



# ANAIS

I ENCONTRO

INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2016

HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ ALENCAR



**Diretor Presidente**  
NEWTON CARLOS DE ALARCÃO

**Diretora Vice-Presidente**  
DEA MARA TARBES DE CARVALHO

**Conselho de Administração**  
DANIEL GALLO PEREIRA  
ILDA RIBEIRO PELIZ  
NADIM HADDAD  
HELOÍSA HELENA SILVA DE OLIVEIRA  
JAIR EVANGELISTA DA ROCHA  
JARBAS BARBOSA DA SILVA JUNIOR  
MARLENE GOMES BARRETO  
(Representante dos Funcionários)

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

**Superintendente Executivo**  
RENILSON REHEM

**Superintendente Executivo Adjunto**  
JOSÉ GILSON ANDRADE

**Diretor Administrativo**  
HÉLIO SILVEIRA

**Diretora do 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**  
JUCELI CAVALCANTE LIMA

**ELABORAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES:**

Hospital da Criança de Brasília José Alencar  
SAIN Lote 4-B, Brasília/DF.  
CEP 70.071-900

**DIAGRAMAÇÃO E REVISÃO: EX-LIBRIS COMUNICAÇÃO INTEGRADA**

Revisão: Gabrielle Albiero, Pedro C. De Biasi.  
Diagramação: Carolina Huguenneyer Brito e Ricardo Villar.

**ELABORAÇÃO DO TEXTO**  
**(bolsistas de IC):**

Fernanda de C. Braga  
Fernanda de Oliveira Mota  
Gabriel Guimarães Muniz  
Rafaela Wander A. Braga  
Raissa Borba Assreuy  
Talita Rolim

**ORIENTADORES:**

Elisa de Carvalho  
Isis M. Quezado Magalhães  
José Carlos Córdoba  
Keyse Loyanne Batista

**NORMALIZAÇÃO:**

Ana Márcia N. Juliano CRB1/1762

**ORGANIZADORES:**

Valdenize Tiziani  
José Carlos Córdoba  
Elisa de Carvalho  
Sílvia Coutinho

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 (1.2016: Brasília, DF)

Anais do 1º Encontro de Iniciação Científica do HCB, 29 de abril de 2016 - Brasília - DF

Organizadores: Valdenize Tiziani, José Carlos Córdoba, Elisa de Carvalho, Sílvia Coutinho - Brasília, DF, 2016.

93 p.

ISBN 978-85-93386-00-8

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

Apresentação .....	5
Doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica e alterações cardíacas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma associação de risco! .....	6
<i>Fernanda de Carvalho Braga</i>	
Avaliação da doença residual mínima por citometria de fluxo em crianças com LLA tratadas conforme protocolo GBTLI LLA 2009 no Hospital da Criança de Brasília .....	17
<i>Fernanda de Oliveira Mota</i>	
Alergia alimentar: diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de tolerância .....	29
<i>Gabriel Guimarães Muniz</i>	
Atresia biliar: situação atual e impacto da Campanha do Alerta Amarelo no Distrito Federal.....	39
<i>Rafaela Wander Almeida Braga</i>	
Perfil epidemiológico de crianças com doença falciforme triadas no Hospital da Criança de Brasília no período de 2011 a 2014.....	46
<i>Raíssa Borba Assreuy</i>	
Avaliação da efetividade do uso do laser de baixa potência na profilaxia e tratamento de mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos acompanhados no HCB.....	58
<i>Talita Rolim</i>	

## APRESENTAÇÃO

Temos a satisfação de apresentar a primeira série de trabalhos de pesquisa desenvolvidos no âmbito do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília.

Esta publicação reúne os trabalhos de pesquisa desenvolvidos pelos bolsistas, selecionados de acordo com as normas do Edital 01/2015, do Programa de Iniciação Científica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

O Programa de Iniciação Científica do HCB, regulamentado pela Resolução nº 40, de 9 de maio de 2014, visa a estimular a participação de alunos de graduação em atividades de pesquisa realizadas no Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

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

A publicação dos resultados dos estudos pretende dar visibilidade aos esforços empreendidos pelos pesquisadores e seus bolsistas na busca de novos conhecimentos que beneficiem diretamente a qualidade da assistência prestada ao público do HCB.

Todas as iniciativas na área de pesquisa do HCB buscam a obtenção de benefícios diretos ou indiretos para a assistência de qualidade, tendo como foco a criança.

Aos pesquisadores orientadores e respectivos bolsistas, nossos agradecimentos pelo bom trabalho desenvolvido.

Atenciosamente,

**Valdenize Tiziani**

Coordenadora do Programa de Iniciação Científica

Hospital da Criança de Brasília

# Doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica e alterações cardíacas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma associação de risco!

**Orientanda:**  
Fernanda de Carvalho Braga

**Orientadora:**  
Elisa de Carvalho

## Resumo

A obesidade é um importante fator de risco para a doença hepática gordurosa não alcoólica e alterações cardiovasculares. Os objetivos deste estudo foram: avaliar a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e alterações cardíacas em crianças e adolescentes com obesidade e sobrepeso, bem como verificar se existe associação entre essas condições. Os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico, laboratorial e de imagem. Dos 152 pacientes, observou-se maioria do gênero masculino (55,26%), obesos (82,2%), com média de idade de 13,1 anos. A esteatose hepática estava presente em 58,5%, enquanto as alterações cardíacas, em 17,7 % dos pacientes. Do total, 13,8% apresentaram hipertrofia do ventrículo esquerdo e 5,2%, disfunção do ventrículo esquerdo. A síndrome metabólica foi vista em 30,2%, a resistência insulínica em 73,6% e a hipertensão arterial sistêmica em 19,0%. A esteatose hepática teve associação significativa com: hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,02$ ), síndrome metabólica ( $p<0,0001$ ), resistência insulínica e alterações cardiológicas ( $p<0,0001$ ). Quanto maior o grau da esteatose, maior o risco de alterações cardiológicas. As alterações de disfunção de ventrículo esquerdo apresentaram associação significativa com a síndrome metabólica e o grau de esteatose. Concluindo, é alta a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica e alterações cardiológicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. O risco de disfunção de ventrículo esquerdo aumenta se o paciente apresentar síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica, mesmo na ausência de hipertensão arterial sistêmica.

**Palavras-Chave:** Obesidade, Sobrepeso, Síndrome metabólica, Esteatose hepática, Hipertrofia ventricular, Disfunção ventricular.

## Introdução

A obesidade, um distúrbio metabólico e energético<sup>1</sup>, é fator de risco importante para o desenvolvimento da doença gordurosa não alcoólica do fígado (DHGNA), uma doença hepática crônica que pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e insuficiência hepática. A DHGNA é uma anormalidade primária do fígado e ocorre em crianças com sobrepeso e obesidade. Cerca de 90% dos pacientes com DHGNA apresentam Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o percentil 90 para idade e sexo<sup>2</sup>.

A epidemia mundial de sobrepeso e obesidade é provavelmente a principal explicação do aumento da prevalência da DHGNA1-3. No Brasil, o sobrepeso atinge 38 milhões de adultos com mais de 20 anos de idade e dez milhões são considerados obesos. Segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referentes a pesquisa realizada entre 2002/2003 pelo Ministério da Saúde, 16,7% dos adolescentes entre dez e 19 anos têm excesso de peso e 2,3%, obesidade<sup>4</sup>.

Pacientes com DHGNA, adultos e crianças, normalmente reúnem os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica (SM), ou seja, obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e resistência à insulina (RI). Consequentemente, apresentam um risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares e coronarianas<sup>3</sup>.

Vários estudos em adultos têm demonstrado que a DHGNA está associada a uma disfunção ventricular cardíaca<sup>5</sup>, consequência de uma RI do miocárdio, um metabolismo energético cardíaco alterado, uma estrutura anormal do ventrículo esquerdo e, assim, uma função diastólica prejudicada<sup>3</sup>.

Sendo assim, o diagnóstico precoce de anormalidades cardíacas subclínicas é fundamental para tentar reverter o processo antes do aparecimento de alterações mais graves e irreversíveis. No entanto, há ainda pouca informação disponível sobre a associação a DHGNA em crianças e a evidência de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais.

A literatura tem sugerido que o surgimento de doenças cardiovasculares e obesidade na idade adulta está associada com distúrbios nutricionais já no início da vida<sup>5</sup>. Nesse contexto, e pelo aumento da expectativa de vida, é importante prevenir doenças na infância para assegurar o crescimento e o desenvolvimento adequados, bem como garantir saúde e qualidade de vida até a idade adulta. A prevalência crescente da obesidade infantil associada ao aumento dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, dentre eles a SM, apresenta um desafio a ser vencido pelos pediatras.

Diante disso, o presente estudo busca mostrar a associação entre alterações cardíacas subclínicas, como as disfunções ventriculares (DVE) e a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença metabólica e DHGNA em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, a fim de planejar intervenções precoces para evitar o desenvolvimento de doenças mais graves, uma vez que estas morbidades são consideradas de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

## Materiais e Método

### Pacientes

Trata-se de um estudo-série de casos, analítico e transversal, no qual foram avaliados 152 crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso, acompanhados no Ambulatório de Obesidade do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre maio de 2015 a abril de 2016. Submeteu-se 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.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade de cinco a 18 anos do Ambulatório de Obesidade do HCB que concordaram em participar da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de obesidade ou sobrepeso que fazem uso de bebidas alcoólicas ou fármacos hepatotóxicos, além da presença de doenças hepáticas, endocrinopatias e síndromes genéticas

(determinadas por dados clínicos e laboratoriais); e pacientes portadores de obesidade ou sobrepeso que não aceitaram participar da pesquisa. Todos os pacientes e/ou seus responsáveis foram esclarecidos quanto ao estudo, bem como assinaram o TCLE, ao aceitarem participar da pesquisa.

### **Avaliação clínica**

Os dados foram obtidos por meio da revisão e análise dos prontuários dos pacientes. A partir da avaliação clínica, incluíram-se as informações sobre peso, estatura, Índice de Massa Corpórea (IMC) e pressão arterial sistêmica. Foi dada ênfase à presença de *acantose nigricans*. O estadió puberal foi avaliado segundo os critérios de Tanner <sup>6,7</sup>.

Os resultados do IMC foram expressos em escore Z e classificados como sobrepeso ( $zIMC \geq$  escore  $z+1$  e  $<$  escore  $+2$ ) e obesidade ( $zIMC \geq$  escore  $z+2$ )<sup>1</sup>. A HAS foi definida a partir de valores de pressão arterial iguais ou superiores ao percentil 95 para idade, sexo e estatura em três ocasiões subsequentes<sup>8</sup>.

### **Avaliação laboratorial e ultrassonográfica**

Os exames laboratoriais avaliados incluíram: hemograma completo, glicemia de jejum, insulinemia basal, ureia, creatinina, ácido úrico, lipidograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), *International Normalized Ratio* (INR), eletroforese de proteínas, bilirrubinas totais e frações e hormônios tireoidianos; bem como aqueles direcionados para avaliação de doenças hepáticas, como a Doença de Wilson (celuroplasmina), as hepatites virais (sorologias para as hepatites A, B e C), a hepatite autoimune (anticorpos antinucleares, antimúsculo liso e antimicrosomal fígado/rim) e a hemocromatose (ferritina).

A RI foi avaliada pela presença de *acantosis nigricans* e pela relação da glicemia/insulina de jejum (G/I), sendo considerada RI se valor  $< 7$ .<sup>9</sup> O diagnóstico de dislipidemia baseou-se na presença de hipertrigliceridemia, baixa concentração do HDL (do inglês, *high density lipoproteins*) e elevação do LDL (do inglês, *low density lipoproteins*)<sup>10</sup>. A presença da SM foi definida pela presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: obesidade, HAS hiperglicemia, elevação dos triglicérides ( $>110$  mg/dL) e diminuição do HDL ( $<40$  mg/dL).<sup>11,12</sup>

A presença de esteatose hepática foi estabelecida por meio da ultrassonografia (USG) de abdome, com aparelho ALOKA SSD 1700 com Doppler colorido, usando transdutor de 5 a 7 MHz, por um único examinador. O diagnóstico da esteatose hepática foi considerado quando o exame demonstrava o aumento da ecogenicidade hepática em relação ao córtex do rim adjacente.<sup>13</sup>

De acordo com o grau de acometimento hepático, a esteatose foi classificada em: leve (grau 1) com aumento difuso e discreto da ecogenicidade hepática; moderada (grau 2) com aumento moderado da ecogenicidade hepática com certa dificuldade na visualização dos vasos sanguíneos intra-hepáticos; e grave (grau 3) com aumento acentuado da ecogenicidade hepática, pouca penetração na parte posterior do fígado e dificuldade ou não visualização dos vasos hepáticos.<sup>13</sup>

A avaliação de alteração cardíaca foi realizada por meio de exame de USG transtorácico, com aparelho Toshiba, modelo Xario, e transdutores com frequências de 4 a 7 MHz, por 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 critério da relação E/E' (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), que, quando foi  $\geq 8$ , indicou presença de DVE. Em relação à HVE, utilizou-se o índice de massa do ventrículo esquerdo, que confirmava a alteração quando era  $\geq 80g/m^2$ .

## Análise estatística

Os resultados foram analisados por meio do software estatístico IMP SPSS Statistics 21. As associações entre as variáveis de interesse foram verificadas por meio dos testes Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher, computando-se o p-valor razão de chances quando possível. O nível de significância a ser adotado foi de 5%, ou seja,  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

### Avaliação Clínica

A amostra foi composta por 152 pacientes do Ambulatório de Obesidade do HCB, com média de idade de 13 anos, 84 (55,26%) do gênero masculino e 68 (44,74%) do gênero feminino. Em relação aos hábitos de vida, a maioria dos pacientes não realizava nenhuma atividade física 62 (40,79%) e apresentava tempo de tela entre 2-4 horas, 110 (72,37%), sendo 94 (61,84%) sedentários.

Quanto ao exame físico, 125 (82,24%) eram obesos, 27 (17,76%) tinham sobrepeso e 29 (19,08%) pacientes foram diagnosticados com HAS. A *acantose nigricans* esteve presente em 102 (67,10%) participantes. Segundo a classificação de Tanner, 109 (71,71%) eram púberes e 43 (28,29%), pré-púberes. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Características físicas, laboratoriais, metabólicas e cardiológicas das crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

Variáveis	Valor
<b>Números (%)</b>	
Gênero feminino n(%)	84(44,74)
Púberes n(%)	109(71,71)
Pré-púberes n(%)	43(28,29)
Obesidade n(%)	125(82,24)
Sobrepeso n (%)	27 (17,76)
Hipertensão arterial n(%)	29(19,07)
Dislipidemia n(%)	83(54,61)
Resistência à insulina n(%)	112(73,68)
AST/ALT n(%)	18(11,84)
Esteatose hepática n(%)	89 (58,55)
Alterações cardíacas n(%)	27 (17,7)
HVE n(%)	21 (13,82)
DVE n(%)	5 (5,26)
<b>Média ± desvio padrão</b>	
Idade (anos)	13,01±2,59

As variáveis qualitativas estão apresentadas na forma de frequência relativa (frequência percentual) e as variáveis quantitativas, apresentadas na forma de média ± desvio-padrão. ALT= alanina transaminase; AST= aspartato aminotransferase; DVE=disfunção ventricular esquerda; HVE=hipertrofia ventricular esquerda.

## Avaliação laboratorial e ultrassonográfica

As enzimas hepáticas estavam alteradas em 18 (11,84%) participantes. A dislipidemia ocorreu em 83 (54,61%) e a RI, em 112 (73,68%) pacientes. A SM esteve presente em 46 (30,26%) pacientes. (Tabela 1)

No exame de imagem, a esteatose hepática foi diagnosticada em 89 (58,55%) pacientes. Evidenciaram-se alterações cardíacas em 27 (17,7%) participantes, dos quais 21 (13,82%) apresentaram HVE, oito (5,26%) DVE e dois apresentaram as duas alterações. (Tabela 1)

## Associação entre DHGNA com a classificação de Tanner, HAS, RI, SM e alterações cardíacas

Na pesquisa, houve associação significativa entre DHGNA e a classificação de Tanner; Um total de 70 (46,05%) eram púberes e tinham DHGNA ( $p=0,02$ ); com a RI - 76 (50,01%) pacientes apresentavam DHGNA ( $p < 0,001$ ). Entre DHGNA e HAS, a associação foi em 22 (14,47%) pacientes ( $p=0,02$ ). Em relação à SM, 38 (25,00%) participantes tiveram DHGNA ( $p < 0,001$ ). (Tabela 2)

**Tabela 2:** Associação de DHGNA com variáveis de risco para doença cardiovascular em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

Variáveis		DHGNA			p-Valor
		Sim (n)	Não (n)	OR(IC)	
Estágio puberal	Púbere (n)	70	39	0,02 (0,21-0,90)	0,02
	Pré-púbere(n)	19	24	(0,15-0,95)	
HAS	Não (n)	67	56	0,38	0,03
	Sim (n)	22	7	(0,15-0,95)	
RI	Não (n)	13	27	0,22 (0,10-0,49)	0,00
	Sim (n)	76	36		
SM	Não(n)	51	38	0,19	0,00
	Sim(n)	55	8	(0,08-0,45)	

DHGNA = doença hepática gordurosa não alcoólica; DVE = disfunção de ventrículo esquerdo; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HVE = hipertrofia de ventrículo esquerdo; RI = resistência à insulina; SM = síndrome metabólica. IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio*.

Outra associação significativa foi entre DHGNA e as alterações cardíacas no ecocardiograma, em 25 (16,44%) participantes. Os pacientes com maior grau de esteatose hepática apresentaram maior associação com alterações cardíacas ( $p < 0,001$ ). (Tabela 3).

**Tabela 3:** Associação entre o grau de esteatose com alterações cardíacas em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

Variável	DHGNA				p-Valor
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	
<b>HVE/ DVE</b>					
não	61	53	9	2	0,00
Sim	2	12	9	4	

DHGNA = doença hepática gordurosa não alcoólica; DVE = disfunção de ventrículo esquerdo.

A respeito das associações entre alterações cardíacas no estudo, os pacientes púberes apresentaram quase quatro vezes mais chance de ter alteração no ecocardiograma do que os pacientes pré-púberes. Além disso, os participantes com RI apresentaram cinco vezes mais chance de ter alteração no ecocardiograma ( $p=0,00$ ). Aqueles pacientes que apresentavam SM revelaram quatro vezes mais chance de ter alterações no ecocardiograma do que aqueles sem a SM ( $p=0,00$ ). (Tabela 4).

**Tabela 4:** Razão de chance entre alterações cardíacas e classificação de Tanner, RI e SM em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

Variáveis		HVE/DVE		OR(IC)	p-Valor
		Sim (n)	Não (n)		
<b>Estágio Puberal</b>	<b>Púbere (n)</b>	3	85	3,70 (1,07-13,24)	0,02
	<b>Pré-púbere(n)</b>	40	24		
<b>RI</b>	Não (n)	2	38	5,46 (1,23-24,22)	0,0,
	Sim (n)	25	87		
<b>SM</b>	Não (n)	11	95	4,6 (1,92-11,00)	0,00
	Sim(n)	16	30		

DVE = disfunção de ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia de ventrículo esquerdo; RI = resistência à insulina; SM = síndrome metabólica; IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio*.

A HAS não teve correlação significativa com DVE ( $p= 0,17$ ), porém, os pacientes que apresentavam HAS revelaram quase sete vezes mais chance de ter HVE do que aqueles sem HAS ( $p=0,00$ ). No que diz respeito à DVE, pacientes com SM tiveram quase oito vezes mais chance de apresentar DVE do que pacientes sem a síndrome metabólica ( $p=0,00$ ). Outra associação significativa foi entre a DVE e o grau de esteatose hepática ( $p<0,01$ ).

## Discussão

O presente estudo evidenciou que é alta a prevalência de DHGNA (58,55%), SM (30,26%) e alterações cardíacas (17,7%) nas crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso. O aumento da adiposidade central leva a repercussões fisiológicas que acarretam as alterações tanto em nível metabólico quanto tecidual.<sup>15</sup>

A relação entre DHGNA e SM é relatada por muitos autores, que consideram a esteatose hepática como componente hepático da SM.<sup>16</sup> Ballestri et al.<sup>17</sup> apontam que as modificações metabólicas ocasionadas pela DHGNA têm grande influência na fisiopatologia das complicações cardíacas.

O acúmulo de gordura visceral pode afetar o músculo cardíaco por dois mecanismos principais: o hemodinâmico e o metabólico. O primeiro diz respeito à associação entre HAS e a obesidade que aumenta o trabalho do coração por elevar a pressão sanguínea corporal, o que estimula o crescimento do músculo cardíaco. Já no segundo, há um aumento do estresse oxidativo, com inflamação e ativação do sistema renina-angiotensina, o que induz ao acúmulo de gordura na musculatura cardíaca, aumento dos miócitos e da matriz de tecido conjuntivo, promovendo o remodelamento cardíaco.<sup>3,5</sup>

Portanto, este tema apresenta relevante importância na faixa etária pediátrica, época da vida em que essas alterações ainda podem ser reversíveis, desde que sejam diagnosticadas e tratadas adequadamente e em tempo hábil.<sup>18</sup>

## **Avaliação clínica**

Em relação à caracterização da amostra, 82,24% foram classificados como obesos, 55,26% , púberes e a média de idade foi de 13,1 anos. O achado do estudo corrobora com a literatura, a qual aponta que a DHGNA é mais prevalente no gênero masculino, em paciente obeso e com média de idade de 11 a 14 anos.<sup>19</sup>

No que diz respeito aos hábitos de vida, 61,84% dos pacientes foram considerados sedentários. Na literatura, o sedentarismo e a alimentação rica em gordura saturada e açúcares refinados estão entre as principais causas de obesidade.<sup>20,21</sup>

Na pesquisa, a HAS esteve presente em 19,08% dos participantes. Na literatura, a prevalência da HAS é menor e varia de 1% a 13%.<sup>22</sup> A amostra do estudo foi composta por crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso, os quais apresentavam doenças associadas. Esse fato pode ter influenciado no aumento da prevalência de HAS. Em relação à *acantose nigricans*, 67,10% dos pacientes apresentaram essa manifestação clínica. Em crianças e adolescentes com DHGNA, ela está presente de 30 a 50% dos casos.<sup>23</sup> A *acantose nigricans* é considerada como a manifestação cutânea da RI e o critério clínico para seu diagnóstico.<sup>24</sup>

A maioria dos pacientes (71,71%) do estudo foi classificada como púbere e a CA estava aumentada em mais de 90% dos participantes. Segundo Pacífico et al.<sup>25</sup>, a puberdade está relacionada ao aumento da massa gorda corporal total, acúmulo de gordura visceral, RI, obesidade e, conseqüentemente, à DHGNA.

