



ANAIIS

II ENCONTRO

INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2017

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

ANAIIS

II ENCONTRO

INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2017

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR

Brasília
2017



Diretor Presidente
NEWTON CARLOS DE ALARCÃO

Diretora Vice-Presidente
DEA MARA TARDES DE CARVALHO

Conselho de Administração
JAIR EVANGELISTA DA ROCHA
(Presidente)
ILDA RIBEIRO PELIZ
NADIM HADDA
ELOÍSA HELENA SILVA DE OLIVEIRA
MARIA ANGELA MARINI VIEIRA FERREIRA
JARBAS BARBOSA DA SILVA JUNIOR
MARLENE GOMES BARRETO
(Representante dos Funcionários)

Conselho Fiscal
ADÉZIO DE ALMEIDA LIMA
FERNANDO HECTOR RIBEIRO ANDALÓ
FRANCISCO CLÁUDIO DUDAR



Superintendente Executivo
RENILSON REHEM

Superintendente Executivo Adjunto
JOSÉ GILSON ANDRADE

Diretora Administrativo
NELINILCE RODRIGUES

Diretora de Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa
VALDENIZE TIZIANI

Diretor de Custos, Orçamento e Finanças
HORÁCIO FERNANDES

Diretora de Estratégia e Inovação
ERIKA BÖMER

Diretora de Recursos Humanos
VANDERLI FRARE

Diretora Técnica
ISIS MAGALHÃES

Coordenadora do Corpo Clínico
ELISA DE CARVALHO

Núcleo de Comunicação e Mobilização
Coordenadora de Comunicação e Mobilização
ANA LUIZA WENKE

Assessor de Comunicação
CARLOS WILSON

Designer Gráfico
JUCELLI CAVALCANTE LIMA

ELABORAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES:
Hospital da Criança de Brasília José Alencar
SAIN Lote 4-B, Brasília/DF.
CEP 70.071-900

CAPA, PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO:
Juçeli Cavalcante Lima

ELABORAÇÃO DO TEXTO
(bolsistas de IC):

Ana Paula Oliveira de Araújo
Karoline Laurentino Lopes Pinto
Raphael Neres Machado
RonanWilk Guimarães

ORIENTADORES:

Elisa de Carvalho
Keyse Loyanne Batista
Larissa Lemos Mendanha Cavalcante

NORMALIZAÇÃO:

Ana Márcia N. Juliano CRB1/1762

ORGANIZADORES:

Valdenize Tiziani
Carmen Livia Martins
Ricardo Camargo
Juliana Saboia Fontenelle e Silva

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

001.8 Encontro de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar

E56a (2.2017: Brasília, DF)

Anais do 2º Encontro de Iniciação Científica do HCB, 24 de março de 2017 - Brasília - DF

Organizadores: Valdenize Tiziani, Carmen Livia Martins, Ricardo Camargo, Juliana Saboia Fontenelle e Silva - Brasília, DF, 2017.

87 p.

ISBN 978-85-93386-01-5

Evento realizado pelo Hospital da Criança de Brasília José Alencar - Brasília - DF.

Impresso

1. Pesquisa. 2. Iniciação científica. 3. Ciências da Saúde. 4. Gestão em saúde. 5. Encontro - Pesquisa Científica. I. Hospital da Criança de Brasília José Alencar. II. Título.

SUMÁRIO

Análise do padrão oclusal de pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no Hospital da Criança de Brasília.	9
--	---

Bolsista de IC:

Ana Paula Oliveira de Araújo

Orientadora:

Keyse Loyanne Batista da Silva

Avaliação global de crianças e adolescentes portadores de obstrução da veia porta extra-hepática	25
--	----

Bolsista de IC:

Karoline Laurentino Lopes Pinto

Orientadora:

Elisa de Carvalho

Implantação de métodos diagnósticos para detecção e caracterização de alterações genéticas no gene IKZF1 em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfocítica aguda de linhagem B como subsídio para decisões terapêuticas	37
---	----

Bolsista de IC:

Raphael Neres Machado

Orientadora:

Larissa Lemos Mendanha Cavalcante

Perfil global das crianças e adolescentes atendidos na Diretriz Clínica de Sobrepeso e Obesidade do Hospital da Criança de Brasília	47
---	----

Bolsista de IC:

Ronan Wilk guimarães

Orientadora:

Elisa de Carvalho

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 2017. Os bolsistas do programa foram selecionados de acordo com as normas do Edital PIC-HCB 02/2015 (Portaria Nº146 de 03/11/2015) do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília Jose Alencar regulamentado pela Resolução Nº 40, de 9/05/2014.

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

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

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

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

Valdenize Tiziani

Coordenadora do Programa de Iniciação Científica
Hospital da Criança de Brasília

Análise do padrão oclusal de pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no Hospital da Criança de Brasília.

Bolsista de IC:

Ana Paula Oliveira de Araújo

Orientadora:

Keyse Loyanne Batista da Silva

Resumo

A anemia falciforme é caracterizada pela expressão clínica da homozigose do gene da hemoglobina S, trata-se de uma anomalia genética importante no Brasil. Algumas anormalidades craniofaciais podem ocorrer nos pacientes portadores da doença falciforme podendo determinar a existência de má oclusão dentária. Os pacientes com anemia falciforme devem ser acompanhados por um odontólogo na equipe multiprofissional, para que seja realizada a intervenção precoce, quando necessário, utilizando a ortodontia preventiva e/ou interceptativa para correção das más oclusões de Classe II. O fato da anemia falciforme ser uma doença hereditária de maior prevalência no Brasil e por existirem poucos estudos relacionados as alterações craniofaciais que esses pacientes apresentam, o presente trabalho teve como objetivo avaliar e quantificar, através de avaliações clínica e radiográficas, as mudanças do padrão oclusal inerentes a esses indivíduos, a fim de buscar melhor qualidade de vida para esses pacientes acompanhados no Hospital da criança de Brasília (HCB). Foram analisadas 27 crianças, sendo 14 classificadas como risco 3 e 13 crianças classificadas como risco 2, com idade média de 9,46 anos. Compreende-se os 3 principais parâmetros observados, análise do perfil facial com 73% dos pacientes um perfil convexo, a relação esquelética, onde em 84,21%, a maxila protruída, e por fim, a análise do trespassse horizontal que é observada alterada em 68,42% dos casos. Na radiografia panorâmica os parâmetros avaliados para cada paciente foram a dentição (decídua, permanente e mista), o estágio de nolla dos 1º molares e ausências ou presença de dentes supranumerários. Na análise cefalométrica do estudo foram observadas que as variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre a média dos valores medidos e o valor padrão de cada variável ($p < 0,05$), contudo a variável AngHNB apresentou ($p\text{-valor} = 0,073$) sugerindo que apesar do quantitativo da amostra da presente pesquisa, a anemia falciforme aparenta ter participação nas alterações do perfil e relação de crescimento maxila-mandíbula observadas.

Palavras-Chave: Anemia falciforme, Má oclusão, Sick cell anemia, Malocclusion angle class II, Ortodontia ortognática, Cefalometria.

Introdução

A doença falciforme (DF) é um grupo de desordens hematológicas, gerada por um conjunto de combinações de alterações das hemoglobinas, proteínas responsáveis por transportar oxigênio pelo organismo, caracteriza-se por uma mutação no gene da globina beta da molécula da hemoglobina, originando a hemoglobina mutante S, estas podem sofrer polimerização ocasionando deformação dos glóbulos vermelhos ou falcização (SMITH-WHITLEY, 2007). O gene da hemoglobina S pode se combinar com outras formas de hemoglobinas, como por exemplo, a hemoglobina C, gerando uma combinação SC que tem as mesmas manifestações clínicas que a combinação SS, porém a segunda possui maior gravidade (LUNA, 2013). É uma doença crônica incurável que causa anemia hemolítica crônica, obstrução de vasos sanguíneos com consequentes crises de dor, enfartamento e necrose em diversos órgãos como ossos e articulações, baço, pulmões e rins (DEMIRBAS, 2008).

A anemia falciforme é a que apresenta maior gravidade clínica e hematológica. É a doença genética mais prevalente no Brasil, observa-se que de 2 a 10% da população são portadores do traço falciforme, onde não há sinais clínicos da doença, sendo a maioria dos casos concentrados na população negra e seus descendentes, com aproximadamente 0,1 a 0,3% (SOARES, 2010). Dentre os estados com maior prevalência encontra-se a Bahia, seguida de Pernambuco, Rio de Janeiro e Minas Gerais. O Distrito Federal aparece com 3,23% dos casos (RODRIGUES, 2010).

Devido às várias anomalias bucais observadas nos portadores dessa doença, tanto na gengiva como nos ossos maxilares, o cirurgião-dentista tem um papel importante na prevenção das complicações e também na qualidade de vida desses pacientes (JACOMACCI, 2014). As complicações orais mais comuns citadas em inúmeros estudos são osteomielite mandibular, anestesia do nervo mandibular, necrose pulpar assintomática, crescimento aumentado da porção mediana da face, além de palidez da mucosa, atraso da erupção dos dentes, transtornos na mineralização do esmalte e da dentina, calcificações pulpares e alterações das células da superfície da língua (RODRIGUES, 2010).

Algumas anormalidades craniofaciais podem ocorrer nos portadores da doença, tais como: protrusão maxilar, alteração no overjet, overbite e retrusão mandibular. Fatores esses que podem determinar a existência de má oclusão dentária, gerando anormalidade dentária ou da arcada. Nos casos menos graves essa mudança pode ser somente estética, já nos casos mais graves essas anormalidades podem causar desordens funcionais, como a má oclusão Classe II de Angle (RODRIGUES; FERREIRA, 2012).

A má oclusão de Classe II é caracterizada por um incorreto relacionamento do arco dentário superior com o inferior, por alterações esqueléticas, dentárias ou pela combinação dos dois. É dividida em 1º e 2º divisão. Na má oclusão de Classe II 1º Divisão, a característica marcante é a vestibularização dos incisivos superiores, normalmente os pacientes possuem um desequilíbrio da musculatura facial, overjet acentuado e perfil facial convexo. Associado a essa má oclusão está a presença de mordida profunda, mordida aberta, problemas de espaço (falta ou excesso), cruzamento de mordida e más posições dentárias individuais. A má oclusão de Classe II 2º divisão se caracteriza pela lingualização ou verticalização dos incisivos superiores. Os pacientes, normalmente, possuem perfil facial reto ou levemente convexo, com um padrão muscular equilibrado ou com suave alteração, respectivamente. Pode-se encontrar mordida profunda (FERREIRA, 2012); (MALTAGLIAT, 1999).

Essas desordens podem causar distúrbios na mastigação, deglutição, fonação e gerar problemas respiratórios, além do comprometimento psicológico, como perda de autoestima e dificuldade de relacionamento interpessoal (COSTA, 2012).

Os pacientes com anemia falciforme devem ser acompanhados por um odontólogo, para que seja realizada a intervenção precoce, quando necessário, utilizando a ortodontia preventiva e/ou interceptativa para correção das más oclusões de Classe II. Para tal são utilizados os chamados aparelhos ortopédicos (funcionais ou fixos) que são capazes de obter uma oclusão funcional e esteticamente satisfatória. Sendo de extrema importância a participação do fonoaudiólogo, juntamente ao tratamento ortopédico funcional, preventivo, interceptativo e corretivo. Porém, devem ser utilizados nos períodos corretos (4 a 12 anos de idade), principalmente pelos efeitos que produzem. No caso destes pacientes, é necessário e mais cauteloso que a intervenção ortodôntica seja

preventiva. As intervenções corretivas podem ser feitas desde que haja um planejamento minucioso e as forças feitas sejam leves e que o profissional esteja atento a queixas pessoais (HENRIQUES, 2007); (HENRIQUES, 2014).

Segundo o manual do Ministério da Saúde Doença Falciforme Saúde Bucal: Prevenção e Cuidado (2014) “o cirurgião-dentista precisa atentar para as peculiaridades fisiopatológicas como a possibilidade de necrose pulpar e reabsorção radicular envolvendo dentes sadios, mudanças ósseas durante os movimentos ortodônticos, episódios de dor mandibular e maior susceptibilidade a infecções. É fundamental adequar o planejamento ortodôntico com vistas a restaurar a microcirculação regional, mediante a maior frequência nas consultas, bem como reduzir o movimento dos dentes e as forças que lhes são aplicadas. Forças ortodônticas ou ortopédicas intensas, tais como ancoragem extra oral ou disjunção maxilar, requerem um manejo mais cuidadoso”.

Para que seja realizada a intervenção odontológica para a correção da má oclusão, são necessários exames prévios e análise criteriosa da condição sistêmica desses pacientes. Como exames complementares pode-se citar o uso de teleradiografias, análise de perfil e exames clínicos, que consiste em uma ficha clínica de ortodontia para análise do padrão oclusal. Os exames radiológicos na odontologia tem o objetivo de realizar um estudo das estruturas dento-faciais e do crescimento craniofacial de um determinado indivíduo e também servem para avaliar as estruturas ósseas e o desenvolvimento dentário e os estágios de Nolla dos dentes 1º molares permanentes (BAUSELLS, 2011).

Revisão de literatura

Exame Clínico de Ortodontia

De acordo com a literatura, mudanças esqueléticas craniofaciais podem ocorrer nos porta-dores de anemia falciforme em decorrência da doença (SOUZA, 2008). Com relação a avaliação da ficha clínica de ortodontia para a pesquisa, foram realizadas avaliações facial e oclusal. Na avaliação facial observa-se dois parâmetros de comparação, sendo eles, simétrico ou assimétrico.

Com relação ao perfil temos pacientes com perfil reto, convexo e côncavo. No perfil reto temos um correto relacionamento maxilomandibular, no caso do perfil convexo observa-se que a maxila está em protrusão em relação a mandíbula, e nos casos do perfil côncavo a mandíbula está à frente da maxila (ALMEIDA, 2013); (FERREIRA, 2012).

A relação esquelética é analisada com o paciente de perfil, observando a relação da maxila e mandíbula no sentido anteroposterior. Observa-se o ponto subnasal (maxila) e ponto mentoniano (mandíbula). Para esta análise, deve-se fazer uma linha reta vertical imaginária passando pelo ponto N (násio) e observa-se o ponto subnasal e o ponto mentoniano em relação à esta linha. Será classificado como Classe I quando há relação anteroposterior normal entre os arcos superior e inferior, evidenciada pela coincidência dos pontos subnasal e mentoniano em relação à linha vertical imaginária. Na Classe II a maxila está posicionada à frente da mandíbula, podendo ocorrer devido ao retroposicionamento da mandíbula em relação à maxila, ou prognatismo da maxila, ou ainda à combinação dos dois elementos. Na Classe III a mandíbula está à frente da maxila, podendo ocorrer devido ao retroposicionamento da maxila em relação a mandíbula ou prognatismo da mandíbula em relação à maxila ou combinação destes dois fatores (FERREIRA, 2012).

Devido ao encurtamento do tempo de vida dos glóbulos vermelhos, desenvolve-se anemia hemolítica crônica. De acordo com esse processo, há proliferação da medula óssea em diversas áreas do esqueleto, que pode resultar em alargamento do canal medular e afilamento da cortical ou, ao contrário, maior osteogênese que pode culminar com a obliteração do canal medular, diminuindo então a oxigenação (SANTOS, 2010). De acordo com a análise da ficha clínica, nota-se que a mandíbula, na maioria dos casos, está bem posicionada em relação a face, com um ponto mentoniano coincidente com a linha vertical imaginária.

Para análise da relação de molares é necessário observar o primeiro molar permanente, sendo assim, este item baseado na classificação de Angle. Na Classe I a cúspide mesiovestibular do primeiro molar permanente ocluindo no sulco central vestibular do primeiro molar inferior permanente. Na Classe II a cúspide mesiovestibular do primeiro molar superior ocluindo à frente do sulco central do primeiro molar inferior. Na Classe III a cúspide mesiovestibular do primeiro molar superior ocluindo atrás do sulco central do primeiro molar inferior (ALMEIDA, 2013); (FERREIRA, 2012).

Na relação de caninos observa-se 3 classes para ambas as dentições (permanente ou decídua). A primeira, classe I a cúspide do canino superior coincide com a face distal do canino inferior, na classe II a cúspide do canino superior está à frente da face distal do canino inferior, e na Classe III a cúspide do canino superior está atrás da face distal do canino inferior (ALMEIDA, 2013); (FERREIRA, 2012).

O trespasse horizontal (overjet) é a distância da face vestibular do incisivo superior à face vestibular do incisivo inferior, no sentido horizontal, com o paciente em máxima intercuspidação habitual (paciente ocluindo, ou seja, tocando os dentes). Considera-se a medida do trespasse horizontal padrão de 2mm. Com relação ao trespasse vertical considera-se normal de 20 a 30% dos casos sem alteração.

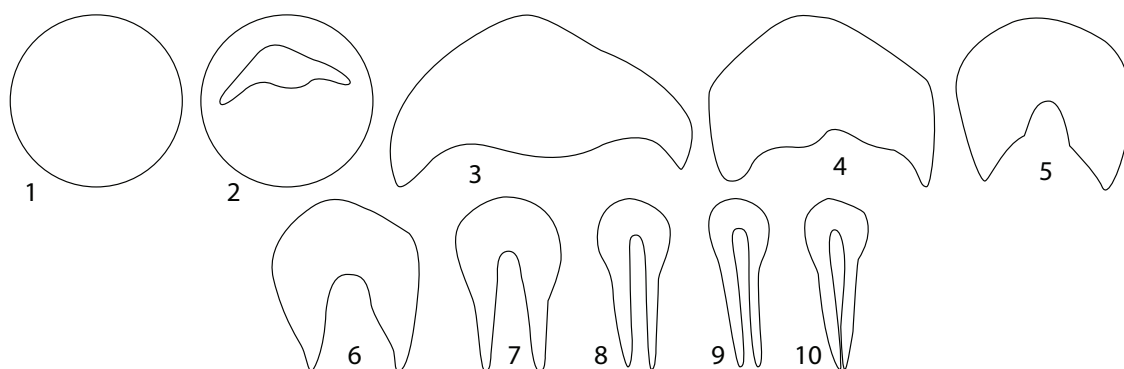
Estudos relataram que as mordidas cruzadas podem ser vistas em ambas dentições e são classificadas em mordidas cruzadas dentária, esquelética e funcional. A mordida cruzada é a relação vestibulo lingual alterada de um ou mais dentes da maxila em relação à mandíbula, quando os arcos estão em oclusão. A mordida cruzada dental posterior é aquela em que a inclinação axial se dá para lingual ou vestibular e não há interferência oclusal que cause desvio lateral mandibular. Na mordida cruzada esquelética posterior os dentes apresentam inclinações axiais vestibulo-linguais normais, no entanto, a maxila é atrésica em relação a mandíbula. Na mordida cruzada funcional posterior indica-se o tratamento o mais precoce possível, de preferência no período inicial na dentição mista (SOUSA, 2013).

A respiração é interessante observar para análise facial do paciente, sendo a respiração nasal somente pelo nariz e considerada a ideal. Através dos dados de anamnese e observação em repouso observando ausência do selamento labial. A respiração mista caracteriza-se por ambas as respirações, nasal e bucal. E quando o paciente apresenta alergias respiratórias, podem gerar problemas na respiração (ALMEIDA, 2013); (FERREIRA, 2012).

Radiografia panorâmica e Cefalometria

O aparelho de radiografia panorâmica possui um feixe de raios X com movimentos contínuos e sua interpretação, além de avaliar as estruturas ósseas também nos permite avaliar o desenvolvimento dentário e os estágios de Nolla (FIGURA 1), que é determinado pela formação da raiz (BAUSELLS, 2011).

Figura 1: Representação dos estágios de Nolla.



Estágio 0 – ausência de cripta. Estágio 1 – presença de cripta. Estágio 2 – início de calcificação. Estágio 3 – um terço de coroa formada. Estágio 4 – dois terços de coroa formada. Estágio 5 – coroa quase completa. Estágio 6 – coroa completa. Estágio 7 – um terço de raiz formada. Estágio 8 – dois terços de raiz formada. Estágio 9 – raiz quase completa. Estágio 10 – raiz completa e ápice totalmente formado (Bausells, et al, 2011).

