais, acidose metabólica, modulação hormonal, inflamação, redução de apetite (SILVERSTEIN, 2018). Dessa forma, quadros de desnutrição e risco para desnutrição são justificados quando avaliados de acordo com a antropometria dos pacientes.

Ainda, com os resultados, pôde-se notar que há associação e correlação entre a classificação de CMB através do método convencional de aferição de dobras cutâneas, com adipômetro e a classificação de CMB através dos dados fornecidos pela BIA ($p < 0,001$; correlação Spearman = 0,781). Esse resultado é esperado, visto que ambos os métodos indiretos são validados e consolidados pela literatura científica: tanto por adipometria e por bioimpedância (RIBEIRO et al, 2018). A escolha de um método está associada à situação em que está inserido. O uso da BIA é considerado rápido, equipamento não invasivo, portátil, de fácil manuseio, boa reprodutibilidade, concedendo diversos dados em poucos minutos (dados antropométricos, hídricos, minerais e composição corporal). Já o uso do adipômetro está limitado a conceder informações puramente antropométricas. De acordo com o KDOQI (2009), a avaliação nutricional a partir de CB e DCT não são recomendadas em paciente com DRC, pois a precisão dos resultados depende do operador do adipômetro, podendo

comprometer a comparação de dados bibliográficos e dos próprios pacientes. Os coeficientes de variação intra e inter observador de 3-7 e 8-20%, respectivamente. Apesar da recomendação, tais medidas ainda são utilizadas e, se forem aferidas, devem ser feitas pelo mesmo operador, como foi o caso desse estudo (KDOQI, 2009). Apesar disso, a associação feita foi forte, mostrando que ambos os instrumentos estão muito alinhados, caso sejam realizados por profissionais devidamente treinados, a fim de se evitar vieses.

Além disso, o diagnóstico nutricional foi associado ao ângulo de fase total, massa muscular e idade, porém observado que nenhuma dessas variáveis foi significativamente associada ao diagnóstico nutricional ($p \geq 0,05$). Entretanto, a literatura mostra que esses parâmetros podem estar ligados. Um estudo realizado em mulheres adultas mais velhas publicado por Tomereri, et al. (2019) associou o ângulo de fase à qualidade de sua massa muscular e sua capacidade funcional, independentemente de sua idade e de sua composição corporal. Além disso, as informações de ângulo de fase são consideradas um indicador de desnutrição (WIECH, 2018), assim como indicador de morbimortalidade em pacientes pediátricos em estado crítico, associado à CB (ZAMBERLAN, 2019). A bibliografia que relata tal associação em pacientes pediátricos com DRC é inexistente até o momento.

Conclusões

A desnutrição e o risco de desnutrição são diagnósticos frequentes em crianças com DRC e sua identificação precoce é essencial para promover um melhor cuidado a essa população na prática clínica a fim de evitar o aumento de morbimortalidade. Dados antropométricos são essenciais para se realizar tal diagnóstico. Esses dados podem ser fornecidos de maneira mais prática, menos invasiva comparada à avaliação convencional, e com resultados confiáveis através de uma bioimpedância, dando dados que vão além da antropometria, como ângulo de fase, por exemplo, que vem sendo citado na literatura atual associando-o com o perfil nutricional de pacientes. Dessa forma, a BIA pode ser considerada uma ferramenta adjuvante na avaliação nutricional em pacientes com doença renal crônica, principalmente pacientes pediátricos que são internados com maior frequência. Ambos os métodos são validados e podem ser aplicados de acordo com o que os centros de saúde optarem. Existe necessidade de mais pesquisas em relação ao ângulo de fase e sua associação à qualidade de massa magra nesses pacientes e sua idade, podendo fornecer dados importantes na avaliação do estado nutricional dos pacientes.

Através da realização desta pesquisa e do cumprimento dos seus objetivos, assim como mais pesquisas relacionadas ao assunto, pode-se prestar uma melhor assistência dessa população, visando melhorias da prática clínica, como adequação de protocolos, além de traçar ações mais efetivas para atender melhor esse público.