## **Avaliação laboratorial e ultrassonográfica**

Em relação aos exames laboratoriais, houve alteração das enzimas hepáticas em 11,84% dos participantes. Estudos relatam que o aumento das transaminases indica progressão da doença e é considerado marcador de pior prognóstico da DHGNA.<sup>26</sup> A dislipidemia esteve presente em 54,61% dos pacientes. A literatura mostra que pacientes obesos e com acúmulo de gordura visceral associam-se mais frequentemente à hipertrigliceridemia e diminuição do HD.<sup>27</sup>

A prevalência de RI foi de 73,68%, maior do que a encontrada na literatura, que varia entre 38% a 50%.<sup>28</sup> Essa alteração é um problema preocupante, pois a RI em crianças em idade precoce pode levar a complicações metabólicas, como o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2.<sup>28,29</sup> A prevalência de SM foi de 30,26%. A literatura mostra que, na população geral, o índice de ocorrência é de 7,8%, porém, no grupo dos obesos, essa taxa sobe para 44,0%.<sup>30,31</sup>

Estudos apontam que as alterações cardíacas podem ocorrer em crianças com SM e estão associadas a RI e HAS. Logo, esses fatores devem ser mensurados rotineiramente como um preditor de risco cardiovascular nestes pacientes.<sup>32</sup>

Nos exames de imagem, a esteatose hepática foi detectada em 58,55% dos pacientes. A esteatose hepática em crianças e adolescentes pode ter desenvolvimento lento e silencioso.<sup>33</sup> Isso é um fator de risco, pois é o primeiro passo da DHGNA. As alterações cardíacas foram detectadas em 17,7% dos participantes, sendo que 13,82% apresentaram HVE e 5,26%, DVE. As comorbidades e complicações da obesidade aumentam a chance da interação de múltiplos fatores de risco cardiovasculares. Shah et al.<sup>34</sup>, referem que o aumento da adiposidade central está intimamente correlacionado com alteração cardíaca, tanto estrutural quanto funcional.

## **Associação entre DHGNA, classificação de Tanner, RI, HAS, SM e alterações cardíacas**

A DHGNA apresentou associação significativa com a classificação de Tanner. Entre os pacientes púberes, 46,05% apresentavam esteatose hepática. Os estudos mostram que a alteração hormonal da puberdade predispõe ao acúmulo de gordura visceral, obesidade e, conseqüentemente, a DHGNA.<sup>25</sup>

No presente estudo, encontrou-se associação significante entre esteatose hepática e RI em 50,01% dos pacientes. Segundo Sert<sup>35</sup>, a RI está relacionada intimamente com a gênese da DHGNA. O acúmulo de gordura no tecido adiposo visceral, que tem como característica a baixa sensibilidade

à insulina, propicia o aparecimento do quadro de RI.

A manutenção da dieta hipercalórica e do sedentarismo leva à saturação do acúmulo de gordura pelo tecido adiposo visceral, predispondo à liberação de ácidos graxos livres. O fígado é o principal órgão de armazenamento desta gordura ectópica anormal, tornando-se tanto órgão-alvo deste acúmulo de gordura quanto contribuinte das alterações inflamatórias sistêmicas. A esteatose hepática, acúmulo de gordura no fígado, aumenta a RI hepática e citocinas inflamatórias.

A evolução do quadro leva à EHNA, que representa um quadro inflamatório dos hepatócitos gerado pelo acúmulo de ácidos graxos livres. Nessa fase há maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), de fatores pró-coagulantes e, conseqüentemente, do estresse oxidativo. A perpetuação dessa situação leva ao recrutamento e à ativação de macrófagos, que iniciam o processo de fibrose hepática que poderá evoluir para o quadro de cirrose.<sup>25</sup>

Outra associação significativa do estudo foi entre esteatose hepática e HAS, em 14,47% dos pacientes. Segundo Pacífico<sup>25</sup>, a lipotoxicidade encontrada na DHGNA leva à alteração do endotélio arterial e do fluxo arterial, propiciando o aparecimento de HAS em pessoas com sobrepeso e obesidade.

A esteatose hepática também apresentou associação significativa com SM em 25,00% dos participantes. Tal dado corrobora estudos que apontam a DHGNA como o componente hepático da SM.<sup>35</sup>

O estudo evidenciou associação significativa entre DHGNA e alterações cardíacas e foi observado que, quanto maior o grau de esteatose hepática, maior a associação. Pacífico<sup>25</sup> descreveu que há associação significativa de alteração cardíaca, principalmente DVE, em pacientes com DHGNA em comparação aos controles por idade, gênero, IMC e sem esteatose.

Na pesquisa, foi possível identificar relações de chances entre alterações metabólicas e hepáticas com alterações no ecocardiograma. Identificou-se que os pacientes púberes apresentaram quase quatro vezes mais chance de ter alteração no ecocardiograma do que os pré-púberes. A literatura descreve que, quanto mais tempo de doença, maior a chance de o paciente apresentar alterações cardiológicas.<sup>35</sup>

Os participantes do estudo com RI apresentaram cinco vezes mais chance de ter alteração no ecocardiograma. Segundo Shah et al.<sup>34</sup>, há relação entre RI e expansão da matriz intersticial do músculo cardíaco, sugerindo um mecanismo de agressão diferente da hipertrofia, a fibrose do miocárdio pelo estresse oxidativo.

No estudo, os pacientes com SM tiveram quatro vezes mais chance de apresentar alterações no ecocardiograma em relação àqueles sem a SM. Damiani et al.<sup>36</sup> descreveram que os fatores individuais componentes da SM agregam risco de doença cardiovascular, e a SM é a soma desses riscos.

Outro achado do estudo foi a associação entre HAS e HVE. Os pacientes que apresentaram HAS indicaram quase sete vezes mais chance de ter HVE do que aqueles sem hipertensão, e não houve associação significativa entre HAS e DVE. Conforme foi discutido, a HAS associada à obesidade causa a hiperplasia do músculo cardíaco, levando à hipertrofia de sua parede.<sup>3,5,37</sup>

No que diz respeito à DVE, pacientes com SM tiveram quase oito vezes mais chance de apresentar disfunção cardíaca do que pacientes sem essa doença. Pacífico et al.<sup>25</sup> afirmam que a esteatose hepática é reconhecida como parte da SM, em especial a forma necroinflamatória, estando associada com um elevado risco para o desenvolvimento de alterações vasculares estruturais e funcionais, bem como DVE em uma idade precoce. Outra associação significativa foi entre a DVE e o grau de esteatose hepática. Essa relação pode ser compreendida por meio da fisiopatologia da doença.

O tecido adiposo inflamado leva ao aumento da liberação de ácidos graxos livres, citocinas pró-inflamatórias e RI. A gordura irá se depositar em órgãos ectópicos, em especial o fígado (órgão-alvo e promotor de alterações metabólicas). Esse quadro causará a DHGNA e, posteriormente, a EHNA. A perpetuação do processo inflamatório hepático desencadeia um estado pró-inflamatório sistêmico.

Este ambiente pro-inflamatório pode levar à apoptose e à disfunção mitocondrial das células do músculo cardíaco, o que corrobora o aparecimento da DVE.<sup>25</sup>

Em crianças e adolescentes é interessante ressaltar que o sistema cardiovascular permanece plástico e os danos podem ser reversíveis. Desse modo, se intervenções precoces forem estabelecidas de forma eficaz, é possível evitar não só doença hepática em fase terminal, mas também doenças cardiovasculares.<sup>25</sup> Segundo Shah et al.<sup>34</sup>, ao perder mais que 5% peso há melhora do quadro de esteatose e de variáveis cardiometabólicas. Já uma perda maior que 7% melhora também a doença histológica em atividade, a EHNA.

Sendo assim, a avaliação cardíaca nas crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso é importante, mesmo nos pacientes que ainda não apresentam HAS. Portanto, há necessidade de um melhor acompanhamento e avaliação dessas crianças, de tal forma que possamos atuar na prevenção de complicação cardiovascular futura.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ÁVILA, Márcio Augusto Pinto de. *Acantose nigricante: interrelações metabólicas inerentes à síndrome dos ovários policísticos*. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., v. 36, n. 9, pgs. 410-15, sept. 2014
2. BACK, Giuliano, et al. *I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence*. Arq. Bras. Cardiol., v. 85, pgs. 4-36, 2005. Suppl. 6.
3. BATISTA FILHO, Malaquias; RISSIN, Anete. *A transição nutricional no Brasil: Tendências regionais e temporais*. Cad. Saúde Pública, v. 19, pgs. 181-191, 2003. Suplemento 1.
4. BALLESTRI, S., et al. *Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. World J. Gastroenterol., v. 20, n. 7, pgs. 1724-45, 2014.
5. BOSTANCI, B. K.; et al. *Ambulatory blood pressure monitoring and cardiac hypertrophy in children with metabolic syndrome*. Pediatr. Nephrol., v. 27, n. 10, pgs. 1929-35, 2012.
6. CHALASANI, N. et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. Hepatology, v. 55, n. 6, pgs. 2005-23, 2012.
7. DAMIANI, Durval, et al. *Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., v. 55, n. 8, pgs. 576-82, nov. 2011.
8. DUARTE, Maria Amélia S. M, Silva GAP. *Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos*. Jornal de Pediatria, v. 87, n. 2, 2011.
9. FOTBOLCU, H., et al. *Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Cardiol. J., v. 17, n. 5, pgs. 457-63, 2010.
10. GIBSON, P. S., et al. *Assessment of Diet and Physical Activity in Paediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A United Kingdom Case Control Study*. Nutritions, v. 7, p. 9721-33, 2015.
11. GOBATO, Amanda Oliva, et al. *Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos*. Rev. Paul. Pediatr., v. 32, n. 1, pgs. 55-62, 2014.
12. GOYAL, et al. *The Progression and Natural History of Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Clin. Liver Dis., v. 20, pgs. 325-38, 2012.
13. KERKAR, N. et al. *Psychosocial outcomes for children with nonalcoholic fatty liver disease over time and compared with obese controls*. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr., v. 56, n. 1, pgs. 77-82. jan. 2013.
14. LANG, R. M., et al. *Recommendations for chamber quantification*. Eur. J. Echocardiogr. v. 7, n.2, pgs. 79-108, 2006.
15. MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch. Dis. Child, v. 44, pgs. 291-303, 1969.
16. \_\_\_\_\_. *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Arch. Dis. Child, v. 45, pgs. 13-23, 1970.
17. MATTEONI, C. A., et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity*. Gastroenterology, v. 116, pgs. 1413-19, jun. 1999.
18. MATTHEWS, D. R, et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, v. 28, n.7, pgs. 412-19, 1985.

19. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, v.114, pgs. 555-76, 2004.
20. PACIFICO, Lucia, et al. *Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, v.59, n.2, Febr. 2014. , et al. *Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents*. World J. Gastroenterol., v. 20, n. 27, pgs. 9055-71, 2014.
21. \_\_\_\_\_, et al. PIRES, Antônio; et al. *Insulino-resistência, Dislipidemia e Alterações Cardiovasculares num Grupo de Crianças Obesas*. Arq. Bras. Cardiol, 2014.
22. SALGADO, Claudia Maria; CARVALHAES, João Tomás de Abreu. *Hipertensão arterial na infância*. Jornal de Pediatria, v. 9, pgs. 115-24, 2003. Suplemento 1.
23. SERT, A., et al. *Relationship between left ventricular mass and carotid intima media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease*. J. Pediatr. Metab., v. 25, n. 9-10, pgs. 927-34, 2012.
24. \_\_\_\_\_, et al. *Left Ventricular Function by Echocardiography, Tissue Doppler Imaging, and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. The American Journal of Cardiology, v. 112, n.3, pgs. 436-43, Aug. 2013.
25. SETIAN, Nuvarte; et al. *Síndrome metabólica*. In: \_\_\_\_\_. *Obesidade na criança e no adolescente - buscando caminhos desde o nascimento*. São Paulo: Roca. 2007. p. 45-71.
26. SCHILD, Bruna Z., SANTOS, Luciano Neto, ALVES, Márcia Keller. *Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica*. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 59, n. 2, mar./abr., 2013.
27. SHAH, Ravi V., et al. *Myocardial Tissue Remodeling in Adolescent Obesity*. Journal of the American Heart Association, 2013.
28. STEFAN, Norbert, HÄRING, Hans Ulrich. *The Metabolically Benign and Malignant Fatty Liver*. Diabetic, v. 60, 2011.
29. SOUZA, Marilisa Stenghel F., et al. *Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade*. Revista Paulista de Pediatria, v. 25, pgs. 214-20, 2007.
30. TATSKI, Ana Cláudia Kapp. et al. *Frequência de síndrome metabólica em escolares*. Pensar a Prática, Goiânia, v. 17, n. 1, pgs. 01-294, jan./mar. 2014.
31. TCHELEPI, H.; RALLS, P. W.; RADIN, R.; GRANT, E. *Sonography of diffuse liver disease*. J. Ultrasound Med., v.21, n.9, pgs. 1023-32, 2002.
32. TWIG, Cilad, et. al. *Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood*. The New England Journal of Medicine, v. 3, pgs. 1-11, jun. 2016.
33. VERDE, Sara Maria Moreira Lima. *Obesidade infantil: o problema de saúde do século 21*. Revista Brasileira em Promoção de Saúde, v. 27, n.1, pgs. 1-2, jan./mar., 2014.
34. WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B. M. *Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia*. Am. J. Clin. Nutr., v. 75, n.6, pgs. 971-77, 2002.
35. WEISS, Ram., et al. *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N. Engl. J. Med., v. 350, pgs. 2362-74, 2004.
36. XAVIER, H. T., et al. *V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq. Bras. Cardiol., v. 101, n. 4, Oct. 2013. Suplemento 1.

# Avaliação da doença residual mínima por citometria de fluxo em crianças com LLA tratadas conforme protocolo GBTLI LLA 2009 no Hospital da Criança de Brasília

**Orientanda:**  
Fernanda de Oliveira Mota

**Orientadora:**  
Isis Maria Quezado Magalhães

## Resumo

Os avanços no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) nas últimas décadas têm proporcionado alta sobrevida, porém ainda existem subtipos de LLA refratários e com alto índice de recaídas e desafios quanto a efeitos tardios do tratamento. A avaliação da doença residual mínima (DRM) têm se mostrado uma importante ferramenta para ajustar o tratamento de acordo com o risco de recaída. Os objetivos do estudo foram avaliar a contagem de blastos por citometria de fluxo como fator de definição de risco, conforme o protocolo GBTLI LLA 2009, e comparar com a avaliação da morfologia da medula óssea no mesmo período. Foram comparados dados de pacientes com diagnóstico de LLA B, tratados pelos protocolos GBTLI 93/99 entre os anos 2003–2014, com dados de DRM dos pacientes inclusos no protocolo GBTLI 2009. Constatou-se a relação entre mortalidade e o risco reajustado pela morfologia do 15º dia, além de uma relação com a recuperação medular no 29º dia. Tais fatos podem significar que o *clearance* mais rápido da medula óssea possivelmente tenha uma regeneração medular mais rápida. No período do estudo, quatro pacientes realizaram a DRM, não sendo possível a análise. Esperam-se resultados mais acurados com a avaliação futura da DRM.

**Palavras-chave:** Leucemia linfoblástica aguda, Mielograma, Doença residual mínima, Recaída, Classificação de risco.

## Introdução

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é definida como a proliferação maligna de células linfóides, bloqueadas em um estágio inicial de diferenciação, produto de células progenitoras modificadas geneticamente que perdem sua capacidade de diferenciação e mantêm sua capacidade proliferativa.<sup>1</sup> É a neoplasia hematológica mais prevalente em crianças, totalizando cerca de 30% das malignidades da faixa etária, 80% das leucemias da infância. O pico de incidência se dá entre 2 e 5 anos de idade.<sup>2</sup>

Os diversos protocolos de tratamento já estabelecidos consistem na utilização de agentes quimioterápicos associados em fases sequenciais e também à radioterapia e/ou transplante de medula óssea em casos selecionados. Basicamente, o tratamento é dividido em quatro fases. A primeira é a indução, que busca a remissão em quatro a seis semanas. Em seguida se inicia a consolidação/ intensificação e reindução, com o objetivo de erradicar células malignas residuais. A terceira fase consiste em terapia em outros compartimentos, como a prevenção de acometimento do sistema nervoso central (SNC). Por último, a fase de manutenção com quimioterapia menos intensiva, mas administrada de forma continuada no sentido de prevenir recaída e manter o estado de remissão hematológica.<sup>1</sup> Nas últimas décadas, o avanço no tratamento da LLA em crianças tem proporcionado taxas de sobrevida animadoras, chegando a 80% em centros de tratamento modernos.<sup>2,3</sup> Porém, existem ainda inúmeros desafios, como a toxicidade das drogas utilizadas, a complexidade do tratamento e o risco de recaída.

Pontos decisivos para o tratamento da LLA são a estratificação de risco e a adaptação de intensidade de tratamento. Isso significa que pacientes classificados com risco mais elevado de recaída recebem tratamento mais intenso e, conseqüentemente, com maior possibilidade de efeitos colaterais, comparando com pacientes classificados como risco baixo.<sup>4</sup> Os pacientes são classificados com o objetivo de selecionar, a partir de dados clínicos, aqueles que necessitam de terapia mais agressiva. Critérios clássicos para estratificação de risco de paciente são a idade (alto risco os menores de um ano e maiores de dez anos) e a contagem inicial de leucócitos. O protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias da Infância (GBTLI) de 1993 classificava pacientes entre risco básico verdadeiro (idade, leucometria inicial  $<10.000/\text{mm}^2$ , hepatoesplenomegalia inferior a 5cm do rebordo costal, ausência de massa mediastinal e de envolvimento do sistema nervoso central pela doença); risco básico (idade, contagem leucocitária inicial  $>10.000/\text{mm}^2$  e  $<50.000/\text{mm}^2$ , presença de massa mediastinal, fígado e/ou baço com aumento superior a 5cm do rebordo costal); e alto risco (idade e/ou contagem de leucócitos  $>50.000/\text{mm}^2$  e/ou envolvimento do SNC, além da recomendação de incluir neste grupo pacientes com LLA T e/ou citogenética desfavorável, como hipodiploidia ou cromossomo Philadelphia).<sup>5</sup> Apesar da estratificação, o protocolo não previa a reclassificação de risco ao longo do tratamento. Já o protocolo GBTLI 99 estratifica entre baixo e alto risco, sendo que é critério de baixo risco o comprometimento medular no final da segunda semana de tratamento e medula M1 ao 28º dia, sendo que o paciente deve ser reestratificado caso não apresente tais critérios.<sup>6</sup>

O tratamento ajustado ao risco de recaída tem proporcionado melhorias da qualidade de sobrevida.<sup>7,8</sup> A possibilidade de identificar células leucêmicas entre células normais da medula óssea através da morfologia é relevante para estratificação, porém a sensibilidade não é considerada ideal, sendo que células residuais podem não ser identificadas. Tais células remanescentes dificilmente identificadas foram denominadas doença residual mínima (DRM).<sup>3</sup> A DRM atualmente pode ser mensurada através de análises de PCR ou através da identificação de imunofenótipo aberrante pela citometria de fluxo. A pesquisa da DRM se mostrou eficaz em demonstrar o valor prognóstico mais refinado que a avaliação morfológica. Nas leucemias derivadas de célula B, o encontro de células blásticas em contagem menor que 0,01% define grupo de paciente com alta chance de cura com tratamento menos intensivo.<sup>9</sup> Por conta de tais características, a DRM tem sido utilizada em diversos protocolos como parâmetro para avaliação da resposta ao tratamento e, conseqüentemente, possibilita a reclassificação de risco. O protocolo GBTLI 2009 é um exemplo de protocolo que utiliza a técnica para reestratificar os pacientes. Os pacientes são inicialmente classificados de acordo com critérios identificados no diagnóstico – idade; leucometria inicial; achados citogenéticos – e reclassificados baseados na resposta ao tratamento mensuradas pelo DRM, usualmente no D15 e D29 ou D33 da fase indutória<sup>10</sup>.

No entanto, a utilização da DRM torna-se dificultada por fatores como alto custo e alta demanda de tempo. A reestratificação de risco com outros critérios foi também proposta por alguns protocolos a exemplo do Intercontinental ALL BFM ( ALL IC-BFM 2002). Tais critérios consistem em avaliação da resposta à prednisona no 8º dia e avaliação morfológica da medula óssea dos 15º e 33º dias. <sup>11</sup> Os resultados de estudos multicêntricos demonstraram sobrevida global de 82% e sobrevida livre de doença de 74%, além de identificarem diferenças significativas de sobrevida entre os grupos de risco básico ou intermediário que não foram reestratificados e aqueles que foram reclassificados de acordo com o critério morfológico.<sup>11</sup> Fronkova<sup>12</sup> demonstrou resultados comparáveis entre a estratificação de risco no IC BFM 2002 e os resultados de DRM, significando que a utilização da morfologia pode ser um método adequado, porém apenas para casos de necessidade de intensificação de terapia, e não para sua redução.<sup>12</sup> Apesar de tais resultados, a utilização da morfologia foi justificada pela indisponibilidade da DRM e, quando esta é possível, deve ser utilizada.

A técnica do DRM por citometria de fluxo vem sendo implementada recentemente no Hospital da Criança de Brasília (HCB), seguindo o protocolo GBTLI 2009. Antes desta possibilidade, o protocolo seguido era o GBTLI 93, sendo que optou-se pela reestratificação de risco ao final da segunda semana, após realização de mielograma do D15, ou o protocolo GBTLI 99. O presente estudo pretende avaliar a utilização deste método e comparar com a estratificação de risco através da morfologia. A detecção da DRM por citometria de fluxo tem se mostrado um método eficaz de avaliação da resposta ao tratamento e a possibilidade de sua utilização no HCB trará possibilidade de intensificação de terapia em casos não considerados de risco pelos critérios morfológicos apenas; espera-se melhorar ainda mais as taxas de sobrevida das crianças tratadas no HCB.

## Objetivos

### Objetivos gerais:

- Avaliar a contagem de blastos em medula óssea por citometria de fluxo ao final da segunda semana de tratamento como fator de definição de risco, conforme o protocolo GBTLI LLA 2009, em pacientes tratados no Hospital da Criança (HCB).
- Avaliar a reclassificação de risco dos pacientes tratados previamente no HCB.
- Comparar os resultados da avaliação de DRM com classificação de risco morfológica de pacientes tratados no HCB.

### Objetivos específicos:

- Avaliar a resposta ao tratamento de pacientes tratados no HCB, através do critério morfológico, identificando a contagem de blastos da medula óssea do 15º dia de tratamento quimioterápico.
- Avaliar a celularidade da medula óssea dos pacientes no 29º dia de tratamento, que significa a regeneração celular, e compará-la com a estratificação de risco inicial e sua mudança após a MO D15, assim como a celularidade do D29 dos pacientes que realizaram a pesquisa da DRM.
- Avaliar a acurácia de identificação de maus respondedores ao tratamento através da DRM, comparando com a acurácia do critério morfológico.
- Avaliar a sobrevida dos pacientes tratados de acordo com a reestratificação por morfologia e DRM, comparando entre os subgrupos – baixo risco, baixo risco/alto risco e alto risco.

## Metodologia

O estudo foi realizado no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). Primeiramente foi realizada uma análise de caráter retrospectivo dos pacientes que foram tratados no HCB antes da utilização da DRM. Os dados foram obtidos através de base de dados própria, com informações registradas em prontuário – físico ou eletrônico (Sistema Trakcare) – e informações registradas em livro de laudos de mielograma do HCB. Foi realizada revisão de prontuários e laudos de mielogramas de pacientes com diagnóstico de LLA B. Buscaram-se dados de classificação de risco inicial e após avaliação morfológica no 15º dia, onde os pacientes de baixo risco poderiam ser reclassificados para alto risco caso não apresentassem o laudo de mielograma M1 (>5% de blastos). Além disso, a avaliação da morfologia medular ao 29º dia foi investigada, analisando-se principalmente a celularidade neste ponto do tratamento, fator importante também como critério de remissão. Por último, avaliaram-se também taxas de sobrevida global, no período de estudo. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de LLA de células precursoras B; com início de tratamento entre os anos 2003 e 2014 no HCB; tratados conforme os protocolos GBTLI 93 ou 99. Como critérios de exclusão determinaram-se: pacientes com diagnóstico que não fosse LLA B (por exemplo, LLA T); tratados conforme outros protocolos (como INTERFANT, GLIVEC ou BFM); pacientes que iniciaram o tratamento fora do período estabelecido.