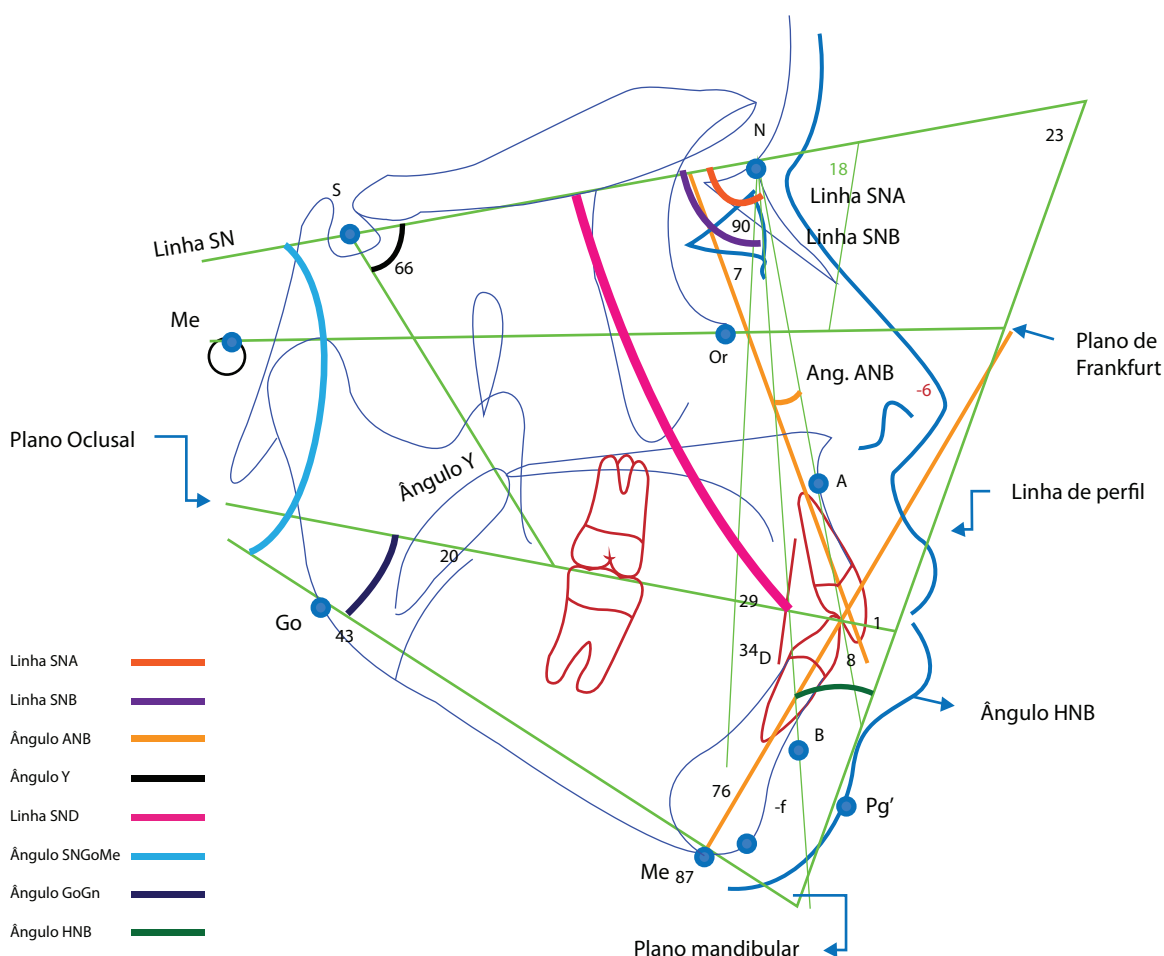
A cefalometria é um exame radiológico tradicional na odontologia para estudo das estruturas dento-faciais e do crescimento craniofacial, que determina medidas angulares e lineares, com suas respectivas médias, que permitem identificar, por comparação, a morfologia craniofacial de um determinado indivíduo (BAUSELLS, 2011). Essa radiografia lateral do crânio, permite a realização do traçado cefalométrico. Esses dados irão determinar se a origem da má oclusão é predominantemente óssea ou dentária, que será importante para estabelecer um plano de tratamento adequado para cada paciente avaliado (ALMEIDA, 2013).

Estudos cefalométricos de Taylor (1995) examinaram 21 pacientes portadores de anemia falciforme, com idades entre 8 e 31 anos, observando alterações radiográficas nos maxilares em 79% dos casos. Os autores Oredugba e Savage (2002), realizaram uma pesquisa com 117 pacientes falcêmicos com idades entre 1 a 18 anos de idade, que foram comparados com um grupo controle formado por 122 pacientes saudáveis, de mesma faixa etária. Desse estudo foram analisados que os pacientes com anemia falciforme apresentaram prognatismo maxilar, maloclusão de classe II e aumento do overjet e overbite quando comparados com o grupo controle (SOUZA, 2008).

Os traçados cefalométricos das estruturas cranianas são obtidos a partir das radiografias cefalométricas em norma lateral. O cefalograma é baseado nas seguintes estruturas anatômicas: perfil dos tecidos moles, sela turca, osso esfenóide, perfil do osso frontal e ossos nasais, margens infra orbitais, fossa pterigopalatina, osso maxilar, corpo e cabeça da mandíbula.

As Linhas e planos cefalométricos referentes aos achados da cefalometria são: Linha SN: linha que une os pontos S e N. Linha N: linha perpendicular ao plano de Frankfurt, passando pelo ponto N (násio). Linha SNA: linha que analisa a relação antero-posterior da maxila em relação à base do crânio. Linha SNB: é a linha que verifica a posição horizontal da mandíbula. Linha ANB: é a diferença dos valores da maxila e mandíbula no sentido antero-posterior, expressando a classificação esquelética. Linha SND: localiza a mandíbula no sentido antero-posterior em relação à base do crânio, confirmando a informação obtida através do ângulo SNB e demonstra mais especificamente a localização da base apical mandibular em relação ao crânio. Ângulo Y: é o ângulo que expressa o crescimento da face, analisando a dimensão vertical (mesofacial, dólícofacial, braquifacial). Ângulo SN GoGn: ângulo que determina o plano mandibular, indicando a rotação da mandíbula. Ângulo GoGn: determina o plano oclusal. Ângulo H.NB: Confirma o perfil do paciente (reto, convexo, côncavo). Linha H-nariz: a linha de Holdaway é determinada pela união de um ponto no mento (pogônio mole) e no lábio superior mais proeminente (ABRAHÃO, 2009) (FIGURA 2).

Figura 2: Traçado cefalométrico com as linhas e os ângulos determinados.



Baseados nos achados cefalométricos, onde observa-se que a linha SNA é a relação anteroposterior da maxila em relação à base do crânio, se está aumentado significa que a maxila está protruída. A linha SNB representa a posição horizontal da mandíbula, ou seja, se estiver aumentado a mandíbula está protruída. O ângulo ANB é o padrão anteroposterior determinando a diferença entre as linhas SNA e SNB, quando for maior que 4° é padrão esquelético classe II. O ângulo Y expressa o crescimento da face, quando aumentado o padrão de crescimento é vertical, ou seja, dócico facial. A linha SND localiza a mandíbula no sentido anteroposterior em relação à base do crânio, confirmando a informação obtida através do ângulo SNB e demonstra, especificamente, a localização da base apical mandibular em relação ao crânio. O ângulo SN GoMe determina a rotação mandibular, quando aumentado apresenta prognatismo mandibular. O ângulo GoGn representa o plano oclusal dos pacientes e o ângulo HNB que avalia se o perfil é côncavo, convexo ou reto.

Objetivos

Objetivo geral

Realizar levantamento dos dados relacionados à oclusão dos pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no HCB, avaliando e quantificando, através de avaliações clínicas e radiográficas, as mudanças do padrão oclusal inerentes a esses indivíduos, a fim de buscar melhorar a qualidade de vida destes e obter uma adequada proposta terapêutica.

Objetivos específicos

- Avaliar o padrão oclusal dos pacientes portadores de anemia falciforme acompanhados no HCB;

- Análise do perfil, padrão muscular e relação esquelética;
- Identificar possíveis consequências associadas aos distúrbios ósseos no crescimento e desenvolvimento;
- Comparar o grau de comprometimento ósseo e dentário entre os pacientes classificados em risco 2 (SC e SB+) e risco 3 (SS e SB°).

Materiais e Método

Amostra

Foram selecionados 27 pacientes na faixa etária de 6 a 13 anos portadores de doença falciforme SC, SS, SB°, SB+, dentre os critérios de inclusão, crianças que estejam em acompanhamento médico no HCB entre os anos de 2012 a 2016, estar presente o 1º molar permanente em oclusão, colaboradoras ao exame clínico, que realizaram os exames radiográficos solicitados e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados da coleta foram obtidos após a aprovação da pesquisa pelo CEP 2015.2.070.

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente e divididos por planilha de acordo com a classificação da doença falciforme em risco 3 (SS e SB°) e risco 2 (SC e SB+) na faixa etária dos 6 aos 13 anos, seguindo as diretrizes da anemia falciforme do HCB, afim de comparação das estruturas ósseas e dentárias.

Método

Foi realizado um estudo analítico observacional transversal, onde foi feito um levantamento das fichas clínicas odontológicas dos prontuários de pacientes portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016. Os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão, foram avaliados clinicamente para exame físico de ortodontia, e coletados os dados quanto sexo, idade (anos), cidade, eletroforese de hemoglobina, número de internações, terapia quelante, protocolo de hidroxiuréia, causas da internação, número de crises de dor severa e osteomielite de cada paciente. Após a avaliação inicial, foram solicitadas radiografia panorâmica e cefalométrica.

No exame físico ortodôntico os pacientes foram classificados segundo a estrutura facial, perfil, padrão muscular facial, terço inferior, relação esquelética, maxila e mandíbula, relação de molares e caninos, trespasse horizontal e vertical, presença de mordida cruzada e tipo de respiração, parâmetros esses estabelecidos pela ficha clínica de ortodontia.

As especificações do aparelho usado para realização da radiografia panorâmica foram tubo (OPX/ 105), focal spot (0,5mm IEC 336), ângulo do alvo 5°, material de tungstênio, potencial do tubo de operação – imagem panorâmica 57 – 85 KV ($\pm$ 4 KV) e imagem cefalométrica 60 – 85 KV ($\pm$ 4 KV), o ciclo de trabalho foi controlado pelo software da unidade Fenelon (Fenelon diagnósticos odontológicos por imagem, Brasília, DF), o tempo panorâmico de exposição foi de 16 segundos e o tempo de exposição cefalométrica foi de 8 – 20 segundos (tempos de digitalização, 5 passos de acordo com a série R' 10 (ISO). Com relação aos parâmetros mecânicos panorâmico o fator de ampliação foi de 1,34 e do cephalometric foi de 1,15. Com relação ao receptor de imagem digital o tamanho do pixel foi de 96 micrómetros. Para o traçado Cefalométrico foi utilizado a cefalometria padrão USP, obtidos a partir das radiografias cefalométricas em norma lateral.

Análise estatística

As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21, 2012. Foi realizada análise exploratória dos dados, testes de associação e análise de regressão logística para o estudo. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

Com base na análise estatística foram analisados os dados socioeconômicos para amostras de pacientes portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB. As frequências e percentuais foram calculadas para todos os dados.

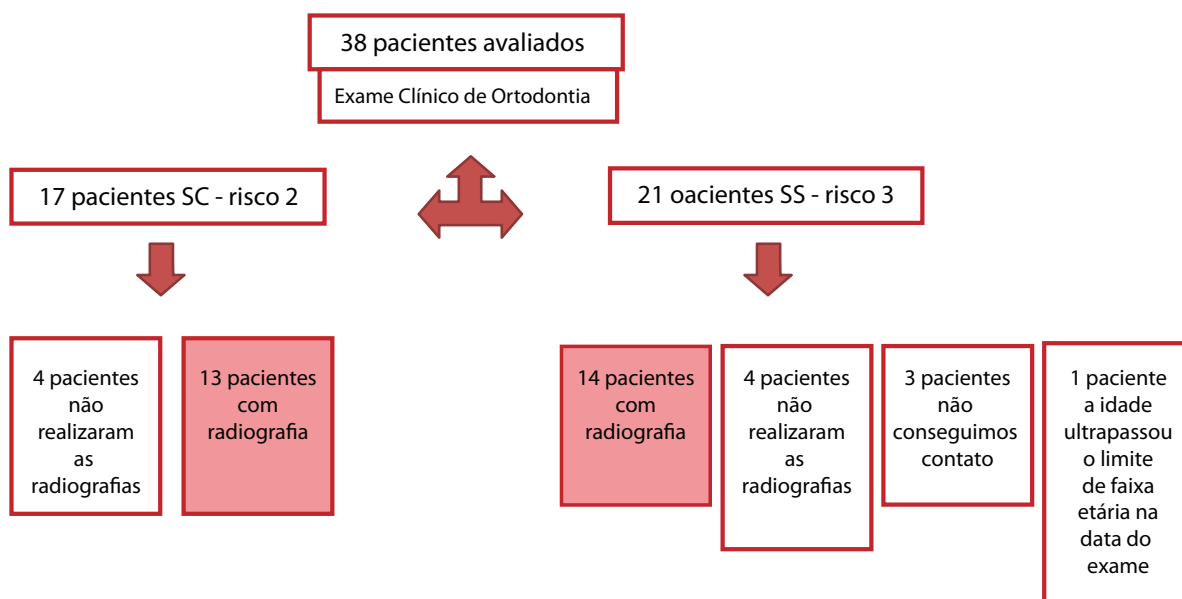
Os dados de dentição e estágio de nolla foram comparados para cada risco por meio do teste Qui-quadrado com simulação de Monte Carlo, por apresentarem mais de uma célula esperando contagem menor que 5. Para definição do tipo de teste a ser usado, fez-se o teste de Kolmogorov-smirnov para avaliar a distribuição das variáveis em estudo. Para nenhuma variável se rejeitou a hipótese nula de normalidade, o que pressupõem que as variáveis apresentam distribuição aproximadamente normal. Portanto, utilizou-se o teste estatístico t de Student para essas análises.

O teste estatístico t de Student foi utilizado para comparar os 2 grupos independentes de pacientes (risco 2 e risco 3). Para todos os ângulos estudados, o teste estatístico de Levene (homogeneidade de variâncias), não rejeitou a hipótese nula de homogeneidade das variâncias dos dados.

Resultados finais e discussão

Foram realizados os exames clínicos de ortodontia em 38 pacientes, sendo que desses, 17 foram classificados como risco 2 e 21 como risco 3 por análise descritiva. Dos 17 pacientes risco 2, 13 foram realizar as radiografias panorâmica e telerradiografia lateral e 4 não foram realizar os exames. Os outros 21 pacientes do risco 3, 14 realizaram as radiografias solicitadas, 3 não foi possível contato, 4 não foram realizar os exames radiográficos e 1 a idade da criança ultrapassou o limite de faixa etária na data do exame. A média da idade dos pacientes do risco 2 foi de 9,69 e a média dos pacientes do risco 3 foi de 9,23. Nota-se que a maioria dos pacientes foram do sexo masculino (51,9%) e provenientes da Ceilândia (22,2%).

Figura 3: fluxograma representando a divisão dos pacientes no projeto.



Com relação ao perfil temos pacientes com perfil reto, convexo e côncavo, sendo que a maior parte dos pacientes apresentaram perfil convexo, sendo de 73%. Com base nos dados do padrão oclusal desses pacientes, nota-se que o padrão muscular mesofacial foi analisado em 58% dos casos, o padrão dólicofacial 31,57% e o padrão braquifacial 10,52%. Com relação aos terços da face foram observados que o terço inferior normal foi de 31,57%, apresentaram terço inferior aumentado em 26,31% dos casos e terço inferior diminuído 42,10% dos casos, sendo o último, terço mais observado na maioria dos pacientes.

Dos resultados baseados na classificação do padrão oclusal foram observados na classe I 26,31% dos casos, na relação esquelética classe II foram de 63,15% e classe III de 10,52% dos casos analisados. Com relação a maxila, nota-se que a mesma está posicionada à frente da mandíbula, devido a prognatismo maxilar presente, com o ponto subnasal a frente da linha imaginária, sendo

de 84,21%. De acordo com a análise da mandíbula, nota-se que na maioria dos casos, está bem posicionada em relação a face, sendo de 52,63% dos pacientes, em 10,52% dos casos observa-se prognatismo mandibular e o retrognatismo mandibular foi de 36,84% dos casos.

De acordo com a análise da relação de molares permanentes do lado direito e esquerdo, nota-se na maioria dos casos, a classe II, onde a cúspide mesiovestibular do primeiro molar superior está à frente do sulco vestibular principal do primeiro molar inferior. Foram observados na classe II 42,10% dos casos para ambos os lados.

Na relação de caninos observa-se que na classe I foram observados 37,5% no lado direito e 25% no lado esquerdo. Na classe II, foram observados 43,75% no lado direito e 56,25% no lado esquerdo. E na Classe III foram analisados 18,75% para ambos os lados.

Foram observados 68,42% do trespassse horizontal alterado e 31,57% considerados normais. Com relação ao trespassse vertical observa-se que na maioria dos pacientes foi considerado normal, para isso o overbite deve ser entre 20 a 30%. E por fim, dos tipos de respirações para cada paciente analisado, a maioria apresentou respiração mista, em 63,15% dos casos.

As variáveis estudadas foram apresentadas nas tabelas 1 e 2 com a análise exploratória adequada e com os gráficos de pizza referentes às porcentagens da distribuição das variáveis.

A eletroforese mais comum é a SS (51,9%), mais de 6 internações foi o número mais comum entre os pacientes (48,1%), além das crises de dor serem as causas de internação mais frequentes (29,6%). A maior parte dos 27 pacientes não fez terapia quelante (88,9%) e não utilizou o protocolo de hidroxiuréia (63,0%). A maior parte dos pacientes (59,3%) não apresentou nenhuma crise de dor severa e não apresentaram osteomelite (88,9%).

Os gráficos abaixo representados em pizza mostram algumas variáveis analisadas no estudo como idade, pacientes que fizeram ou não o uso da terapia quelante, os que passaram ou não pelo protocolo de hidroxiuréia, eletroforese, as causas de internação, crises de dor severa e os que apresentaram ou não osteomelite.

Figura 4: Distribuição da variável idade de para pacientes portadores de anemia falciforme dos *riscos* 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

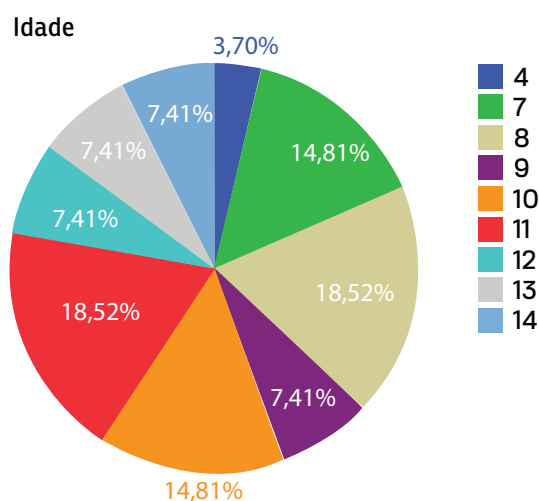


Figura 5: Distribuição da variável eletroforese de hemoglobina para pacientes portadores de anemia falciforme dos *riscos* 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

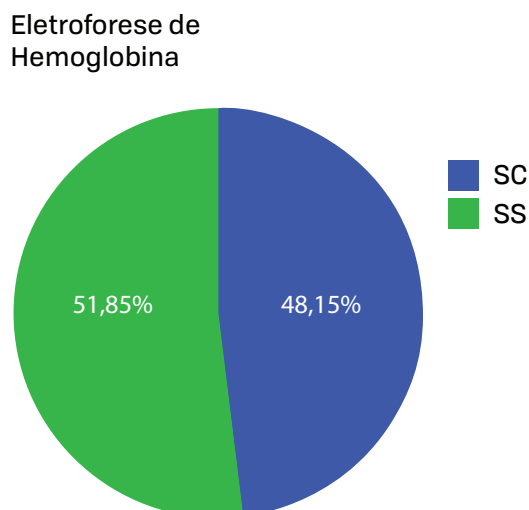


Figura 6: Distribuição da variável número de internações para pacientes portadores de anemia falciforme riscos 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

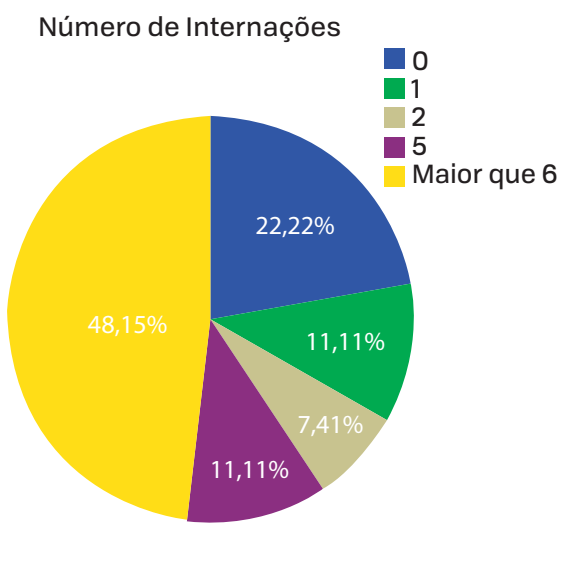


Figura 7: Distribuição da variável terapia quelante para pacientes portadores de anemia falciforme riscos 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

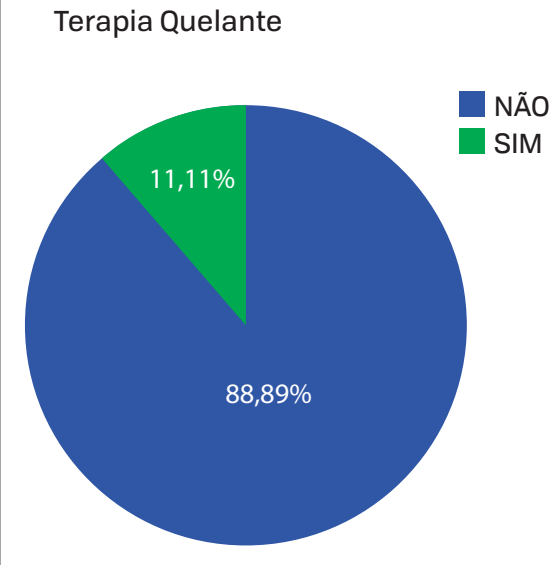


Figura 8: Distribuição da variável protocolo de hidroxiuréia para pacientes portadores de anemia falciforme riscos 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

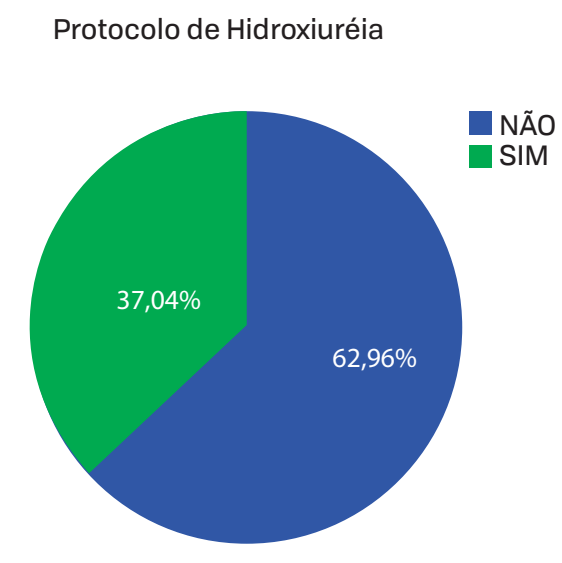


Figura 9: Distribuição da variável causas de internação para pacientes portadores de anemia falciforme riscos 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

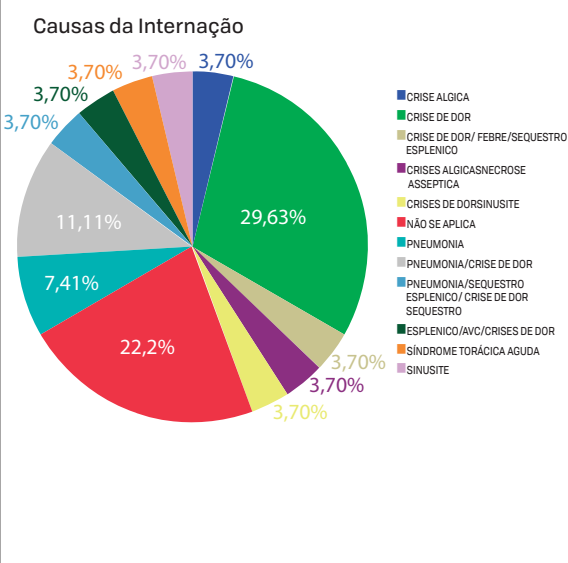


Figura 10: Distribuição da variável número de crises de dor severa para pacientes portadores de anemia falciforme *riscos* 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

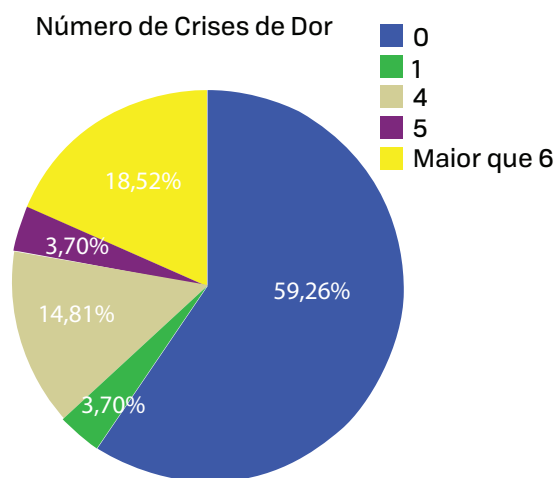
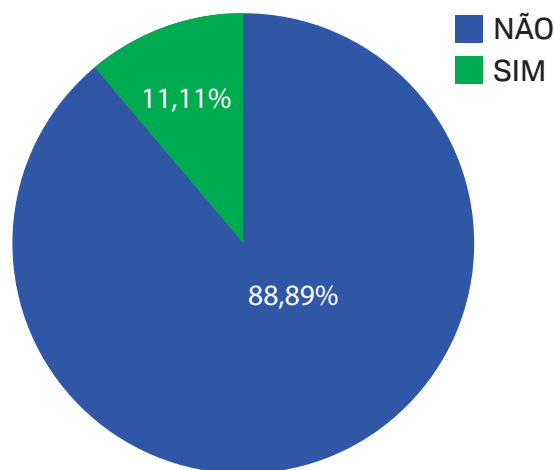


Figura 11: Distribuição da variável osteomelite para pacientes portadores de anemia falciforme *riscos* 2 (SC) e 3 (SS) no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

Osteomelite



Foi realizada também a análise descritiva de variáveis relacionadas à dentição dos pacientes portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB, divididos em risco 2 e risco 3, nas idades entre 6 a 13 anos. As frequências e percentuais também foram calculadas por meio do programa SPSS 21, para todos os dados. As variáveis estudadas estão apresentadas na tabela 1. Todos os testes foram não significativos ao nível de significância de 5%, mostrando que não houve diferença entre os grupos risco 2 e risco 3 em relação à dentição.