Referências

1. FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2006.
2. FREY, S. et al. Differential assessment of fluid compartments by bioimpedance in pediatric patients with kidney diseases. **Pediatric Nephrology**, Berlin, Germany, v.36, n.7, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-020-04912-w>.
3. FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. Ann Arbor, Michigan: University of Michigan Press, 1990.
4. MAK, R. H. et al. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, v.27, n.2, p.173-181, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-011-1765-5>.
5. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update: executive summary. **Am J Kidney Dis.**, v.53, n.3, Suppl.2, S11-104, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231749/>
6. RIBEIRO, S. M.; MELO, C. M.; TIRAPGUI, J. **Avaliação nutricional: teoria e Prática**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
7. TOMELERI, C. M. et al. Phase angle is moderately associated with muscle quality and functional capacity, independent of age and body composition in older women. **J Geriatr Phys Ther**, v.42, n.4, p.281-286, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/jgpt/Fulltext/2019/10000/Phase_Angle_Is_Moderately_Associated_With_Muscle.11.aspx.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development**. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>.
9. WIECH, P. et al. Bioelectrical impedance phase angle as an indicator of malnutrition in hospitalized children with diagnosed inflammatory bowel diseases: a case control study. **Nutrients**, v.10, n.4, p.499, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10040499>.
10. ZAMBERLAN, P. et al. Bioelectrical impedance phase angle and morbidity and mortality in critically ill children. **Nutrition in Clinical Practice**, v.34, n. 1, p. 163-171, 2019.

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E DE RISCO PARA ALERGIA ALIMENTAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Yngrid Carneiro de Aguiar¹

Valéria Botán Gonçalves²

Resumo

A prevalência da alergia alimentar (AA) vem aumentando progressivamente, com maior frequência na primeira infância. As formas de apresentação variam de sintomas, podendo ser desencadeada por múltiplos alérgenos alimentares, o que destaca a importância de compreender que a AA e o seu tratamento podem repercutir cronicamente. Objetiva-se expor dados epidemiológicos e fatores de risco envolvendo pacientes atendidos no serviço do Ambulatório de Testes de Provação Oral (TPO) realizados no Hospital da Criança de Brasília (HCB) para subsidiar o delineamento de futuras estratégias de tratamento de crianças com AA. Revisão analítica retrospectiva do ambulatório de TPO, de janeiro de 2012 a dezembro de 2020. Foram incluídos 690 casos suspeitos e/ou confirmados de AA, sendo 421 (61%) IgE Mediada, com 94 (22%) anafiláticos e 269 (39%) casos não IgE Mediada. A análise estatística foi aplicada para todos os fatores de risco dos dois grupos. Os demais dados epidemiológicos, tiveram predominâncias variáveis, as quais foram avaliadas e descritas, individualmente, no presente estudo. Sabe-se que o conhecimento dos gatilhos comuns no curso da história natural da AA melhora a abordagem diagnóstica, tendo em vista foco nas causas mais prováveis. Assim, após análise estatística, este estudo aumenta a compreensão da interação entre os fatores indivíduo-ambiente-gene-dieta.

Palavras-chave: Alergia alimentar. Alérgenos alimentares. Anafilaxia. Fatores de risco. Epidemiologia.

Introdução

A Alergia Alimentar (AA) é definida, segundo o National Institute of Allergy and Infectious Diseases como sendo “uma reação adversa à saúde decorrente de uma resposta imunológica específica que ocorre reprodutivamente na exposição a um determinado elemento alimentar” (SICHERER e SAMPSON, 2018, p. 292). A AA tem sua etiologia manifestada em decorrência de uma sensibilização anterior ao novo contato com o componente alergênico (SAMPSON, 2004).

As hipersensibilidades podem ser ocasionadas por mecanismos imunológicos: mediados por IgE ou hipersensibilidade imediata, quando a resposta imune aos antígenos alimentares é mediada por anticorpos IgE específicos; não mediadas por IgE ou hipersensibilidade celular, quando mediada por linfócitos T; misto (BURKS, 2002; FEUERHAKE, 2018; SOLÉ, 2018).