Os dados foram analisados através do programa Excel® 2011, sendo avaliados em grupos de risco – baixo risco, alto risco e baixo risco posteriormente reclassificado como alto risco –, avaliando-se os números absolutos de remissão, recaída e óbitos e o resultado do mielograma do 29º dia. Utilizando-se o programa SPSS® versão 24, foi realizada a curva de Kaplan-Meier para análise de sobrevivência, tanto de sobrevida global quanto de sobrevida livre de doença. O valor p de significância foi obtido através do teste log-rank.<sup>13</sup> Analisaram-se através do teste de qui-quadrado, os valores de celularidade do 29º dia de tratamento entre os grupos de risco, para verificar o risco e a significância.

Após o estudo retrospectivo, realizou-se a avaliação da doença residual mínima de pacientes inscritos no protocolo GBTLI 2009. A doença residual mínima pode ser acessada através de dois procedimentos, a utilização de PCR (*polymerase chain reaction*) ou através da citometria de fluxo, utilizada no estudo em questão. A citometria de fluxo consiste na separação de células específicas, identificadas por antígenos de superfície, citoplasma ou núcleo, ligados a anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos. A análise é feita pelo reconhecimento do citômetro de determinada quantidade de luminescência produzida. Através da citometria de fluxo, é possível identificar clones leucêmicos pela presença de marcadores aberrantes, como marcadores que são normalmente expressos no desenvolvimento celular, mas estão *overexpressed* ou *underexpressed* em células leucêmicas (como TdT, CD22, CD38, CD45, CD58) marcadores ausentes em células progenitoras normais (CD13, CD15, CD33, CD65, CD66) ou marcadores expressos em diferentes estágios da maturação normal (CD21) (14,15). A sensibilidade descrita para detecção na doença residual mínima é de 0,01% de células aberrantes.<sup>10,15-17</sup> Ao final da segunda semana de tratamento foi realizada a análise por citometria de fluxo utilizando-se painel pré-definido de anticorpos, de material obtido por aspiração de medula óssea. Utilizaram-se os marcadores CD45/34/19/10+, sendo que CD19+ CD10+ CD34+ são indetectáveis na medula óssea do 15º dia pelo uso de glicocorticoides e quimioterápicos. Seu aparecimento sugere presença de células leucêmicas. O marcador CD45 é um marcador de hematopoiese.<sup>15</sup> Com base no resultado da DRM, os pacientes podem ser reclassificados e assim ser redefinida sua estratégia de tratamento. Levantaram-se os dados de morfologia do aspirado de medula dos pacientes submetidos à análise de DRM, para comparação. Critérios de inclusão: pacientes diagnosticados com LLA de células precursoras B e tratados conforme o protocolo GBTLI LLA 2009 no HCB. Critérios de exclusão: pacientes não tratados conforme o protocolo definido; pacientes com outro diagnóstico.

O estudo encontrou limitações nesta fase do projeto, por dificuldades da implementação do citômetro de fluxo. O aparelho foi instalado no HCB em julho/2015, porém, por dificuldades no alinhamento, no ajuste e no treinamento para sua utilização, as análises começaram a ser feitas apenas em janeiro/2016, inicialmente com poucos pacientes. Sendo assim, não foi obtido um tempo

adequado de *follow-up* e uma quantidade adequada de pacientes para análise. Portanto, os dados obtidos desta fase do estudo são descritivos, com o intuito de comparação futura com os dados retrospectivos.

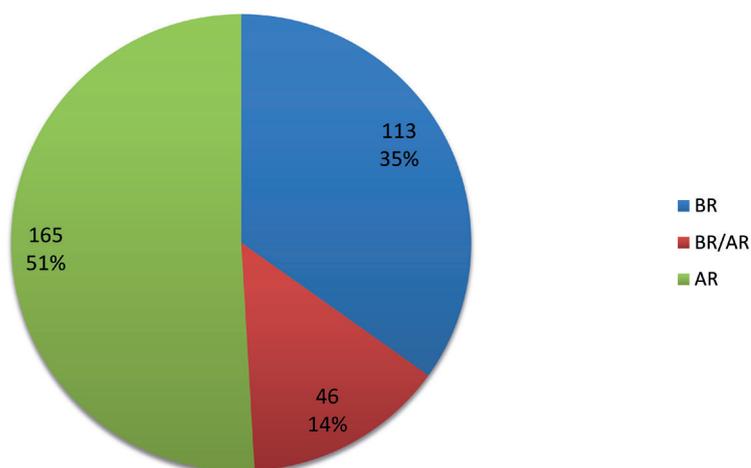
O estudo faz parte da implementação do protocolo GBTLI2009 no HCB, projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa FEPECS/SES-DF, parecer número 1.020.693.

### Resultados e discussão

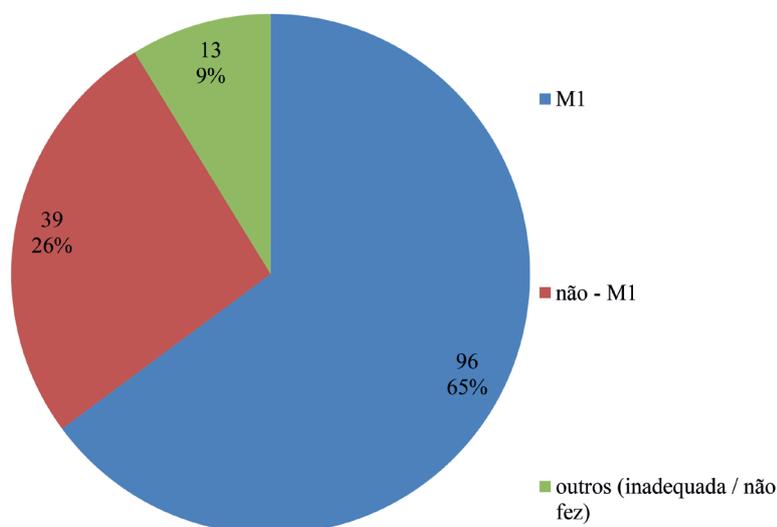
O estudo retrospectivo dos pacientes que iniciaram tratamento entre 2003/2014 envolveu um total de 324 pacientes, todos eles tratados conforme protocolo GBTLI 93 ou 99. Destes, 159 (49,1%) foram inicialmente classificados como baixo risco, enquanto 165 (50,9%) foram classificados como alto risco. Ao serem submetidos à avaliação morfológica de medula óssea no 15º dia de tratamento, 46 destes pacientes foram reclassificados como alto risco, representando 29% dos pacientes de baixo risco inicial. Dos pacientes reclassificados, 35 (78%) foram classificados como M2 e 10 como M3 (22%). O gráfico 1 representa a classificação de risco após a avaliação morfológica do D15.

**Gráfico 1:** Classificação de risco reajustada através da avaliação da morfologia da medula óssea do dia 15 de tratamento. BR: baixo risco; BR/AR: baixo risco reestratificado para alto risco após MO D15; AR: alto risco.

Classificação de risco final



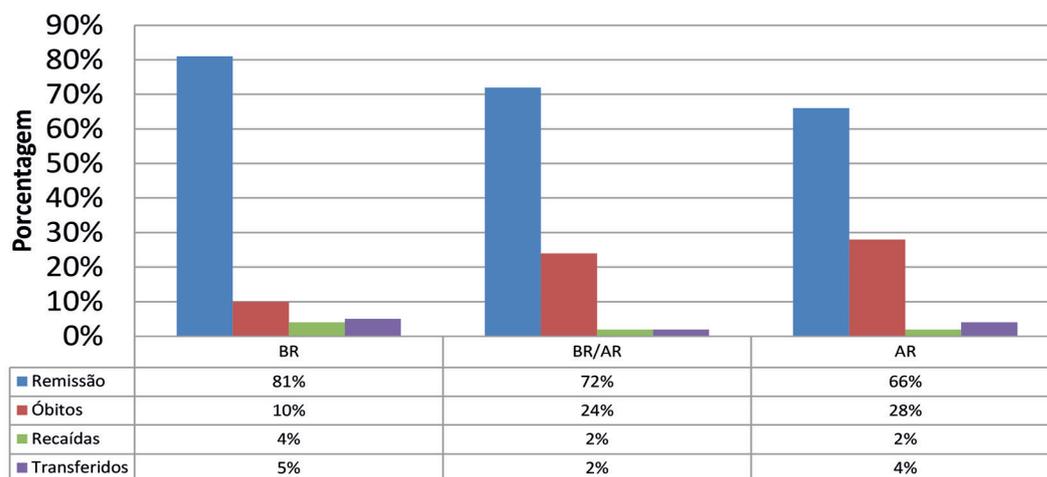
Os resultados encontrados na avaliação morfológica da medula óssea do D15 em pacientes de alto risco constam do gráfico 2.



Observou-se que os pacientes tratados como alto risco após reestratificação apresentaram sobrevida menor que os pacientes que permaneceram com classificação de baixo risco, porém maior do que pacientes classificados como alto risco desde o início. Dentre os pacientes que permaneceram com classificação de baixo risco, 91 estavam em remissão contínua, representando 81% do total, sendo que oito ainda se mantinham em tratamento de manutenção; 11 foram a óbito, representando 10%; 5 (4%) deles estavam em tratamento de recaída no momento do estudo; seis pacientes (4%) foram transferidos para outras unidades, não sendo, portanto, possível determinar a sua evolução. Já no grupo que foi posteriormente classificado como alto risco, 33 dos pacientes estavam em remissão, o equivalente a 72% dos casos; 11 destes faleceram, sendo 24% do total; além de um (2%) paciente transferido e um (1%) paciente em tratamento de recaída. Entre o grupo de alto risco, 108 (66%) entraram em remissão – 19 ainda em tratamento de manutenção, 46 foram a óbito (28%), enquanto seis foram transferidos (4%) e quatro estavam em tratamento de recaída (2%). O gráfico 3 apresenta tais resultados.

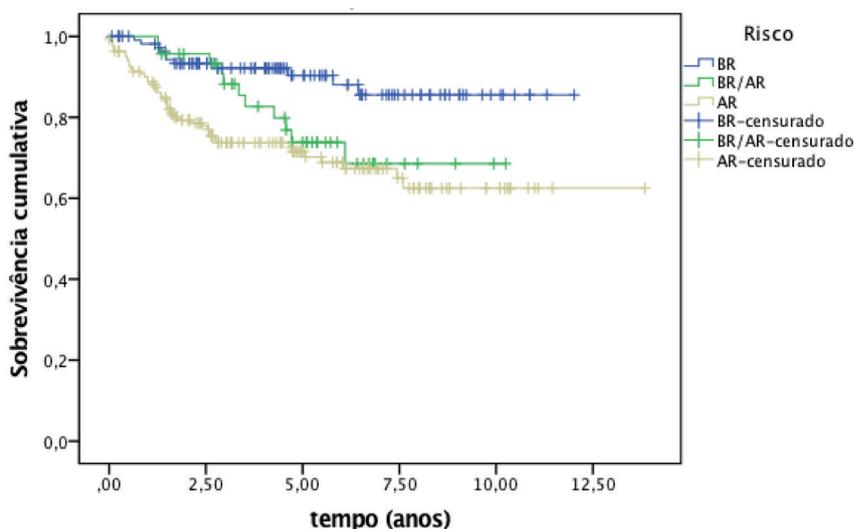
**Gráfico 3:** Evolução dos pacientes na unidade, de acordo com sua classificação de risco. BR: baixo risco; BR/AR: baixo risco reestratificado para alto risco após MO D15; AR: alto risco.

#### Evolução dos pacientes



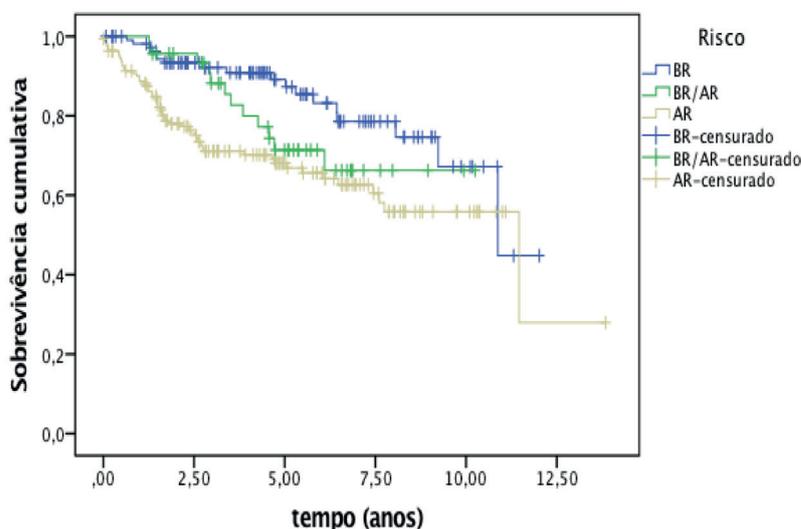
O gráfico 4 apresenta a curva de Kaplan-Meier para sobrevida global, que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, confirmado pelo teste log-rank ( $p=0,001$ ).

**Gráfico 4:** Curva de Kaplan Meier de sobrevida global, de acordo com o risco. BR: baixo risco; BR/AR: baixo risco reestratificado para alto risco após MO D15; AR: alto risco.



Demonstrou-se também diferença significativa na sobrevida livre de doença entre os grupos de classificação de risco. O gráfico 5 demonstra a curva de Kaplan-Meier ( $p=0,004$ ).

**Gráfico 5:** Curva de Kaplan Meier de sobrevida livre de doença, de acordo com o risco. BR: baixo risco; BR/AR: baixo risco reestratificado para alto risco após MO D15; AR: alto risco.

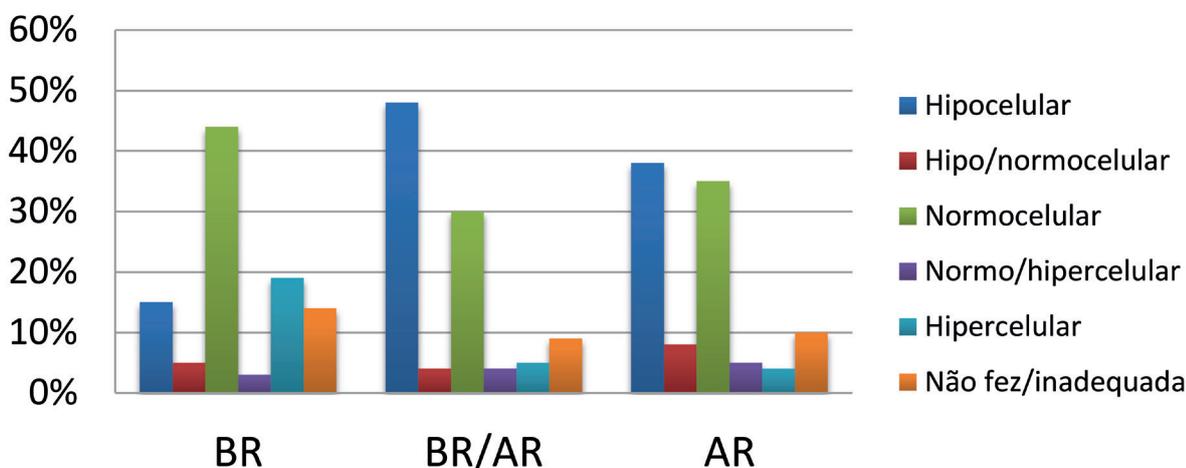


O estudo da medula óssea do dia 29 de tratamento tinha como objetivo avaliar a regeneração medular, fator importante para determinar a remissão morfológica. Encontrou-se relação entre o risco e a celularidade do D29. Para os pacientes de baixo risco, 17 foram classificados como hipocelular, o que representa 15% do total. Dos pacientes que foram reclassificados como alto risco, 21 (48%) apresentavam laudo de medula óssea hipocelular. Por fim, dos pacientes de alto risco 63, (38%) apresentavam o mesmo resultado. Dos pacientes que apresentaram medula óssea hipocelular, oito apresentaram mais do que 5% de blastos na medula óssea, cinco foram classificados como M2 e três foram classificados como M3. Dentre eles, sete foram a óbito e um foi transferido. Apenas um destes pacientes havia sido reclassificado como alto risco no 15º dia, enquanto para os outros havia a classificação de alto risco desde o início. O gráfico 4 apresenta os laudos das medulas do 29º dia.

**Gráfico 6:** celularidade de medula óssea do D29 dos pacientes, de acordo com a estratificação de risco.

BR: baixo risco; BR/AR: baixo risco reestratificado para alto risco após MO D15; AR: alto risco.

### Celularidade dos pacientes D29



Em relação aos achados do mielograma do 29º dia de tratamento, encontrou-se diferença significativa estatisticamente entre os grupos de risco, na análise entre os resultados hipocelulares, comparando-se com outros ( $p=0,006$ ). Foram excluídos desta análise pacientes que não fizeram o mielograma ou nos quais o resultado foi inadequado para análise, totalizando 286 pacientes. A tabela 1 ilustra os resultados de celularidade de 29º dia, quando excluídos os pacientes que não fizeram o mielograma ou cujo material era inadequado para laudo.

**Tabela 1:** Resultado de mielograma do 29º dia de tratamento de pacientes, de acordo com o risco. MOD29 = medula óssea do 29º dia; BR=baixo risco; BR/AR= baixo risco reclassificado para alto risco; AR = alto risco.

MOD29	BR	BR/AR	AR
Hipocelular	21	16	62
Não-hipocelular	75	24	88

Houve diferença significativa entre os pacientes de baixo risco em relação aos reclassificados no D15, com significância (valor  $p$ ) de 0,03, sendo que os pacientes reclassificados apresentaram risco de 2,38 vezes maior (IC95% 1,07- 5,29) de apresentar medula hipocelular no 29º dia que pacientes de baixo risco. Assim como os pacientes de baixo risco tiveram diferença significativa em relação aos pacientes de alto risco, os pacientes de alto risco apresentaram risco 2,51 vezes maior (IC95% 1,40 – 4,50) de apresentar resultado de medula óssea hipocelular no 29º dia ( $p=0,002$ ). Porém, ao analisar-se os pacientes reclassificados para alto risco (BR/AR) em relação aos pacientes de classificação inicial de alto risco (AR), não se observou diferença significativa no risco de haver medula óssea hipocelular no 29º dia de tratamento ( $p=0,879$ ).

No período do estudo, quatro pacientes realizaram o estudo da DRM no 15º dia, sendo três destes pacientes com diagnóstico de LLA B e um com diagnóstico de LLA T. Os resultados de DRM  $> 0,01\%$  indicam positividade do teste, portanto, maior risco de recaída. A tabela 2 demonstra os resultados.

**Tabela 2:** Características dos pacientes submetidos à análise de DRM e seus respectivos resultados, comparados ao resultado do mielograma do 15º dia. DRM: doença residual mínima; MOD15: Resultado mielograma do 15º dia; SNC+: acometimento do sistema nervoso central por células leucêmicas.

Paciente	DRM	MOD15
LLA B SNC+	0,05%	M1 2% blastos
LLA T	0,2%	M1 1% blastos
LLA B t(1,19)	0,02%	M2 5,5% blastos
LLA B	0,005%	M1 sem blastos

O estudo demonstra diferenças significativas entre os pacientes que permaneceram com a classificação de baixo risco e os pacientes reclassificados, em relação tanto à sobrevida livre de doença quanto à sobrevida global, além dos resultados divergentes em relação à celularidade do D29 do mielograma. Os pacientes reclassificados também diferem daqueles classificados como alto risco desde o início do tratamento. Pode-se inferir a partir de tais dados que a reclassificação é justificável, já que eram pacientes que provavelmente necessitavam de intensificação no tratamento.

Diversos estudos ressaltam a utilização da morfologia da medula óssea no 15º dia de tratamento como fator de estratificação de risco. Em um estudo alemão, Lauten<sup>19</sup> demonstrou a melhora na estratificação de risco com a utilização de dados do mielograma do 15º dia, usando-se o protocolo BFM-95, sem a utilização do método de DRM. O estudo valorizou a utilização do MOD15 como critério prognóstico, demonstrando melhor sobrevida livre de evento em pacientes com resultado M1, assim como os pacientes com a medula M2 ainda assim apresentaram melhor prognóstico do que as M319. O protocolo IC-BFM 2002 tem como critério a MOD15 para reestratificação e estudos vem demonstrando resultados favoráveis. Os estudos do IC-BFM 2002 ocorrem em países que não possuem fácil acesso ao DRM, em geral por questão econômica, mostrando-se uma alternativa importante no caso de impossibilidade do uso da DRM. Fronkova<sup>12</sup> e Stary<sup>11</sup>, em estudos multicêntricos, encontraram associação entre o resultado de DRM e o da MOD15 dos pacientes estudados, justificando assim a reestratificação para alto risco.<sup>11,12</sup> Zdráhalová<sup>20</sup>, em um estudo na República Tcheca, concluiu resultados significativamente melhores com o tratamento, utilizando o IC BFM 2002 e sua respectiva classificação de risco, em comparação com o BFM 95 20. Gao<sup>21</sup> demonstrou aumento da sobrevida livre de eventos após a implementação do protocolo IC-BFM 2012 em um serviço de Shanghai. Tais dados foram também associados à implementação de mais treinamento para a equipe, protocolos adicionais para profilaxia e tratamento de complicações e melhora da infraestrutura. Além da melhora na sobrevida, encontrou-se no estudo menor custo de pacientes internados, menor tempo de internação e menor incidência de sepse relacionada ao tratamento, comparada com a utilização de protocolos antigos.<sup>21</sup>

Apesar disso, a justificativa utilizada para a utilização da morfologia como critério de estratificação foi a falta de disponibilidade de acessar a doença residual mínima, seja por PCR, seja por citometria de fluxo. Além disso, os estudos desencorajam a utilização da morfologia do 15º dia como critério de reduzir a quimioterapia, pelo risco de não identificar alguns casos com maior risco de recaída pela menor sensibilidade que a DRM.

Em relação à celularidade da medula óssea no 29º dia, ela demonstra a diferença entre pacientes de baixo risco e pacientes de alto risco, sejam aqueles classificados como alto risco desde o início, sejam aqueles reestratificados. Com estes achados pode-se inferir que os pacientes que realizam o *clearance* mais rápido da medula óssea (ou seja, apresentam menos de 5% de blastos) no 15º dia também se regeneram mais rápido. A celularidade cai progressivamente entre o início do tratamento e o 15º dia, reflexo do *clearance* de células leucêmicas.<sup>22</sup> A regeneração da medula óssea é refletida pelo aumento da celularidade no final da indução, associada à diminuição de células blásticas.<sup>23</sup> Ao observar que os pacientes que foram reclassificados apresentaram características semelhantes aos pacientes de alto risco, pode-se inferir que a reclassificação foi benéfica.

## **Considerações finais**

O estudo, portanto, demonstra que a reestratificação de risco por morfologia foi positiva e deve ser empregada assim como demonstrado na literatura. A análise da resposta precocemente no D15 e a análise morfológica, especialmente avaliação da celularidade no D29, corresponderam à análise de DRM. Porém, deve-se utilizar a DRM quando acessível para maior acurácia na detecção de pacientes de maior risco de recaída. A DRM também é empregada nos protocolos para avaliação do fim da indução, sendo que sua implementação poderia trazer avaliação da resposta ao tratamento mais acurada.