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis relacionadas à dentição, comparando pacientes com *risco* 2 e *risco* 3, portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

		Risco 2		Risco 3		p-valor*
		Frequência	Percentual	Frequência	Percentual	
Dentição	Mista	10	71,4	6	42,9	0,121
	Permanente	3	21,4	6	42,9	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Estágio de nolla 16	Estágio 8	0	0,0	1	7,1	0,561
	Estágio 9	5	35,7	6	42,9	
	Estágio 10	8	57,1	5	35,7	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Estágio de nolla 26	Estágio 8	0	0,0	1	7,1	0,306
	Estágio 9	8	57,1	7	50,0	
	Estágio 10	5	35,7	4	28,6	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Estágio de nolla 36	Estágio 8	0	0,0	1	7,1	0,530
	Estágio 9	7	50,0	9	64,3	
	Estágio 10	6	42,9	2	14,3	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Estágio de nolla 46	Estágio 8	0	1	7,1	0,750	
	Estágio 9	8	10	71,4		
	Estágio 10	5	1	7,1		
	Ausente	1	2	14,3		
Dentes ausentes	Ausência	6	42,9	10	71,4	0,793

	Presença	7	50,0	2	14,3	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Supranumerários	Ausência	13	92,9	11	78,6	-
	Presença	0	0,0	1	7,1	
	Ausente	1	7,1	2	14,3	
Total		14	100,0	14	100,0	

*Teste estatístico de Qui quadrado com simulação de Monte Carlo.

Os dados de pacientes do risco 2 e dos pacientes do risco 3 foram comparados por meio de testes de hipóteses estatísticos a fim de observar alguma diferença estatística entre os mesmos. O resultado do teste de normalidade foi não significativo em todos os casos: SNA (p-valor = 0,609), SNB (p-valor = 0,998), ANB (p-valor = 0,554), SND (p-valor = 0,998), AngY (p-valor = 0,978), GoGn (p-valor = 0,971), SNGoMe (p-valor = 0,682) e AngHNB (p-valor = 0,992). Portanto a distribuição das variáveis foi considerada aproximadamente normal.

O resultado do teste t, juntamente com p-valor estão indicados em vermelho na tabela abaixo. Não houve nenhum resultado com diferença estatisticamente significativa nos dois grupos de risco. Isso mostra que para os dados deste estudo, não foi possível evidenciar as diferenças entre os grupos, provavelmente por apresentar amostras pequenas (n = 13 ou n = 14).

As médias dos valores dos ângulos em cada grupo são apresentadas na tabela 5. As médias dos pacientes risco 3 foram maiores que do risco 2, exceto para os ângulos AngY e GoGn, onde a média dos ângulos para os pacientes risco 2 foram maiores, mostrando que o crescimento vertical esquelético aumentado e o padrão oclusal aumentado, devido a rotação mandibular foram maiores nos pacientes do risco 2.

Tabela 2: Análise estatística do teste t de Student, comparando pacientes com risco 2 e risco 3, portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

Teste de Levene					Teste t para Igualdade de Médias				
					Diferença		E.P. de	95% I. C	
					p-valor	média	diferença	inferior	Superior
SNA	Variâncias iguais assumidas	0,835	0,370	-	0,110	-2,66242	1,60438	-	0,64186
	Variâncias iguais não assumidas		1,659	25	0,107	-2,66242	1,59056	-	0,64186
SNB	Variâncias iguais assumidas	1,364	0,254	-	0,112	-2,05385	1,24648	-	0,51332
	Variâncias iguais não assumidas		1,648	25	0,109	-2,05385	1,23420	-	0,49233
ANB	Variâncias iguais assumidas	0,005	0,946	-	0,508	-0,61005	,90863	-	1,26130
	Variâncias iguais não assumidas		0,671	25	0,509	-0,61005	,90942	-	1,26389
SND	Variâncias iguais assumidas	0,530	0,474	-	0,387	-1,06269	1,20777	-	1,42476
	Variâncias iguais não assumidas		0,880	25	0,385	-1,06269	1,20045	-	1,41052

AngY	Variâncias iguais assumidas	0,785	0,384	1,087	25	0,287	1,34066	1,23306	-	3,88019
	Variâncias iguais não assumidas			1,093	24,899	0,285	1,34066	1,22642	-	3,86703
GoGn	Variâncias iguais assumidas	0,075	0,787	1,045	25	0,306	1,79731	1,71971	-	5,33912
	Variâncias iguais não assumidas			1,044	24,719	0,307	1,79731	1,72167	-	5,34519
SNGoMe	Variâncias iguais assumidas	0,757	0,393	-	25	0,663	-0,74231	1,68558	-	2,72922
	Variâncias iguais não assumidas			0,440					4,21383	
AngHNB	Variâncias iguais assumidas	0,167	0,686	-	25	0,073	-3,06940	1,64148	-	0,31129
	Variâncias iguais não assumidas			0,435	22,035	0,667	-0,74231	1,70473	-	2,79276
	Variâncias iguais assumidas	0,167	0,686	1,870	25	0,073	-3,06940	1,64148	6,45008	0,31129
	Variâncias iguais não assumidas			1,857	23,529	0,076	-3,06940	1,65253	-	0,34488
									6,48367	

Com relação ao ângulo HNB (TABELA 2) a alteração avaliada não foi considerada estatisticamente válida, contudo notou-se mediante a avaliação clínica que existe uma discrepância no perfil desses pacientes, onde o aumento deste ângulo significa clinicamente que o paciente apresenta um perfil facial convexo, mesmo padrão encontrado no estudo de Souza (2008). Os estudos de Brown e Sebes em 1986 realizaram um estudo sobre análise cefalométrica de 50 pacientes com anemia falciforme, onde concluíram que houve protrusão maxilar, provavelmente devido a hiperplasia medular, representando significativa alterações craniofaciais. Trabalhos de Oredugba e Savage (2002) realizaram um estudo com 117 pacientes portadores de anemia falciforme, com idade na faixa etária de 1 a 18 anos, comparados com um grupo controle de pacientes sadios sistemicamente, de mesma faixa etária. Os falcêmicos apresentaram em maior proporção prognatismo maxilar e má oclusão de classe II do que o grupo controle (SOUZA, PHG, 2008).

Tabela 3: Comparação de médias de pacientes com risco 2 e risco 3, portadores de anemia falciforme no período de 2012 a 2016 atendidos no HCB.

	Variável	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão da média
SNA	Risco 2	13	81,0762	3,65157	1,01276
	Risco 3	14	83,7386	4,58899	1,22646
SNB	Risco 2	13	76,8362	2,77515	0,76969
	Risco 3	14	78,8900	3,60993	0,96479
ANB	Risco 2	13	4,2392	2,38688	0,66200
	Risco 3	14	4,8493	2,33309	0,62354
SND	Risco 2	13	72,0623	2,86866	0,79562
	Risco 3	14	73,1250	3,36348	0,89893
AngY	Risco 2	13	69,8792	2,96020	0,82101
	Risco 3	14	68,5386	3,40890	0,91107
GoGn	Risco 2	13	19,5923	4,53290	1,25720
	Risco 3	14	17,7950	4,40116	1,17626
SNGoMe	Risco 2	13	39,6677	5,00582	1,38836
	Risco 3	14	40,4100	3,70130	0,98921
AngHNB	Risco 2	13	17,9685	4,63423	1,28530
	Risco 3	14	21,0379	3,88637	1,03868

Limitações do estudo

Ao se comparar os resultados do projeto com os trabalhos já publicados devem ser levados em consideração alguns pontos, dentre eles: a quantidade reduzida da amostra e a faixa etária estudada de crianças em fase de crescimento, visto que os estudos encontrados na literatura em sua maioria abordam pacientes adultos.

Observou-se também a importância do grupo controle livre de doença para análise comparativa dos dados, porém por se tratar de um grupo que não se encontra no perfil de atendimento em ambiente hospitalar dificultou a avaliação deste grupo de pacientes no HCB, contudo baseado nos achados clínicos, a anemia falciforme promoveu alterações craniofaciais importantes, sendo que é fundamental a realização de estudos aprofundados no assunto para determinação de uma proposta terapêutica orofacial.

Considerações finais

Os pacientes portadores de doença falciforme acompanhados pelo HCB de 2012 a 2016 apresentaram elevada prevalência de má oclusão classe II, perfil convexo, na relação esquelética, a maxila apresentou-se com protrusão maxilar e alteração no trespasse horizontal o que indica a necessidade de intervenção precoce, seja com programas preventivos e educativos, mostrando a importância do cirurgião dentista ortodontista na equipe para resolução dos problemas citados, alertando sua possível progressão no desenvolvimento destas alterações na análise oclusal.

De acordo com os resultados analisados, é necessário o acompanhamento do ortodontista especialista para atendimento precoce de progressão de má oclusão classe II, devolvendo um bom alinhamento da relação maxilomandibular e qualidade de vida para esses pacientes.

Cronograma de execução

Janeiro	Avaliação pelo colegiado executivo do HCB e comitê de ética FEPECS
Fevereiro	Levantamento bibliográfico
Março	Acompanhamento das rotinas de atendimento
Abril	Estudo dos prontuários
Julho	Aprovação pelo comitê de ética fepecs Início do levantamento dos pacientes
Agosto-outubro	Exames clínicos
Novembro-dezembro	Confecção de tabela com os casos selecionados Tabulação dos dados
Janeiro	Estatística e resultados finais
Fevereiro	Envio para publicação

Referências Bibliográficas

1. SMITH-WHITLEY Kim.; PACE, Betty S. Sickle cell disease: a phenotypic patchwork. In: *Renaissance of Sickle Cell Disease Research in the Genome Era*. London: Imperial College Press, p. 45-67, 2007.
2. RODRIGUES, Daniela de Oliveira Werneck, et. al. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. *Revista APS*, v.13, n.1, p. 34-5, jan. mar. 2010.
3. SOARES, Felipe Fagundes; et. al. Condições de saúde bucal e fatores sociodemográficos de crianças de 6 a 96 meses com doença falciforme no Estado da Bahia. *Rev. Odontol. UNESP*, v. 39, n. 2, p. 115-21, abr. 2010.
4. LUNA, A. C. A.; MENEZES, V. A.; RODRIGUES, M. J. Saúde Bucal em portadores da anemia falciforme. *RGO – Rev. Gaúcha Odontol.*, v. 61, p. 505-10, 2013.
5. SOARES, M. R. P. S.; et. al. Anemia falciforme: manifestações bucais e multidisciplinaridade – relato de caso clínico. Juiz de Fora, *HU Revista*, v. 29, n. 3 e 4, p. 45-9. 2013.
6. DEMIRBAS, A. K.; et. al. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 6, n. 1, p.41-8. 2008.
7. JACOMACCI, W. P.; et. al. Manifestações bucais em pacientes portadores de anemia: estudo clínico e radiográfico. Passo Fundo, *RFO UPF*, v. 19, n. 3, p. 337-342, set./dez. 2014.
8. FERREIRA, F. V. *Ortodontia – Diagnóstico e Planejamento Clínico*. São Paulo: Artes médicas. 7ª ed., 2012.
9. MALTAGLIAT, L. A.; et. al. Estudo comparativo das alterações dentoalveolares da má-oclusão de classe II, 1ª divisão de Angle, nos jovens sem tratamento e nos submetidos a dois tipos de aparelhos ortodônticos. *Rev Odontol Univ São Paulo*; v.13, n. 4, p. 407-16. 1999.
10. COSTA, C. P. S.; et. al. Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia: a critical review of the literature. *Rev Bras Hematol Hemoter*; v. 34, n. 1, p. 60-3. 2012.
11. HENRIQUES, Rafael Pinelli.; et. al. Estudo das alterações decorrentes do uso do aparelho extra-bucal de tração occipital na correção de má oclusão de classe II, 1ª divisão. *Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial*, v. 12, n. 4, p. 72-83. 2007.
12. HENRIQUES, José Fernando Castanha. Estudo comparativo das alterações do tratamento de má oclusão de classe II, 1ª divisão de Angle, apresentando retrusão da mandíbula, com aparelhos ortopédicos fixos. *Revista da ACBO*, v.3, n.2, 2014.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual doença Falciforme. Saúde Bucal: prevenção e cuidado*. Brasília: MS, 2014. 60 p.
14. SANTOS, M. N.; et al. Análise morfométrica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 80, n. 3, ago/out., p. 33-8. 2010.
15. SOUSA, JP; SOUSA, AS. Prevalência de má oclusão em escolares de 7 a 9 anos de idade do Polo 1 da Rede Municipal de Ensino em João Pessoa-PB. *Rev Odontol UNESP*, v. 42, n. 2, p. 117-23, mar./apr., 2013.
16. BAUSELLS, J.; BENFATTI, S. V.; CAYETANO, M. H. *Interação odontopediátrica: uma visão multidisciplinar*. São Paulo: Livraria Santos, 2011.
17. ALMEIDA, M. A. O.; QUINTÃO; C. C. A.; CAPELLI JR., J. *Ortodontia: fundamentos e aplicações clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
18. ABRAHÃO, TSK; et. al. Avaliação qualitativa entre as radiografias cefalométricas laterais digital e convencional. Maringá, *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*, v. 14, n. 3, p. 60-68, maio/jun. 2009.

19. SOUZA, P. H. G.; et. al. Alterações esqueléticas craniofaciais em portadores de anemia falciforme na cidade de Juiz de fora. Juiz de fora, *HU Revista*, v.34, n.2, p.85-91, abr./jun. 2008.
20. BROWN, D. L; SEBES, J. I. Sick cell gnathopathy: radiologic assessment. Chicago, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, v. 61, n. 6, p. 653-656, June 1986.
21. OREDUGBA, F. A.; SAVAGE, K. O. Anthropometric finding in Nigerian children with sickle cell disease. Chicago, *Pediatric Dentistry*, v. 24, n. 4, p. 321-5, jul./aug, 2002.

Avaliação global de crianças e adolescentes portadores de obstrução da veia porta extra-hepática

Bolsista de IC:

Karoline Laurentino Lopes Pinto

Orientadora:

Elisa de Carvalho

Resumo

Objetivo: descrever as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e endoscópicas dos pacientes com obstrução da veia porta extra-hepática (OEHP); buscar alterações relacionadas à encefalopatia hepática mínima; e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Métodos: Estudo transversal, analítico, de série de casos. Foram analisadas dados relacionados à epidemiologia da OEHP, manifestações clínicas, exames laboratoriais, de imagem, endoscópicos e risco de sangramento. Além destes dados, os pacientes realizaram: eletroencefalograma (EEG), critical flicker frequency (CFF) e o teste das matrizes progressivas de Raven. O questionário PedsQL 4 foi utilizado para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde.

Resultados: Foram incluídos 37 pacientes, sendo 59% do gênero feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 5,5 ($\pm 3,2$) anos. Do total, 76% estavam eutróficos. As manifestações clínicas mais frequentes foram a esplenomegalia (40%) e hematemese (40%), seguidas de dor abdominal (3%) e petéquias e/ou equimoses (3%). Quanto aos possíveis fatores de risco, observou-se: cateterismo umbilical (57%), hemotransfusão (22%), cirurgia abdominal (11%), onfalite (11%) e cardiopatia (8%). As alterações laboratoriais mais comuns foram plaquetopenia (84%), seguido por leucopenia (54%), INR aumentado (38%), elevação de bilirrubina indireta (27%) e elevação de GGT (27%). Quanto aos achados ultrassonográficos, a esplenomegalia foi observada em 81% dos pacientes, transformação cavernomatosa da porta em 62% e sinais de biliopatia portal em 13%. A recanalização da veia porta ocorreu em 24% dos pacientes. Na endoscopia, as varizes esofágicas foram observadas em 92% dos casos e 70% evoluíram com pelo menos 1 episódio de hemorragia digestiva alta (HDA). O tratamento cirúrgico foi realizado em cinco pacientes. Apenas dois pacientes foram a óbito, de causas não relacionadas à OEHP. Nove pacientes apresentaram dificuldade de aprendizagem. Na avaliação psicológica, com o teste das matrizes progressivas de Raven, as notas dos pacientes sem dificuldade foram, em média, no percentil 44,1, enquanto naqueles com dificuldade, foram classificados no percentil 11,42 ($p = 0,002$). Não houve diferença significativa no EEG, CFF e da amônia. Em relação à qualidade de vida, o âmbito escolar foi o que obteve o escore mais baixo (59,17), seguido pelo emocional (67,71), psicossocial (69,03), total (70,73), físico (73,96) e social (80,21). Comparando com o grupo controle, os escores foram menores em todos os âmbitos ($p < 0,05$).

Conclusões: A OEHP é uma doença que cursa com baixa mortalidade, mas alta morbidade. As principais manifestações clínicas foram hemorragia digestiva alta e esplenomegalia e o fator de risco mais comum, o cateterismo venoso umbilical. A dificuldade de aprendizagem é frequente. A OEHP apresenta importante impacto negativo na qualidade de vida. Ações devem ser planejadas para melhorar a qualidade de vida desses pacientes em todos os âmbitos.

Palavras-Chave: Obstrução da veia porta extra-hepática, Cateterismo umbilical, Hiperesplenismo, hemorragia digestiva alta, Encefalopatia hepática mínima, Qualidade de vida.

Introdução

A obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP) é definida como uma desordem vascular do fígado que cursa com obstrução extra-hepática da veia porta¹. É a principal causa de hipertensão portal em crianças².

As complicações mais temidas na prática clínica são as varizes esofagogástricas, que podem ameaçar a vida com episódios de hemorragia digestiva alta (HDA), e a esplenomegalia, que cursa com hiperesplenismo, leucopenia, plaquetopenia, consumo dos fatores de coagulação e hemólise.

Apesar das repercussões clínicas e endoscópicas serem mais valorizadas habitualmente, o impacto cognitivo e na qualidade de vida não podem ser esquecidos.

A encefalopatia hepática mínima (EHM) é caracterizada por déficits cognitivos e psicomotores leves, afetando principalmente a atenção, velocidade de processar informações, habilidades motoras e de coordenação. O reconhecimento da EHM é importante pois afeta a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)³.

Existem apenas dois estudos na literatura relacionando OEHP com QVRS, que evidenciam um impacto negativo importante na QVRS, mesmo com o controle do sangramento e da erradicação das varizes^{4,5}.

Dessa forma, a atenção ao cuidado da criança com doenças crônicas deve abranger os aspectos físico, emocional, social e escolar, contemplando a integralidade da criança e do adolescente.

Os objetivos do presente estudo são: avaliar as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e endoscópicas dos pacientes com OEHP, buscar alterações relacionadas à encefalopatia hepática mínima e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de série de casos, analítico e transversal, o qual foram avaliados pacientes em acompanhamento com diagnóstico de OEHP, no ambulatório de hepatologia do Hospital da Criança de Brasília, no período de março de 2016 a junho de 2016. Os pacientes com trombose de veia porta (TVP) associada à hepatopatia e aqueles que não aceitaram participar do estudo e/ou perderam o acompanhamento foram excluídos. O diagnóstico de OEHP foi estabelecido por exames de imagem, como ultrassonografia de abdome com doppler e tomografia computadorizada. Os dados clínicos, laboratoriais, incluindo dosagem de amônia, endoscópicos e de imagem foram obtidos por revisão de prontuário.