Embora se tenha uma gama de mais de 170 alimentos reconhecidos atualmente como alergênicos, somente uma parcela destes é responsável por desencadear uma reação alérgica, sendo a sensibilização alergênica variável segundo a faixa etária e localização geográfica do paciente. Na faixa pediátrica, os alimentos responsáveis pela grande maioria das reações alérgicas induzidas por alimentos são: leite de vaca, ovo, trigo, frutos do mar e peixes (SICHERER e SAMPSON, 2006; SOLÉ, 2018 e FEUERHAKE, 2018). Desses casos, segundo o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar, menos de 10% perduram até a vida adulta, sendo a maioria, transitória (SOLÉ, 2018).

Numerosos fatores de risco já foram propostos como contribuintes/ desencadeantes da AA ou sensibilização alimentar, incluindo riscos imutáveis, como: sexo e genética. Além de outros fatores de

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

2 Alergista e Imunologista Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB)

risco, como: 1) desmame precoce, em que o leite materno carrega anticorpos do tipo IgA que atuam como bloqueadores de antígenos alimentares e ambientais, além de influenciar no amadurecimento da barreira intestinal e fatores imunorreguladores importantes no estabelecimento da microbiota do lactente; 2) uso de antiácidos, que dificulta a digestão dos alérgenos; 3) idade da primeira exposição aos alérgenos alimentares, dentre outros fatores (SICHERER e SAMPSON, 2018; SOLÉ, 2018; MCGOWAN).

Os dados em relação à epidemiologia e prevalência da AA variam nas regiões do mundo, sendo dependentes de fatores, tais como: idade e características culturais da população, condições climáticas, mecanismo imunológico, alimento alérgeno, dentre outros (SOLÉ, 2018).

Sendo assim, por compreender que a AA e o seu tratamento podem causar repercussões crônicas, o estudo de fatores potencialmente precipitantes e o entendimento epidemiológico da população do Distrito Federal (DF) afetada pela AA, poderá auxiliar na compreensão dessa patologia e na sua prevenção.

Objetivou-se avaliar, por meio da análise de dados revisados nos prontuários das crianças e adolescentes acompanhadas no Ambulatório de Testes de Provocação Oral (TPO) do Hospital da Criança de Brasília (HCB), os fatores epidemiológicos e fatores de risco que esses pacientes portadores de AA apresentaram no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020.

Metodologia

Estudo retrospectivo analítico de casos suspeitos e/ou confirmados de AA, com revisão de prontuários físicos e eletrônicos de 1030 pacientes, entre 0 e 18 anos acompanhadas no serviço do ambulatório de TPO do HCB, entre janeiro de 2012 a dezembro de 2020.

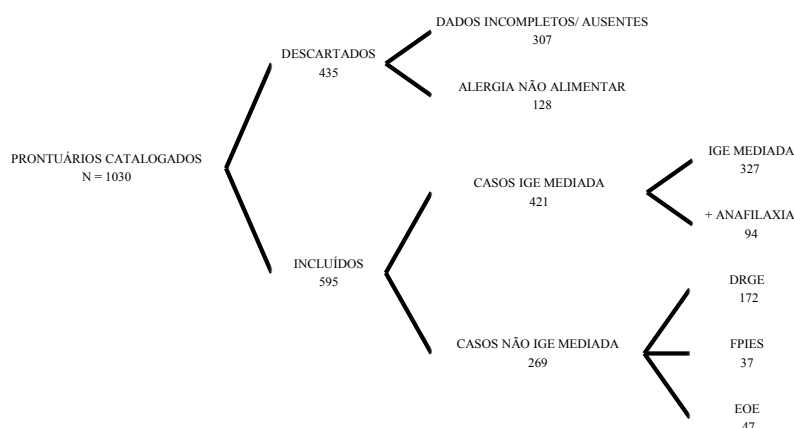
Todo paciente encaminhado para o ambulatório de TPO do HCB preenche, na sua primeira consulta, uma ficha protocolo. Com isso, foram revisados prontuários contendo tal ficha, de onde foi possível obter dados epidemiológicos, fatores de risco e características clínicas.

Todos os dados foram tabulados e analisados, mediante a separação em duas planilhas no Excel® 2019, sendo uma para reações IgE mediada com e sem anafilaxia (n = 421) e outra para reações não IgE mediada (n = 269). Mediante a formação de um banco de dados, com as variáveis coletadas, foram realizadas análises descritivas, de associação e de regressão logística, considerando dados dos pacientes incluídos no estudo, dados das alergias alimentares e dados das alergias IgE mediadas. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015, sendo o nível de significância utilizado em todo estudo, de 5%.