O estudo apresentou limitação de tempo para observação dos pacientes submetidos à análise de DRM, sendo assim necessários estudos posteriores para avaliação de resposta e comparação com resultados pregressos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOTELHO, Francisco; SILVA, Carlos; CRUZ, Francisco. *Epidemiologia explicada – análise de sobrevivência*. Acta Urológica, v. 26, n. 4, pgs. 33-38, jul. 2009.
2. BUSATO, Mirela; et al. *Protocolo mais utilizado no tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância em hospitais de Porto Alegre*. Pediatría moderna, Porto Alegre, v. 39, n. 11, pgs. 432- 45, jan. 2003.
3. CAMPANA, D. *Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia*. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program., v. 2010, n. 1, pgs.7-12, 2010. *Flow-Cytometry - Based Studies of Minimal Residual Disease in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*. In: *Leukemia and Lymphoma*. Humana Press. pgs. 21-36. 2003. Capítulo 2.
4. CAZÉ, Marcelino Oliveira; BUENO, Denise; SANTOS, Maria Elisa Ferreira. *Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil*. Rev. HCPA, Porto Alegre, v. 30, n. 1, pgs. 5-12, jan. 2010.
5. COUSTAN-SMITH, E. et al. *A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome*. Blood, American Society of Hematology, v. 108, n. 1, pgs. 97-102, Jul. 2006.
6. ENCCA WP9 and I-BFM BIOLOGY & DIAGNOSIS COMMITTEE MEMBERS. *Common guidelines for diagnostic approaches to leukemias*. Project co-funded by the European Commission within the Seventh Framework Programme (2011-2014), 2013. Disponível em: < <http://www.bfm-international.org/>>. Acesso em: 24/8/2016.
7. FRONKOVA, E. et al. *Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing?*. Leukemia, v. 22, n. 5, pgs. 989-997, Feb. 2008.
8. GANAZZA, Mônica Aparecida. *Estudo de doença residual mínima em leucemia linfóide aguda da criança e do adolescente*. 2014. 116 f. (Tese de doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2014.
9. GAO, Yi-jin; et al. *Improved outcome for children with non-high risk acute lymphoblastic leukaemia after using an ALL IC-BFM 2002-based protocol in Shanghai, China*. Br J Haematology, v. 160, n. 3, pgs. 363-67, 15 Feb. 2013.
10. GRUPO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DE LEUCEMIA INFANTIL. *Protocolo de tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças*. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, 2009.
11. IKOMA, M. R.; et al. *First proposed panels on acute leukemia for four-color immunophenotyping by flow cytometry from the Brazilian Group of Flow Cytometry - GBCFLUX*. Cytometry B. Clin. Cytom., pgs.194-203, Apr. 2014.
12. KUSHWAHA, Rashmi; et al. *Post chemotherapy blood and bone marrow regenerative changes in childhood acute lymphoblastic leukemia - a prospective study*. Indian J. Pathol. Microbiol., Uttar Pradesh, v. 57, n. 1, p.72-77, 17 Jan/Mar 2014.
13. LAUTEN, M.; et al. *Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia*. Haematologica, v. 97, n. 7, pgs. 1048-56, Jul. 2012.
14. LEITE, Edinalva Pereira; et al. *Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda*. Rev. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife, v. 7, n. 4, p. 413- 21, dez. 2007.
15. \_\_\_\_\_, et al. *A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, v. 28, n. 12, pgs. 2336-43, Dec. 2014

16. MARTINS, Daniele Minguini; GAGLIANI, Luiz Henrique. *Importância da citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das leucemias*. Unilus ensino e pesquisa, Santos, v. 5, n. 8, pgs. 5-24, jan./jun.2008.
17. MORICKE, A.; et al. *Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95*. Blood, v. 111, n. 9, pgs. 4477-89, 1 May. 2008.
18. NGUYEN, Tuong-vi; et al. *Bone Marrow Recovery by Morphometry during Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. Plos One, v. 10, n. 5, e0126233, maio 2015. Public Library of Science (PLOS). <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126233>>. Acesso em: 10 abr. 2016.
19. PUI, Ching-hon; ROBISON, Leslie L; LOOK, A Thomas. *Acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet, [s.l.], v. 371, n. 9617, pgs. 1030- 43, mar. 2008.
20. SCHRAPPE, Martin. *Minimal residual disease: optimal methods, timing, and clinical relevance for an individual patient*. Ash education program book, Kiel, v. 137, n. 1, pgs. 137-142, Dec. 2012.
21. STARY, J.; et al. *Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002*. Journal Of Clinical Oncology, v. 32, n. 3, pgs. 174-184, 16. Dec. 2013.
22. ZDRÁHALOVÁ, C. et al. *The prospects for children with acute lymphoblastic leukemia of being cured has high damping in the Czech Republic in the 21st century to 90% - outcome of the all IC-BFM 2002 trial*. Casopis Lekarů Ceskych, Praga, v. 154, n. 2, pgs. 79-89, 2015.

# Alergia alimentar: diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de tolerância

**Orientando:**  
Gabriel Guimarães Muniz

**Orientadora:**  
Elisa de Carvalho

## Resumo

**Objetivos:** Determinar as características clínicas que levaram à suspeição do diagnóstico de alergia alimentar, sua classificação, os alimentos desencadeantes, as alergias múltiplas, o estado nutricional dos pacientes e as fórmulas utilizadas. Avaliar os resultados do teste de provocação oral (TPO). Correlacionar o desenvolvimento de tolerância com o tipo de alergia, sintomas e *prick test* (PT).

**Justificativa:** Avaliar se a abordagem diagnóstica e terapêutica das crianças com alergia alimentar é adequada.

**Métodos:** Foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e do TPO de crianças portadoras de alergia alimentar acompanhadas no ambulatório, de março de 2013 a setembro de 2015.

**Resultados e discussão:** Houve 126 pacientes com alergia alimentar. A média de idade foi de 6,5 meses. Destes, 63,5% apresentavam reações não-IgE mediadas, 23,8%, IgE mediadas e 12,7%, mistas. O principal alérgeno foi proteína do leite de vaca (PLV) (97,6%). Sintomas observados: gastrointestinais (86,5%), cutâneos (51,6%), respiratórios (23%) e sistêmicos (7,1%). Após seguimento, 72,7% desenvolveram tolerância. Os dados foram todos concordantes com a literatura.

**Considerações finais:** A alergia mais frequente foi à PLV, sendo em sua maioria não IgE-mediada. Os sintomas mais comuns foram digestivos. A maioria das crianças desenvolveu tolerância. Pacientes com PTs negativos e alergias não-IgE mediadas apresentaram maior percentual de tolerância.

**Palavras-chave:** Alergia alimentar, Alergia à proteína do leite de vaca, Nutrição enteral, Fórmulas infantis.

## Introdução

Alergia alimentar pode ser definida como um efeito adverso à saúde de determinado indivíduo, provocado por uma resposta imune específica, que decorre da exposição a determinado alimento. Essa alergia pode ser diferenciada da intolerância alimentar, que consiste em reações não-imunes provenientes de mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos indefinidos. A prevalência da alergia alimentar é maior que 1% a 2%, porém, menor que 10% na população mundial, sendo que seu aumento permanece incerto. Cerca de 8% das crianças têm alergia alimentar, 2,4% têm múltiplas alergias. O alérgeno mais comum em crianças é o leite de vaca. A alergia é dividida em classes: IgE mediada, não-IgE mediada e mista.<sup>1</sup>

Os fatores de risco para a sensibilização a alérgenos alimentares e para a própria alergia alimentar são inúmeros, como sexo masculino, raça e etnia (asiáticos e negros), genética (associação familiar, HLA e genes específicos), outras atopias, principalmente dermatite atópica, deficiência de vitamina D, dieta (consumo reduzido de ácidos graxos ômega 3 poliinsaturados), consumo reduzido de antioxidantes, aumento do uso de antiácidos (reduzindo a digestão de alérgenos), obesidade, por ela ser um estado inflamatório, aumento da higiene e tempo e curso de exposição a alimentos (aumento do risco para alérgenos expostos tardiamente em relação à sensibilização).<sup>1,2</sup>

A alergia alimentar ocorre pela interação de mecanismos ambientais e genéticos. Entre os fatores genéticos há a variação genética do receptor de IL-12, receptor Toll like 9, genes de linfopietina estromal tímica e um polimorfismo do gene de IL4. Uma microbiota que produz fatores de regulação imune também é importante. A alergia ao leite de vaca foi recentemente associada apenas à expressão anormal de IL4. A alergia cruzada a antígenos respiratórios e dérmicos também foi aventada como causa da alergia alimentar. A esfingomielina do leite ativa células NK e a produção de citocinas TH2 e essa resposta é mais exuberante em crianças portadoras de alergia alimentar.<sup>1,3</sup>

Pacientes com alergia alimentar têm um defeito na tolerância oral a certos alimentos e desenvolvem, por conta disso, reações patológicas exacerbadas. Pessoas com alergia a alguns alimentos como leite de vaca, soja, ovo e trigo podem desenvolver tolerância, enquanto pessoas alérgicas a amendoim, nozes e frutos do mar, muito provavelmente nunca irão desenvolver tolerância a esses alimentos e manterão dietas restritivas por toda a vida.<sup>2</sup>

As manifestações clínicas de alergia alimentar variam dependendo do tipo de alergia. As manifestações IgE mediadas são principalmente cutâneas e depois, gastrointestinais e, por último, respiratórias. As reações geralmente são imediatas. As reações não-IgE mediadas têm sintomas gastrointestinais proeminentes e são mais tardias.<sup>3</sup>

O diagnóstico de alergia alimentar envolve uma história clínica detalhada, entendimento das manifestações clínicas, epidemiologia e causas imunes, e a interpretação de testes diagnósticos apropriados. Para diagnóstico, as classes de alergia alimentar são IgE mediada, não IgE mediada e mista. Entre os testes diagnósticos há, principalmente, o *prick test*, que envolve a detecção de anticorpos IgE e, portanto, identifica com segurança apenas pacientes portadores de doença IgE mediada e o teste de provocação oral duplo cego que confirma o diagnóstico sendo a doença IgE mediada, não IgE mediada e mista, além de servir como fator para identificação da aquisição de tolerância a determinado alérgeno.<sup>4</sup>

A prevenção da doença envolve vários aspectos. Para mulheres grávidas apenas uma dieta saudável é recomendada e a restrição a alimentos potencialmente alérgicos não é indicada. Para os lactentes é preconizado o aleitamento materno exclusivo, inclusive superior a quatro meses se houver história de atopia na família. Se não for possível fornecer o leite materno, pensar no uso de fórmulas extensamente hidrolisadas. Além disso, a restrição alimentar de mães que amamentam não é aconselhada. Introduzir alimentos sólidos depois dos seis meses de idade, incluindo alimentos alergênicos.<sup>5</sup>

A conduta para tratamento da alergia alimentar envolve restrição do alimento alérgeno e preparação para tratar as reações alérgicas. Além disso, é importante que sejam fiscalizados os rótulos de alimentos vendidos no comércio. Essa fiscalização é opcional em alguns países, mas é

importante, pois muitas reações ocorreram porque alguns rótulos não eram suficientemente claros ao informar suas composições. Com essa fiscalização, muitos efeitos adversos do consumo de alimentos alérgenos podem ser evitados.<sup>6</sup>

A justificativa para a realização do projeto é a necessidade de avaliar se a abordagem diagnóstica e terapêutica das crianças com alergia alimentar é adequada, além de constatar se essas abordagens estão sendo efetivas para que as crianças com alergia desenvolvam tolerância.

O projeto é relevante uma vez que há uma alta morbidade decorrente do diagnóstico tardio e/ou tratamento inadequado das alergias alimentares. Aumenta a relevância do fato de a prevalência de alergia alimentar ser maior na faixa pediátrica, em comparação com os adultos. Esse projeto desenvolveu uma plataforma de compilação de dados no Microsoft Access que vai ficar disponível no Ambulatório de Terapia de Nutrição Enteral Domiciliar e Alergia Alimentar do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB), podendo auxiliar no prosseguimento da pesquisa em alergia alimentar, se isso ocorrer futuramente.

## Objetivos

### Objetivo geral

Avaliar o diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de tolerância em crianças portadoras de alergia alimentar, acompanhadas no Programa de Terapia de Nutrição Enteral Domiciliar (TNED) do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB).

### Objetivos específicos

- Avaliar as características clínicas que levaram à suspeição do diagnóstico de alergia alimentar.
- Avaliar os alimentos desencadeantes.
- Avaliar o tipo de alergia: IgE e não-IgE mediada e mista.
- Avaliar as fórmulas infantis utilizadas.
- Avaliar os resultados do teste de provocação oral (TPO).
- Correlacionar o desenvolvimento de tolerância com o tipo de alergia, os sintomas e o resultado do *prick test*.

## Materiais e métodos

### Coleta de dados (revisão do prontuário):

Foram avaliados, por meio da revisão de prontuários, os dados clínicos e a evolução nutricional (antes e após o tratamento) dos pacientes portadores de alergia alimentar acompanhados no TNED e no Ambulatório de Alergia Alimentar do HCB. Os dados coletados pela revisão de prontuários foram identificação (nome, data de nascimento, procedência, peso, estatura, IMC, classificação segundo o z-escore da relação peso/idade, altura/idade e IMC/idade, diagnóstico nutricional em eutrófico, desnutrido, magreza e sobrepeso segundo o z-escore e existência de patologias associadas), quais os alimentos suspeitos, sintomas após ingestão do alimento suspeito, idade do primeiro sintoma, tempo decorrido entre ingestão e sintomas, quanto tempo duraram os sintomas após a ingestão, há quanto tempo havia sido a última reação, se houve reexposição ao alimento suspeito, quanto tempo depois da primeira exposição houve a reexposição e se houve reação alérgica após essa reexposição,

qual a idade de introdução da fórmula alimentar, quais foram as fórmulas utilizadas (proteína íntegra, parcialmente hidrolisada, extensamente hidrolisada com e sem lactose, elementar e soja), por quanto tempo cada fórmula foi utilizada e qual a ordem de utilização das fórmulas, se houve dieta restritiva concomitante ao uso de fórmulas, fatores de risco (história familiar de atopia, aleitamento materno exclusivo menor que seis meses, necessidade de leite complementar no nascimento, uso de medicamento antirrefluxo ao diagnóstico, prematuridade, introdução precoce do leite de vaca e existência de outras atopias concomitantes como asma, rinite e dermatite atópica) e diagnóstico da atopia em IgE mediada, não-IgE mediada e mista. Os dados obtidos foram compilados em uma planilha do programa Access.

### **Análise dos dados**

A análise estatística foi feita por meio do programa R, versão 3.2.4 e as associações foram verificadas por meio do teste exato de Fischer. Foram considerados valores estatisticamente significantes se  $p < 0,05$ .

### **Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Todos os pacientes e/ou seus responsáveis foram esclarecidos quanto ao estudo, bem como assinaram o TCLE.

### **Local de realização do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital da Criança José de Alencar (HCB).

### **Delineamento da pesquisa:**

Estudo de série de casos, transversal e analítico.

### **Pacientes:**

Foram analisados os prontuários das crianças com diagnóstico de alergia alimentar atendidas no ambulatório do TNED do HCB, nos últimos três anos.

### **Critérios de inclusão**

Pacientes portadores de alergia alimentar acompanhados no Ambulatório de Alergia Alimentar e Nutrição Enteral Domiciliar do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, atendidos no período de março de 2013 a setembro de 2015, que aceitaram fazer parte da pesquisa.

### **Critérios de exclusão**

Pacientes que perderam o seguimento ambulatorial ou que não aceitaram participar da pesquisa.

## Resultados e discussão

Foram incluídos 126 pacientes com diagnóstico de alergia alimentar. A média de idade foi de 6,5 meses (Tabela 1). Essa média de idade é condizente com os dados da literatura, pois a alergia alimentar é maior na faixa pediátrica do que em adultos.<sup>1</sup> A alergia alimentar é mais comum nessa faixa etária porque os lactentes possuem uma maior permeabilidade intestinal, o que leva ao encontro de agentes imunogênicos do lúmen intestinal com agentes imunorreativos na submucosa, desencadeando reações alérgicas. Além disso, essas crianças não têm o sistema imune maduro o suficiente, apresentando baixa produção de IgA, que é a imunoglobulina mais abundante da mucosa do intestino e é muito importante para que haja o combate aos antígenos potencialmente alergênicos.<sup>7-9</sup> Destes pacientes, 63,5% apresentavam reações não-IgE mediadas, 23,8%, IgE mediadas e 12,7%, mistas (Tabela 2). Os sintomas observados foram gastrointestinais (86,5%), cutâneos (51,6%), respiratórios (23%) e sistêmicos (7,1%) (Tabela 3). Esses dados se correlacionam, pois os pacientes pediátricos com manifestações gastrointestinais são, em sua maioria, pacientes com alergia não-IgE mediada.<sup>4</sup> Isso ocorre pois a resposta não-IgE mediada, que se desenvolve de um modo não muito bem compreendido, leva a aumentos nos níveis de IL-13 e TNF alfa, o que induz ao dano celular no epitélio intestinal.<sup>10</sup>

**Tabela 1:** Distribuição de Idade (meses)

Mínima	0,1
1º Quartil	1
Mediana	3
Média	6,5
3º Quartil	6
Máxima	144

**Tabela 2:** Tipos de alergias

Tipo	N (%)
Não IgE	80 (63,5%)
IgE mediada	30 (23,8%)
Mista	16 (12,7%)

**Tabela 3:** Distribuição dos sintomas

Categoria	N (%)
Gástrico	109 (86,5%)
Cutâneo	65 (51,6%)
Respiratório	29 (23,0%)
Sistêmico	9 (7,1%)

O principal alérgeno foi a proteína do leite de vaca (PLV) (97,6%) (Tabela 4), com associação aos outros alimentos em 31,7% (alergias múltiplas) (Tabela 6); seguido da soja 27 (21,4%), do ovo (7,1%) e outros, como amendoim e frutos do mar. Esse dado confirma o fato de que a alergia alimentar mais prevalente em crianças é ao leite de vaca.<sup>3</sup> A alta taxa de exposição das crianças ao leite de vaca das mais variadas formas, como o aleitamento realizado por mães consumidoras de leite de vaca, uso de fórmulas infantis ou introdução de alimentos sólidos contendo leite em sua composição, podem

explicar essa maior recorrência da alergia à proteína do leite de vaca em relação a outros alimentos potencialmente alergênicos.<sup>6</sup>

**Tabela 4:** Alimentos desencadeantes

<b>Alimento</b>	<b>n (%)</b>
Leite de vaca	123 (97,6%)
Soja	27 (21,4%)
Ovo	9 (7,1%)
Carne bovina	5 (4,0%)
Frutos do mar	4 (3,2%)
Amendoim	2 (1,6%)
Cacau	1 (0,9%)

**Tabela 5:** Alergia única ou múltipla ao leite de vaca

<b>Tipo de alergia</b>	<b>N (%)</b>
LV	83 (68,2%)
LV + outro	40 (31,7%)

Do total de pacientes, 75% apresentavam história familiar de atopia (Tabela 6). Isso é bastante relevante, pois alergia alimentar e sensibilização são mais comuns em pacientes com parentes de primeiro grau portadores de alergia alimentar.<sup>11,12</sup> Os pacientes que possuem variações herdadas de parentes próximos no receptor de IL-12 beta 1, receptor Toll-like 9 e genes da linfopoietina estromal tímica são mais propensos a desenvolverem alergia alimentar quando associada ao aleitamento materno.<sup>5</sup>

**Tabela 6:** História familiar de atopia

<b>Familiar atópico</b>	<b>N (%)</b>
Qualquer familiar	95 (75,4%)
Pai	35 (27,7%)
Mae	34 (27,0%)
Irmão	29 (23,0%)

A positividade do *prick test* para alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína teve associação significativa com reações IgE mediadas e manifestações sistêmicas (Tabelas 7,8,9,10,11,12). Isso ocorreu pois crianças com manifestações gastrointestinais não IgE mediadas são mais propensas a ter resultados do *prick test* negativo quando comparadas com pacientes com manifestações do tipo IgE mediada.<sup>4</sup> O *prick test* é positivo apenas para pacientes que possuem anticorpos IgE circulantes e, portanto, identifica apenas os pacientes com alergia IgE mediada e tem alto valor preditivo negativo para pacientes com doença não-IgE mediada.<sup>13</sup>

**Tabela 7:** Prick Test Alfalactoalbumina X Tipo

Resultado PT	IgE mediada	Mista	Não IgE
NEGATIVO	10 (11,76%)	10 (11,76%)	65 (76,47%)
POSITIVO	13 (86,66%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)
			p<0,01

**Tabela 8:** Prick Test Alfalactoalbumina X Sintomas

Sintomas	NEGATIVO	POSITIVO	P
Cutâneo	32 (37,64%)	15 (100%)	p<0,01
Gástrico	77 (90,5%)	9 (60%)	p<0,01
Respiratório	14 (16,4%)	6 (40%)	p<0,01
Sistêmico	2 (2,3%)	5 (33,3%)	p<0,01

**Tabela 9:** Prick Test Betalactoglobulina X Tipo

Resultado PT	IgE mediada	Mista	Não IgE
NEGATIVO	10 (11,76%)	10 (11,76%)	65 (76,47%)
POSITIVO	13 (86,66%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)
			p<0,01

**Tabela 10:** Prick Test Betalactoglobulina X Sintomas

Resultado PT	Cutâneo	Gástrico	Respiratório	Sistêmico
Negativo	10 (11,9%)	10 (11,9%)	64 (76,1%)	2 (2,3%)
Positivo	13 (81,2%)	2 (12,5%)	1 (6,2%)	5 (31,2%)
				p<0,01

**Tabela 11:** Prick Test Caseína X Tipo

Resultado PT	IgE mediada	Mista	Não IgE
Negativo	10 (11,9%)	10 (11,9%)	64 (76,1%)
Positivo	13 (86,6%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)
			p<0,01

**Tabela 12:** Prick Test Caseína X Sintomas

Resultado PT	Cutâneo	Gástrico	Respiratório	Sistêmico
Negativo	32 (38%)	77 (91,6%)	13 (15,4%)	3 (3,5%)
Positivo	15 (100%)	9 (60%)	6 (40%)	4 (26,6%)
	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Houve necessidade de fórmula elementar em 41,2% (Tabela 13). Essa necessidade de fórmula elementar acontece porque algumas crianças, embora estejam em tratamento com fórmula extensamente hidrolisada, preconizada para a conduta inicial de pacientes portadores de alergia alimentar, podem continuar a ter manifestações alérgicas devido ao surgimento de alérgenos residuais nessa fórmula. Para que o tratamento prossiga, é necessário que haja a troca da fórmula extensamente hidrolisada para uma fórmula de aminoácidos, com menor chance de existência de alérgenos residuais.<sup>4</sup> As fórmulas elementares têm uma menor probabilidade de provocarem alergia, porque têm menos epítomos potencialmente alergênicos destruídos já que possuem em sua composição aminoácidos individuais ao contrário das outras fórmulas que possuem moléculas com cadeias de aminoácidos.<sup>14</sup>

**Tabela 13:** Distribuição do uso de fórmula

<b>Tipo de fórmula</b>	<b>N (%)</b>
Hidrolisado com lactose	44 (34,9%)
Hidrolisado sem lactose	54 (42,8%)
Elementar	52 (41,2%)
Soja	58 (53,9%)

Após seguimento, 72,7% desenvolveram tolerância (Tabela 14). Esse fato é concordante com a ideia de que, após um ano de dieta de exclusão do leite de vaca, 50% dos pacientes desenvolvem tolerância; após dois anos, 75% desenvolvem tolerância e após três anos, 90% desenvolvem tolerância.<sup>4</sup> O mecanismo de ação dessa tolerância se baseia principalmente no fato de que as células dendríticas induzem à produção de células T reguladoras (suprimem a função de células imunes, como as que causam alergias).<sup>2</sup>

**Tabela 14:** Desenvolvimento de tolerância após TPO

<b>Resultado TPO</b>	<b>N (%)</b>
Liberado	72 (72,72%)
Proibido	27 (27,27%)

A manutenção da alergia teve relação significativa com manifestações cutâneas ( $p=0.003$ ) e positividade do *prick test* para caseína, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina ( $p<0,001$ ) (Tabela 15). O desenvolvimento de tolerância se associou com *prick tests* negativos ( $p<0,001$ ) e alergia não-IgE mediada ( $p<0,001$ ) (Tabelas 16 e 17). A maioria dos pacientes portadores de alergia não IgE mediada supera sua sensibilidade em torno dos três anos de idade; e entre os pacientes com APLV IgE-mediada, cerca de 10% a 25% permanecem alérgicos e em torno de 50% desenvolvem sensibilização para outros alimentos.<sup>5,6</sup> Além disso, um *prick test* positivo elevado prediz um longo período de intolerância em comparação com as crianças que têm testes negativos no momento do desafio oral.<sup>4</sup> Todos esses dados apontam para o fato de que os doentes portadores de doença não-IgE mediada são mais propensos a desenvolver tolerância do que os portadores de doença IgE mediada. Isso se deve ao fato de que há a produção de células T de memória em grande quantidade na doença IgE mediada, dificultando o desenvolvimento de tolerância.<sup>15</sup>

**Tabela 15:** PO X Sintomas

Sintomas	Liberado	Proibido	P
Cutâneo	28 (38,8%)	20 (74,%)	p= 0.002948
Gástrico	64 (88,88%)	21 (77,7%)	p = 0.197
Respiratório	14 (19,4%)	8 (29,6%)	p = 0.289
Sistêmico	1 (1,3%)	4 (14,8%)	p = 0.0188

**Tabela 16:** TPO X Prick Test

Sintomas	Liberado	Proibido	P
PT alfacac	1 (1,7%)	8 (36,36%)	p<0,01
PT betalac	1 (1,7%)	8 (36,36%)	p<0,01
PT caseína	1 (1,7%)	9 (40,90%)	p<0,01

**Tabela 17:** TPO X Tipos de alergia

	IgE mediada	Mista	Não IgE
TPO liberado	8 (11,11%)	5 (6,9%)	59 (81,9%)
TPO proibido	15 (55,55%)	5 (18,5%)	7 (25,92%)
			p<0,01

### Considerações finais

A alergia mais frequente foi à proteína do leite de vaca, sendo na maioria das vezes não IgE-mediadas, corroborando os dados da literatura que mostram que o alimento mais alergênico é o leite de vaca e que o tipo de alergia alimentar mais prevalente é a não-IgE mediada.