Avaliação cognitiva

Para avaliação cognitiva e dos sinais de encefalopatia hepática mínima, foram utilizados os seguintes métodos:

- Eletroencefalograma: com o aparelho Neurovirtual®, de acordo com montagem internacional 10 x 20, durante 30 minutos, em vigília e em sono espontâneo, com realização de duas provas de ativação (hiperventilação e foto estimulação intermitente). Todos os exames foram avaliados por único neurofisiologista.
- Critical Flicker Frequency (CFF): para avaliar funções do córtex cerebral, foi utilizado o aparelho HEPAtonorm™ Analyzer. Ele emite um estímulo luminoso, inicialmente em alta frequência (60 Hz), que gera a percepção de uma luz estável, com queda progressiva da frequência, até 25 Hz, o que gera a percepção de luz pulsátil. O paciente registra o momento em que notou a mudança na luz de estável para pulsátil, clicando no dispositivo. Para garantir o entendimento do teste, o procedimento foi repetido três vezes. Após entendimento, foram realizados 5 testes e calculado a média dos resultados.
- Teste das matrizes progressivas de Raven: trata-se de um teste psicológico, que busca avaliar a capacidade intelectual geral. É constituído por cinco séries, com 12 problemas cada um, totalizando 60 questões. Os itens consistem em um desenho ou matriz com uma parte em branco, sendo que o examinado deve marcar a alternativa adequada dentre seis ou oito

opções de respostas para completar o desenho. A disposição é em ordem de dificuldade crescente em cada série, sendo a série seguinte, mais difícil que a anterior. O teste foi aplicado por psicóloga, em tempo máximo de 20 minutos. O resultado obtido foi avaliado em percentil para idade (6).

Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Para avaliação da qualidade de vida, foi aplicado o PedsQL 4.0®, questionário traduzido para o português e validado no Brasil, para os pacientes e seus pais (7). O questionário é composto por 23 perguntas que avaliam os âmbitos físico, emocional, social, escolar. A soma dos três últimos resulta no âmbito psicossocial e a soma dos 4, o total. Quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida. Os dados foram comparados com um grupo controle de crianças híginas, de uma escola local, e com um grupo de crianças e adolescentes com hepatopatia (hepatite autoimune), também acompanhados no Hospital da Criança de Brasília.

Foi aplicado ainda um questionário para avaliar quais fatores relacionados à doença tinham impacto no dia-a-dia das crianças e adolescentes, sendo elas: uso de remédios incomoda, medo da endoscopia digestiva alta (EDA), medo de episódios de HDA, o risco de sangramento com mudança na rotina da família. As respostas eram graduadas em: não, pouco ou muito.

Análise estatística

Os dados descritivos foram analisados por cálculo de média, mediana e percentual. As associações entre as variáveis de interesse foram verificadas por Teste T, Teste de Mann-Whitney, ANOVA, Kruskal-Wallis, computando-se o p-valor. O programa utilizado para análise foi o R. O nível de significância a ser adotada é de 5%, ou seja, $P \leq 0,05$.

Aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

De acordo com os princípios éticos em pesquisa com seres humanos, os autores tomaram todas as precauções para que a confidencialidade, a privacidade e a autonomia dos sujeitos da pesquisa fossem preservadas. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual os pesquisadores esclareceram quanto a importância do estudo, assim como os benefícios e os riscos da pesquisa. Submeteu-se inicialmente à Plataforma Brasil, obtendo-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS. Então, enviou-se para o Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa (CISEP), que aprovou o projeto como parte do programa de iniciação científica da instituição.

Resultados

Foram avaliados 37 pacientes, sendo 59% ($n = 22$) do gênero feminino. A idade no momento do diagnóstico foi, em média, $5,5 (\pm 3,2)$ anos, variando de 9 meses a 12 anos. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi, em média, $16,3 (\pm 25,6)$ meses. A média da idade dos pacientes no momento da pesquisa foi $10,5 (\pm 5,3)$ anos (Tabela 1).

Em relação a avaliação nutricional, a maioria se encontrava eutrófica (76%), sendo 19% classificados como magreza e 5% como sobrepeso. Da mesma forma, a maior parte apresentava altura adequada (84%), sendo apenas 16% com baixa estatura.

As manifestações clínicas iniciais, que levaram ao diagnóstico, mais comuns, foram a hemorragia digestiva alta (40%) e a esplenomegalia (40%), seguido por leucopenia e/ou plaquetopenia (8%), alteração ultrassonográfica (6%), equimoses e/ou petéquias (3%), dor abdominal (3%).

No decorrer do acompanhamento, 84% evoluíram com leucopenia e/ou plaquetopenia, 75% com esplenomegalia, 73% com hemorragia digestiva alta, 45% com dor abdominal, 21% com ascite transitória, 18% com gengivorragia e/ou epistaxe, 16% com petéquias e/ou equimoses, 16% com enterorragia e 8% com icterícia clínica transitória (Tabela 2).

Tabela 1: Características gerais da amostra

	Média (DP)	N (%)
Idade	5,5 (3,2)	
Gênero feminino		22 (59)
Gênero masculino		15 (41)
Intervalo sintomas-diagnóstico (meses)	16,3 (25,6)	
Eutróficos		28 (76)
Magreza		7 (19)
Sobrepeso		2 (5)
Estatura adequada		31 (84)
Baixa estatura		6 (16)
Cateterismo umbilical		22 (57)
Hemotransfusão		(22)
Onfalite		(11)
Cirurgia abdominal		(11)
Cardiopatia		(8)
História familiar de trombofilia		2 (5)

Na avaliação de fatores que podem influenciar na formação de trombo da veia porta, o achado mais frequente da história prévia dos pacientes foi o cateterismo umbilical, presente em 57% dos casos (n = 22). Outros fatores presentes nos antecedentes dos pacientes foram: hemotransfusão (22%), onfalite (11%), cirurgia abdominal (11%) e cardiopatia (8%). Apenas 2 pacientes (5%) apresentavam história familiar de trombose.

Em relação aos exames laboratoriais, resumidos na Tabela 3, as alterações mais comuns foram plaquetopenia (84%), seguido por leucopenia (54%), INR aumentado (38%) e elevação de bilirrubina indireta (27%). Avaliando as transaminases, apresentaram valores normais de AST e ALT, 43% e 68%, respectivamente. Nos casos em que estavam alteradas, o nível estava 1 vez maior que o limite superior da normalidade (LSN) em 40% (AST) e 16% (ALT), 2 vezes o normal em 14% dos pacientes para as duas enzimas e 3 vezes em 3%, também para ambas. Avaliando o valor de GGT, 73% apresentavam valores normais, 16% tinham enzima elevada uma vez acima do LSN; 3%, 2 vezes; 3%, 4 vezes o LSN; e 3%, 5 vezes. Um dos pacientes apresentou valor de GGT nove vezes o LSN (3%). Este paciente evoluiu com necessidade de colecistectomia e estenose da via biliar com colocação de stent. Todos apresentaram valores normais de albumina. Cinco pacientes (13%) apresentaram valores de proteína C abaixo do limite, 11% redução da proteína S e 8% da antitrombina III.

Tabela 2: Manifestações clínicas que levaram ao diagnóstico e que surgiram durante o acompanhamento

	Inicial N (%)	Durante o acompanhamento N (%)
HDA	15 (40)	27 (73)
Esplenomegalia	15 (40)	28 (75)
Leucopenia e/ou plaquetopenia	3 (8)	31 (84)
Achado na ecografia	2 (6)	
Equimose e petéquias	1 (3)	6 (16)
Dor abdominal	1 (3)	17 (45)
Ascite transitória	0	8 (21)
Gengivorragia e/ou epistaxe	0	7 (18)
Enterorragia	0	6 (16)
Ictericia clínica transitória	0	3 (8)

Em relação aos exames de imagem, as alterações mais comuns foram a presença de circulação colateral (81%) e esplenomegalia (81%), seguido por transformação cavernomatosa (62%) e biliopatia portal (13%). A recanalização ocorreu em 24% dos pacientes (Tabela 3).

Na avaliação endoscópica inicial, 92% dos pacientes apresentavam varizes esofagogástricas. Na última avaliação da EDA, 73% dos pacientes apresentavam varizes. Comparando a avaliação inicial com a última endoscopia digestiva alta, houve redução do calibre das varizes, redução da presença de Red Spots, aumento da gastropatia hipertensiva e varizes gástricas.

Vinte e sete pacientes (73%) apresentaram pelo menos um episódio de HDA. A média de idade no primeiro episódio de HDA foi de 6,05 ($\pm$ 4,4) anos. Dezesseis pacientes (43%) tiveram recorrência da HDA, sendo que cada paciente teve, em média dois ($\pm$ 2,1) episódios de sangramento. Na fase aguda, o tratamento realizado foi a hemostasia endoscópica e o uso de octreotida. Como profilaxia secundária, utilizou-se o tratamento endoscópico e o propranolol, este último naqueles que não tinham contraindicações, como asma (n = 16). Dois pacientes evoluíram com bradicardia, sendo suspensa a medicação.

Cinco pacientes (13%) evoluíram com necessidade de esplenectomia. No pós-operatório, três destes cinco pacientes (60%) evoluíram com trombose em outras veias do leito esplâncnico e uma com gastroparesia.

Dois pacientes evoluíram com óbito, por motivos não relacionados a OEHP, sendo um por lesão de arma de fogo e o segundo por tuberculose pulmonar e intestinal.

Tabela 3: Exames laboratoriais e de imagem

Exames laboratoriais	N (%)
Plaquetopenia	31 (84)
Leucopenia	20 (54)
TAP / INR aumentado	14 (38)
BI elevada	10 (27)
AST normal	16 (43)
AST 1x LSN	15 (40)
AST 2x LSN	5 (14)
AST 3x LSN	1 (3)
ALT normal	25 (68)
ALT 1x LSN	6 (16)
ALT 2x LSN	5 (14)
ALT 3x LSN	1 (3)
GGT normal	27 (73)
GGT 1x LSN	6 (16)
GGT 2x LSN	1 (3)
GGT 4x LSN	1 (3)
GGT 5x LSN	1 (3)
GGT 9x LSN	1 (3)
Proteína C reduzida	5 (13)
Proteína S reduzida	4 (11)
Antitrombina III reduzida	3 (8)
Exames de imagem	
Circulação colateral	30 (81)
Esplenomegalia	30 (81)
Transformação cavernomatosa	23 (62)
Recanalização	9 (24)
Biliopatia portal	5 (13)

Avaliação cognitiva

Nove pacientes apresentavam queixa de dificuldade de aprendizagem escolar. As avaliações realizadas para avaliação dessa queixa, descritas daqui em diante, foram realizadas em um total de 24 pacientes.

O eletroencefalograma foi normal em 23 pacientes, exceto em 1 que apresentava paroxismos epileptiformes em região parieto-occipital direita.

O resultado do CFF obteve uma média de 40,5 ($\pm 3,1$). O valor do CFF foi menor nos pacientes com queixa de dificuldade de aprendizagem: 38,88, comparado com 41,64 naqueles sem esta dificuldade, porém sem significância estatística ($p = 0,100$).

Avaliando a dosagem da amônia, não houve diferença entre os dois grupos.

Na avaliação psicológica, com o teste das matrizes progressivas de Raven, a média dos percentis foi 34,1 ($\pm 30,4$). Nos pacientes sem dificuldade de aprendizagem as notas foram classificadas, em média, no percentil 44,1, enquanto os pacientes com dificuldade, foram classificados no percentil 11,42 ($p = 0,002$).

Outro fator relacionado com a dificuldade de aprendizagem foi o escore do Peds Escolar, que apresentou escores menores nos pacientes com dificuldade de aprendizagem, mas sem significância estatística ($p = 0,245$).

Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

Na avaliação da QVRS, pelo questionário PedsQL, o âmbito escolar foi o que obteve o escore mais baixo (59,17), seguido pelo emocional (67,71), psicossocial (69,03) e o físico (73,96). O âmbito social obteve o maior escore (80,21). O valor total – somatório dos âmbitos físico, emocional, social e escolar – correspondeu ao score 70,73.

Concordância entre pais e filhos

Na avaliação dos pais, houve discordância nos âmbitos total e no físico, onde os pais atribuíram menores escores à QVRS dos filhos com OEHPV. Nos demais âmbitos, não houve diferenças com significância estatística.

Grupo controle de pacientes hígidos

Comparando a QVRS dos pacientes com OEHPV e o grupo controle de pacientes hígidos, os portadores de OEHPV obtiveram menores escores em todos os âmbitos com significância estatística. A maior diferença encontrada foi no âmbito escolar.

Grupo controle de pacientes com hepatopatia

Ao comparar os escores do PedsQL com os pacientes com hepatopatia (hepatite autoimune), todos os escores foram menores naqueles com OEHPV, mas com significância estatística apenas no âmbito social.

Questionário

A maioria das crianças (54,1%) referem ter muito medo de apresentar episódios de HDA. O risco de sangramento muda muito a rotina de 45,8% dos pacientes e suas famílias. Outro fator que incomoda muito, 41,6% das crianças, é a realização da EDA. O uso de medicações, na maioria das vezes (83,4%), não incomoda os pacientes.

Discussão

A OEHPV pode se manifestar em qualquer idade, desde as primeiras semanas de vida, até em adultos¹². Todas os pacientes incluídos no presente estudo eram crianças, com média de idade 5,5 anos. Não houve predileção por gênero. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico

foi, em média, 16,3 meses. Nos casos em que o primeiro sinal ou sintoma não foi HDA e sim esplenomegalia ou sintomas menos específicos, a demora para encaminhamento para a equipe de gastropediatria foi maior.

A avaliação do estado nutricional é importante, já que a OEHPV pode gerar impacto no ganho ponderoestatural. Mowat⁸ relatou retardo do crescimento nos pacientes com episódios frequentes de HDA, enquanto os assintomáticos apresentaram crescimento normal. A justificativa para essa relação se baseia principalmente em dois fatores: a hipertensão portal, que pode levar a gastroenteropatia hipertensiva, gerando alterações na mucosa intestinal, podendo causar episódios de hemorragia digestiva e também enteropatia perdedora de proteínas^{10,11}. O segundo fator implicado é a redução do fluxo sanguíneo portal, levando a privação dos hormônios hepatotróficos com interferência no crescimento global das crianças¹³. No presente estudo, não houve impacto no ganho ponderoestatural das crianças com OEHPV. Assim como Bellomo-Brandão et. al⁹, que não encontrou impacto no crescimento, sugerindo que os cuidados pediátricos associados à escleroterapia endoscópica favoreceriam a curva de crescimento, uma vez que reduzem as consequências da hipertensão porta.

Os sintomas mais comuns foram hemorragia digestiva alta e esplenomegalia, dado corroborado por outros estudos da literatura^{14, 12, 15}. Os outros sintomas foram decorrentes do hiperesplenismo, com redução das plaquetas. A ascite ocorreu de maneira transitória e após episódios de HDA, já que todos os pacientes apresentam função hepática normal. Ascite nos pacientes com OEHPV pode ocorrer após episódios de HDA¹⁶ e geralmente está relacionada à congestão venosa e não aos mecanismos ativados na cirrose¹⁷.

O principal antecedente relacionado com a formação de OEHPV foi o cateterismo umbilical, que esteve presente em 57% dos casos. Outros estudos também encontraram cateterismo umbilical como principal fator de risco, assim como presença de onfalite e sepse neonatal^{14, 18, 19}.

Na avaliação dos exames laboratoriais, as alterações mais comuns foram plaquetopenia, leucopenia, INR elevado e hiperbilirrubinemia indireta, sendo todos relacionados à esplenomegalia e ao hiperesplenismo, como o consumo dos fatores de coagulação. As alterações de transaminases, assim como a ascite e a icterícia, foram alterações leves e transitórias, que ocorreram após os episódios de HDA. Após episódios de HDA, pode ocorrer queda do débito cardíaco e, consequentemente, algum grau de isquemia hepática, gerando as alterações descritas.

Outra alteração laboratorial encontrada no estudo foi a elevação de GGT, que de maneira diferente, foi uma alteração menos prevalente e persistente, estando relacionada aos casos de biliopatia portal. A obstrução da veia porta leva a proliferação vascular, na tentativa de retornar o fluxo sanguíneo portal para o fígado. Ocorre, então, a transformação cavernomatosa, que é caracterizada pela presença de múltiplas colaterais hepatopetais, que podem levar à compressão da via biliar gerando a biliopatia portal²⁰.

Os achados mais comuns dos exames de imagem foram a esplenomegalia e a presença de circulação colateral, dados encontrados também por outros autores²¹.

Os pacientes com OEHPV apresentaram uma alta taxa de HDA, sendo que 73% apresentaram pelo menos 1 episódio. Esse número foi semelhante ao encontrado por outros autores, Ferri et al¹⁴, Abd El-Hamid et al²², Alvarez et al²³, Weiss et al.²⁴ que variou de 69 a 79%. Apesar de alta frequência e elevada morbidade, a mortalidade dos episódios de HDA foi baixa e o controle endoscópico efetivo (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação endoscópica, comparando a EDA inicial e a mais recentemente realizada.

	EDA inicial (n / %)	Última EDA (n / %)
Presença de varizes esofagástricas	34 / 92	27 / 72
F1	8 / 21	17 / 45
F2	16 / 43	5 / 13
F3	10 / 27	5 / 13
Li	14 / 37	16 / 43
Lm	17 / 45	8 / 21

Ls	3 / 8	3 / 8
Red Spots (+)	14 / 37	7 / 18
Locus gástrico (+)	10 / 27	12 / 32
Gastropatia hipertensiva	6 / 16	9 / 24

O tratamento cirúrgico é indicado nos casos de HDA refratária ao tratamento endoscópico, esplenomegalia volumosa com hiperesplenismo grave, retardo do crescimento e na biliopatia portal sintomática¹⁴. No presente trabalho, apenas 5 pacientes evoluíram com necessidade de esplenectomia, sendo as indicações HDA e/ou hiperesplenismo. Não houveram casos de biliopatia portal sintomática ou retardo do crescimento importante. O procedimento cirúrgico de escolha é o shunt Rex (*mesenteric left bypass*), entretanto ele depende da patência do ramo esquerdo da veia porta e, por esse motivo, não foi realizado nos pacientes estudados.

No pós-operatório da esplenectomia, houve alta taxa de trombose de outras veias do leito esplênico. Tal fato pode ser explicado pela tríade de Virchow, já que ocorre um estado de hipercoagulabilidade, tendo em vista que as plaquetas têm sua função preservada e, após a retirada do baço, tendem a aumentar em número rapidamente; além da estase já que a veia esplênica não é retirada devido a contiguidade com órgãos nobres como o pâncreas e possível lesão do endotélio vascular.

Avaliação cognitiva

O fígado tem uma posição estratégica entre o intestino e o cérebro. Na OEHPV, devido a ocorrência de shunts da circulação esplênica para a circulação sistêmica, há um desvio da metabolização hepática, com consequente aumento de toxinas, especialmente amônia, levando a encefalopatia hepática³. Nos pacientes com cirrose, já é bem estabelecido que a EHM leva a uma pior qualidade de vida e dificuldades no trabalho. A prevalência da EHM na OEHPV ainda é desconhecida²⁵. O diagnóstico é firmado por testes neuropsicológicos, mas pode gerar alterações nas RNM, mapeamento cerebral, no CFF e nos níveis de amônia^{26, 27}.

No presente estudo, houve uma alta queixa de dificuldade de aprendizagem, que pode estar relacionada com EHM. O padrão ouro para o diagnóstico é o teste neuropsicológico, cuja limitação é o tempo de avaliação para cada paciente, bem como o difícil acesso. Os testes neuropsicológicos podem sofrer influência da idade do paciente, nível de escolaridade, ansiedade e interesse em realizar o teste²⁷. Por esse motivo, foram realizados outros exames que podem mostrar alterações nos pacientes com EHM.

O EEG foi normal em todos os pacientes, com exceção de um paciente, que apresentava alterações não relacionadas a EHM. A literatura evidencia que o EEG é normal nos pacientes com EHM. As alterações encontradas são no mapeamento cerebral, caracterizados por alentecimento de ritmo posterior²⁸.

A dosagem da amônia não mostrou relação com a queixa de dificuldade de aprendizagem. Apesar de estar envolvida na fisiopatologia da doença, outros estudos também encontraram resultados discordantes em pacientes com e sem EHM^{3, 28}.

O CFF é um método simples, confiável e com acurácia para o diagnóstico de EHM. Não é influenciado pela idade ou escolaridade²⁹. No presente estudo, os pacientes com queixa de dificuldade de aprendizagem apresentaram menores níveis em relação àqueles sem dificuldade. Ainda não há um ponto de corte bem estabelecido. Yadav et. al encontraram valores do CFF de 41,2 para crianças com EHM e 43,9 nas crianças sem EHM, sugerindo ponto de corte de 41,8³. Romero-Gomez et. al avaliou um grupo de adultos cirróticos com e sem EHM e comparou o resultado do CFF desses pacientes com grupo controle, encontrando, respectivamente, os seguintes valores: 35,6; 40,5; 42,7; sugerindo ponto de corte para EHM de 38²⁹.

Na avaliação pelo teste psicológico de Raven, as crianças com queixa de dificuldade de aprendizagem obtiveram menores escores, com diferença significativa em relação àquelas sem dificuldade. O teste de Raven pode ser realizado de maneira rápida, por psicóloga, e avaliado de acordo com percentis para idade. Não é um exame adequado para o diagnóstico de EHM, mas pode ser uma ferramenta para auxiliar a avaliação cognitiva e triar os pacientes. Estes dados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados dos exames relacionados com a avaliação cognitiva em pacientes com e sem dificuldade de aprendizagem.