Resultados e Discussão

A amostra contém 1030 prontuários de crianças e adolescentes atendidas entre janeiro de 2012 e dezembro de 2020, com descarte de 435, dos quais, 307 apresentaram dados incompletos e/ou ausentes e 128 possuíam alergia não alimentar. Foram incluídos no estudo, 595 prontuários, de onde foi possível a análise de 421 casos IgE mediada e 269 casos não IgE mediada (Figura 1).

Figura 1: Diagrama dos dados catalogados de janeiro de 2012 e dezembro de 2020



DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; **FPIES:** Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; **EOE** Esofagite Eosinofílica.

Dos incluídos nesse estudo (n = 595), avaliou-se separadamente: 421 (61%) casos de AA do tipo IgE mediada, sendo destes, 94 (22%) casos com histórico de anafilaxia, do tipo não IgE mediada somam uma parcela de 269 casos (39%), dos quais 172 (64%) são casos de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), 37 (14%) casos de FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) e 47 (17%) são casos de Esofagite Eosinofílica (EOE).

Em análise dos alimentos predominantes, apresentaram AA do tipo IgE mediada para APLV (alergia à proteína do leite de vaca), ovo, frutas, soja e amendoim um total de 163 (38,7%), 90 (21,4%), 60 (14,2 %), 22 (5,2%) e 20 (4,8%) casos, respectivamente. Nos casos não IgE mediada, tem-se um total de 172 (63,9%) casos de APLV, 27 (10%) com reações ao consumo de ovo, 27 (10%) casos com soja e 16 (5,9%) casos com frutas (Tabela 1).

Ao avaliar a reação anafilática e os alimentos predominantes, teve uma predominância de casos relacionados a LV (n=65), ovo (n=11) e amendoim (n=8).

Tabela 1: Alimentos predominantes na suspeita de alergia alimentar IgE medida e não IgE mediada e suas respectivas porcentagens.

ALIMENTO	IGE MEDIADA		%	NÃO IGE MEDIADA	%	N	%
	ANAFILAXIA						
AMENDOIM	20	8	4,8	2	0,7	22	3,2
APVL	163	65	38,7	172	63,9	335	48,6
CARNE BOVINA	8	0	1,9	4	1,4	12	1,7
CARNE DE PORCO	4	0	1,0	1	0,3	5	0,7
FRANGO	1	0	0,2	1	0,3	2	0,3
FRUTAS	60	3	14,2	16	5,9	76	10,7
FRUTOS DO MAR	6	1	1,4	3	1,1	9	1,3
GRÃOS	6	0	1,4	3	1,1	6	0,7
LEGUMES	10	0	2,3	3	1,1	13	1,7
OLEAGINOSAS	10	1	2,3	3	1,1	13	1,8
OUTROS	3	0	0,7	2	0,7	5	0,6
OVO	90	11	21,4	27	10,0	117	17,0
PEIXE	9	2	2,1	3	1,1	12	1,7
SOJA	22	0	5,2	27	10,0	49	7,1
TRIGO/ GLÚTEN	9	3	2,1	4	1,4	13	1,8

Fonte: elaborado pelos autores

Sobre os dados epidemiológicos, a distribuição dos sexos entre os grupos IgE mediada e não IgE mediada foi de 153 e 127 meninas, respectivamente, com 268 e 142 casos de meninos, respectivamente com o valor de $p = 0,599$. Em relação à idade do 1º atendimento no ambulatório de TPO, ocorreu uma média de 4,07, contra 1,34 a respeito da idade da 1ª do paciente. Em análise de associação entre o tipo de alergia alimentar (IgE mediada ou não) e as variáveis quantitativas tem-se que nem a idade no 1º atendimento, nem na 1ª reação foram significativamente associadas à AA IgE mediada, assim como a análise da associação entre a anafilaxia (reação anafilática ou não) e as variáveis quantitativas.