Os sintomas mais comuns foram os digestivos. Esses sintomas foram mais comuns pois o tipo de alergia mais comum é a não-IgE mediada, que acontece na maioria dos casos associada a sintomas digestivos.

A maioria das crianças desenvolveu tolerância. Esse desenvolvimento de tolerância ocorreu na maioria dos pacientes uma vez que eles, em sua grande parte, eram portadores da doença não-IgE mediada e essa condição predispõe à maior promoção de tolerância.

Os objetivos do trabalho foram obtidos e a metodologia foi adequada, inclusive com criação de uma plataforma nova para compilação dos dados.

A principal limitação do estudo foi a existência de alguns prontuários incompletos em que não puderam ser obtidos todos os dados necessários para o prosseguimento da pesquisa. Portanto, a pesquisa foi bastante esclarecedora, uma vez que os dados obtidos foram todos confirmados quando comparados com a literatura atual acerca do assunto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENHAMOU, A. H.; et al. *An overview of cow's milk allergy in children*. Swiss Medical Weekly, v., 139, pgs. 300-7, 2009.
2. BISCHOFF, S; CROWE, S. E. *Gastrointestinal food allergy new insights into pathophysiology and clinical perspectives*. Gastroenterology, v. 128, n.4, pgs.1089-113, 2005.
3. CIANFERONI, A; SPERGEL, J.M. *Food allergy: review, classification and diagnosis*. Allergol Int. v. 58, n. 4, pgs. 457-66, 2009.
4. FERREIRA, C. T./ SEIDMAN, E. *Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint*. Jornal de Pediatria, v. 83, pgs. 7-20, 2007.
5. HERZ, U. *Immunological basis and management of food allergy*. J. Pediatr. Gastroenterol . Nutr., v. 47, pgs. 54-7. 2008. Suppl. 2.
6. KOLETZKO, S. et al. *Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines*. JPGN, v. 55, n. 2, pgs. 221–29, 2012.
7. KOPLIN, J.; et al. *The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants*. Int. J. Environ. Res. Public Health, v. 10, pgs. 5364-77, 2013.
8. LEE, S. E.; KIM, H. *Update on Early Nutrition and Food Allergy in Children*. Yonsei Medical Journal. Korea (South), v. 57, n. 3, pgs. 542-48, May 2016.
9. LUYT, D. et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy*. Clinical & Experimental Allergy, v. 44, pgs. 642–72, 2014.
10. SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. *Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment*. Annu. Rev. Med., v. 60, pgs. 261-77, 2009.
11. \_\_\_\_\_. *Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. J. Allergy Clin. Immunol., v. 133, n. 2, pgs. 291-307, 2014.
12. SLETTEN, GB; et al. *Memory T cell proliferation in cow's milk allergy after CD25+ regulatory T cell removal suggests a role for casein-specific cellular immunity in IgE-mediated but not in non-IgE-mediated cow's milk allergy*. Int. Arch. Allergy Immunol., v.142, n.3, pgs. 190-8, 2007.
13. TURNBULL, J.L.; ADAMS, H. N.; GORARD, D. A. *Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. England, v. 41, n. 1, pgs. 3-25, Jan. 2015.
14. VENTER C. et al. *Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide*. Clinical and Translational Allergy, v. 3 n. 23, pgs. 1-11, 2013.
15. VICKERY, B. et al. *Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy*. J. Allergy Clin. Immunol., v. 127, n 3, pgs. 576-84, 2011.

# Atresia biliar: situação atual e impacto da Campanha do Alerta Amarelo no Distrito Federal

**Orientanda:**  
Rafaela Wander Almeida Braga

**Orientadora:**  
Elisa de Carvalho

## Resumo

**Introdução:** A atresia biliar (AB), uma colangiopatia obstrutiva progressiva, é um tema importante em pediatria, pois é responsável por 50% dos transplantes hepáticos (TxH) realizados em crianças. A relevância do tema aumenta, na medida em que a sobrevida e a qualidade de vida dependem do tratamento precoce.

**Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e a idade de realização da portoenterostomia em crianças portadoras de AB, no Distrito Federal.

**Método:** Estudo transversal analítico, série de casos. Foram avaliados dados dos pacientes portadores de AB, acompanhados no Hospital da Criança de Brasília. Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a época do diagnóstico: 2002 a 2008 (antes da campanha do Alerta Amarelo) e 2009 a 2015, após a campanha do Alerta Amarelo.

**Resultados:** Foram incluídos 77 pacientes. Quanto às manifestações clínicas, todos os pacientes apresentaram icterícia, colúria, acolia fecal e hepatomegalia. Do total de pacientes, 43 foram diagnosticados entre 2009-2015. Destes, 76,7% foram submetidos a portoenterostomia, com mediana de idade de 79 dias e sobrevida global de 53,5%. Dos outros 34 pacientes diagnosticados entre 2002-2008, 67,6% realizaram a portoenterostomia, com mediana de idade de 81 dias e sobrevida de 55,9%.

**Conclusões:** Os pacientes diagnosticados após a campanha do Alerta Amarelo apresentaram maior índice de realização da portoenterostomia e diagnóstico um pouco mais precoce. Entretanto, a repercussão da campanha não foi adequada, na medida em que não houve impacto positivo na sobrevida destes pacientes, pois a cirurgia continua ocorrendo tardiamente, pelos padrões desejados. Assim, faz-se necessário maior divulgação desta campanha, de modo que os pais e os profissionais de saúde, de todos os níveis de cuidados dos recém-nascidos e lactentes, sejam orientados, com informação de centro de referência.

**Palavras chave:** Atresia biliar, Colestase neonatal, Alerta Amarelo, Portoenterostomia.

## Introdução

A icterícia com predomínio da bilirrubina indireta em recém-nascidos é comum e, na maioria das vezes, fisiológica. Entretanto, o aumento da bilirrubina direta traduz a presença de doença hepatocelular ou biliar, necessitando investigação clínica urgente. Nestes casos, o esclarecimento precoce do diagnóstico etiológico e a instituição do tratamento adequado exercem influência decisiva na sobrevida e na qualidade de vida de muitos pacientes. Sendo assim, podemos considerar a colestase neonatal uma urgência em Gastroenterologia Pediátrica.<sup>1</sup>

A colestase consiste na diminuição da secreção biliar, que pode ser ocasionada por alterações anatômicas ou funcionais, em qualquer etapa do processo de formação e excreção biliar. Os principais achados clínicos são icterícia, hipocolia ou acolia fecal, colúria e prurido; e os laboratoriais são aumento sérico dos sais biliares, do colesterol e da bilirrubina direta ( $> 20\%$  da bilirrubina total, ou  $> 1\text{mg/dL}$ , se bilirrubina total  $\leq 5\text{mg/dL}$ ).<sup>1</sup> A colestase ocorre em aproximadamente 1: 2500 crianças nascidas a termo. O diagnóstico diferencial inclui: alterações anatômicas, como atresia biliar (AB); doenças infecciosas; colestases intra-hepáticas familiares; doenças genético-metabólicas; endocrinopatias; causas multifatoriais, como prematuridade, associada à nutrição parenteral; entre outras doenças.<sup>2</sup>

A atresia biliar, doença iniciada exclusivamente nos primeiros meses de vida, consiste na obliteração das vias biliares extra-hepáticas, segmentar ou em sua totalidade.<sup>3</sup> Sua etiopatogênese permanece obscura, podendo representar um complexo de respostas estereotipadas dos tecidos hepatobiliares a diferentes fatores lesivos<sup>4</sup>, e a constituição imunogenética do hospedeiro parece atuar como moduladora do dano hepatobiliar.<sup>5</sup>

A detecção precoce da colestase neonatal é importante, pois propicia iniciar o tratamento para evitar as consequências da colestase (tratamento inespecífico), bem como o de doenças anatômicas, infecciosas e metabólicas (tratamento específico), que impactam de modo decisivo a evolução do paciente. Quanto ao tratamento da AB, existem vários relatos na literatura demonstrando que a portoenterostomia realizada precocemente se correlaciona com melhores resultados. Mais de 80% das crianças com AB operadas antes de 60 dias têm reestabelecimento do fluxo biliar, o que difere daquelas operadas com mais de 90 dias (20% dos casos).<sup>6,7</sup>

A Academia Americana de Pediatria recomenda que todos os pacientes com mais de duas semanas de vida, que persistem com icterícia, deverão realizar a dosagem de bilirrubinas, a fim de identificar aqueles com colestase (aumento de bilirrubina direta), que deverão ser encaminhadas aos centros de referência.<sup>8</sup>

Em 2010, foi publicado um estudo multicêntrico nacional: "Atresia biliar: a experiência brasileira", que demonstrou que as crianças portadoras de AB no Brasil não eram operadas ou eram submetidas à PE tardiamente, após 60 dias de vida, situação que influencia negativamente a sobrevida com fígado nativo.<sup>9</sup> Para mudança do panorama brasileiro, foi lançada uma campanha denominada Alerta Amarelo para a conscientização dos pais e dos pediatras sobre a importância do diagnóstico precoce nos casos de colestase neonatal. Passados alguns anos, é importante avaliar a efetividade destas ações, na idade do diagnóstico e na sobrevida dos pacientes portadores de AB, no Distrito Federal.

## Métodos

Foram incluídos nesta pesquisa, pacientes portadores de AB, acompanhados no Hospital da Criança de Brasília (HCB) pela equipe de Hepatologia, com diagnóstico de AB, de janeiro de 2002 a dezembro de 2015. O diagnóstico de AB baseou-se nos achados clínicos, laboratoriais, da ultrassonografia, da cintilografia das vias biliares, biópsia hepática e da colangiografia cirúrgica, seguindo normais internacionais.<sup>1</sup>

Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a época do diagnóstico:

- grupo 1: 2009 a 2015, após a campanha do Alerta Amarelo, considerado grupo de estudo;
- grupo 2: 2002 a 2008, antes da campanha do Alerta Amarelo, considerado grupo controle.

Os dados avaliados foram: data de nascimento, gênero, peso de nascimento, procedência, data da internação, exames laboratoriais como as dosagens de bilirrubinas, albumina, gamaglutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST). No seguimento desses pacientes, foram avaliadas a realização da portoenterostomia e a sobrevida.

Nos dois grupos avaliados (2002-2008 e 2009-2015) as crianças foram classificadas em quatro faixas etárias, em relação à portoenterostomia: ≤ 60 dias; 61-90 dias; 91-120 dias; e >120 dias. A sobrevida global foi definida com início no nascimento e término no óbito ou no final do *follow-up*. A sobrevida com fígado nativo baseou-se na data de nascimento e na data do TxH.

## Resultados

Com relação ao grupo de estudo (2009-2015), a amostra foi de 43 pacientes, 22 do gênero feminino e 21 do sexo masculino. No grupo controle (2002-2008), a amostra foi de 34 pacientes, 19 do sexo feminino e 15 do sexo masculino (Tabela 1). Quanto à procedência, 67,4% e 76,4% eram procedentes do DF, no grupo de estudo e controle, respectivamente. Os demais eram provenientes de Goiás, regiões Norte e Nordeste.

Em 100% dos pacientes foi observada a tríade caracterizada pela presença de icterícia, colúria e acolia fecal, como manifestações clínicas; além de bom estado geral e hepatomegalia. A média do peso de nascimento foi adequada em ambos os grupos. O início da icterícia ocorreu aos 11,2 dias de vida no grupo 1 e 15,6 dias no grupo 2. Os exames laboratoriais demonstraram elevação das enzimas hepáticas, com predomínio das canaliculares (GGT), em relação às tissulares (ALT e AST), em ambos os grupos. Estes dados encontram-se detalhados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de atresia biliar.

	Período		
	2002 – 2008 (n=34)	2009 – 2015 (n=43)	Experiência Brasileira (n=513)
Gênero masculino/feminino	15:19	21:22	230:283
Peso nascimento (média)	2800,2g	3244,3g	3138,6g
Idade de início da icterícia (média – dias de vida)	15,6 dias	11,2 dias	12,3 dias
Bilirrubina total (média - mg/dL)	12,8	12,0	11,9
Bilirrubina direta (média - mg/dL)	8,8	7,63	9,1
AST (xVN)*	6,67	8,84	6,1
ALT (xVN)	4,27	3,17	4,7
GGT (xVN)	17,7	13,87	15,2

\*xVN: número de vezes o valor da normalidade

## Portoenterostomia

Dos 43 pacientes do grupo 1, 33 (76,7%) foram submetidos a portoenterostomia, com mediana de idade de 79 dias; enquanto no grupo 2, dos 34 pacientes, 23 (67,6%) realizaram esta cirurgia, com mediana de idade de 81 dias.

A portoenterostomia foi realizada no grupo 1, em 18,2% dos casos com idade  $\leq$  60 dias de vida; enquanto no Grupo 2, ocorreu em 26,1% dos pacientes, se aproximando dos resultados encontrados na experiência brasileira, que foi de 26,3%. A idade no momento da portoenterostomia de ambos os grupos estava, predominantemente, na faixa correspondente a 61-90 dias. Quando comparados os dois grupos, houve um aumento de pacientes que chegaram entre 61 e 90 dias e uma diminuição daqueles que chegaram após os 120 dias. Estes dados encontram-se descritos na Tabela 2.

**Tabela 2:** Idade da realização da portoenterostomia dos pacientes portadores de atresia biliar.

	Período		
	2002 – 2008 (n=%)	2009 – 2015 (n=%)	Experiência Brasileira (n=%)
Sobrevida global	19 (55,9)	23 (53,5)	347 (67,6)
Realização de TxH	8 (23,5)	14 (32,5)	239 (46,6)
Total de pacientes	34 (100,0)	43 (100,0)	513 (100,0)

## Realização de transplante hepático e sobrevida global

No grupo 1, foram realizados 14 (32,5%) transplantes hepáticos, enquanto no grupo 2 este procedimento foi realizado em oito (23,5%) pacientes, demonstrando maior realização do TxH. A sobrevida pós-transplante foi de 85,7% e 87,5%, respectivamente.

Em relação à sobrevida global destes pacientes, houve pouca variação em relação aos dois grupos, sendo de 53,5% no Grupo 1 e 55,9% no grupo 2.

**Tabela 3:** Realização de transplantes hepáticos (TxH) e sobrevida global dos pacientes portadores de atresia biliar.

	Período		
	2002 – 2008 (n=%)	2009 – 2015 (n=%)	Experiência Brasileira (n=%)
Sobrevida global	19 (55,9)	23 (53,5)	347 (67,6)
Realização de TxH	8 (23,5)	14 (32,5)	239 (46,6)
Total de pacientes	34 (100,0)	43 (100,0)	513 (100,0)

## Discussão

Com o advento do transplante hepático, a taxa de sobrevida de pacientes portadores de AB aumentou, atingindo 90%, aproximadamente.<sup>10</sup> No entanto, este método implica repercussões clínicas variadas, com complicações potenciais por longo prazo, além de custo elevado. Assim, ações que visam a melhorar a sobrevida destes pacientes com o fígado nativo, devem ser estimuladas.

Neste contexto, merece destaque o diagnóstico precoce, com a realização da portoenterostomia antes dos 60 dias de vida. O prognóstico para pacientes com AB está essencialmente relacionado com

a idade do paciente no momento da portoenterostomia e a anatomia do ducto biliar remanescente. É reconhecido que a realização precoce da cirurgia de Kasai, especialmente antes de 60 dias de idade, pode melhorar a sobrevivência com o fígado nativo em longo prazo e reduzir, assim, a probabilidade de transplante hepático.<sup>9-11</sup>

No Brasil, um estudo multicêntrico de pacientes portadores de atresia biliar demonstrou que a sobrevida global destes pacientes está abaixo do nível desejado e já atingido por outros países, e que o encaminhamento tardio continua sendo um problema em todo o país.<sup>9</sup>

Para melhorar a assistência destas crianças e a precocidade do diagnóstico, várias medidas podem ser tomadas, como: o reconhecimento precoce da colestase pelos profissionais da atenção primária; a orientação aos pais; o encaminhamento aos centros de referência nos casos suspeitos, caracterizados pela presença de acolia ou hipocolia fecal, colúria, e/ou icterícia persistente após o 15º dia de vida.

Um método de triagem para o diagnóstico precoce da atresia biliar usando cartões de coloração das fezes tem sido eficaz no Japão e em Taiwan.<sup>10-12</sup>

Apenas com esta ação de saúde pública, simples e de baixo custo, vários países têm obtido resultados satisfatórios em relação à idade do diagnóstico e à sobrevida dos pacientes. Um grande estudo de coorte demonstrou que a introdução de um programa de rastreamento para AB, baseado em um cartão com escala colorimétrica de fezes entregue aos pais, teve um resultado altamente relevante para o encaminhamento precoce dos pacientes aos centros de referência terciários.<sup>14</sup> Em Taiwan, houve redução da idade de realização da PE e melhoria da sobrevida com fígado nativo.<sup>15</sup>

Serinet<sup>13</sup> relata que, se cada paciente com AB fosse submetido a PE antes de 46 dias de idade, 5,7% de todos os transplantes de fígado em menores de 16 anos não seriam realizados anualmente na França.<sup>13</sup>

Atualmente, os hepatologistas pediátricos brasileiros envolvidos com o tratamento das crianças portadoras de AB, em um esforço nacional, estão desenvolvendo estratégias colaborativas a fim de melhorar a situação destes pacientes. Esses profissionais, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde, incluíram o sistema colorido de graduação das cores das fezes na Caderneta de Saúde da Criança, distribuída pelo Ministério da Saúde aos pais de cada recém-nascido e lançaram uma campanha nacional de Alerta Amarelo para a conscientização dos pais e dos pediatras sobre a importância do diagnóstico precoce nos casos de colestase neonatal/atresia biliar. Esta campanha (instituída no DF em 2009 e nacionalmente em 2010) orienta que recém-nascidos e lactentes que apresentam acolia/hipocolia fecal, colúria e/ou icterícia que persiste após 15 dias de vida, devem ser encaminhados para os centros de referência, para avaliação clínica e laboratorial, de modo urgente!

Entretanto, a pesquisa atual demonstrou que as crianças continuam sendo encaminhadas tardiamente para a realização da portoenterostomia no Distrito Federal, o que resulta na manutenção da alta taxa de mortalidade observada, nos pacientes com fígado nativo. De modo interessante, o paciente que realiza o transplante hepático mantém boa sobrevida. Dessa forma, dois aspectos apresentam maior relevância na discussão dos resultados desta pesquisa:

- por que a campanha do alerta amarelo não teve impacto importante no DF?
- que condutas devem ser tomadas para mudança desta realidade?

Os fatores determinantes do encaminhamento tardio são, provavelmente:

- a falta de conhecimento dos profissionais de saúde da atenção primária acerca da campanha do Alerta Amarelo;
- troca frequente dos profissionais de saúde, o que dificulta o treinamento e a orientação de condutas;
- a dificuldade de encaminhamento para os centros de referência;

- a negligência com a icterícia, por este ser um sinal comum em recém-nascidos e lactentes;
- o subdiagnóstico da atresia biliar, decorrente do ganho ponderal satisfatório e do bom estado geral que estes pacientes habitualmente apresentam no início do quadro.

A mudança deste panorama é essencial, pois a atresia biliar é a principal indicação de transplante hepático, em todos os países.<sup>14</sup> A estratégia de rastrear pacientes com AB, usando cartões de cor das fezes, desenvolvida no Japão por Matsui et al. com objetivo de identificar precocemente recém-nascidos com icterícia e hipocolia/acolia fecal, já se mostrou efetiva para o diagnóstico precoce da AB, disponibilizando centros de referência e orientações também aos pais.<sup>16</sup> Assim, quanto às condutas que devem ser tomadas para mudança da realidade no DF, destacam-se:

- divulgação da campanha do Alerta Amarelo, de modo continuado;
- divulgação dos centros de referência para encaminhamento, nos casos suspeitos;
- facilitar o encaminhamento dos pacientes que preenchem os sinais de alerta;
- ter como foco de atuação não apenas os profissionais de saúde, mas também os pais e responsáveis pela crianças.