	Com dificuldade de aprendizagem	Sem dificuldade de aprendizagem	p
Amônia	34,17	43,41	0,240
CFF	38,88	41,64	0,100
Raven	11,42	44,12	0,002
Peds Escolar	50,71	62,64	0,245

Avaliação da qualidade de vida

A OEHPV levou a impacto negativo na QVRS das crianças e adolescentes estudadas, sendo o menor escore no âmbito escolar (Tabela 6). Apesar de cursar com função hepática normal e erradicação das varizes com a terapêutica instituída, a QVRS foi alterada. Os pais têm grande preocupação com o risco relacionado ao sangramento digestivo e atribuíram menores escores nos âmbitos físico e total. Mesmo comparando com uma hepatopatia, a OEHPV mostrou impacto na QVRS no âmbito social. O medo de sangramento afetou muito, a maioria das crianças, e o risco de sangramento muda a rotina das famílias, algumas vezes com necessidade de mudar para uma cidade onde tenha EDA e até mesmo deixam de viajar por medo de apresentarem HDA (Tabela 7).

Apesar da extrema importância de avaliar a QVRS nos pacientes com OEHPV, existe apenas um trabalho que avalia com questionário adequado e comparando com grupo controle. Krishna et. al evidenciaram importante impacto na QVRS, sendo que a esplenomegalia volumosa e o atraso no crescimento foram fatores relacionados com pior QVRS4. Após a cirurgia, houve uma tendência a melhora na QVRS.

Tabela 6: Resultado do Peds QL 04 dos pacientes com OEHPV, seus pais, pacientes hígidos e grupo de pacientes com hepatite autoimune.

PEDSQL04 Dimensões	Pacientes (OEHPV)	Pais	P	Pacientes hígidos	p	HAI	p
Físico	73,96	61,65	0,054	86,33	0,005	82,49	0,064
Emocional	67,71	58,50	0,119	78,87	0,021	68,25	0,907
Social	80,21	72,25	0,233	89,92	0,049	90,46	0,032
Escolar	59,17	52,50	0,259	83,60	< 0,001	67,79	0,113
Psicossocial	69,03	61,08	0,082	82,89	0,002	75,50	0,105
Total	70,73	61,28	0,043	84,41	< 0,001	77,93	0,061

Tabela 7: Questionário sobre o que interfere na rotina e na qualidade de vida.

	Não (n /%)	Pouco (n /%)	Muito (n /%)
Uso de medicações atrapalha	20 (83,4)	2 (8,3)	2 (8,3)
Medo da endoscopia	6 (25,0)	8 (33,4)	10 (41,6)
Medo de sangramento	4 (16,7)	7 (29,2)	13 (54,1)
Risco de sangramento muda a rotina	7 (29,2)	6 (25,0)	11 (45,8)

Conclusões

As principais manifestações clínicas da OEHPV foram a hemorragia digestiva alta e a esplenomegalia. O antecedente mais comum foi o cateterismo venoso umbilical. As complicações encontradas durante o acompanhamento foram varizes esofagogástricas, hiperesplenismo, transformação cavernomatosa e biliopatia portal. A terapêutica endoscópica foi efetiva, sendo o tratamento cirúrgico indicado na minoria dos pacientes. A OEHPV é uma doença que cursa com baixa mortalidade, mas alta morbidade. A dificuldade de aprendizagem é comum nos pacientes com OEHPV. O teste de Raven se mostrou um bom teste de triagem para capacidade intelectual geral, mas são necessários mais estudos. A OEHPV apresenta importante impacto negativo na qualidade de vida. Ações devem ser planejadas para melhorar a qualidade de vida desses pacientes em todos os âmbitos.

Referências Bibliográficas

1. DE FRANCHIS, R.; FACULTY, B. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*, v. 63, n. 3, p. 743-752, 2015.
2. GIOULEME, O.; THEOCHARIDOU, E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 57, n. 4, p. 419-425, 2013.
3. YADAV, S. K. et al. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry and critical flicker frequency. *Journal of Hepatology*, v. 52, n. 3, p. 348-354, 2010.
4. KRISHNA, Y. R. et al. Quality of life in children managed for extrahepatic portal venous obstruction. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 50, n. 5, p. 531-536, 2010.
5. MENON, P. et al. Extrahepatic portal hypertension: quality of life and somatic growth after surgery. *European Journal of Pediatric Surgery*, v. 15, n. 02, p. 82-87, 2005.
6. FLORES-MENDOZA, C. et al. Propriedades psicométricas do Raven Geral no contexto de Minas Gerais. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, v. 66, n. 2, p. 1-16, 2014.
7. KLATCHOIAN, D. A. et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. *Jornal de Pediatria*, v. 84, n. 4, p. 308-315, 2008.
8. MOWAT, A. P. Disorders of portal and hepatic venous systems. In: Mowat AP, editor. *Liver disorders in childhood*. 2nd ed. London: Butterworths; 1987. p.298-323.
9. BELLOMO-BRANDÃO, M. A. et al. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 40, n. 4, p. 247-250, 2003.
10. GAUTHIER, F. Recent concepts regarding extra-hepatic portal hypertension. In: *Seminars in Pediatric Surgery*. WB Saunders, 2005. p. 216-225.
11. MEKAROONKAMOL, P.; COHEN, R.; CHAWLA, S. Portal hypertensive enteropathy. *World Journal of Hepatology*, v. 7, n. 2, p. 127-138, 2015.
12. KHANNA, R.; SARIN, S. K. Non-cirrhotic portal hypertension—Diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, v. 60, n. 2, p. 421-441, 2014.
13. RAJEKAR, H. et al. Noncirrhotic Portal Hypertension. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 1, n. 2, p. 94-108, 2011.
14. FERRI, P. M. et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 49, n. 1, p. 69-76, 2012.
15. SHARMA, P. et al. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 103, n. 6, p. 1406-1412, 2008.
16. SCHETTINO, G. et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 3, p. 171-178, 2006.
17. CHAWLA, Y. K.; BODH, V. Portal Vein Thrombosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 5, n. 1, p. 22-40, 2015.
18. KIM, J. H. et al. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis? Prospective US Evaluation in 100 Neonates 1. *Radiology*, v. 219, n. 3, p. 645-650, 2001.
19. SARIN, S. K. et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver International*, v. 26, n. 5, p. 512-519, 2006.

20. BABU, C. S. R.; SHARMAY, M. Biliary Tract Anatomy and its Relationship with Venous Drainage. *J Clin Exp Hepatol*, v. 4, p. S18–S26, 2014.
21. EL-KARAKSY, H. M. et al. Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 60, n. 1, p. 105-109, 2015.
22. EL-HAMID, N. A. et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 47, n. 5, p. 630-634, 2008.
23. ALVAREZ, F. et al. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *The Journal of Pediatrics*, v. 103, n. 5, p. 696-702, 1983.
24. WEISS, B. et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.*, v. 16, n. 39, p. 4968-4972, 2010.
25. SHARMA, P.; SHARMA, B.C. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Saudi Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 3, p. 168-172, 2012.
26. SRIVASTAVA, A. et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: Prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis. *Journal of Hepatology*, v. 66, n.3, p. 528-536, 2016.
27. NARDONE, R. et al. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neuroscience Research*, v. 111, p. 1-12, 2016.
28. D'ANTIGA, L. et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 59, n. 6, p. 689-694, 2014.
29. ROMERO-GOMEZ, M. et al. Value of the Critical Flicker Frequency in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Hepatology*, v. 45, n. 4, p. 879-885, 2007.

Implantação de métodos diagnósticos para detecção e caracterização de alterações genéticas no gene IKZF1 em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfocítica aguda de linhagem B como subsídio para decisões terapêuticas

Bolsista de IC:
Raphael Neres Machado

Orientadora:
Larissa Lemos Mendanha Cavalcante

Resumo

A leucemia é uma doença maligna, resultante da proliferação clonal de precursores de células sanguíneas, sendo leucemia aguda (LA) o subtipo mais frequente entre as leucemias, correspondendo de 20 a 25% de casos de câncer em crianças, e dentro destes, a leucemia linfóide aguda (LLA) representa 75% dos casos. De todos os tipos de leucemias, as que têm origem em precursores de células B são os mais comuns, representando 83%. Avanços nas últimas décadas permitiram a identificação de fatores genético-moleculares envolvidos no desenvolvimento hematopoiético de células B normais, como os genes IKZF1, TCF3, EBF1 e PAX5. O desenvolvimento dos linfócitos B, é coordenado pela ação de fatores de transcrição como IKAROS, e o mesmo é resultante da tradução do gene IKZF1. De maneira geral, mutações em tal gene estão relacionadas com mau prognóstico, com pacientes apresentando alto risco de recaída e baixas chances de cura. Assim, metodologias para detecção de alterações em IKZF1, como o MLPA, são importantes para estratificação do paciente portador de LLA-B, subsidiando a aplicação da terapia mais adequada. O MLPA consiste em uma técnica para detecção de deleções e inserções presentes no DNA, por meio de sondas. Após todo o processo de seleção dos pacientes, 19 foram selecionados para a pesquisa de alterações, 5 apresentaram deleções no gene IKZF1, sendo 2 destes PH+ e 3 PH-(potenciais PH-like).

Palavras-chave: IKZF1; LLA-B; Ph+; Ph-like; Leucemia na infância; MLPA.

Introdução

Leucemia é uma doença maligna resultante da proliferação clonal de precursores de células sanguíneas, podendo ser classificada pelo grau de maturação celular e pela linhagem a que atinge. Leucemia linfóide são as que atingem a linhagem de linfócitos, presentes na medula e no sangue periférico, podendo ser crônica ou aguda. Leucemias crônicas são caracterizadas pelo aumento do número de clones malignos com certo grau de maturidade celular. Já nas agudas, os clones são imaturos e geralmente há acúmulo de blastos na medula óssea, com circulação no sangue periférico. Embora possa variar de acordo com o país, a incidência relatada é de 46 a 57 casos por milhão de crianças (<19 anos de idade) (M.R. JUÁREZ-VELÁZQUEZ, 2013).

A leucemia aguda (LA) corresponde de 20 ~25% de todos os casos de câncer em crianças (GISELE D BRISSON, et al. 2015). A leucemia linfóide aguda (LLA) é o subtipo mais frequente, perfazendo 75% ~80% dos casos em crianças; o restante é constituído basicamente de leucemias mielóides agudas (LMA) - cerca de 20 ~25% (M.R. JUÁREZ-VELÁZQUEZ, 2013). De todos os tipos de leucemias em crianças, os que têm origem em blastos de precursores de células B são os mais frequentes, representando 83% dos casos. Já os de origem em células T compreendem 15%. Graças aos avanços das últimas décadas foi possível a identificação de alguns fatores genético-moleculares envolvidos na leucemogênese, como genes que se fundem resultante de translocações de partes de cromossomos, e normalmente esse tipo de translocação vem associado a genes mutantes que afetam as vias de reparo do DNA, do ciclo celular, transcrição, diferenciação e sinalização.

A LLA-B é um subtipo distinto geneticamente, podendo ser resultante de rearranjos cromossômicos como t(9;22)/BCR - ABL1, t(12;21) / ETV6-RUNX1, t(1;19) / E2A - PBX1 e rearranjos no gene MLL (CAYE, et al 2012). Testes demonstraram, nas últimas décadas, a descoberta de genes reguladores do desenvolvimento hematopoiético de células B normais, como IKZF1, TCF3, EBF1 e PAX5. O desenvolvimento dos linfócitos B, na medula óssea, é coordenado pela ação de fatores de transcrição, produzidos a partir de genes como IKZF1, criando redes de regulação que garantem a ativação do desenvolvimento dos linfócitos B (RAJESH SOMASUNDARAM et al, 2016). A frequência de deleções do gene IKZF1 é notoriamente alta em pacientes BCR-ABL1+ (~70%) e em BCR-ABL-like, (Onde não possui o gene híbrido BCR-ABL, porém possuem comportamento similar como a atividade fosforilativa desregulada) é de (~ 40%) que são portadores de LLA-B. (JM BOER, et al, 2015). Aproximadamente 15% da leucemia linfoblástica aguda pediátrica de precursores de células B, é caracterizada por expressão gênica semelhante à do BCR-ABL1+, (BCR-ABL-like) doença de prognóstico desfavorável (JM BOER, et al, 2016). O gene IKZF1 também é ligado a uma gama de genes que contribuem ao desenvolvimento dos linfócitos, como descrito por ZHENG GE, et al (2016).

Deleções no IKZF1 também são associadas a níveis altos de BCL6 e baixos de BACH2 em pacientes portadores de LLA-B, sendo BACH2-BCL6 são promotores responsáveis pelo controle do equilíbrio de células pre-B através do gene de supressão tumoral p53, no entanto, o mecanismo subjacente e a relevância de BCL6 / BACH2 são desconhecidos.

IKZF1, da mesma forma, é associado a elevada expressão de DNM2 (GTPase essencial para a formação e tráfico de vesículas intracelulares, citocinese e receptores de endocitose)(ZHENG GE, et al, 2016). Demonstrando papel importante exercido pelo gene. Por ser responsável pela tradução de um fator de transcrição importante ao desenvolvimento da linhagem de células linfóides, a transcrição e tradução de IKZF1 se faz essencial, especialmente à diferenciação dos linfócitos B (JM BOER, et al, 2015). Quando as mutações em IKZF1 são encontradas em portadores da fusão gênica BCR-ABL, a doença é potencializada em LLA-B (RAJESH SOMASUNDARAM et al, 2016). Deleções do gene IKZF1 são encontradas em ~ 15% em crianças e ~ 40% em adultos portadores de LLA-B. (JM BOER, et al, 2015).

A biologia do gene IKZF1 é bastante complexa, pois este é constituído de 8 éxons que codifica 11 variações diferentes (splice variants) (CLAUS MEYER, et al, 2013). O gene IKZF1 (7p12) codifica um fator de transcrição denominado IKAROS. Tal fator de transcrição está relacionado ao

comprometimento da célula pluripotente com a linhagem linfocítica, e é expresso ao longo das etapas primordiais da hematopoese. Curiosamente, um estudo descobriu que alterações como mutações/deleções em *IKZF1* são muito frequentes em Philadelphia positivo em leucemias de células B, apoiando seu importante papel na patogênese deste subtipo genético (CHARLES G. MULLIGHAN, M.D., 2009). Todas as mutações de *IKZF1* geram total perda de função, resultando em *IKAROS* nulos (V.VSHYUKOVA, et al, 2016)

De acordo com M.R. JUÁREZ-VELÁZQUEZ, et al (2013)

[...] há uma forte ligação entre mutações e deleções em IKZF1 com presença de isoformas de IKAROS não-funcionais e o prognóstico das leucemias de células B e T. No entanto, essa associação é independente da presença da fusão BCR-ABL1, uma vez que ambos pacientes, Ph positivos ou negativos, têm mau prognóstico quando IKZF1 está alterado.

A análise molecular e citogenética em crianças portadoras de *LLA-B* revelaram a monossomia do cromossomo 7, e deleções de extensões de éxons que codificam *IKZF1* (M.R. JUÁREZ-VELÁZQUEZ, 2013). A maioria das mutações em *IKZF1* são deleções focais (intragênicas) compreendendo os éxons 4 a 7 ($\Delta 4-7$), originando o transcrito Ik6. As deleções nos éxons de ($\Delta 4-7$) e ($\Delta 1-8$) representam dois terços das deleções em *IKZF1* (JM BOER, et al, 2015). Além dessa isoforma, outra mutação frequente é a deleção que se estende do éxon 2 ao 7 ($\Delta 2-7$), originando o transcrito Ik10 (MULLIGHAN, 2009). Em estudo recente de 2015, deleções como as que compreendem os éxons ($\Delta 2-3$) representam 19%, ($\Delta 2-7$) 24%, ($\Delta 2-8$) 11%, ($\Delta 4-8$) 20%, outras deleções como ($\Delta 4-7$), ($\Delta 1-8$) representaram 25% (JM BOER, et al, 2015). As alterações no gene *IKZF1* são associadas a um prognóstico desfavorável em crianças portadoras de *LLA-B* (ARIAN VAN DER VEER, et al, 2013). Sendo assim, a identificação dessas mutações é importante para a estratificação desses pacientes como alto risco, fornecendo subsídios para a aplicação de um tratamento mais intensivo desde o início, o que pode resultar em sobrevida significativamente maior (OLSSON et al, 2015).

De acordo com POURABDOLLAH, et al (2016) a expressão correta de *IKZF1* e *IKZF3* foram associadas com maior sobrevida livre de progressão mediana ($P = 0,0029$ e $P < 0,0001$) e Sobrevida global ($P = 0,0014$ e $P < 0,0001$). O índice de sobrevida de pacientes diagnosticados com *LLA*, em países desenvolvidos tem aumentado, juntamente com a taxa de cura que gira em torno de 80% atualmente. Parte substancial desse sucesso deve-se a implantação de métodos com ampla cobertura (genome-wide) e à pesquisa de alterações genético-moleculares. A implantação das metodologias como o *MLPA*, e multiplex *PCR*, na rotina laboratorial, auxiliará na detecção precoce de alterações em genes importantes para a decisão terapêutica. A implantação dos novos métodos diagnósticos também acarretará no levantamento epidemiológico sobre alterações no gene *IKZF1* em crianças diagnosticadas com *LLA-B* no Distrito Federal, portanto a relevância deste presente estudo.

Objetivos

Implantar metodologia para a detecção e caracterização de alterações genético-moleculares no gene *IKZF1* em crianças com *LLA* atendidas pelo Hospital da Criança de Brasília como subsídio para decisões terapêuticas. Além disso, iniciar estudo epidemiológico das mutações em *IKZF1*, evidenciando os tipos e as suas frequências, relacionando-as com a evolução clínica e a sobrevida dos pacientes.

Objetivos específicos

- Implantar no laboratório de biologia molecular do hospital da criança (HCB) metodologias aplicáveis e viáveis a rotina laboratorial, para a detecção de alterações genético moleculares no gene IKZF1, o que implica em um mau prognóstico para o paciente portador de LLA-B, para estratificação desse paciente, e aplicação de uma terapia adequada desde cedo, o que pode gerar um maior índice de sobrevida desse paciente.
- Iniciar o estudo epidemiológico sobre IKZF1 no Distrito Federal, evidenciando os tipos de alterações mais recorrentes em pacientes portadores de leucemia linfóide aguda, correlacionando a ocorrência com pacientes PH+ e PH like, e analisando a evolução clínica dos pacientes estratificados para tratamento intensivo desde cedo e verificando se há acréscimo no índice de sobrevida dos mesmos.

Materiais e métodos

Pacientes

O grupo de estudo incluiu pacientes ao diagnóstico, entre os anos de 2015 e 2016, avaliados pela equipe de onco-hematologia, e pelo Laboratório de Biologia Molecular do Hospital da Criança de Brasília (HCB), que apresentarem o transcrito BCR-ABL1 (perfil Ph+) e Ph-like em potencial. Para caracterizar os pacientes com perfil Ph-like, os mesmos devem ser diagnosticados por imunofenotipagem como leucemia linfóide aguda de células precursoras B (BCP-LLA), possuírem mais que 30% de blastos linfóides, não apresentarem os rearranjos gênicos recorrentes nas leucemias da infância: RUNX1/ETV6, TCF3/PBX1, AF4/MLL, e tampouco possuírem alta hiperdiploidia (51 a 65 cromossomos). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), de assentimento foram devidamente informados e assinados pelos pais ou responsáveis e, pela criança ou adolescente, respectivamente. O projeto foi aprovado pelo CEP-FEPECS parecer número 1.378.921.

Coleta de material, isolamento de mononucleares, extração e quantificação de ácidos nucleicos.

As amostras de sangue periférico e aspirado de medula óssea já são rotineiramente coletadas no centro cirúrgico do HCB, em tubo EDTA, e encaminhadas aos laboratórios especializados do próprio hospital, para estabelecimento de diagnóstico a partir de exames de imunofenotipagem por citometria de fluxo e pesquisa de rearranjos gênicos por RT-PCR, e ao Hospital de Apoio de Brasília, para exame de citogenética. Os remanescentes das amostras foram utilizados para as análises propostas neste projeto.

As células mononucleares sanguíneas foram isoladas em gradiente de Ficoll Paque-PLUS (Ge Healthcare Life Sciences), lavadas em tampão PBS 1X (phosphate buffered saline) e aliquotadas em dois tubos, sendo um para extração de RNA total e um segundo para extração de DNA. Para realizar a pesquisa de rearranjos recorrentes em leucemias por RT-PCR e identificar os pacientes negativos para os transcritos RUNX1/ETV6, TCF3/PBX1, AF4/MLL, extraiu-se o RNA pelo método do Trizol® (Invitrogen), conforme instruções do fabricante, e armazenado a -80°C. A síntese de cDNA foi feita utilizando-se o kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (ThermoFisher Scientific).

Para utilização da técnica de MLPA, o DNA das amostras foi extraído com o kit Wizard Genomic DNA Purification (Promega), conforme as instruções do fabricante. O mesmo foi utilizado para extração de DNA de amostra de sangue periférico de indivíduos não leucêmicos, como controles normais para servir de comparação. Para quantificar e verificar a pureza do material extraído, fez-se uso de espectrofotômetro Nanodrop™ Lite Spectrophotometer (ThermoFisher Scientific) disponível no Laboratório de Biologia do Gene da UnB. Em seguida, todos os DNAs foram diluídos para uma concentração de trabalho a 20ng/μL, sendo posteriormente acondicionados a -20°C.

Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA)

Após a caracterização imunofenotípica como BCP-LLA e a exclusão das translocações BCR/ABL, RUNX1/ETV6, TCF3/PBX1, AF4/MLL, foi utilizada a técnica de MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) para a detecção de deleções e duplicações no gene IKZF1. Os ensaios foram feitos com o kit comercial SALSA MLPA probemix P335-B2 ALL-IKZF1 (MRC-Holland). Esse kit contém sondas específicas para a detecção de mutações nos genes EBF1, IKZF1, JAK2, CDKN2A, PAX5, ETV6, BTG1, RB1, SHOX, CRLF2, CSF2RA, IL3RA, P2RY8, bem como oito sondas para IKZF1 (7p12.2).

MLPA consiste em uma técnica em que utiliza duas sondas de oligonucleotídeos, em que se sua sequência alvo está presente na amostra, haverá hibridização das sondas e ligação das mesmas que estão posicionadas lado a lado, em que as sondas são ligadas por ligase. As sondas que tiveram a hibridização e ligação serão amplificadas por PCR em multiplex. Apenas um par de primers são utilizados para amplificação de todos os produtos do MLPA. Cada sonda gera um produto de PCR de tamanho distinto, para diferenciação relativa de sequências alvo das sondas, resultam em amostras com diferentes picos de amplitude relativa com base em amostras de referência.