Ao avaliar a procedência dos pacientes, teve uma predominância de casos procedentes de Taguatinga ($n = 83$), Gama ($n = 70$), Sobradinho ($n = 64$), Ceilândia ($n = 62$), Brasília ($n = 57$) e Samambaia ($n = 52$) com distribuição dispersa entre as demais regiões administrativas do DF, sendo um total de 604 (88%). Apresentando ainda, 75 (11%) casos procedentes do estado de Goiás, 3 (0,4%) da Bahia, 3 (0,4%) de Minas Gerais e 1 caso do estado da Paraíba (0,1%).

A respeito dos fatores de risco, o histórico familiar de alergia é importante como predito, com 322 casos. A distribuição entre o grupo de reações do tipo IgE mediada foi de 201 (48,3%) casos de asma, sendo destes, 40 (43,48%) casos com histórico de anafilaxia, 289 (69,3%) casos de RA, sendo 65 (69,1%) casos ligados a anafilaxia, e por último, a DA estava presente em 34 (12,89%) familiares, com 14 (14,9%) de histórico de anafilaxia.

Sobre a presença de outras atopias nos pacientes analisados, nos casos de reações IgE mediada obtiveram dados de 405 casos de asma, sendo destes, 144 casos não IgE mediada e 261 IgE mediada, com uma parcela de 59 (63,4%) com histórico anafilático. No que se refere a DA, catalogou-se um total de 336 históricos, sendo 109 casos não IgE mediada e 227 casos IgE mediada, deste último, 52 casos de anafilaxia. Em relação a conjuntivite alérgica, obteve-se histórico em 158 casos, com uma parcela IgE mediada de 118 casos, dos quais, 24 (24,8%) haviam tido reação anafilática e 40 casos não IgE mediada. Os casos de RA somaram 415, sendo 260 vinculados a AA IgE mediada, com 53 (57%) anafiláticos, já os casos não IgE mediada foram encontrados em 155 históricos.

No parto dos pacientes (cesárea ou normal), observou-se uma predominância maior de casos relacionados ao parto cesariano tanto de AA IgE mediada como não IgE mediada, com distribuição de 244 e 172 casos, respectivamente. Em relação aos dados veiculados ao parto normal, obteve-se 129 casos IgE mediada e 62 casos não IgE mediada. Ao analisar o evento de anafilaxia, dos 244 casos IgE mediados relacionados ao parto cesárea, desses, 56 (69,14%) tiveram anafilaxia e em relação ao parto normal foram obtidos 25 (30,8%) casos.

Foi possível obter histórico de 106 (16,26%) casos de prematuridade, sendo 59 (23,51%) casos de AA não IgE mediada e 47 (11,72%) IgE mediada, com uma parcela, deste último grupo, de 7 (7,87%) casos relacionados ao histórico de evento anafilático.

A respeito da afirmativa de aleitamento materno exclusivo (AME) exclusivo até 6 meses de vida, 213 (52,33%) casos de IgE mediada e 111 (43,53%) não IgE mediada foram relacionados. Dos casos IgE mediada, 44 (48,9%) foram classificados em eventos anafiláticos.

Pelo grande número de casos de AA relacionados à APLV, um dos fatores de risco de a ser analisado foi a introdução precoce de LV ou derivados antes de 1 ano. Dos 421 casos IgE mediada, teve uma parcela de 248 (62,31%) casos positivos para esse fator de risco e dos 269 casos não IgE mediada, 148 (58,9%) também tiveram a introdução precoce. Em análise mais detalhada dos casos do tipo IgE mediada, quantificou-se um total de 56 casos (62,9%), com histórico de evento anafilático envolvido.

Em análise dos dados referentes ao uso de antibióticos no 1º ano de vida, foram encontrados relação com 129 (52,4%) casos do tipo não IgE mediada e 102 (25,4%) casos do tipo IgE mediada, sendo 13 (14,44%) relacionados a eventos de AA com anafilaxia.

Por fim, foi analisado o uso de medicamentos anti-refluxo no 1º ano de vida, onde nos casos IgE mediada, foram confirmados o uso em 110 (27,57%), com 18 (20,6%) casos relacionados a anafilaxia. Já nos casos não IgE mediada, 132 (52,38%) foram positivos.