## **Conclusões**

No Distrito Federal, o diagnóstico da atresia biliar continua sendo tardio, mesmo após a implantação da campanha do Alerta Amarelo. É necessária a implantação de programa de educação continuada, bem como facilitar o encaminhamento destes pacientes. No Brasil, como em outros países, o Alerta Amarelo deve ser transformado em "teste do fígado", devendo os pais receber a cartela colorimétrica das fezes após a alta da maternidade, com informação dos centros de referência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOYER, V., et al. *Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. v. 39, pgs. 115-28. Aug. 2004.
2. BJÖRN F., THIERRY, L. *Cholestasis in the newborn and infant*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. v. 38, pgs. 263-67. 2014.
3. BALISTRERI, W. F. et al. *Biliary atresia: current concepts and research directions: Summary of a Symposium*. Hepatology. v. 23, n. 6, pgs. 1682-92. Jun. 1996.
4. PERLMUTTER, D. H. SHEPHERD, R. W. *Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype?* Hepatology., v. 35, n. 6, pgs. 1298-304. Jun. 2002.
5. SILVEIRA, T. R. et al. *Association between HLA and extrahepatic biliary atresia*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. v. 16, pgs. 114-7. Feb. 1993.
6. BRUYNE, R. et al. *Clinical practice Neonatal cholestasis*. Eur. J. Pediatr., v. 170, pgs. 279-84. 2011.
7. BONDOC, A. J. et al. *The beneficial impact of revision of Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia*. An Institutional Study. Ann. Surg., v. 255, n. 3, pgs. 570-6. Mar. 2012.
8. VERKADE, H. J. et al. *Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges*. J. Hepatol., v. 65, n. 3, pgs. 631-42 Sep. 2016.
9. CARVALHO, E. D. et al. *Biliary atresia: the Brazilian experience*. J. Pediatr., Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, pgs. 73-479. Dec. 2010.
10. MURAJI, T. *Early detection of biliary atresia: past, present and future*. Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol., v. 6, n. 5, pgs. 83-589. Sep. 2012.
11. JEN-SHYANG, Lin. et al. *Reduction of the ages at diagnosis and operation of biliary atresia in Taiwan: a 15-year population-based cohort study*. World J. Gastroenterol.; v. 21, n. 46, pgs. 1380-86. 2015.
12. GU, Y. H.; et al. *Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan*. J. Pediatr., v. 166, n. 4, pgs. 897-90. Apr. 2015.
13. SERINET, M. O.; et al. *Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening*. Pediatrics, v. 123, n. 5, pgs. 1280-6. May. 2009.
14. MORINVILLE, V.; et al. *Home-Based Screening for Biliary Atresia Using Infant Stool Color Cards in Canada: Quebec Feasibility Study*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., v. 62, n. 4, pgs. 536-41. Apr. 2016.
15. LEE, M.; et al. *Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan*. Medicine, Baltimore, v. 95, n. 12, pgs. 3166. Mar. 2016.
16. TSENG, J. J.; LAI, M. S.; LIN M; FU, Y. C. *Stool Color Card Screening for Biliary Atresia*. Pediatrics, v. 128, n. 5, pgs. 1209-15. Nov. 2011.

# Perfil epidemiológico de crianças com doença falciforme triadas no Hospital da Criança de Brasília no período de 2011 a 2014

**Orientanda:**

Raíssa Borba Assreuy

**Orientador:**

Ísis Magalhães

## Resumo

A alta prevalência da doença falciforme, associada à alta morbidade e mortalidade, requer ações de diagnóstico precoce com o Programa de Triagem Neonatal (PETN) e intervenções preventivas em Programa Assistencial para Hemoglobinopatia, que incluem vacinação adequada, uso de penicilina profilática e detecção do risco do Acidente Vascular Cerebral pela medida da velocidade do fluxo sanguíneo das artérias cerebrais com o doppler transcraniano. O objetivo da pesquisa é verificar a cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias, no Distrito Federal, descrever o perfil epidemiológico da doença falciforme no Hospital da Criança de Brasília, avaliar a prevalência dos principais eventos e da mortalidade, a elegibilidade ao programa de hidroxiureia entre pacientes triados pelo programa e acompanhados no serviço de referência e fornecer subsídios para a formulação de políticas públicas e ações que favoreçam a atenção em saúde às pessoas diagnosticadas com anemia falciforme. O Hospital da Criança de Brasília (HCB) é referência no Programa Assistencial ao paciente pediátrico. O estudo foi efetuado através de estudo retrospectivo, com análise de dados documentais de todos os recém-nascidos do Distrito Federal submetidos ao Programa de Triagem Neonatal na rede de saúde pública. Os resultados preliminares mostraram que a triagem neonatal nos primeiros anos de vida é fundamental para detectar suspeitas de anemia falciforme e que a prevenção de complicações nos primeiros anos de vida pode ser evitada através da assistência efetiva e da transfusão regular.

**Palavras-chave:** Doença falciforme, Triagem neonatal, Acidente vascular cerebral, Doppler transcraniano, Sequestro esplênico.

## Introdução

As síndromes falcêmicas constituem um grupo de condições em que há herança do gene  $\beta$  globina. Entre as anomalias hemoglobínicas que ocasionam homozigose ou dupla heterozigose, a anemia das células falciformes é a mais comum. A doença falciforme apresenta como principal característica a herança do gene da globina beta S (gene  $\beta$ s).<sup>1,3</sup> O gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD),  $\beta$  talassemia, entre outras, gerando formas sintomáticas do gene da HbS mesmo em heterozigose, denominadas doença falciforme SC, SD e S/ $\beta$ -Talassemia. Cada uma apresenta graus variados de gravidade, manifestações clínicas e hematológicas. Os indivíduos com apenas uma cópia do gene da Hb S (heterozigotos) e a outra cópia herdada normal da Hb A (normal) são assintomáticos e portadores de “traço falciforme”.<sup>1,3,5</sup> A distribuição e a frequência do gene da doença falciforme diferem nas diversas regiões do mundo e são influenciadas por dois fatores: seleção de portadores de apenas uma única cópia do gene da HbS nas regiões endêmicas da malária e presença de quatro haplótipos específicos de regiões africanas (Senegal, Benin, Bantu e Camarões) e um haplótipo asiático (Árabe-indiano). Estes haplótipos são bem definidos e sustentam a hipótese de que a mutação que causa a HbS deva ter ocorrido e sido localmente amplificada em pelo menos duas ou várias ocasiões distintas.<sup>1,2,3,7</sup> No Brasil, a frequência e a distribuição dos haplótipos coincidem com as regiões de origem do tráfico de escravos e os genótipos CAR/CAR, BEN/CAR, BEN/BEN predominam.<sup>1</sup>



**Figura 9** - Distribuição dos haplótipos na África e Ásia  
Fonte: Adaptado de: [www.starmfront.org/.../african\\_haplotype.gif](http://www.starmfront.org/.../african_haplotype.gif)

A anomalia da  $\beta$ -globina S decorre de uma única mutação da base nitrogenada timina (T) por adenina (A), ocasionando a substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na 6ª posição da cadeia  $\beta$  da globina, especificamente no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11, responsável por modificação físico-química desta molécula. A troca desse aminoácido na cadeia beta globínica ocasiona o surgimento da hemoglobina S, uma hemoglobina mutante com propriedades físico-químicas distintas da normal, devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina, por perda do ácido glutâmico. A forma de desoxiemoglobina acarreta níveis de instabilidade e insolubilidade que levam ao enrijecimento e deformação da membrana celular. Em estado de desoxigenação, há alteração molecular desencadeada pela presença do aminoácido valina, que reage de forma hidrofóbica com os receptores fenilalanina e leucina, e leva à formação de polímeros.<sup>1,2</sup> Esta formação sofre influência da desoxigenação, da hemoglobina F e da concentração intracelular de hemoglobina S. Os polímeros formados, compostos por 14 fibras de desoxiemoglobinas, se enovelam progressivamente e formam uma estrutura multipolimétrica na forma de eixo axial no interior da célula, caracterizando o processo de nucleação. Deste modo, o eritrócito sofre mudança conformacional, se assemelhando ao formato de foice e apresentando impossibilidade de transcorrer pelo menor diâmetro dos capilares da microcirculação.<sup>1,2,5</sup> Isto gera consequências em vários níveis celulares e vasculares: dano de membrana celular, desidratação celular devido às perdas de íons potássio e de água pela ativação excessiva do canal de transporte dos

íons potássio e cloro (K+Cl-), diminuição de deformabilidade, aumento de fragilidade, encurtamento de meia-vida, aumento da aderência das hemácias às células endoteliais e lesão vascular. Desta rede de anormalidades celulares resultam os dois maiores eventos fisiopatológicos da doença falciforme: hemólise e vaso-oclusão. As principais manifestações clínicas deste processo são a anemia hemolítica crônica, episódios recorrentes de dor, danos agudos e crônicos a vários órgãos.<sup>1,3,5</sup>

### Complicações:

Os mecanismos básicos responsáveis pelas lesões teciduais nesses pacientes incluem anemia, vaso-oclusão com hipóxia, necrose, fibrose e desorganização microvascular, sobrecarga de ferro e asplenia. O seqüestro esplênico (SE) é uma complicação de instalação súbita e aguda da doença, com maior incidência entre os três meses e cinco anos de idade, e mais comum em pacientes homozigotos SS, que ocorre devido à queda progressiva dos níveis sanguíneos da hemoglobina. Define-se como sendo uma diminuição da concentração sanguínea de hemoglobina maior ou igual a 2g/dl, associada a sinais sugestivos do aumento da atividade eritropoética e a esplenectomia, devido ao grande sequestro sanguíneo no baço. As manifestações clínicas incluem mal estar, palidez progressiva e taquicardia, taquipneia e sudorese, que acompanham o quadro de dor abdominal, e ao exame físico, observam-se palidez intensa, esplenomegalia e sinais de choque hipovolêmico. É uma complicação aguda grave, responsável por grande morbidade e mortalidade em pacientes com doença falciforme.<sup>1,3,5</sup>

**Tabela 1:** Alterações fisiológicas em diferentes níveis nas doenças falciformes

Nível	Fenômenos ou alterações
Molecular e celular	Mutação da hemoglobina Polimerização da Hb desoxigenada Falcização Alterações de membrana
Tecidos e órgãos	Adesão celular ao endotélio Hipóxia local Isquemia Inflamação Lesão microvascular Ativação da coagulação Depleção de NO
Organismo (paciente)	Dor Anemia hemolítica Insuficiência de múltiplos órgãos

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. *Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos*. Rev. bras. hematol. hemoter., v. 29, n. 3, pgs. 207-14, 2007.

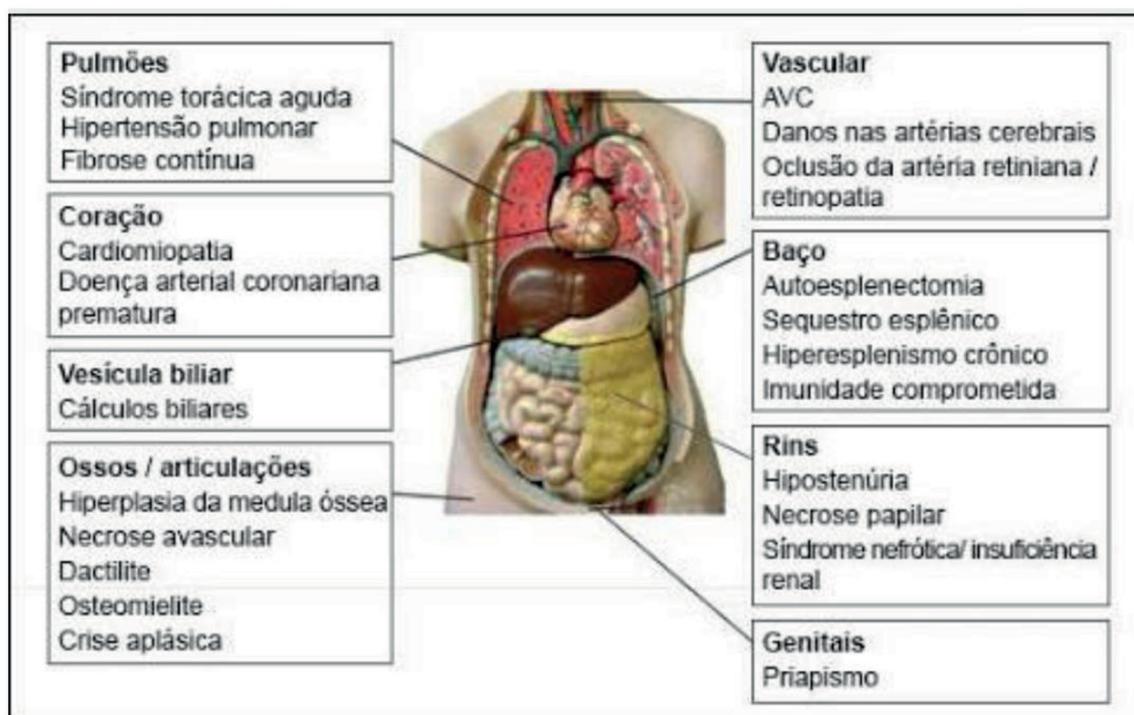
A anemia hemolítica que ocorre nesses pacientes é devido à menor sobrevivência das hemácias. Há aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritroide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. Já a dor ocorre devido à isquemia tecidual aguda causada pela vaso-oclusão.<sup>8</sup>

**Tabela 2:** Variação etária da frequência com que ocorrem algumas manifestações comuns das doenças falciformes (0 = ausente ou raro; +++ = máxima frequência da complicação)

Manifestação	Idade		
	0-5 anos	5-15 anos	>15 anos
Asplenia funcional	+++	±	0
Autoesplenectomia	±	++	+++
Morte súbita por septicemia	+++	++	±
Sequestro esplênico	+++	++	±
Dactilite	+++	±	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVC isquêmico	++	+	±
AVC hemorrágico	0	+	+++
Dor	+	++	+++
Cálculos biliares	0	±	+++
Necrose avascular	0	±	+++
Retinopatia	0	0	+++
Insuficiência renal	0	±	+++

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. *Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos*. Rev. bras. hematol. hemoter., v. 29, n. 3, pgs. 207-14, 2007.

A anemia falciforme constitui a principal causa de acidente vascular cerebral (AVC) na infância e manifesta-se com lesões em vários órgãos, causando elevada morbidade e mortalidade.<sup>8</sup>



A prevalência do traço falciforme é de um em cada 28 nascimentos no Distrito Federal. A doença em homozigose ocorre em 1:1800 nascidos vivos. As manifestações clínicas são variáveis e decorrentes de lesão tecidual aguda e crônica, com conseqüente vasculopatia e alta taxa de morbidade e mortalidade. As manifestações mais temidas no primeiro ano de vida são a crise de Sequestro Esplênico (SE) agudo, e a sepse pneumocócica em pacientes sem profilaxia, com alta taxa de mortalidade. Nas crianças acima de 4 anos, a ocorrência da vasculopatia cerebral com acidente vascular cerebral (AVC), geralmente isquêmico, é outro evento de alta morbidade e chance de

sequelas. Outras complicações importantes são a síndrome torácica aguda, nefropatia, necrose avascular da cabeça de fêmur, entre outras. <sup>1,4,5</sup>

A alta prevalência da doença falciforme, associada a alta morbidade e mortalidade requer ações de diagnóstico precoce com a triagem neonatal e intervenções preventivas em Programa Assistencial de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatia, que incluem vacinação adequada, uso de penicilina profilática e detecção do risco do acidente vascular cerebral pela medida da velocidade do fluxo sanguíneo das artérias cerebrais com o doppler transcraniano. O Hospital da Criança de Brasília (HCB) é referência do Programa Assistencial ao paciente pediátrico. <sup>1,8</sup>

### **Objetivos gerais**

- Analisar a prevalência da doença falciforme dos casos diagnosticados pelo Programa de Triagem Neonatal (PTN) do Distrito Federal no período de 2011 a 2014;
- Analisar morbidade e mortalidade das crianças com doença falciforme triadas no Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal no período e acompanhadas no Serviço de Referência da Triagem Neonatal (PTN);
- Verificar a cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias, no Distrito Federal;

### **Objetivos específicos**

- Descrever o perfil epidemiológico de doença falciforme no Distrito Federal;
- Avaliar prevalência dos principais eventos, mortalidade, sequestro esplênico, acidente vascular cerebral, doppler transcraniano anormal, elegibilidade ao programa de hidroxiuréia, entre pacientes triados pelo programa e acompanhados no serviço de referência;
- Fornecer subsídios para a formulação de políticas públicas e ações que favoreçam a atenção em saúde às pessoas diagnosticadas com anemia falciforme.

### **Materiais e métodos**

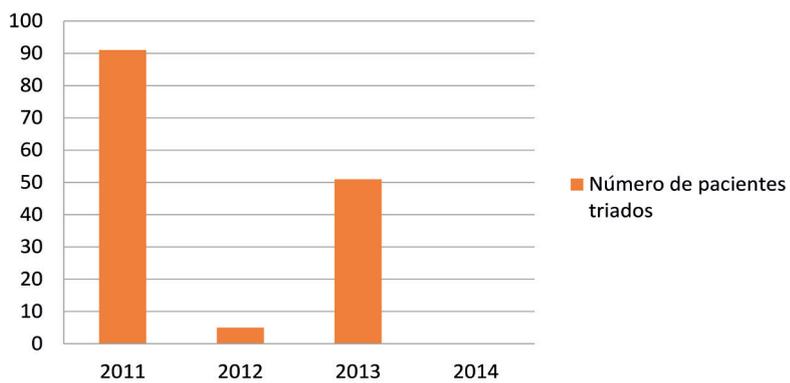
- O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa (Cisep) do Hospital da Criança de Brasília;
- Estudo retrospectivo, com análise de dados documentais de todos os recém-nascidos do Distrito Federal submetidos ao Programa de Triagem Neonatal no período de 1º de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2014 na rede de saúde pública, utilizando dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC);
- Não serão incluídos dados da rede privada de saúde, já que não se encontram disponíveis na base de dados consultados;
- Dados extraídos do PETNDF, do banco de dados do SUS (DATASUS) e de prontuários médicos do Ambulatório de Triagem Neonatal do Hospital da Criança de Brasília;
- As crianças nascidas vivas têm amostras de sangue coletadas em papel filtro, o que é realizado nas maternidades desde 2011 (anteriormente a este período a coleta era feita nos centros de saúde);
- As amostras são regularmente enviadas para o Laboratório de Referência da Triagem Neonatal no Hospital de Apoio de Brasília (HAB) desde o segundo semestre de 2012;

- As amostras são rotineiramente analisadas usando o método de eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) e cromatografia líquida de alta performance (HPLC), e os resultados desta análise são armazenados num banco de dados;
- São pesquisadas, em cada amostra, a presença da hemoglobina S em homozigose (SS) ou em heterozigose (AS) ou em dupla heterozigose com outra hemoglobina mutante (SC, S beta talassemia, SD etc);
- Os casos triados de doença falciforme homozigotos para Hemoglobina S e duplo heterozigotos são encaminhados ao Serviço Social no Hospital da Criança de Brasília (HCB) para busca ativa e inclusão no Programa de Atenção a Doença Falciforme no Serviço de Hematologia do HCB;
- Os dados foram tabulados em planilhas do Excel;
- O cálculo do coeficiente de incidência foi obtido pela divisão de casos encontrados pelo total de recém-nascidos testados no período pesquisado;
- O cálculo de cobertura do programa foi obtido mediante a divisão da quantidade de testes realizados pelo número de crianças nascidas no Distrito Federal no período estudado;
- O acompanhamento das comorbidades foi feito através de estudo retrospectivo do cadastro central de acompanhamento do programa no HCB e atualizado pelos prontuários do paciente;
- As crianças com perda de *follow-up* foram prospectadas no serviço de busca ativa do programa com assistente social e busca no sistema de mortalidade;

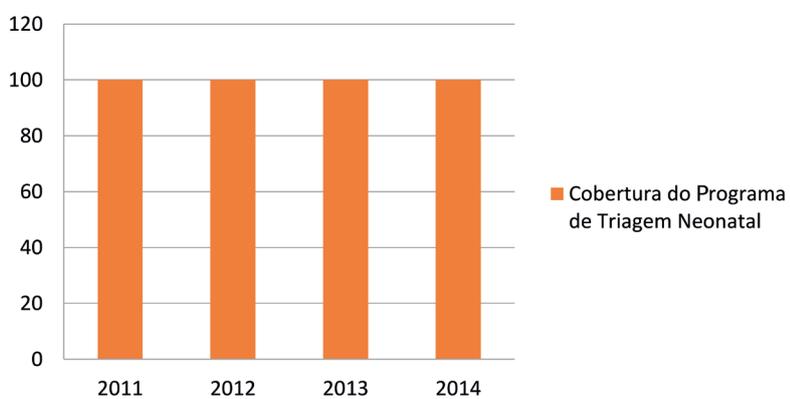
#### Resultados:

Ano	2011	2012	2013	2014	Total
Nascidos vivos hospitalares SES e não SES	42.316	41.922	42.488	44.003	165.955
Nascidos vivos na rede particular, mas triados na rede pública	7	1.954	2.999	2.334	7.294
Triagem total no HAB	42.323	43.896	45.487	46.337	178.043
Triagem somente no SES/não SES	42.316	41.922	42.488	44.003	165.955
Cobertura do programa	100%	100%	100%	100%	100%
Diagnóstico positivo	30	41	32	45	148

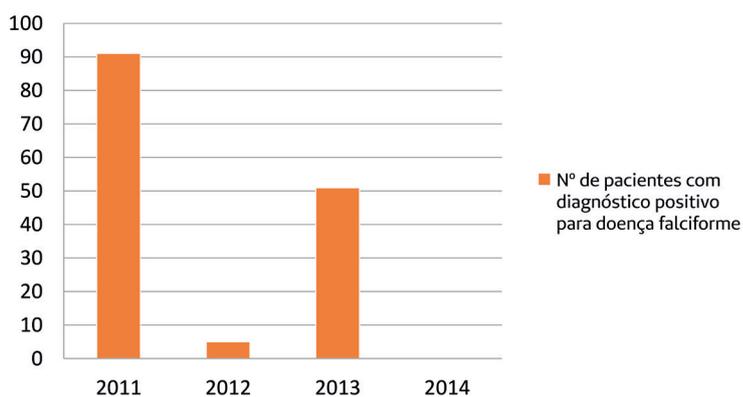
### Triagem SES/não SES



### Triagem SES/não SES



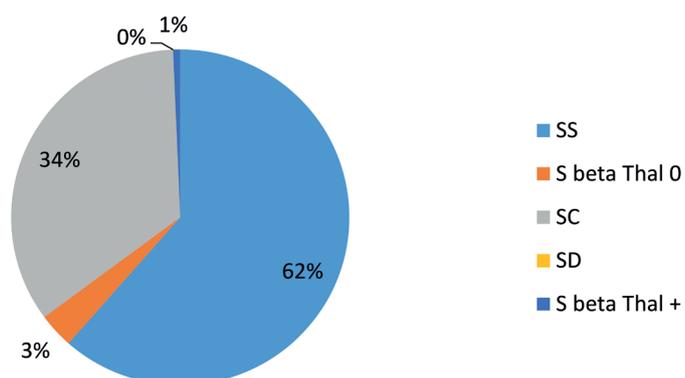
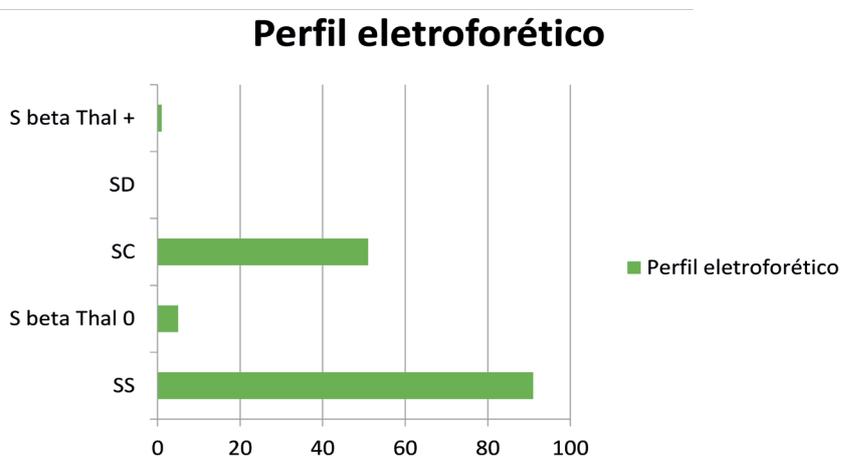
### Doença Falciforme