O MLPA consiste em: Desnaturação do DNA, que se dá aquecendo a mistura contendo o DNA por 5 min a 98 °C, seguido de hibridização das sondas no DNA. Adiciona-se uma mistura de 1,5 uL de SALSA probemix e 1,5 uL de tampão. Incuba-se a mistura por 1 minuto a 95°C, segue mais 16 horas de hibridização. Ligação das sondas hibridizadas: baixa-se a temperatura do termociclador a 54°C, e adiciona-se a mistura principal de ligase, e incuba-se por mais 15 min a 54°C. Aquece-se para inativação das enzimas ligase: 5 min a 98°C. PCR para amplificação de sondas ligadas: baixa-se até a temperatura ambiente e adiciona-se 10uL de mistura de polimerase, dá-se início à PCR. Após a amplificação segue a análise de fragmentos por eletroforese capilar dos produtos da PCR, e compilação dos dados gerados. Após o procedimento, pode-se observar o tamanho dos picos de fluorescência gerados de cada amostra, com gráficos apresentados pelo equipamento ABI3500 (Applied Biosystems). Com auxílio do programa Coffalyser (MRC Holland), os picos de fluorescências são comparados com resultados de amostras de referência.

Análise dos dados

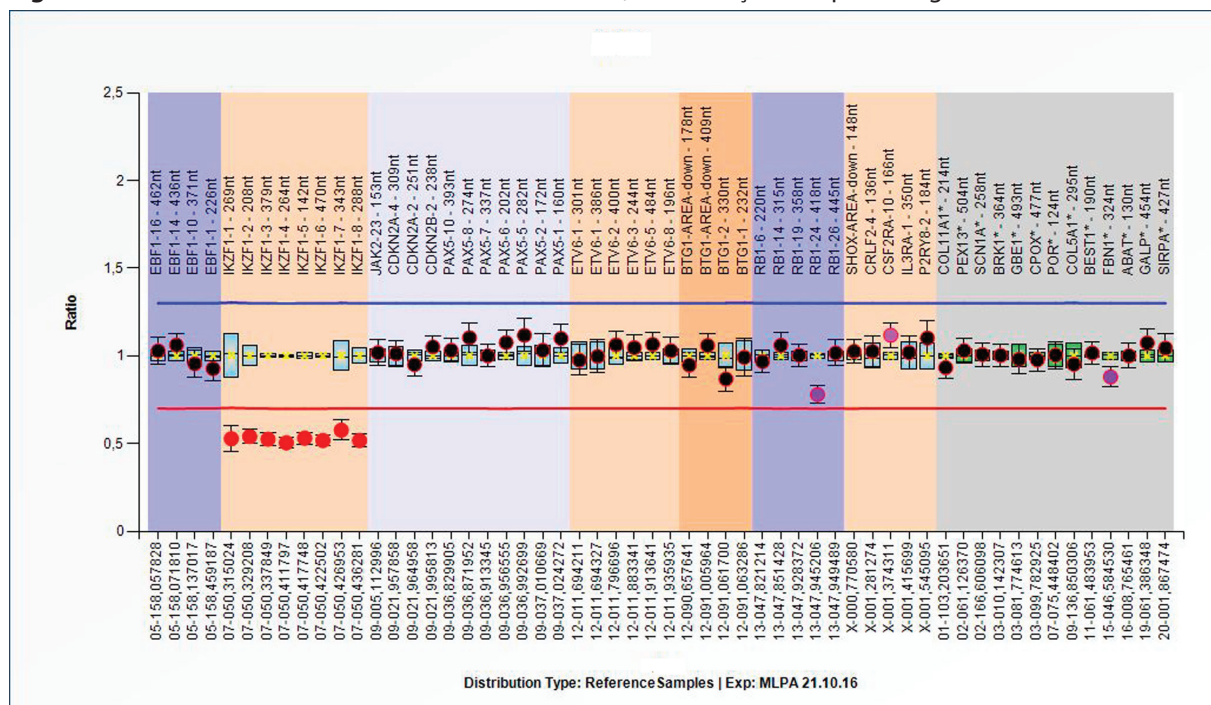
Para confirmarmos os resultados obtidos por MLPA e caracterizarmos melhor o local e a extensão das deleções, faremos uma PCR genômica em multiplex descrita por Aurélie Caye, et al. (2012). Com esse método podemos detectar em poucas reações de PCR as deleções $\Delta 2-3$, $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-7$ e $\Delta 4-8$, as mais frequentes segundo a literatura. Serão utilizadas amostras de DNA normal, em diluição seriada, a fim de testarmos a sensibilidade do método.

Resultados finais e discussão

O software Coffalyser possui a configuração para detecção de mutações nos genes EBF1, IKZF1, JAK2, CDKN2A, PAX5, ETV6, BTG1, RB1, SHOX, CRLF2, CSF2RA, IL3RA, P2RY8, e para os genes de referência (housekeeping), que são usados pelo software como normalizadores. Dos 19 pacientes selecionados até o final da pesquisa, 5 apresentaram deleções em IKZF1, sendo 2 destes PH+ e 3 PH- (potenciais PH-like). A figura 1 demonstram os dados referentes ao paciente Nº 8, potencial PH-like, cuja deleção pode ser observadas no gene IKZF1 sendo uma deleção que compreende os 8 éxons que compõem o gene, sendo assim uma deleção completa do gene IKZF1, possuindo deleção apenas em IKZF1.

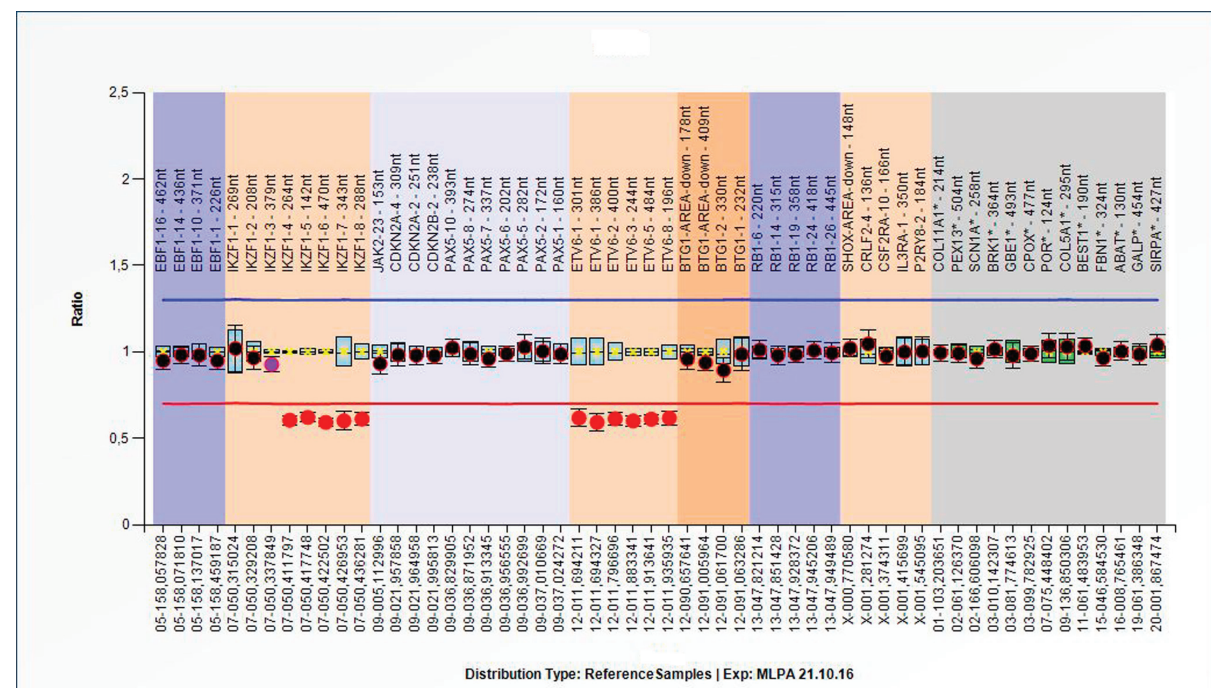
O software Coffalyser representa os dados como demonstrado nas figuras abaixo, onde cada gene é separado por um perímetro de cor distintas. O eixo X apresenta todas as sondas que foram adicionadas para pesquisa, e o eixo Y apresenta a razão entre a intensidade de fluorescência de cada sonda da amostra dos pacientes em relação às intensidades das amostras referência (amostras normais destacadas em cinza). O valor para cada sonda em diploidia, quando normalizada, deve apresentar valor igual a 1. Sondas que apresentam valores de fluorescência diferentes da referência terão o posicionamento em um ponto distinto, como demonstrado com pontos vermelhos no gráfico abaixo, indicando deleção (razão < 0,65) ou duplicação (razão > 1,35).

Figura 1: Análise de MLPA referente ao Paciente de nº 8, com deleção completa no gene IKZF1.



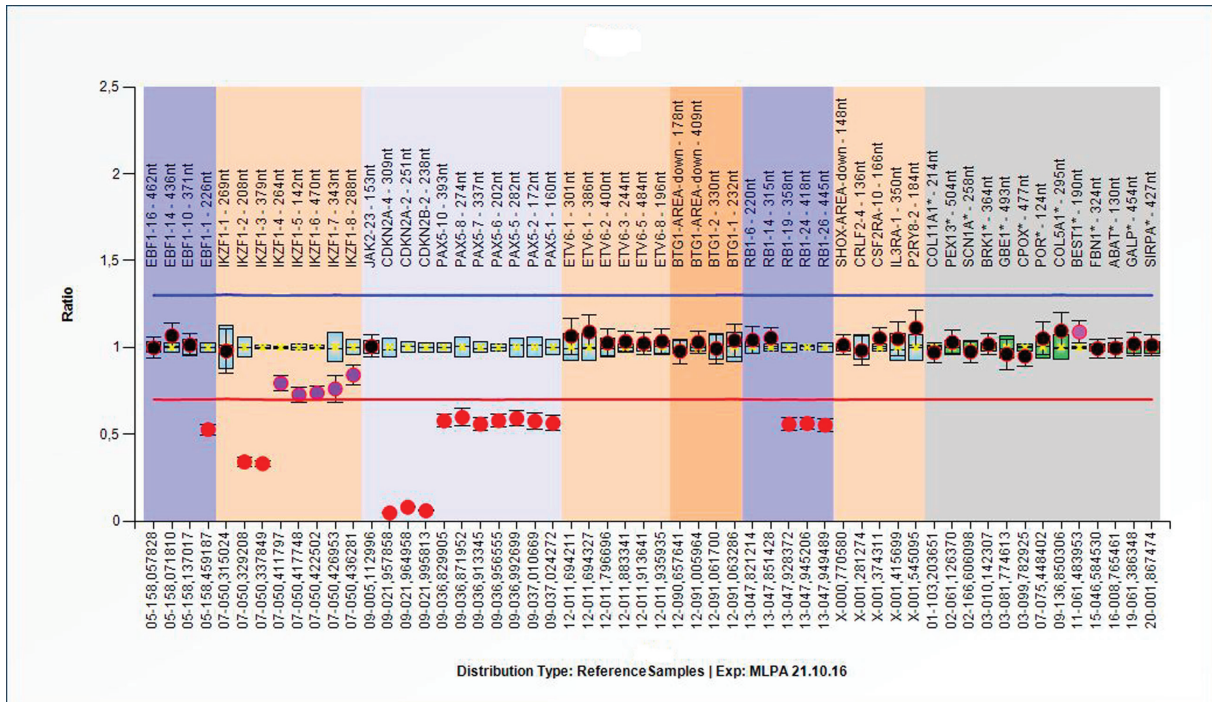
O paciente de Nº 8 apresentou deleção completa no gene IKZF1 compreendendo os éxons de 1 a 8 sendo deleção completa do gene IKZF1.

Figura 2: Análise de MLPA referente ao paciente nº 18



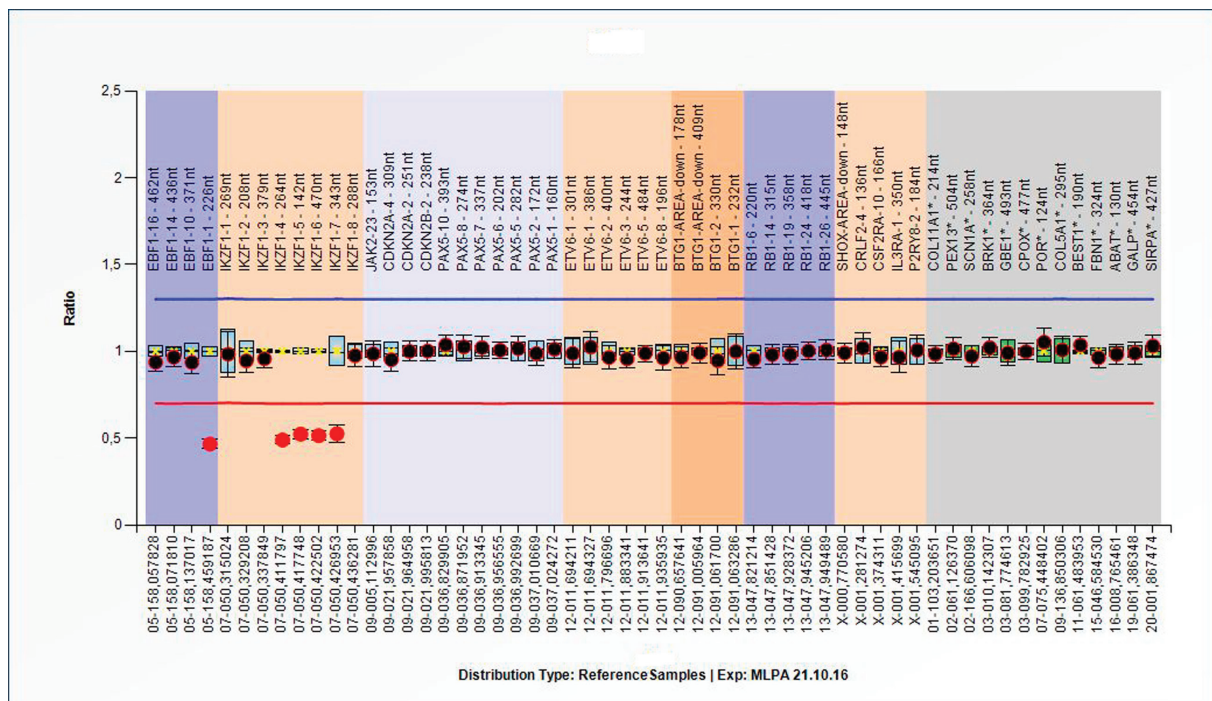
O paciente de Nº 18, potencial PH-like, apresentou mutações em apenas um dos alelos do gene IKZF1, compreendendo os éxons de 4 a 7, sendo o mais frequente em crianças portadoras de LLA-B segundo a literatura, relatando que a maioria das mutações em IKZF1 são deleções focais (intragênicas) compreendendo os éxons 4 a 7 ($\Delta 4-7$), originando o transcrito Ik6. (MULLIGHAN, 2009).

Figura 3: Análise de MLPA referente ao paciente de nº 13



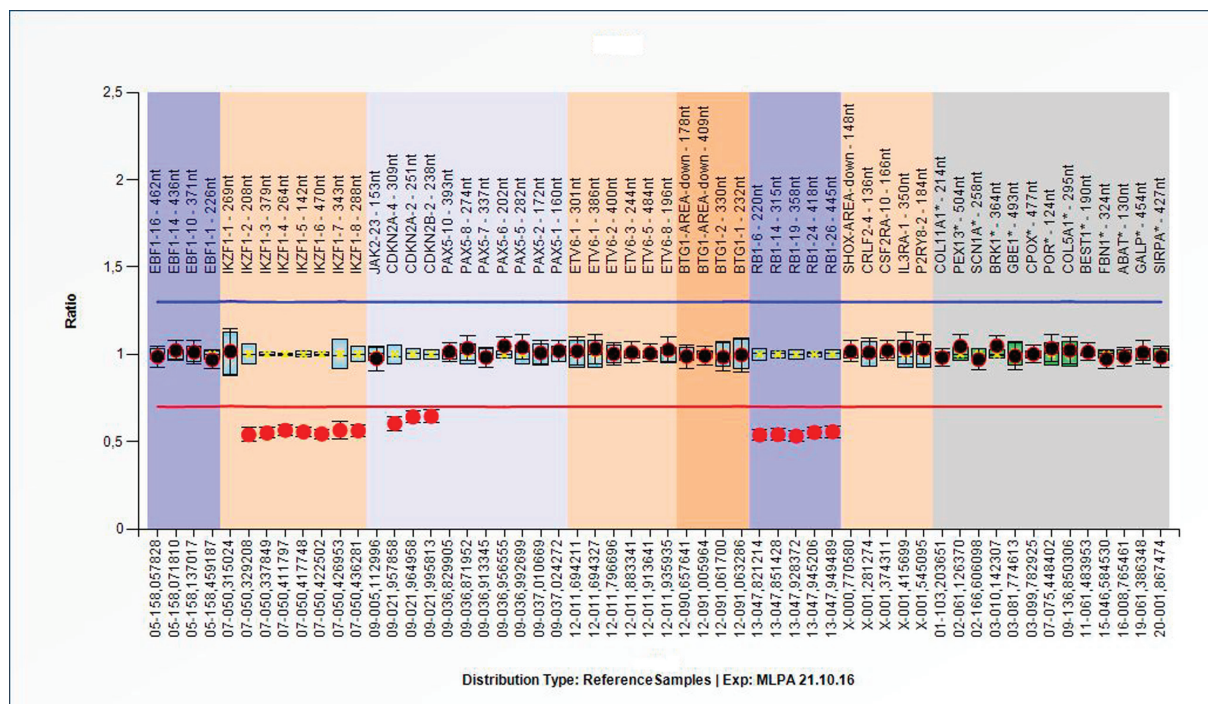
O paciente representado por N° 13, potencial PH-like, sendo um provável heterozigoto mutado, apresentou deleções no gene IKZF1 em um dos alelos compreendendo os éxons 2 e 3, e no outro alelo deleções compreendendo os éxons de 2 a 8, além disso apresentou deleções em outros genes não alvo da pesquisa, como o demonstrado na figura 3.

Figura 4: Análise de MLPA do paciente de nº 19, que apresentou deleções nos genes IKZF1 - 4, 5, 6 e 7 e no gene EBF1



O paciente representado por N° 19, BCR-ABL+, apresentou deleções nos genes EBF1-1 05q33.3 em um dos alelos, e no gene IKZF1-4, 5, 6, 7 07p12.2, em um dos alelos, nos (éxons 4, 5, 6, 7), sendo essa a deleção mais presente em LLA-B BCR-ABL+. Como demonstrado na figura 4.

Figura 5: Análise do paciente de nº 14, com deleções em IKZF1 compreendendo dos éxons de 2 a 8



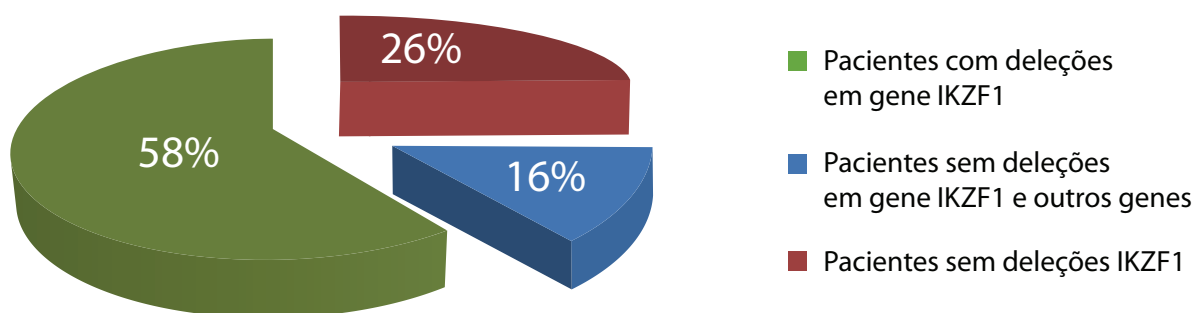
O paciente representado por Nº 14, BCR-ABL+, apresentou deleções no gene IKZF1 07p12.2, nos éxons de 2 a 8, sendo uma deleção quase completa de todo o gene, também apresentou deleções nos genes CDKN2A-4 09p21.3; CDKN2A-2 09p21.3; CDKN2B-2 09p21.3; RB1-6, 14, 19, 24, 26 13q14.2.

Dos 19 pacientes analisados 5 apresentaram deleções em IKZF1, destes 2 eram BCR-ABL+ e 3 eram potenciais Ph-like. 2 dos pacientes apresentaram as deleções mais comuns segundo a literatura sendo as deleções compreendendo os éxons de 4 a 7 e de 2 a 8. No estudo foi observada, em um dos casos, a presença de deleção completa de todos os éxons que compõem o gene IKZF1, sendo assim demonstrada a recorrência como citado na literatura.

Com a breve leitura dos gráficos gerados com os dados obtidos podemos perceber a recorrência de deleções no gene IKZF1, atingindo 26% do total de pacientes analisados, tendo um percentual considerável de deleções em Leucemias agudas de células B. como demonstrado na figura de nº 6. As deleções em IKZF1 foram presentes em 31,25% do total de pacientes que apresentaram alguma deleção nos genes alvos da técnica, sendo assim 5 dos 16 pacientes.

É possível observar a frequência das deleções quando comparados a pacientes que não as possui, e a pacientes que possuem outras deleções que não em IKZF1. Deleções no gene alvo chegaram a cerca de ~50% do total de pacientes que possuíam alguma deleção, como o observado na figura 6.

Figura 6: Proporção de deleções do gene IKZF1 presente em pacientes alvos do estudo. Gráfico em pizza demonstrando a frequência de deleções do gene IKZF1 em LLA-B



Considerações finais

A técnica de MLPA apresenta vantagens como: detectar até 40 alvos em uma única reação; se mostra capaz de detectar pequenos rearranjos; apresenta um alto rendimento, pois com poucas reações é possível a detecção de várias deleções em genes distintos, e apresenta um baixo custo. Porém, como toda técnica, também existem as desvantagens, como por exemplo os problemas com mosaico, já que nem todas as células que se foi extraído o material genético são clones malignos, tendo parte do material sem mutação e por isso interferindo na pesquisa de deleção nos genes.