Conclusões

Em análise de associação entre a idade e o tipo de alergia conclui-se que a idade foi associada ao tipo de alergia, sendo os pacientes com AA tiveram idade menor que os com alergia não alimentar. Esta mesma associação, quando analisado por meio de regressão logística, conclui que a cada diminuição em 1 ano de idade a chance de vir a ter AA ao invés de alergia não alimentar aumenta em 1,179 vezes. Entretanto, em relação as variáveis quantitativas, ao analisar a diferença das medias entre os grupos de alergia, nem a idade no 1º atendimento, nem na 1ª reação foram significativamente associadas à AA IgE mediada.

Estabeleceu-se que o sexo, o tipo de parto, o uso ATB 1º ano, a prematuridade, a asma, a DA, a conjuntivite, o uso anti-refluxo 1º ano e o AME até o 6º mês foram significativamente associados ao tipo de AA IgE mediada comparada à não IgE mediada.

Em análise de associação para as AA conclui-se que: em relação ao sexo, pacientes do sexo masculino tiveram 1,567 vezes mais chance de ter AA IgE mediada em comparação às do sexo feminino. Os nascidos de parto normal têm 1,467 vezes mais chance de ter AA IgE mediada em comparação aos que nasceram de parto cesáreo. A ausência de uso de antibiótico no 1º ano e prematuridade aumentaram em 3,232 e 2,314 vezes a chance de ter alergia IgE mediada, respectivamente. Ter asma, DA e conjuntivite aumentaram em, respectivamente, 1,436, 1,774 e 2,290 a chance de ter AA IgE mediada. Os resultados relacionados a regressão logística da AA concluiriam que a presença de DA e de conjuntivite / rinoconjuntivite aumentam a chance em 1,515 e 1,972 vezes respectivamente de ter alergia alimentar IgE mediada, ao invés da não IgE mediada.

Nas características das reações anafiláticas e não anafiláticas, foi possível observar que apenas o uso de ATB no 1º ano de vida foi associado à anafilaxia. O não uso de ATB no 1º ano de vida aumentou em 2,369 vezes a chance de ter uma reação anafilática em comparação aos que fizeram uso dessa medicação no 1º ano de vida.

Sobre a AA com desfecho anafilático foi possível concluir que: a cada aumento em 1 ano de idade do 1º atendimento, a chance de ter uma reação anafilática aumenta em 1,231 vezes. No sentido inverso, a cada diminuição em 1 ano de idade da 1ª reação, a chance de ter uma reação anafilática aumenta em 1,196 vezes. Confirmando o que há na literatura que história natural da AA é tal que é comum na primeira infância e se torna menos comum com a idade.

A respeito da disposição geográfica dos casos de AA, houve um predomínio dos casos provenientes de Taguatinga, sendo 82 casos provenientes dos estados de GO, BA, MG e PB.

Dessa forma, os dados coletados na revisão proposta revelam uma variedade de valores que justificam a importância de se atentar para os fatores epidemiológico e de risco relacionados ao ambiente, dieta e genética do paciente como possíveis guias dos estudos que desenvolvem abordagens de prevenção e tratamento da AA no âmbito da pediatria da população brasileira e principalmente do DF.

Referências

1. BURKS, Wesley. Current understanding of food allergy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 964, n.1, p.1-12, 2002.
2. FERREIRA, Cristina Targa; SEIDMAN, Ernest.. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.1, p.7-20, 2007.
3. FEUERHAKE, Teo E. A. Clinical characterization of Chilean patients with IgE-mediated food allergy. **Revista Chilena de Pediatria**, v.89, n.4, p.448-453, 2018.
4. MCGOWAN, Emily C. E. A. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.135, n.1, p.171-178, 2014.
5. SAMPSON, Hugh A. Update on food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.113, n.5, p.805-819, 2004.
6. SICHERER, Scott H.; SAMPSON, Hugh A. 9. Food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.117, n.2, p.470-475, 2006.
7. SICHERER, Scott H.; SAMPSON, Hugh A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.141, n.1, p.41-58, 2018.
8. SOLÉ, Dirceu et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018-Parte 1-Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v.2, n.1, p.7-38, 2018.

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



Secretaria
de Saúde

GOVERNO DO
DISTRITO FEDERAL



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