- Perfil eletroforético compatível com a doença falciforme, encontrado no período de 2011 a 2014 e os respectivos gráficos:

Perfil eletroforético	Doença falciforme	Total
FS	SS	91
FS	Sbeta Thal 0	5
FSC	SC	51
FSD	SD	0
FSA	S beta Thal +	1
Total		148

**Tabela 2:** Perfil eletroforético compatível com doença falciforme



**Incidências do perfil eletroforético**

Óbitos, idade ao óbito, perfil eletroforético e causas do óbito no período de 2011 a 2014 e respectivos gráficos:

DN	Fenótipo	Óbitos	Data do óbito	Idade (óbito)	Local	Causa
19/2/2012	SS	1	14/09/2012	7 meses	Intrahospitalar	Bradicardia severa
5/7/2013	SS	1	5/11/2013	4 meses	Intrahospitalar	Bradicardia severa
2/8/2013	SS	1	26/12/2013	4 meses	Intrahospitalar	Hipoxemia severa
4/2/2013	SS	1	13/11/2014	1 ano e 9 meses	Intrahospitalar	IResp. grave / hemorragia interna
25/11/2012	SS	1	5/12/2014	1 ano e 1 mês	Intrahospitalar	Sequestro hepático
9/7/2011	SS	1	20/07/2014	3 anos	Intrahospitalar	Não especificada
Total		6				

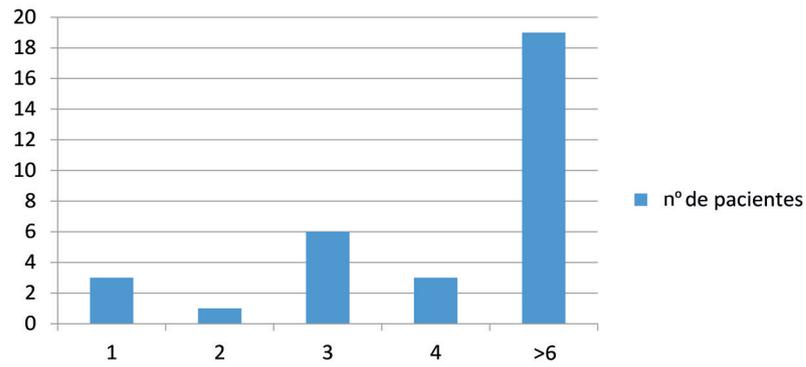
Número de pacientes que se encontravam em esquema de transfusão regular no período estudado e os respectivos motivos;

Em transfusão regular	Por sequestro esplênico(SE)	Por doppler TC anormal
6	5	1

Número de pacientes que já realizaram transfusão regular anteriormente, dividido por quantidade de transfusões que realizaram e respectivo gráfico:

Quantidade de Transfusões	Nº de pacientes
1	3
2	1
3	6
4	3
> 6	19

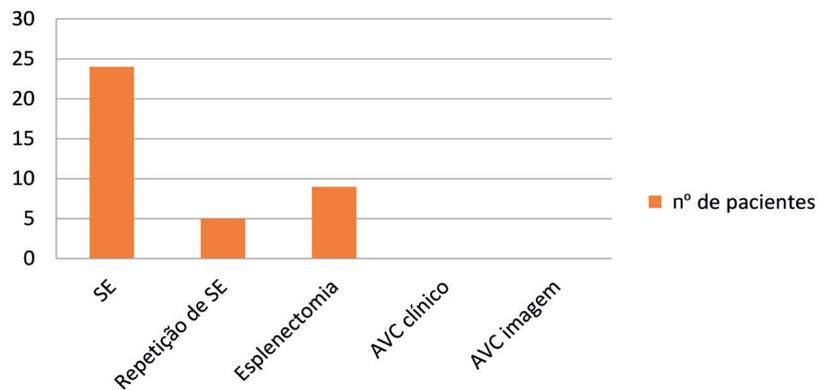
## Quantidade de transfusões



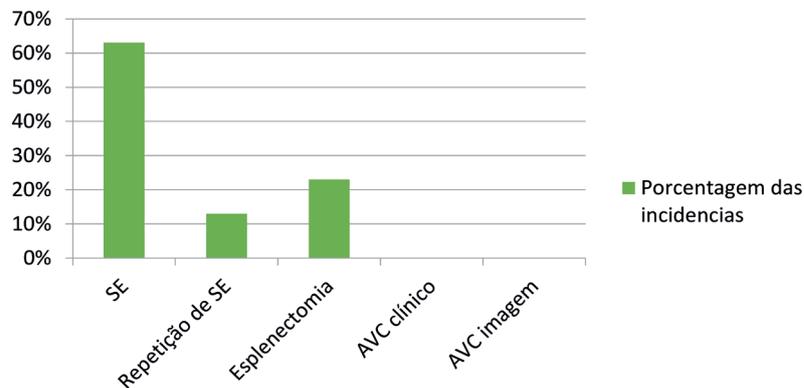
Número de pacientes que apresentaram comorbidades / eventos agudos, divididos por tipo de comorbidade, e respectivo gráfico:

SE	Repetição de SE	Esplenectomia	AVC clínico	AVC imagem
224	5	9	0	0

## Comorbidades

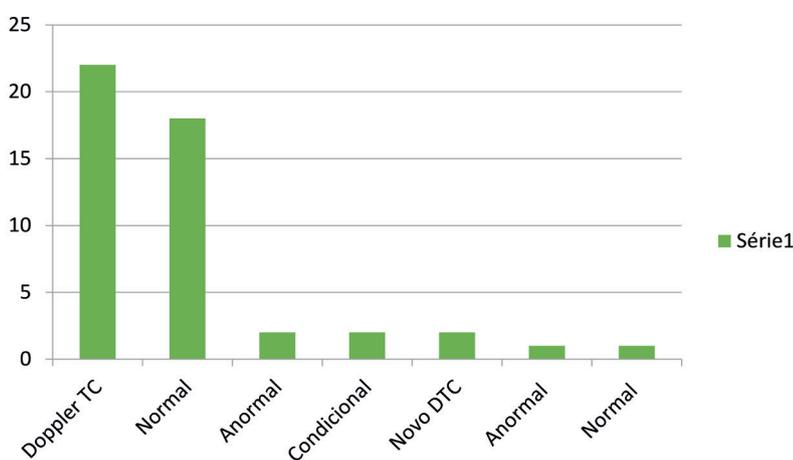


## Porcentagem das incidências



Número de pacientes que realizaram doppler transcraniano (DTC), resultado do exame e número de pacientes que repetiram o exame:

Doppler TC	Normal	Anormal	Condicional	Novo DTC	Anormal	Normal
22	18	2	2	2	1	1



#### Discussão:

- De acordo com os dados obtidos, percebe-se a importância da triagem neonatal para o diagnóstico de anemia falciforme e para a comparação dos pacientes com diagnóstico pós sintomático e assintomáticos da triagem neonatal;
- O esquema de transfusão regular é fundamental para a prevenção de novos eventos, futuramente;
- A cobertura do Programa de Triagem Neonatal foi efetiva no Distrito Federal, com 100% durante o período estudado;
- Apesar do acompanhamento ideal das crianças, a taxa de óbito no período estudado teve uma incidência de 4%;
- Os pacientes que tiveram o resultado do doppler anormal entraram no esquema de transfusão regular para prevenção de complicações futuras por conta da doença;
- Os pacientes com critérios para inclusão no protocolo de hidroxiureia também foram minuciosamente avaliados e inseridos no tratamento;
- O SE predomina na taxa das comorbidades relacionadas a doença falciforme, porém a incidência de pacientes que repetiram o SE não foi elevada;

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGULO, Ivan L. *Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 29, n. 3, pgs. 262-67, 2007.
2. BRUNIERA, Paula. *Crise de sequestro esplênico na doença falciforme*. Rev Bras Hematol Hemoter, v. 29, n. 3, pgs. 259-261, 2007.
3. CANCEADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. *A doença falciforme no Brasil*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, pgs. 204-206, Sept. 2007 .
4. \_\_\_\_\_, et al. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 31, n. 5, pgs. 361-6, 2009.
5. GALIZA NETO, Gentil Claudino; PITOMBEIRA, Maria S. *Aspectos moleculares da anemia falciforme*. J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, pgs. 51-56. 2003.
6. LOUREIRO, Monique Morgado; ROZENFELD, Suely. *Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil*. Rev. Saúde Pública, v. 39, n. 6, pgs. 943-9, 2005.
7. MOREIRA, Gustavo Antonio. *Repercussões respiratórias da anemia falciforme*. J. Bras. Pneumol., v. 33, n. 3, p. 232, 2007.
8. ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. *Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v. 29, n. 3, pgs. 207-14, 2007.

# Avaliação da efetividade do uso do laser de baixa potência na profilaxia e no tratamento de mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos acompanhados no HCB

**Orientanda:**

Talita Rolim

**Orientadora:**

Keyse Loyanne Batista

## Resumo

A mucosite oral é efeito colateral comum à quimioterapia para o tratamento de leucemias agudas. Portanto, é importante estabelecer um protocolo adequado para o seu tratamento e prevenção. O Laser de baixa potência tem mostrado bons resultados. Este trabalho objetivou verificar a eficácia do laser preventivo em crianças com leucemia linfóide aguda acompanhadas no Hospital da Criança de Brasília. Pacientes em uso de metotrexato ( $>1\text{g/m}^2$ ) receberam aplicação do laser no dia seguinte ao começo do ciclo, com um mínimo de três aplicações consecutivas. Foram selecionados 22 pacientes e distribuídos em dois grupos. G1: Usou a densidade de energia de 2J/ponto com distância aproximada de 1cm, durante 2s. G2: Usou a densidade de energia de 2J/ponto com distância de 2cm, durante 2s. A análise estatística foi realizada pelo SPSS Statistics. Constatamos que, de 2012 a 2014, 37,68% tiveram manifestação de MO em variados graus durante o tratamento quimioterápico. De 2015 a 2016, dos pacientes no G1, 92,5% não apresentaram manifestações de MO, enquanto no G2 foram 88,5%. Concluiu-se que o uso preventivo do LBP tem sido benéfico e que os pacientes do G1 tiveram melhor resposta. E aqueles que mostraram predisposição à MO, a tiveram de forma branda. A existência de um protocolo adequado do uso preventivo do LBP, além de motivação para a higienização oral e procura precoce do tratamento odontológico, levou a um quadro de inexistência de manifestações de MO mais severas nos pacientes pediátricos acompanhados no HCB.

**Palavras-chave:** Odontologia hospitalar, Mucosite oral, Oncologia pediátrica, Leucemia linfóide aguda, Laser de baixa potência.

## **Introdução**

A leucemia faz parte de um grupo de doenças malignas, diferentes entre si, que se caracterizam por uma produção excessiva e progressiva de leucócitos de forma imatura, que perdem sua função original. A leucemia linfóide aguda (LLA) é a mais comum entre as leucemias pediátricas, acomete principalmente crianças de três a cinco anos de idade e se caracteriza por ser rapidamente progressiva, afetando a maioria das células. Durante o tratamento quimioterápico podem ocorrer algumas complicações orais por se tratar de uma região em que a reprodução celular é similar ao crescimento tumoral (Costa, S.S. et al. 2010).

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa, com presença de eritema, que pode evoluir para ulcerações. É a complicação mais frequente em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico, podendo tornar-se limitante em relação ao tratamento para o câncer, já que esta condição gera dores na cavidade bucal, dificultando a alimentação e a fala. A fisiopatogenia da mucosite oral é complexa e multifatorial. É influenciada por diversos fatores, como toxicidade das drogas, intensidade da dose, intervalo entre os ciclos quimioterápicos, condição sistêmica do paciente, sua condição dental, higienização oral, frequência e duração do tratamento. (Junior, F.L.S. et al. 2010; Castro, J.F.L. et al. 2013).

Diversas terapias e estratégias vêm sendo utilizados para prevenção e tratamento da mucosite oral, como o uso do digluconato de clorexidina e de fatores de crescimento, gerando custos elevados e impactos econômicos significativos para as instituições.

No Hospital da Criança de Brasília, utiliza-se como um dos medicamentos quimioterápicos o metotrexato, que possui como um dos efeitos colaterais o aparecimento de ulcerações no epitélio bucal por indução de apoptose de fibroblastos (López, C.B. 2014).

Para diminuir o desconforto e a dor dos pacientes com LLA é necessário estabelecer um protocolo adequado para o tratamento da mucosite oral. Em se tratando de criança, a necessidade da prevenção é ainda maior, já que é sabido que crianças submetidas a tratamento oncológico têm maior incidência de complicações orais que os adultos (Sonis, 1978). Vários estudos têm mostrado bons resultados com o uso do laser de baixa potência para o tratamento de mucosite oral, já que ele possui ação anti-inflamatória, analgésica e indutora de reparação tecidual pela ativação de macrófagos (Neto, A.E.M.; Westphalen, F.H. 2013). Isso ocorre porque existe um fenômeno fotobiológico, que converte a energia da luz do laser em processos bioquímicos e fotofísicos dentro das células. Fotorreceptores absorvem o comprimento de onda, causando um efeito cascata que resulta na produção de energia que alimenta processos metabólicos, aumentando a proliferação celular e a síntese de proteínas, promovendo assim a reparação tecidual (Castro, J.F.L. et al. 2013). O protocolo atualmente utilizado no Setor de Odontologia do HCB para prevenção de mucosite é o indicado pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oncology (MASCC/ISOO). É recomendado o uso de laser de baixa potência de 650nm, com intensidade de 40mW a cada cm<sup>2</sup> tratado, com o tempo requerido para uma dose de energia de 2J/cm<sup>2</sup>. Devido à não padronização das aplicações realizadas em vários estudos e à ausência de estudos direcionados a crianças; faz-se necessária a análise da eficácia da aplicação do laser de baixa potência na prevenção e terapêutica da mucosite oral.

## **Objetivos**

### **Objetivo geral**

Verificar a efetividade do laser de baixa potência na profilaxia da mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos portadores de leucemia linfóide aguda acompanhados no HCB.

### **Objetivos específicos**

Constatar a efetividade do protocolo de profilaxia com o laser terapêutico em baixas doses

indicado pela MASCC/ISOO nos casos de mucosite oral decorrentes de oncooterapia nas crianças submetidas a tratamento para LLA no HCB.

Verificar se há diferença significativa na incidência e/ou gravidade da mucosite oral quando utilizado um protocolo com maior espaçamento entre os pontos irradiados, otimizando o tempo de atendimento.

Comparar os dados com índices de mucosite oral nas crianças com LLA atendidas em anos anteriores no HCB.

Avaliar o grau e a incidência de mucosite oral nos diferentes ciclos apresentados pelos pacientes e as principais regiões acometidas na cavidade oral.

## Material e Métodos

### Amostra

Foram selecionadas crianças acompanhadas no HCB em tratamento oncológico e que fazem o uso do medicamento metotrexato (MTX) em altas doses ( $>1\text{g/m}^2$ ). Dentre os critérios de inclusão estão: diagnóstico de LLA, idade entre três e 18 anos, mucosa oral íntegra previamente ao início do tratamento, fazer uso de altas doses de MTX, pacientes que sejam colaboradores e que, após informações e instruções, tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para comparação, a amostra constará de pacientes diagnosticados com LLA e que tenham feito uso do metotrexato, com idade entre três a 18 anos, nos períodos de 2012 a 2014.

### Metodologia

Após parecer favorável do Comitê de Ética da FEPECS (n° 1.285.013), foi realizada a distribuição dos pacientes em dois grupos de estudos. Em 2015 foram selecionados 25 pacientes, 13 pertencentes ao grupo 1(G1) e 12 pertencentes ao grupo 2(G2). O G1 usou uma energia de 2J, aplicada de forma pontual uma ao lado da outra, com uma distância aproximada de 1cm entre os pontos, tocando o tecido, durante 2s por ponto. O grupo 2(G2) usa uma energia de 2J, aplicada de forma pontual, uma ao lado da outra, com uma distância aproximada de 2cm entre os pontos, tocando o tecido, durante 2s por ponto (Tabela 1 e Figura 1).

**Tabela 1:** Características dos grupos de estudo, quanto ao grau de energia, distância dos pontos de aplicação e duração da aplicação por ponto.

	ENERGIA (J)	DISTÂNCIA ENTRE PONTOS (CM <sup>2</sup> )	DURAÇÃO POR PONTO (SEGUNDOS)	PONTOS
G1	2	1	2	45
G2	2	2	2	25



**Figura 1:** Regiões da boca onde foram feitas as aplicações do laser, exemplificando os pontos a serem irradiados.

Os pacientes de ambos os grupos recebem óculos de proteção de uso individual durante as aplicações. A aplicação do laser de baixa potência acontece 24 horas após o início do ciclo quimioterápico (D+1), sendo uma aplicação por dia, com aplicações consecutivas de, no mínimo, 3 dias, podendo estender-se por todo o período de internação. Os pacientes e seus responsáveis foram orientados a não utilizar qualquer outro tipo de terapia para mucosite oral e a retornarem para avaliação clínica no D+8. É considerado sucesso do método, se no oitavo dia o paciente não apresentar nenhum tipo de manifestação bucal. Os dados referentes às aplicações foram colhidos em *check list* (Figura 2) e transcritos em uma planilha.

Para classificação da mucosite oral utiliza-se a escala da Organização Mundial de Saúde (OMS) com base nas características das lesões presentes na cavidade bucal, sendo Grau 0=mucosa normal; Grau 1=presença de eritema; Grau 2=presença de eritema e ulceração com possível dieta sólida; Grau 3=presença de ulceração e utilização de dieta líquida; Grau 4=presença de ulceração sem possibilidade de alimentação via oral (Tabela 2). E pela Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS), que permite a classificação da mucosite oral por região na boca, presença de eritema utilizando um score de 0 a 3 (0 é ausência de eritema e 3, presença de eritema já próximo a ulceração) e presença de ulceração também utilizando o score de 0 a 3 (0 = ausência de ulceração; 1= úlceras < 1cm; 2= úlcera ≤ 1cm; 3 =úlceras > 1cm) (tabela 3). Além de figura ilustrativa da boca onde são colocadas as regiões em que o paciente apresentou algum de tipo de manifestação bucal (Figura 3).

**Figura 2.** Ficha clínica com informações dos pacientes e dados da aplicação

CHECK LIST	
SES:	_____
NOME:	_____ NASC ____/____/____
Idade:	_____ <input type="checkbox"/> Uso MTX: _____ g/m <sup>2</sup>
	<input type="checkbox"/> Mucosa oral íntegra <input type="checkbox"/> Capacidade de cooperação <input type="checkbox"/> TCLE assinado <input type="checkbox"/> Sorteio aleatório
Radioterapia?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Local: _____
Protocolo Quimioterápico:	_____
Drogas usadas:	_____
1º CICLO:	____/____/____ Drogas: _____
<b>Laserterapia D+1</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____
Tratamento	_____ Duração _____ Remissão _____
<b>D+2</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____
Tratamento	_____ Duração _____ Remissão _____
<b>D+3</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____
Tratamento	_____ Duração _____ Remissão _____
<b>D+_____</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____
Tratamento	_____ Duração _____ Remissão _____
<b>D+_____</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____
Tratamento	_____ Duração _____ Remissão _____
<b>D+8</b>	
Manifestações Bucais:	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Ardência <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Herpes Simples
<input type="checkbox"/> Mucosite	Escala OMS: _____ Escala OMAS: _____
<input type="checkbox"/> Outros	LOCAL: _____

**Tabelas 2 e 3:** Tabela OMS de classificação para mucosite oral e Tabela OMAS de classificação para mucosite oral, respectivamente.

Grau 0	Mucosa normal
Grau 1	Eritema
Grau 2	Eritema e Ulceração – possível dieta sólida
Grau 3	Ulceração – dieta apenas líquida
Grau 4	Ulceração – não é possível alimentação via oral

	ERITEMA				ÚLCERA			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa Labial Superior	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa Labial Inferior	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa Jugal Direita	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa Jugal Esquerda	0	1	2	3	0	1	2	3
Dorso lingual	0	1	2	3	0	1	2	3
Borda direita da língua	0	1	2	3	0	1	2	3
Borda esquerda da língua	0	1	2	3	0	1	2	3
Assoalho lingual	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato mole	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato duro	0	1	2	3	0	1	2	3
Comissura labial	0	1	2	3	0	1	2	3



**Figura 3:** Imagem utilizada para mapeamento das áreas da boca onde o paciente apresenta manifestações da mucosite oral.

### Análise estatística

Para análise dos dados descritivos e estatísticos foi utilizado o programa SPSS. Para análise estatística foi utilizado teste ANOVA e o teste *post hoc* ideal é o Dunett 3.

### Resultados Parciais e Discussão

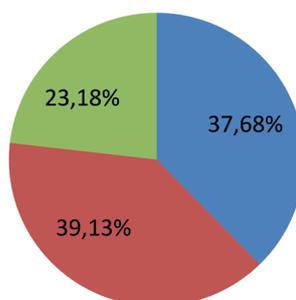
Os pacientes foram selecionados com base nos critérios de inclusão. Em uma amostra de 241 pacientes oncológicos pediátricos acompanhados na Odontologia, 69 pacientes tinham LLA, seis deles já era falecidos e dois não tiveram os prontuários localizados.

Como mostra o gráfico 1, temos 69 pacientes com LLA: 37,68% (26 pacientes) deles tiveram mucosite oral, 39,13% (27 pacientes) não tiveram mucosite oral e 23,18% (16 pacientes) não tinham a informação presente no prontuário.

**Gráfico 1:** Relação em porcentagem da análise de pacientes internados nos anos de 2012-2014

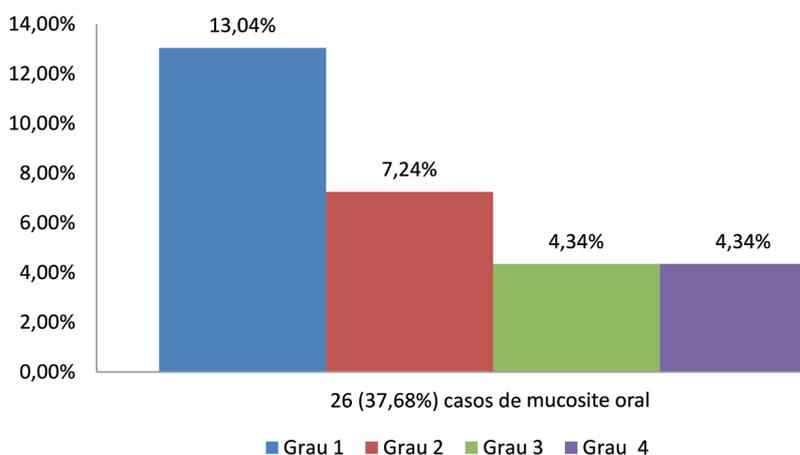
## 2012-2014

- 26 pacientes tiveram mucosite
- 27 pacientes não tiveram mucosite
- 16 pacientes não continham a informação em seus prontuários



Dos 26 pacientes que tiveram mucosite oral, a mucosite oral Grau 1 foi identificada em 13,04% (nove pacientes), já a mucosite oral Grau 2 manifestou-se em 7,24% (cinco pacientes) dos casos, enquanto as mucosites orais Grau 3 e Grau 4 foram diagnosticadas em 4,34% cada (seis pacientes), como mostra o Gráfico 2. Dos 26 casos, 61,53% (16 pacientes) receberam laser preventivo e demonstraram mucosite oral menos severa.