A presença de deleções no gene IKZF1 foi confirmada em 5 dos 19 (~26%) pacientes selecionados para o estudo, sendo assim, mais frequente em pacientes PH- (potenciais PH-like) representando 3 dos 5 pacientes (60%), e 2 pacientes (40%) positivo para fusão gênica BCR-ABL.

Até o momento o método demonstrou eficácia na detecção de deleções em IKZF1, sendo identificado em um dos pacientes a deleção mais comum segundo a literatura, a deleção dos (éxons de 4 a 7) ou seja, já se pode inferir a ocorrência das alterações mais comuns, de acordo com a literatura, demonstrando a importância da implantação das pesquisas de deleções do gene IKZF1 em crianças portadores de LLA-B, reforçando a importância da implantação das metodologias para detecção precoce, podendo ser suficiente para estratificação do paciente sendo reclassificado como paciente de alto risco.

O objetivo do projeto foi alcançado de maneira esperada, pois a técnica detectou alterações nos pacientes alvos da pesquisa, possibilitando uma nova reclassificação para alto risco, viabilizando a estratificação dos mesmos, oferecendo assim subsídios para que se possa acrescentar certo índice de sobrevida ao paciente, com tratamento adequado.

Referências bibliográficas

1. ARIAN VAN DER VEER, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood*, v. 122, n.15, p. 2622–29, 2013.
2. CAYE, A. et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of IKZF1 intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v.98, n.4, p. 597–601, 2012.
3. JM BOER, et al. Targeting High Dynamin-2 (DNM2) Expression by Restoring Ikaros Function in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncotarget*, v. 06, 2016.
4. JM BOER, et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *NPG*. v. 08, p.32-8, 2015.
5. MEYER, C. et al. Refinement of IKZF1 recombination hotspots in pediatric BCP-ALL patients. *Am J. Blood Res.*, v.3, p. 165–73, 2013.
6. M.R. JUÁREZ-VELÁZQUEZ, et al. Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia: From the Molecules to the Clinic. INTECK, 2013.
7. MULLIGHAN, C.G. et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl. J. Med.*, v. 360, 5: 470-80, 2009.
8. OLSSON, L. et al. Ikaros and leukaemia. *Br J Haematol*. V.164, n.4, 479-491, 2015.
9. POURABDOLLAH, et al. High IKZF1/3 protein expression is a favorable prognostic factor for survival of relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with lenalidomide. *Journal of Hematology & Oncology*, v.9, n.123, 2016.
10. RAJESH SOMASUNDARAM, et al. Transcription factor networks in B-cell differentiation link development to acute lymphoid leukemia. *Bloodjournal*. V. 126. n19, 2015.
11. V.VSHYUKOVA, et al. Changing of IKZF1 genotype during Philadelphia-negative precursor-B acute lymphoblastic leukemia progression: a short clinical report. Elsevier Ltd., v. 6: 15–19, 2016.
12. ZHENG GE, et al. Targeting High Dynamin-2 (DNM2) Expression by Restoring Ikaros Function in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Scientific reports*, 2016.
13. ZHENG GE, et al. Ikaros regulation of the BCL6/BACH2 axis and its clinical relevance in acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*, v.6, n.38004, 2016.

Perfil global das crianças e adolescentes atendidos na Diretriz Clínica de Sobrepeso e Obesidade do Hospital da Criança de Brasília

Bolsista de IC:
Ronan Wilk guimarães

Orientadora:
Elisa de Carvalho

Resumo

Sobrepeso e obesidade infantil apresentam prevalência elevada e caráter multifatorial. Objetivos: avaliar o perfil global dos pacientes admitidos na Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobrepeso ou Obesidade (SpO), sob a supervisão de uma equipe interprofissional especializada, no ponto de vista clínico, laboratorial, de imagem e qualidade de vida; e o impacto após 1 ano de implantação da Diretriz clínica SpO. Foi realizado um estudo de séries de casos, transversal, analítico com 52 pacientes pediátricos, sendo 30 do sexo masculino, com média de idade 14,1 anos; e 22 do sexo feminino, com média de idade de 13,9 anos. A amostra estudada obteve, na admissão, prevalência de sobrepeso no sexo masculino de 36,66% e no sexo feminino de 50%; de obesidade foi de 60% e 50%, respectivamente. Houve um caso de obesidade grave no sexo masculino. A implementação da Diretriz SpO influenciou na melhora de doença hepática, dislipidemias, alteração no metabolismo da glicose e da acantose. Apesar de não haver grande mudança no IMC dos pacientes, ocorre uma grande alteração nos hábitos de vida familiar. A análise do PedsQL 04 relatado pelos pais e/ou pela própria criança/adolescente determinou que, as crianças obesas apresentaram pior qualidade de vida comparando com o grupo controle, composto por 62 crianças estróficas, em todos os domínios, com diferença significativa nos domínios escolar, psicossocial e total, sugerindo que o impacto dessa condição é global. As informações sobre os domínios prejudicados do PedsQL possibilitam a projeção de intervenções, com o objetivo de melhorar o estilo de vida das crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. O maior problema levantado foi o índice de absenteísmo elevado, apenas 52 pacientes (55,91%) tiveram quatro consultas ou mais, com profissional médico da equipe, durante o seguimento de 1 ano. Em conclusão, é necessária uma abordagem coesa para combater a epidemia de obesidade infantil, que compromete a saúde e a qualidade de vida global da geração jovem e afeta gravemente os recursos econômicos do país.

Palavras-chave: Obesidade; Qualidade de vida; Disfunção cardíaca; Doença metabólica; Resistência insulínica; Pediatria.

Introdução

No Brasil, o sobrepeso atinge 38 milhões de adultos com mais de 20 anos de idade e 10 milhões são considerados obesos. Segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referentes à pesquisa realizada entre 2008/2009 pelo Ministério da Saúde, houve expressivo aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade na população pediátrica. Os dados de 2008/2009 mostraram que 34,8% das crianças e adolescentes de 5 a 19 anos tinham sobrepeso e 16,6% obesidade, enquanto que no período de 2002/2003, a prevalência era de 16,7 % de sobrepeso e 2,3 % obesidade.

Segundo o Ministério da Saúde (2005), o sobrepeso e a obesidade são definidos como um distúrbio nutricional e metabólico, caracterizados por excesso de tecido adiposo que afetam negativamente a qualidade de vida e a saúde desse público. Para Azambuja (2013), a prevalência dessas características compromete a saúde desde a infância, estendendo-se pela adolescência e idade adulta. Eles geram quadros clínicos como dislipidemias, processos inflamatórios crônicos, aumento da coagulação sanguínea, distúrbio endotelial, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, distúrbios cardiológicos, hipertensão arterial, disfunções ortopédicas, apneia do sono e esteatohepatite não alcoólica. Associado a estes, alterações psicológicas, como a diminuição da autoestima, a depressão e o distúrbio da autoimagem são também decorrentes do sobrepeso e obesidade (APOLLONI, 2011; DANIELS, 2009; FRIEDMAN, 2012; GUPTA, 2012; HO, 2009; L'ALLEMAND-JANDER, 2010; PAPOUTSAKIS, 2013; PARADIS, 2004; PELLANDA, 2002; RANKIN, 2016; RECH 2007; SCHIEL, 2006).

A obesidade visceral ou central (abdominal) é caracterizada por uma distribuição da gordura corporal do tipo andróide, ou seja, conhecida como corpo em formato de “maçã”. Resultando em um processo inflamatório devido a lipotoxicidade com alterações no funcionamento do organismo, podendo lesar muitos órgãos, como: rins, olhos, pâncreas, fígado, vasos sanguíneos, coração, articulações e pulmões. Assim, com a intensificação desses elementos ao longo dos anos, cria-se um ciclo vicioso que mantém alterações cada vez mais graves ao organismo, “compondo uma síndrome metabólica” por consequência (FERRARI, 2007).

Os serviços de saúde, com frequência, priorizam o tratamento de doenças. Entretanto, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é o estado de completo bem-estar físico, psíquico e social e, não meramente, a ausência de doença. Assim, nos dias atuais, deve-se dar atenção em como e com qual intensidade, as enfermidades afetam o cotidiano do paciente e como esse percebe essas modificações. Nesse contexto, o foco em qualidade de vida na área da saúde objetiva entender como a doença afeta os aspectos cotidianos do paciente (CAMPOS, 2008; FLECK, 2000; OMS, 1946).

Por consequência, a complexidade do perfil nutricional que se desenha no Brasil demonstra a necessidade de se reestruturar e de aplicar um modelo inovador de atenção à saúde que incorpore ações de promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, assim como a análise de aspectos psíquicos e emocionais, a exemplo da qualidade de vida dos pacientes acometidos pelas mudanças metabólicas mais prevalentes na atualidade, como o sobrepeso e a obesidade (Ministério da Saúde, 2006).

A justificativa do trabalho é o maior conhecimento sobre as complicações do sobrepeso e obesidade infantil, uma vez que o diagnóstico precoce das anormalidades metabólicas, cardiovasculares e hepáticas é fundamental para tentar reverter o processo, antes do aparecimento de alterações mais graves e irreversíveis. Avaliação ainda do impacto da implantação da Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobrepeso ou Obesidade (SpO) na adesão e eficácia do tratamento, avaliação da qualidade de vida e a maior compreensão do perfil global destes pacientes.

Objetivos

Geral

Avaliar o perfil global dos pacientes admitidos na Diretriz Interprofissional de Atenção à Criança e ao Adolescente com Sobrepeso ou Obesidade (SpO), desenvolvida no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), no ponto de vista clínico, laboratorial e de imagem; o impacto da implantação da Diretriz clínica SpO; e a influência do sobrepeso e da obesidade na qualidade de vida.

Específicos

- Analisar se existem associações entre as complicações encontradas decorrentes do sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes;
- Descrever o impacto no tratamento dos pacientes e familiares com a implantação da Diretriz SpO.
- Verificar se existe associação entre a qualidade de vida e o sobrepeso e a obesidade.
- Analisar se existe associações entre os diferentes domínios do PedsQL decorrentes do sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes e se estes são influenciados pelo sexo.
- Comparar os diferentes domínios do PedsQL04 com o grupo controle.
- Comparar o autorrelato da criança/adolescente com o relato dos pais sobre a qualidade de vida.

Material e métodos

Delineamento do estudo

Estudo de séries de casos, transversal, analítico.

Caracterização da amostra

Crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, acompanhadas pela Diretriz SpO no Ambulatório de Sobrepeso e Obesidade do HCB, admitidos desde maio de 2015 até novembro de 2016, compondo 93 pacientes, com faixa etária entre 5 e 18 anos.

Crítérios de Inclusão

Todas as crianças e adolescentes admitidas pela Diretriz SpO e que tiveram seguimento de pelo menos 4 consultas médicas.

Crítérios de Exclusão

Perda do acompanhamento na Diretriz SpO, coleta de dados incompletos ou se negaram a participar.

Grupo Controle

A análise da qualidade de vida terá como grupo controle 62 pacientes eutróficos, entre 5 e 18 anos do HCB.

Métodos

Coleta de dados:

Os dados foram coletados por revisão de prontuário eletrônico durante as consultas de rotina, na admissão, 6 meses e ao final dos 12 meses de início do programa da Diretriz SpO; e pela aplicação do questionário PedsQL, uma única vez ao longo do seguimento. Foram avaliadas as variáveis descritas a seguir.

Fatores epidemiológicos

Gênero e idade.

Fatores pessoais

Padrão de sono e sedentarismo, que foi considerado se apresentar prática de atividade física menos de 2 vezes na semana e ter tempo de tela maior que 2 horas por dia. O recordatório alimentar foi analisado a partir da dieta saudável e adequada para o paciente, respeitando-se os hábitos culturais saudáveis da família/comunidade e seguindo os conceitos do (Guia Alimentar para a População Brasileira - Ministério da Saúde, 2014), resumidos brevemente a seguir:

- Criar os horários de refeições é importante para evitar longos períodos em jejum. Ao comer de 3 em 3 horas é possível controlar a quantidade de alimentos ingerida;
- Fazer 6 refeições ao dia. São elas: café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia;
- Consumir pelo menos 3 porções de frutas e 2 porções de legumes e verduras, diariamente. Beber água filtrada nos intervalos das refeições;
- Consumir menos alimentos processados/industrializados no dia a dia;
- Dar preferência a alimentos integrais (arroz, pães, macarrão);
- Evitar o acesso fácil a guloseimas, salgadinhos e refrigerantes;
- Evitar o consumo de fast food (lanches rápidos), como: pizza, sanduíche e cachorro quente.

Fatores clínicos

Mensuração do peso, da estatura, do índice de massa corpórea (IMC), no qual os resultados do índice de massa corpórea (IMC) foram expressos em escore Z, e classificados como sobrepeso ($zIMC \geq \text{escore } z+1$ e $< \text{escore } z+2$) e obesidade ($zIMC \geq \text{escore } z+2$).

Medida da circunferência abdominal (CA) com fita métrica não elástica milimetrada, passando por uma linha imaginária situada na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca, no final de uma expiração normal, tendo como padrão de referência utilizado a distribuição em percentis da circunferência abdominal segundo gênero, raça e idade. Os valores acima do percentil 90 foram considerados aumentados, de acordo com Freedman e colaboradores (1999).

Mensuração da pressão arterial, sendo considerada hipertensão arterial, valores de pressão arterial igual ou superior ao percentil 90 para idade, sexo e estatura, de acordo com a I Diretriz Brasileira sobre prevenção de aterosclerose em crianças e adolescentes (2005). Avaliação da presença da acantose nígricans, sendo considerada leve de 1 a 3 pontos, moderada de 4 a 7 pontos e severa de 8 a 11 pontos, segundo critérios de Burke (1999).

Exames laboratoriais

Alterações do metabolismo glicídico: glicemia de jejum alterada foi considerada se glicemia, sob 8 a 12 horas de jejum, entre 100 a 126 mg/dl; intolerância à glicose foi considerada se teste de tolerância oral a glicose (GTT_{2h}), com coleta após 2 horas de sobrecarga, entre 140 a 200 mg/dl; diabetes mellitus foi considerada se glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl ou Glicemia jejum (8h) ≥ 126 mg/dl ou glicemia GTT_{2h} ≥ 200 mg/dl, de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes

(2007). Resistência à insulina foi considerada se insulina basal em jejum > 15microU/ml; e/ou insulina > 75 microU/ml no GTT02h; e/ou pela relação da glicemia basal de jejum pelo valor de insulina basal de jejum, sendo considerado normal > 8, sugestivo de resistência insulínica entre 4 e 7 e resistência insulínica valores menores que 4, de acordo com Soscia (2006).

Dislipidemia foi considerada na presença de hipertrigliceridemia (>130 mg/dl), hipercolesterolemia total (>170 mg/dl), baixa concentração do HDL (<40 mg/dl) e/ou elevação do LDL (>130 mg/dl), de acordo com NECEP – ATP III modificado para criança e adolescentes.

Síndrome metabólica foi definida pela presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: obesidade (zIMC > 2), hipertensão arterial (> 95% para idade e sexo), hiperglicemia (110 a 126 mg/dl), elevação de triglicérides (>110 mg/dL) e diminuição do HDL (<40 mg/dL), de acordo com NECEP – ATP III modificado para criança e adolescentes.

Exames de imagem

Ultrassonografia (USG) de abdome, para avaliar a presença de esteatose hepática, com aparelho ALOKA SSD 1700 com Doppler colorido, usando transdutor de 5 a 7 MHZ, por um único examinador experiente, que desconhecia o estado metabólico dos pacientes. O diagnóstico da esteatose hepática foi considerado quando o exame demonstrar o aumento da ecogênicidade hepática em relação ao córtex do rim adjacente, sendo classificado em grau leve, moderado ou grave, de acordo com Tchelepi (2002).

USG transtorácicos, para avaliar as disfunções cardíacas, com aparelho Toshiba, modelo Xario, e transdutores com frequências de 4 a 7 MHz, por 2 examinadores experientes que desconheciam o estado metabólico dos pacientes. Foi realizada análise qualitativa e quantitativa, uni e bidimensional, fração de ejeção do VE pela fórmula de Teichholz, MODO M, espessura relativa: $ER = (SV + PP) / Ved$, Doppler pulsátil e contínuo, mapeamento de fluxo em cores, Doppler tecidual com velocidades do fluxo mitral (ondas E e A, relação E/A). Para o diagnóstico de disfunção diastólica foi utilizado o seguinte critério: Relação $E/E' \geq 8$ (onde a onda E é a velocidade do fluxo transmitral no início da diástole e E' é a velocidade do anel mitral no início da diástole). Para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda utilizarão medidas $\geq 80 \text{ g/m}^2$, ambos de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia.

USG de carótida com doppler, para avaliar a presença de aterosclerose, com aparelho Toshiba, modelo Xario, e transdutores com frequências de 4 a 7 MHz, por 2 examinadores experientes que desconheciam o estado metabólico dos pacientes.

Fatores de risco

Conforme os dados clínicos e os resultados dos exames complementares, foram estabelecidos a estratificação de risco na admissão do paciente, no sexto mês e ao final de um ano, descrita na Tabela 1.

Tabela 1: Estratificação de risco do Programa de Obesidade do HCB, para pacientes sobrepesos ou obesos.

Estratificação de risco	Comorbidades
Risco 1	Sem comorbidade
Risco 2*	Pré-Hipertensão (P90-P95) Acanthosis nigricans Alteração no metabolismo da glicose Resistência insulínica Esteatose hepática Dislipidemia, sem necessidade de medicação
Risco 3*	Diabetes melitus Hipertensão arterial sistêmica (>P95)

* Mínimo de 1 das comorbidades listadas.

Dados dos familiares

Perfil nutricional familiar dos pacientes, através da mensuração de peso, altura e cálculo do IMC dos contatos domiciliar do paciente. Sendo considerado baixo peso IMC < 18,5 kg/m², eutrófico IMC entre 18,5 e 25 kg/m², sobrepeso IMC entre 25 a 30 kg/m², obeso grau 1 IMC 30 a 35 kg/m², obeso grau 2 IMC 35 a 40 kg/m² e obeso grau 3 IMC > 40 kg/m².

Sedentarismo familiar foi considerado quando o contado domiciliar apresentar prática de atividade física menos de 2 vezes na semana e tem tempo de tela maior que 2 horas por dia.

Qualidade de vida

Avaliada através da aplicação do Questionário Pediátrico sobre Qualidade de VidaTM versão 4.0– Português-Brasil (PedsQL), na versão validada no Brasil por Klatchoian, em 2008, para crianças e adolescentes. É aplicado uma vez ao longo do acompanhamento da Diretriz SpO, por um estudante de medicina do 4º ano. Trata-se de um questionário multidimensional, que engloba dois relatos: relato da criança e o relato dos pais sobre o filho/ a filha. Ambos os relatos contêm 4 domínios: capacidade física, aspecto emocional, aspecto social e aspecto escolar. O questionário possui 23 itens; o entrevistado escolhe sua resposta de cinco opções de respostas, com as quais apresenta alguma dificuldade em desempenhar determinada atividade, que variam de 0 (nunca), 1(quase sempre), 2 (algumas vezes), 3 (muitas vezes) e 4 (quase sempre). Para calcular os domínios e as pontuações globais, os itens da escala de 0 a 4 são convertidos para 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Caso mais de 50% dos itens da escala não fossem respondidos, os escores da escala não era calculado. É feito então, a média das pontuações de cada domínio de acordo com o número de itens respondidos. A soma dos itens sobre o número de itens respondidos nos aspectos emocional, social e escolar formam o domínio psicossocial. A pontuação total é obtida pela soma de todos os itens sobre o número de itens respondidos em todas os domínios, onde maiores pontuações indicam melhor qualidade de vida. O estudo terá como grupo controle 62 pacientes eutróficos, entre 5 e 18 anos do HCB.

Pesquisa de satisfação do usuário

Foi contactado a família dos pacientes para analisar o que mais e menos gostaram, se a família ajudou o paciente nas mudanças propostas pela Diretriz SpO e o motivo das faltas.

Aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos os pacientes e/ou seus responsáveis, que aceitaram participar da pesquisa, foram esclarecidos quanto ao estudo, bem como assinaram o TCLE e termo de assentimento.

Análise dos resultados

Para a análise estatística dos dados foi aplicada análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Tukey. Em todos os cálculos foi estabelecido um nível de significância de 5%. O software utilizado para os testes estatísticos foi o Assistat[®] versão 7.7.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fepecs.

Resultados e discussão

Na admissão a prevalência de sobrepeso foi de 38,46 % e de obesidade foi de 61,53 %. A média de idade, o índice de massa corporal (IMC) médio, a média do escore-Z do IMC, a classificação do IMC ajustadas para idade e sexo, a circunferência abdominal (CA) média e a classificação da CA > P90 e a classificação de risco das 52 crianças e adolescentes analisadas encontram-se descritas no Quadro 1

Quadro 1: Dados na Admissão e Impacto da Diretriz SpO.

	Admissão	Melhora na reavaliação
Média de idade (anos)	14,95	
Masculino - n (%)	28 (53,84%)	
Feminino - n (%)	24 (46,15%)	
IMC médio	31,65	44,23% (31,79 de Média)
Escore-Z do IMC	2,08	44,23% (2,08 de Média)
Circunferência abdominal Média	103,36	
Classificação da CA > P90	90,38%	
Classificação do IMC		7,69%
Sobrepeso - n (%)	20 (38,46%)	
Obeso - n (%)	32 (61,53%)	
Classificação de Risco		13,46%
Risco 2 - n (%)		40 (76,92%)
Risco 3 - n (%)		12 (23,07%)

O sobrepeso e a obesidade na infância são classificados de acordo com o IMC do paciente analisado em tabelas ajustadas para idade e sexo. Na análise de dados dos pacientes 44,23% apresentaram melhora (Quadro 1). Já na classificação do IMC em eutrófico, sobrepeso, obeso e obeso grave 7,69% mudaram para melhor a classificação do IMC, enquanto 3,85% pioraram. A CA serve para medir a adiposidade abdominal que é associada com riscos de doença cardiovascular. Além disso, é um preditor de síndrome metabólica em crianças e adolescentes. No estudo houve diminuição da CA em 69,23% dos pacientes, contra um aumento de 25%. Esse resultado revela a dificuldade de mudanças de hábitos, mesmo diante de um programa de atenção direcionado ao público com sobrepeso e obesidade (CDC, 1998; PELLANDA, 2002).