**Gráfico 2:** Relação em porcentagem dos tipos de mucosite oral manifestados pelos pacientes de 2012-2014, segundo escala OMS para classificação da mucosite oral

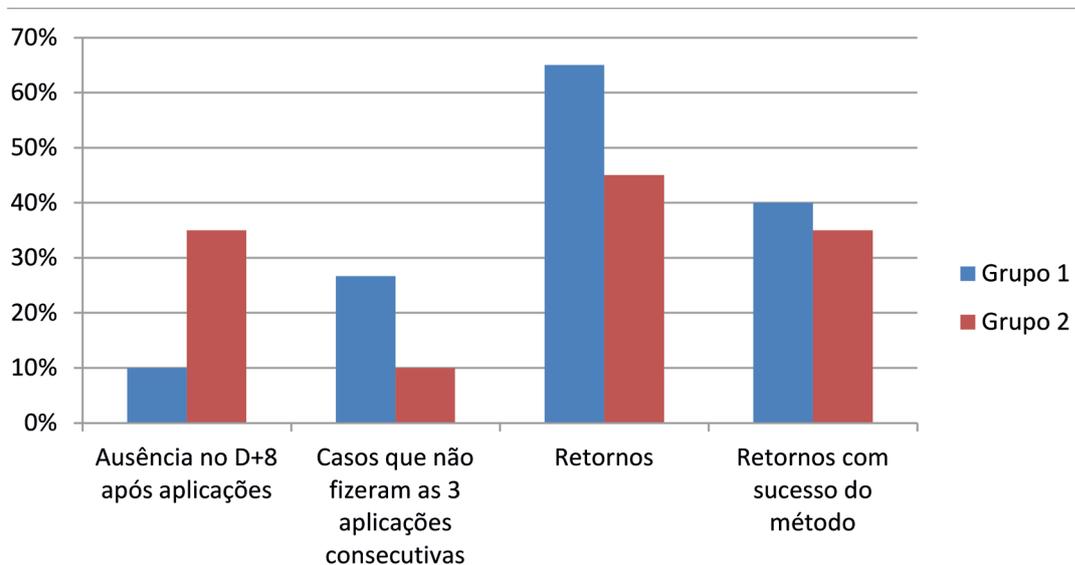


Em 2015 foram selecionados 25 pacientes, 13 pertencentes ao Grupo 1 e 12 pertencentes ao Grupo 2. Para avaliação da efetividade das aplicações, as crianças foram convocadas no D+8 para exame da cavidade bucal. No G1 houve uma perda de amostra, já que, das 60 aplicações feitas, em 10% dos casos que tiveram três aplicações consecutivas, não houve retorno para avaliação clínica; 26,66% dos casos não tiveram o mínimo de aplicações necessárias para o retorno, devido alta anterior à última aplicação do laser. Houve 55% de retorno após as aplicações. Desses, 81,81% foram considerados sucesso, já que não houve manifestações bucais; 18,81% dos retornos foram considerados insucessos, já que os pacientes tiveram manifestações de mucosite oral (Gráfico 3).

No G2 foram realizadas 64 aplicações. Dessas, 35% dos casos não compareceram ao retorno no D+8, 10% dos casos não tiveram o mínimo de aplicações necessárias para o retorno. Houve 45%

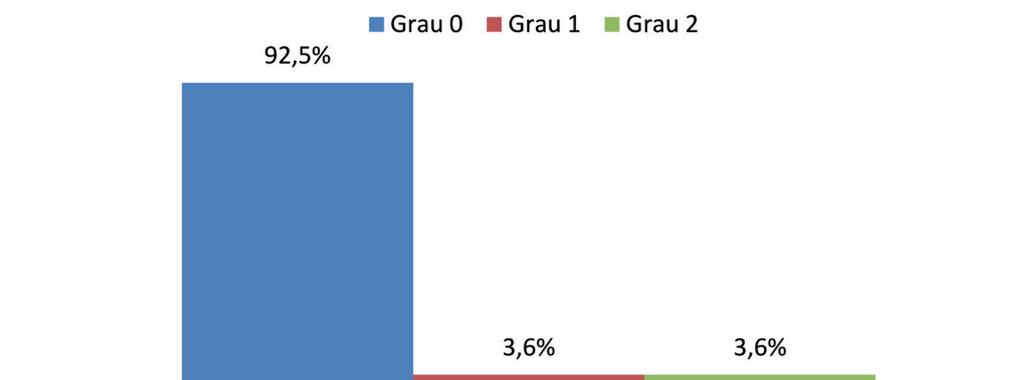
de retorno após aplicações. Desses, foram considerados sucessos 77,77% dos casos, já que não houve manifestações bucais; 22,22% dos retornos foram considerados insucessos. Até a presente data, 22,22% haviam sido convocados para a consulta do D+8 (Gráfico 3).

**Gráfico 3:** Mostra análise das aplicações feitas, exemplificando em porcentagens a ausência do paciente no retorno programado (D+8); porcentagens de casos que não tiveram as três aplicações consecutivas; porcentagem de retornos e porcentagem dos pacientes que fizeram o retorno programado e mostraram efetividade do método, respectivamente, para o Grupo 1 e Grupo 2.



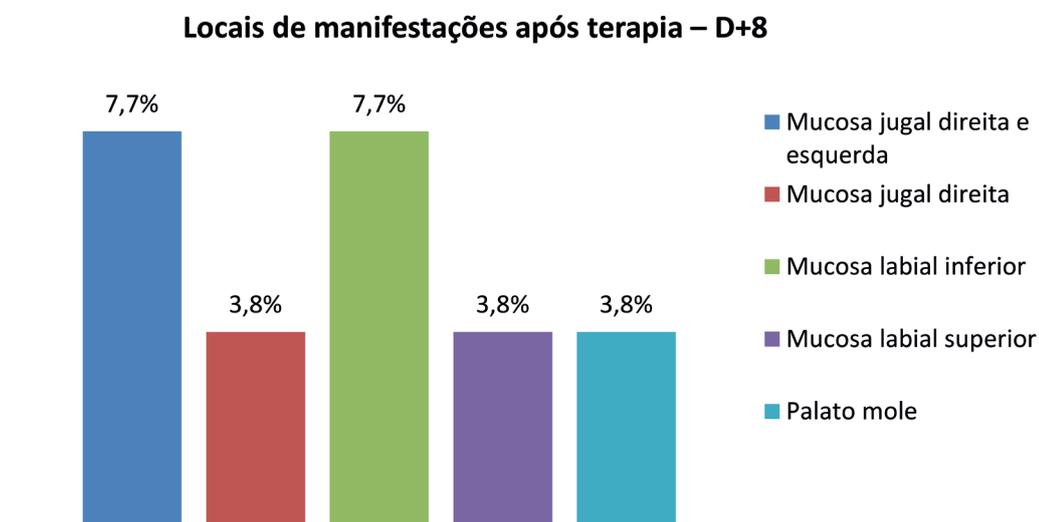
Utilizando o programa SSPS, foi realizada a análise descritiva dos grupos em relação à manifestação de mucosite oral após laserterapia, utilizando o D+8, dia em que os pacientes eram avaliados quanto à efetividade do método empregado. Seguindo a classificação da OMS, temos que, para o grupo G1, 92,5% não apresentaram nenhuma manifestação (Grau 0); em 3,6% dos casos houve manifestação de mucosite oral Grau 1 e também em 3,6% dos casos, mucosite oral Grau 2 (Gráfico 4).

**Gráfico 4:** Classificação de mucosite oral segundo a OMS para o Grupo 1



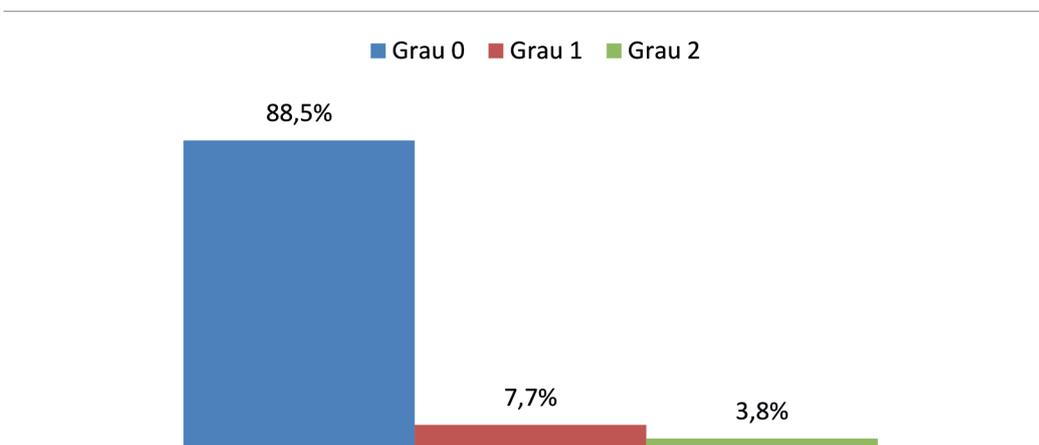
Segundo a classificação OMAS para mucosite oral, no D+8 a mucosa jugal direita e esquerda aparece com 7,7% das manifestações, a mucosa jugal direita com 3,8% dos casos, a mucosa labial inferior com 7,7%, a mucosa labial superior com 3,8% e o palato mole, com 3,8% dos casos. Em 73,1% dos casos, não houve manifestação de mucosite oral em nenhum local da cavidade bucal (Gráfico 5).

**Gráfico 5:** Locais de manifestação de mucosite oral na cavidade bucal, segundo OMAS no Grupo 1.



Para o Grupo 2, na análise feita segundo a classificação da OMS para o D+8, temos que 88,5% dos pacientes apresentaram Grau 0, 7,7%, Grau 1 e 3,8%, Grau 2 (Gráfico 6).

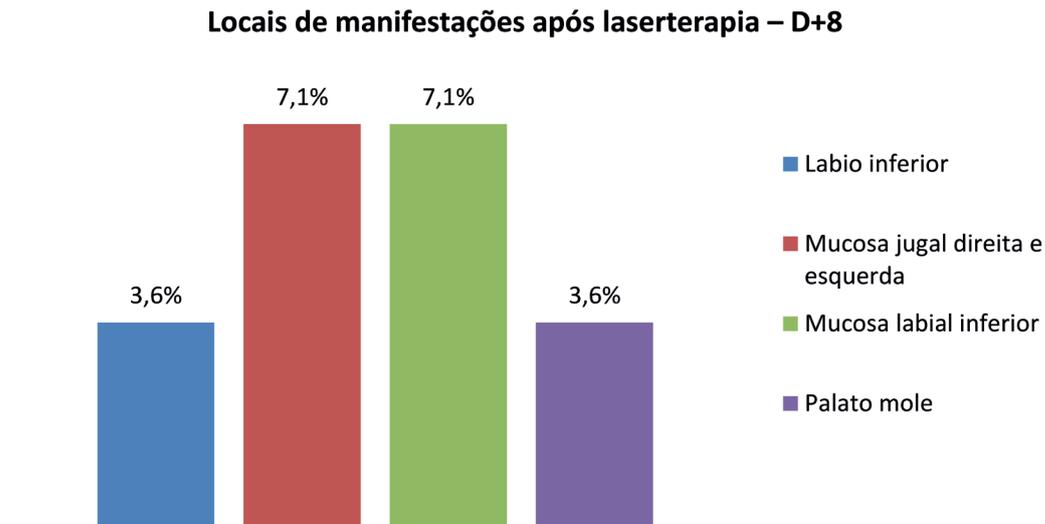
**Gráfico 6:** Classificação de mucosite oral segundo a OMS para o Grupo 2



Segundo a classificação OMAS também para o D+8 vimos que a mucosa jugal direita e esquerda aparece em 7,1% dos casos, a mucosa labial inferior com 7,1%, o palato mole com 3,6%. Apesar de o lábio inferior não aparecer como uma classificação da OMAS, essa manifestação mostrou-se presente em 3,6% dos pacientes. Em 78,6% dos pacientes, não foi detectada manifestação de mucosite oral em nenhum local da cavidade bucal (Gráfico 7).

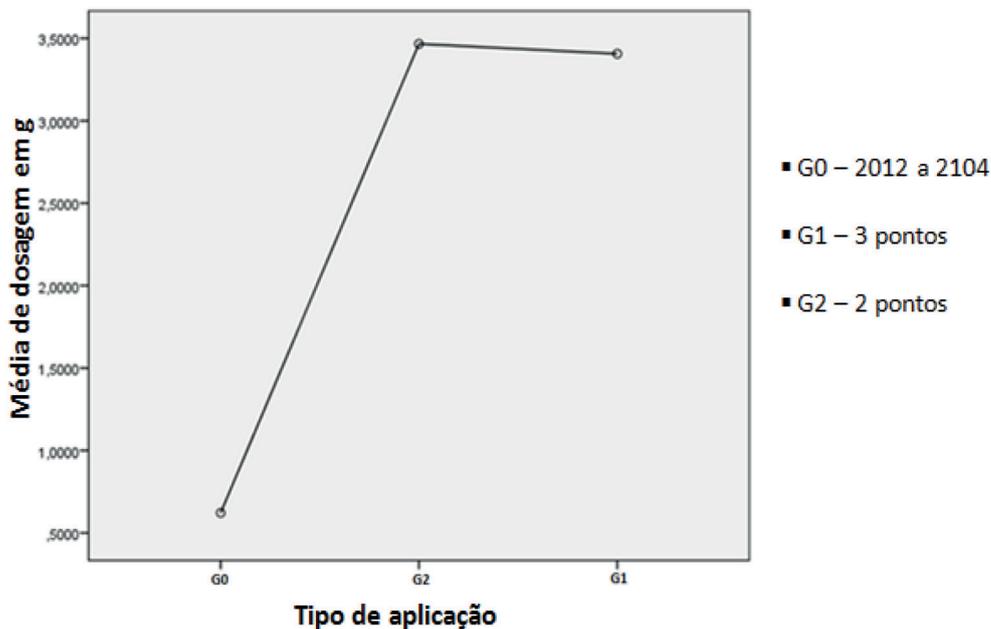
**Gráfico 7:** Locais de manifestação da mucosite oral na cavidade bucal, segundo a OMAS para o Grupo

2

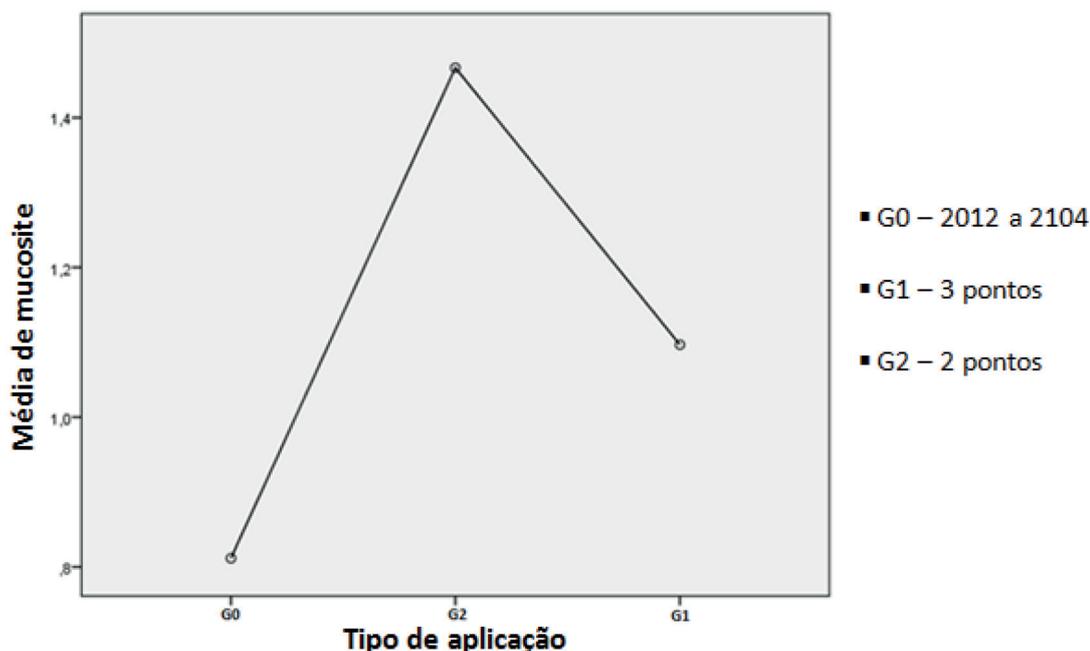


Para análise estatística utilizando o SPSS, foi necessário utilizar os ciclos quimioterápicos como amostra, pois dessa forma seria possível realizar uma melhor análise dos dados obtidos. E foi considerada para análise a existência de três grupos. Grupo 0 (G0), que corresponde aos dados referentes a 2012 até 2014; (G1), que corresponde ao grupo que fez três pontos de aplicação e G2, representado pelos pacientes em dois pontos. A análise de variância utilizada foi feita pelo teste ANOVA, sendo testada primeiramente a homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. Como a hipótese nula foi rejeitada, as variâncias dos dados não são homogêneas e isso interfere no teste *post hoc*. O teste *post hoc* ideal é o dunnett t3 e não o tukey pois as variâncias não foram homogêneas. Pelo *post hoc* observa-se que, em relação à dosagem do metotrexato, o Grupo 0 foi significativamente diferente do Grupo 2 e o Grupo 0 também foi significativamente diferente do Grupo 3 (Gráfico 8). Para mucosite houve diferença estatística significativa apenas entre o Grupo 0 e o Grupo 2 (Gráfico 9). O nível de significância foi de  $p \leq 0,05$  para toda a análise.

**Gráfico 8:** Relação entre dosagem do quimioterápico (metotrexato) x tipo de aplicação



**Gráfico 9:** Média de mucosite oral x tipo de aplicação do laser



Esses dados nos levam a concluir que o laser de baixa potência, quando aplicado de forma e por período correto, é efetivo tanto na prevenção quanto na redução da severidade da mucosite oral, já que ele mostrou-se efetivo para diminuição da gravidade da lesão em 37,68%. Conclusão essa apresentada por Castro, J.F.L. et al 2013 e Eduardo, F.P. et al 2011 em seus estudos. Ambos dizem que o laser de baixa potência mostra resultados positivos na redução de incidência e severidade da mucosite oral, assim como na diminuição no tempo da mucosite oral quando comparado a pacientes que não fazem o uso do laser. E que, apesar de o mecanismo de interação entre o laser e o tecido acometido pela mucosite oral não estar totalmente entendido, é sabido que o laser melhora e estimula a reparação tecidual, por estimulação da reepitelização, por novos depósitos de colágeno e melhora da angiogênese.

### Considerações finais

Foram encontradas algumas dificuldades durante o estudo. Acreditamos que, para uma análise mais consolidada e com maior grau de respaldo científico, seria necessário o aumento da amostra atual, já que eram esperados no mínimo 50 pacientes para cada grupo. Além disso, os pacientes, por vezes, receberam alta antes do final da terapia, fazendo somente duas aplicações consecutivas, contribuindo também para a limitação da amostra. Outra limitação foi encontrada quanto à adesão do paciente aos retornos programados, por diferentes razões, como o fato de fazerem o acompanhamento também em outros centros, por mostrarem-se debilitados após o período quimioterápico.

Segundo análise crítica do estudo, a falta de um grupo controle que pudesse caminhar junto com os grupos que receberam terapia, mostrou-se como fator limitante significativo do trabalho, já que a ausência desse grupo não possibilitou uma comparação fiel aos requisitos adotados para o estudo. Acredita-se que, com a presença desse grupo, seria possível constatar melhor a efetividade do laser, já que o grupo não receberia uma terapia controle.

Diante de todo o exposto e dos dados coletados pelo estudo, chega-se à conclusão de que o laser mostrou efetividade para prevenção da mucosite oral, já que diminui a severidade nos casos dos pacientes que apresentaram manifestações, mas que, na grande maioria dos casos, foi efetivo quanto ao não aparecimento de lesões. É importante, porém, salientar que o uso do laser de baixa potência na prevenção e tratamento da mucosite oral não exclui a necessidade de uma condição

dentária favorável, uma higiene bucal adequada e, sempre que possível, uma terapia de adequação do meio realizada previamente ao início dos ciclos, a fim de retirar possíveis focos infecciosos bucais, ação essa crucial para que esses pacientes tenham ainda menos chances de desenvolver as lesões, mesmo que existam outros fatores predisponentes à mucosite oral.

Por fim, acreditamos que a implantação do protocolo de aplicação de laserterapia preventiva é de extrema importância para a qualidade de vida dos pacientes que fazem tratamento oncológico no HCB. Isso porque a terapia mostrou-se efetiva, tem grande aceitação pelos pacientes e é uma terapia de fácil aplicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTUNES, H.S. *O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea*. 2005. 112 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, São Paulo, 2005.
2. BENSADOUN, R. J.; et al. *Low-energy He/Ne laser in prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer*. Support Care Cancer, v. 7, n.4, pgs. 244-52, Jul. 1999.
3. BUSATO, M., et al. *Protocolo mais utilizado no tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância em hospitais de Porto Alegre*. Revista Brasileira de Medicina. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2498](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2498)>. Acesso em: 10 ago. 2016.
4. CASTRO, J. F. L.; et al. *Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. Photomed Laser Surg., v. 31, n. 12, pgs. 613-8. Dec. 2013.
5. CHAVELI-LÓPEZ, Begonya. *Oral toxicity produced by chemotherapy: a systemic review*. J. Clin. Exp. Dent., v. 6, n. 1, pgs. 81-90. Feb. 2014.
6. COSTA, Sueli de Souza; SILVA, Antônio de Mesquita; MACEDO, Isabela de Avelar Brandão. *Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico*. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo, v. 23, n. 1, pgs. 70-8, jan./abr. 2011.
7. FERREIRA, P. et al. *Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão sistemática*. Acta Paul. Enferm., v. 24, n. 4, pgs. 563-70, 2011.
8. MAGNABOSCO NETO, Antônio Eugênio; WESTPHALEN, Fernando Henrique. *Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer*. RFO, v.18, n.2, pgs. 246-53, mai./ago. 2013.
9. PEZZINI, T. J; CASTRO, F. S. *Alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda*. Estudos, v. 41, n.4, pgs. 767-76, 2014.
10. SILVA JÚNIOR, Francisco Lopes, et al. *Mucosite oral induzida por radiação: uso de fatores de crescimento e de laser*. RGO - Rev. Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v. 58, n.4, pgs. 511-14, out./dez. 2010.
11. SONIS, S.T. *The Pathobiology of mucositis*. Nature Reviews – Cancer. v. 4, pgs. 277-84, 2004.
12. \_\_\_\_\_, et al. *Validation of a New Scoring System for the Assessment of Clinical Trial Research of Oral Mucositis Induced by Radiation or Chemotherapy*. Mucositis Study Group. Cancer, v. 85, n. 10, pgs. 2103-13, 1999.
13. TORRES, Carlos Rocha Gomes, et al. *Agentes microbianos e seu potencial de uso na Odontologia*. Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol., São José dos Campos, v. 3, n.2, pgs. 43-52, jul./dez. 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](http://www.hcb.org.br)  
3025-8350