O panorama mundial e brasileiro de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) revela que há um novo desafio para a saúde pública. Além das melhorias sócio-econômico-culturais que ocasionaram o aumento da expectativa de vida da população mundial (no Brasil, a média é de 74,6 anos atualmente), o novo estilo de vida, empregado pela maior parte deste contingente populacional, é um dos principais fatores que deflagraram o aumento tão recorrente nas taxas de DCNT. Urbanização rápida, vida sedentária, alimentação com alto teor calórico, além do consumo do tabaco e do álcool, são fatores de risco que geraram mudanças metabólicas - como excesso de peso/obesidade, pressão arterial elevada, aumento da glicose sanguínea, lipídios e colesterol - possíveis de resultar em diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e câncer, entre outras enfermidades (MALTA, 2013).

O sobrepeso e a obesidade apresentam uma relação estreita com o aumento da pressão arterial sistêmica, do perfil lipídico, da glicose e depósito de gordura no corpo e nas vísceras. Dessa forma, ao combater essa condição em que os paciente da Diretriz SpO se encontram, ocorre melhoras em diversas comorbidades que estão ligadas a ela. No grupo analisado, a melhora das comorbidades associadas ao sobrepeso e obesidade encontram-se descritas no Quadro 2, além da análise da prevalência de fatores pessoais, clínicos, laboratoriais e de imagem presentes na admissão Quadros 2 e 3 (DANIELS, 2009).

Quadro 2: Análise na admissão e impacto da Diretriz SpO

	Presente (%)	Melhora (%)
Recordatório Alimentar Errado	92,30	53,85
Sedentarismo	92,30	26,92
Alterações no Sono	44,23	7,69
Acantose	61,53	17,31
Distúrbio do Metabolismo da Glicose	88,46	17,31
Dislipidemia	73,07	30,77
Síndrome Metabólica	36,53	7,69
Esteatose Hepática	64	25
Disfunção Cardíaca	14	1,92
Alteração de Carótida	7,14	1,92
Hipertensão Arterial	25,49	1,92

Quadro 3: Análise laboratorial na admissão

	Presente (%)
Alteração no Hemograma	17,02
Alteração no TGO	12
Alteração no TGP	12
Alteração no GGT	4,25
Alteração de Fosfatase Alcalina	6,81
Alteração de Ferro Sérico	27,27
Alteração da Ferritina	2,27
Alteração da Vitamina D	75
VHS Aumentado	37,20
PCR Aumentado	27,27
Alteração do Ácido Úrico	25,53

A literatura prega que horas despendidas com hábito de assistir TV aumenta a prevalência de sobrepeso e obesidade. O estudo em questão obteve um tempo de tela maior que duas horas por dia em 88,46% dos pacientes, tal associação ocorre, em função da natureza sedentária da atividade, acrescida da relação que existe entre a mesma e o consumo de lanches calóricos. Além disso, a dieta ocidental, que consiste em uma alimentação rica em gorduras, sobretudo as de origem animal, açúcar e alimentos refinados além de reduzida ingestão de carboidratos complexos e fibras, que favorecem o estoque energético. Associado a isto, o volume aumentado aliado a intervalos menores de ingesta, favorece a obesidade. O recordatório alimentar errado estava presente em 92,30% dos pacientes na admissão e ao longo da pesquisa, houve melhora na dieta de 53,85% dos pacientes (Quadro 2). Assim, é possível perceber que com a implementação da Diretriz SpO, os pacientes receberam maior instrução sobre uma melhor forma de se alimentarem e puderam sanar dúvidas sobre a dieta com a equipe interprofissional (BERNARDI, 2010).

A associação inversa do sobrepeso e da obesidade com a prática de atividade física, já é bem conhecida pela literatura e está presente, também, nas crianças e nos adolescentes. Esse fator está muito relacionado com o sedentarismo que estava presente em 92,30% dos pacientes na admissão e ao longo do seguimento houve melhora de 26,92%, mostrando que a prática de exercício físico aumentou, associado com uma redução no tempo de tela com a implementação da Diretriz SpO. A prática de atividade física na infância tem sido associada a desfechos positivos para a saúde,

principalmente porque nessa fase há maior possibilidades de movimento, o que contribui para o controle do peso corporal e para o desenvolvimento das habilidades motoras (Palma, 2012; Oliveira, 2003).

As análises dos fatores familiares (Quadro 4) revelaram que houve melhora no IMC da mãe e do pai, além da redução no sedentarismo. Esses dados evidenciam que a implementação da Diretriz SpO influencia o grupo familiar como um todo, pois a mudança alimentar e a busca pelo exercício físico ocorre na verdade em toda a família.

Quadro 4: Fatores familiares

	Melhora (%)
Mãe	
IMC	41,94
Classificação do IMC	8,57
Sedentarismo	17,07
Pai	
IMC	45
Classificação do IMC	13,04
Sedentarismo	10

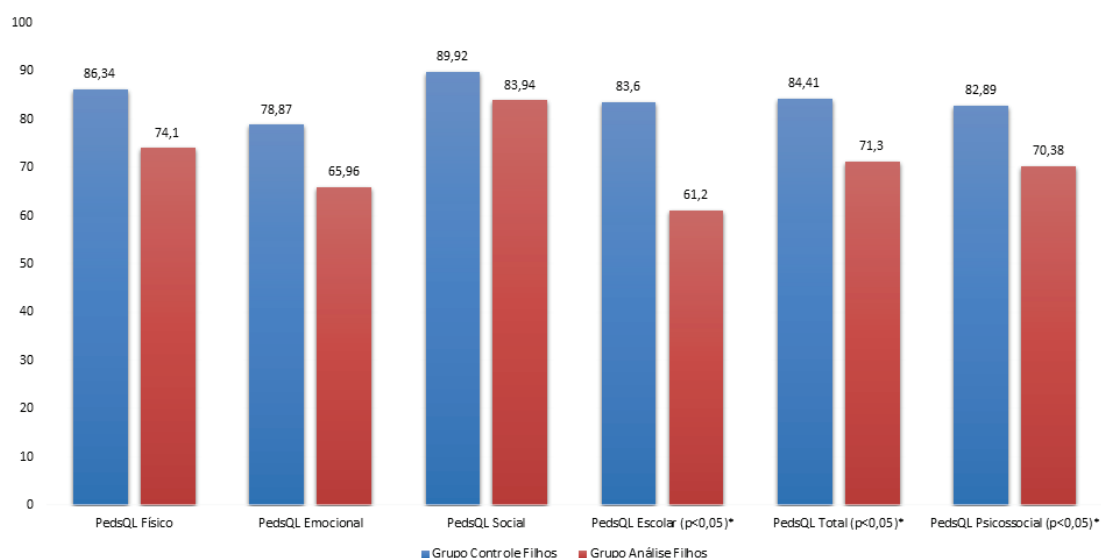
Os fatores associados com o ganho de peso infantil podem ser divididos em três principais. São eles os fatores genéticos que aumentam a susceptibilidade da criança, os fatores comportamentais incluindo os maus hábitos alimentares e físicos e os fatores ambientais, em que o meio exerce grande influência sobre o status de peso. Nesse contexto, o resultado do estudo, como um todo, mostrou que as meninas têm melhor qualidade de vida comparando com os meninos, exceto no domínio físico (Quadro 5). Isso vai de acordo com a literatura (JALALI-FARAHANI, 2016; KARNIK, 2012).

Quadro 5: Domínios e pontuação global do PedsQL

	Autorrelato criança/adolescente			Relato dos pais sobre o filho/a		
	Meninos	Meninas	Valor de p	Meninos	Meninas	Valor de p
PedsQL Físico	74,65±18,48	73,35±17,3	p ≥ 0.05	65,8±21,4	67,71±16,96	p ≥ 0.05
PedsQL Emocional	65±17,56	67,27±19,17	p ≥ 0.05	53,63±23,54	55,57±24,03	p ≥ 0.05
PedsQL Social	83,5±17,28	84,55±19,18	p ≥ 0.05	72,5±21,71	76,59±24,04	p ≥ 0.05
PedsQL Escolar	59,17±17,56	63,98±21,38	p ≥ 0.05	51,67±22,19	54,26±25,14	p ≥ 0.05
PedsQL Psicossocial	69,24±14,85	71,93±16,63	p ≥ 0.05	59,37±19,03	63,53±20,98	p ≥ 0.05
PedsQL Total	70,58±15,35	72,28±14,91	p ≥ 0.05	60,98 ± 18,4	62,14±18,61	p ≥ 0.05

A Figura 1 apresenta um comparativo entre os escores do grupo controle, composto por 62 crianças e adolescentes eutróficas, e o grupo análise, composto por 52 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. As crianças obesas apresentaram pior qualidade de vida em todos os domínios, com diferença significativa nos domínios escolar, psicossocial e total, sugerindo que o impacto dessa condição é global. Os resultados concordam com os achados da literatura, onde a qualidade de vida de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade foi inferior em relação aos não-obesos, segundo relato dos pais e/ou da própria criança (Quadro 6). Esse prejuízo, iniciado na infância, pode ser contínuo e se perpetuar durante a fase adulta com risco potencial de problemas de saúde ao longo da vida (JALALI-FARAHANI, 2016; KUNKEL, 2009; OTTOVA, 2012; POETA, 2010; RANKIN, 2016; TSIROS, 2009; TYLER, 2007; WILLIAMS, 2005).

Figura 1: Comparação dos domínios do autorrelato da criança/adolescente com o grupo de controle



Quadro 6: Domínios e pontuação global do PedsQL

	Autorrelato Criança/ Adolescente	Relato dos pais sobre o filho/a	Valor de p
PedsQL Físico	74,1±18	66,61±19,67	$p \geq 0.05$
PedsQL Emocional	65,96±18,29	54,45±23,76	$p \geq 0.05$
PedsQL Social	83,94±18,12	74,23±22,82	$p \geq 0.05$
PedsQL Escolar	61,2±19,42	52,76±23,52	$p < 0.05$*
PedsQL Psicossocial	70,38±15,68	60,54±19,3	$p < 0.05$*
PedsQL Total	71,3±15,19	62,06±18,53	$p \geq 0.05$

Segundo Williams et al. (2005), é compreensível que alguns domínios do PedsQL possam ser mais afetados nas crianças com sobrepeso, sendo mais evidente nos domínios físico e social, enquanto os aspectos emocional e escolar permanecem relativamente preservados. Entretanto, no presente estudo o aspecto escolar foi o mais afetado dentre os domínios analisados, com diferença significativa entre os grupos. No questionário PedsQL este domínio contempla questões relacionadas a privação de aula por não estar se sentindo muito bem ou então para ir ao médico ou hospital, que foram os itens que as crianças e adolescentes relataram como, “muitas vezes” ou “quase sempre”, prejudicando a média do aspecto escolar. Esta questão pode ser explicada devido à maior demanda por atendimento médico que esta parcela da população necessita, devido a própria obesidade bem como, as comorbidades a ela associada (COUTINHO, 1999).

De acordo com Luiz et al. (2005), existe uma relação entre obesidade infantil e aspectos psicológicos, tais como ansiedade, depressão e déficits de competência social. Para a compreensão deste aspecto, deve-se considerar a estigmatização social e o bullying que muitas vezes as crianças e os adolescentes obesos sofrem, podendo causar impacto negativo na qualidade de vida, sobretudo nos aspectos emocional e escolar (RANKIN, 2016).

A avaliação do impacto na qualidade de vida mostra que existem evidências de que crianças e adolescentes obesos apresentam certo grau de comprometimento físico. Isto pode ser explicado pelas limitações físicas em decorrência de alterações musculoesqueléticas, intolerância ao calor, cansaço e falta de ar, além das limitações psicológicas potencialmente impostas pelo excesso de peso. Esses fatores estão muito relacionados com o domínio físico do PedsQL, que avalia a dificuldade para andar, correr, praticar atividade física, desempenhar atividades cotidianas, além de avaliar a

força física, a disposição e a presença de dor, o que podem ter contribuído para resultados inferiores comparando com o grupo controle. (Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016; MATSUDO, 2007; POETA, 2010; TYLER, 2007; WILLIAMS, 2005;).

O PedsQL serve como um índice para monitorar diferentes dimensões da saúde em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. As informações sobre os domínios prejudicados desse questionário, mostram o perfil deste público e possibilita a projeção de intervenções, com o objetivo de melhorar o estilo de vida das crianças e adolescentes. Além disso, obter as perspectivas dos pais e incorporá-las nessas intervenções, aumentaria a eficácia das propostas de promoção da saúde.

Segundo avaliação do grupo responsável, a Diretriz SpO funcionou com certas limitações, uma vez que mudar o hábito de vida não é fácil e que o ganho de peso mesmo após a cirurgia bariátrica chega a 50%. Após os resultados desta pesquisa, houve uma discussão para encontrar soluções para melhorar ainda mais o impacto do tratamento oferecido pelo HCB para os pacientes com sobrepeso e obesidade. Primeiro, o índice de absenteísmo elevado, apenas 52 pacientes (55,91%) tiveram quatro consultas ou mais, com profissional médico da equipe, durante o seguimento de 1 ano. E que, para melhor compreender esse índice de absenteísmo, foi contatado a família para saber se tinham gostado ou não do programa e a resposta que se teve foi que eles gostaram muito, inclusive elogiaram toda a equipe. Relataram como empecilho dificuldades econômicas, inclusive alguns casos optaram por frequentar apenas as consultas médicas, devido o enorme impacto financeiro para a renda familiar que as passagens de ônibus acarretavam. Além disso, outros fatores como a “preguiça”, a distância do serviço e a troca de profissionais durante o período desmotivava a adesão. Está sendo abordado com o serviço social a possibilidade de uma ajuda financeira para esses casos (MAGRO, 2008).

Além disso, houve pouca adesão as reuniões de grupo, que agora será realizada no UniCEUB, com um acompanhamento com educador físico, gastronomia e reunião da equipe, promovendo um engajamento melhor com atividades mais interativas e dinâmicas. E está sendo confeccionado um “termo de adesão à diretriz SpO”, porque muitos pacientes apenas faziam o acompanhamento das consultas médicas.

Considerações Finais

O impacto do sobrepeso e da obesidade na saúde da criança e adolescente é global. Os fatores de risco observados foram: erros alimentares e sedentarismo. As complicações observadas foram: alteração de sono, acantose, distúrbio do metabolismo da glicose, dislipidemias, síndrome metabólica, esteatose hepática, disfunção cardíaca, alteração de carótida e hipertensão arterial. A implementação da Diretriz SpO influenciou na melhora de doença hepática, dislipidemias, alteração no metabolismo da glicose e acantose. Apesar de não haver grande mudança no IMC dos pacientes, ocorreu uma grande alteração nos hábitos de vida familiar. A Diretriz SpO exerceu impacto positivo no sobrepeso e obesidade, mas é necessário melhorar a adesão do paciente e familiares. Neste contexto, já estão sendo implementadas medidas.

Além disso, conclui-se que a qualidade de vida de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade acompanhadas pela Diretriz SpO é pior em relação aos não obesos (grupo controle). É necessária uma abordagem coesa para combater a epidemia de obesidade infantil que compromete a saúde e a qualidade de vida global da geração jovem e afeta gravemente os recursos econômicos do país.

Referências bibliográficas

1. APOLLONI, A.; MARATHE, A.; PAN, Z. A longitudinal view of the relationship between social marginalization and obesity. In: International Conference on Social Computing, Behavioral-Cultural Modeling and Prediction, Springer Berlin Heidelberg, p. 61-68. 2011.
2. AZAMBUJA, A. P. O. et al. Prevalência de sobrepeso/obesidade e nível econômico de escolares. Revista Paulista de Pediatria, p. 166-171. 2013.
3. BERNARDI, J. R. et al. Estimativa do consumo de energia e de macronutrientes no domicílio e na escola em pré-escolares. Jornal de Pediatria, v. 86, n. 1, p. 59-64. 2010.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro. Organização Pan-Americana da Saúde. 2005.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
6. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2009.
7. BURKE, J. P. et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes care, v. 22, n. 10, p. 1655-1659. 1999.
8. CAMPOS, M. O.; NETO, J. F. R. Qualidade de vida: um instrumento para promoção de saúde. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 32, n. 2, p. 232-240. 2008.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC); et al. Prevalence of overweight among third-and sixth-grade children-New York City, 1996. Morbidity and mortality weekly report, v. 47, n. 45, p. 980. 1998.
10. COUTINHO, W. Consenso latino-americano de obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 43, n. 1, p. 21-67. 1999.
11. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia alimentar para a população brasileira. 2014.
12. DANIELS, S. R. Complications of obesity in children and adolescents. International Journal of Obesity, v. 33, p. S60-S65. 2009.
13. DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE 2016. ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP. 2016.
14. FERRARI, C. K. B. Atualização: fisiopatologia e clínica da síndrome metabólica. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 36, n. 4, p. 90-95. 2007.
15. FLECK, M. P.A. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida" WHOQOL-bref". Revista de Saúde Pública, v. 34, n. 2, p. 178-183. 2000.
16. FREEDMAN, D. S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 69, n. 2, p. 308-317. 1999.
17. FRIEDMAN, S.E.; ANDRUS, B.W. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. Journal of Obesity, v. 2012. 2012.
18. GUPTA, N. et al. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. Endocrine Reviews, v. 33, n. 1, p. 48-70. 2012.
19. HO, T. F. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. Annals Academy

- of Medicine Singapore, v. 38, n. 1, p. 48. 2009.
20. JALALI-FARAHANI, S. et al. Is overweight associated with health-related quality of life (HRQoL) among Tehranian school children?. SpringerPlus, v. 5, n. 1, p. 313. 2016.
 21. KARNIK, S.; KANEKAR, A. Childhood obesity: a global public health crisis. Int J Prev Med, p. 1-7, 2015.
 22. KLATCHOIAN, D. A. et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life InventoryTM version 4.0 Generic Core Scales. Jornal de Pediatria, v. 84, n. 4, p. 308-315. 2008.
 23. KUNKEL, N. O. W.F.; PERES, M. A. Excesso de peso e qualidade de vida relacionada à saúde em adolescentes de Florianópolis, SC. Revista de Saúde Pública, v. 43, p. 226-35. 2009.
 24. L'ALLEMAND-JANDER, D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. International Journal of Obesity, v. 34, p. S32-S36. 2010.
 25. LEWIS, C. E. et al. Weight gain continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA study. American Journal of Epidemiology, v. 151, n. 12, p. 1172-1181. 2000.
 26. LUIZ, A. M. A. G. et al. Depressão, ansiedade, competência social e problemas comportamentais em crianças obesas. Estudos de Psicologia, v. 10, n. 3, p. 371-375. 2005.
 27. MAGRO, D. O. et al. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. Obesity Surgery, v. 18, n. 6, p. 648-651. 2008.
 28. MALTA, D. C.; SILVA JR, J. B. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 22, n. 1, p. 151-164. 2013.
 29. MATSUDO, S. M. M.; MATSUDO, V. K. R. Atividade física e obesidade: prevenção e tratamento. Atheneu, 2007.
 30. OLIVEIRA, A. M. A. et al. Sobrepeso e obesidade infantil: influência de fatores biológicos e ambientais em Feira de Santana, BA. Arq Bras Endocrinol Metabol, p. 144-150. 2003
 31. OTTOVA, V. et al. Overweight and its impact on the health-related quality of life in children and adolescents: results from the European KIDSCREEN survey. Quality of Life Research, v. 21, n. 1, p. 59-69. 2012.
 32. PAPOUTSAKIS, C. et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, v. 113, n. 1, p. 77-105. 2013.
 33. PALMA, M. S.; CAMARGO, V. A.; PONTES, M. F. P. Efeitos da atividade física sistemática sobre o desempenho motor de crianças pré-escolares. Journal of Physical Education, v. 23, n. 3, p. 421-429. 2012.
 34. PARADIS, G. et al. Blood Pressure and Adiposity in Children and Adolescents. Circulation, v. 110, n. 13, p. 1832-1838. 2004.
 35. PELLANDA, L. C. et al. Doença cardíaca isquêmica: a prevenção inicia durante a infância. J Pediatr, v. 78, n. 2, p. 91-6. 2002.
 36. POETA, L. S.; DUARTE, M. F. S.; GIULIANO, I. C. B. Qualidade de vida relacionada à saúde de crianças obesas. Rev Assoc Med Bras, v. 56, n. 2, p. 168-72. 2010.
 37. RANKIN, J. et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and

prevention. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, v. 7, p. 125. 2016.

38. RECH, R. R. et al. Obesidade Infantil: complicações e fatores associados. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 15, n. 4, p. 47-56. 2007.
- 39.
40. SCHIEL, R. et al. Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. *European Journal of Medical Research*, v. 11, n. 3, p. 97. 2006.
41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq. Bras. Cardiol*, v. 85, n. supl. 6, p. 3-36. 2005.
42. SOSCIA, S. J. et al. Chronic gestational exposure to ethanol causes insulin and IGF resistance and impairs acetylcholine homeostasis in the brain. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 63, n. 17, p. 2039-2056. 2006.
43. TCHELEPI, H. et al. Sonography of diffuse liver disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 21, n. 9, p. 1023-1032. 2002.
44. TSIROS, M. D. et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int J Obes*, v. 33, p. 387-400. 2009.
45. TYLER, C. et al. Reduced quality of life in very overweight Mexican American adolescents. *Journal of Adolescent Health*, v. 40, n. 4, p. 366-368. 2007.
46. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Constitution of the World Health Organization. Basic Documents, Geneva. 1946.
47. WILLIAMS, J. et al. Health-related quality of life of overweight and obese children. *Jama*, v. 293, n. 1, p. 70-76. 2005.
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. 2000.



Sistema Único de Saúde (SUS) | Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF)

Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB)
SAIN Lote 4B, Asa Norte - Brasília/DF - CEP 70.071-900
www.hcb.org.br
3025-8350