



Qualificando o pediatra das  
**CRIANÇAS E ADOLESCENTES**  
que viverão 100 anos!

*Porque esta criança já nasceu...*

Temas abordados nos eventos da  
**Sociedade de Pediatria do Distrito Federal**  
nos anos de 2012, 2013 e 2014.

Qualificando o pediatra das  
**CRIANÇAS E ADOLESCENTES**  
que viverão 100 anos!

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADRIANA GOYA                          | Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Pneumologista Pediátrica do Hospital de Criança de Brasília. Médico Pediatra do SERMED-TJDF.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| AMÉLIA ARCÂNGELA<br>TEIXEIRA TRINDADE | Professora Adjunta da Área da Medicina da Criança e Adolescente da FM /UNB. Doutora em Bases Gerais de Cirurgia pela FMB (Faculdade de Medicina de Botucatu) UNESP. Mestre em Pediatria pela FMB/UNESP. Nefrologista Pediatra pela FMB/UNESP.                                                                                                                                                                                                                |
| ANA AURÉLIA<br>ROCHA SILVA            | Especialista em Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Preceptora da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal. Professora do curso de Medicina do UniCEUB - Centro Universitário de Brasília. Médica pediatra e gastroenterologista pediátrica pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. |
| ANA CRISTINA DE<br>ARAÚJO BEZERRA     | Especialista em Pediatria e Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica. Mestre em Pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Médica do Hospital da Criança de Brasília. Endocrinologista Pediatra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.                                                                                                                                                                                  |
| ABDIAS AIRES DE<br>QUEIROZ JÚNIOR     | Pediatra com Título de Especialização pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Intensivista Pediatra com título de especialização pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Executivo em Saúde com título emitido pela FGV (Fundação Getúlio Vargas). Instrutor do Curso PALS da AHA (American Heart Association). Instrutor do Curso BLS da AHA (American Heart Association).                                                                        |
| ANDREA NOGUEIRA<br>ARAÚJO             | Pediatra no Hospital Regional de Ceilândia. Preceptora do programa de residência médica em Pediatria do HRC. Especialista em Bioética e Filosofia pela Universidade de Brasília. Mestre em Ciências da Reabilitação pela Rede SARAH de Hospitais. Presidente do departamento de Bioética da SPDF.                                                                                                                                                            |
| BRUNO VAZ DA COSTA                    | Médico pediatra do Hospital Regional da Asa Sul. Supervisor do programa de residência médica em pediatria do HRAS. Docente da Escola Superior de Ciências de Saúde.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CARLOS NOGUEIRA<br>AUCÉLIO            | Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1989), mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2000) e doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006), Título de especialista em Pediatria e Neurofisiologia Clínica. Professor da Universidade de Brasília, responsável pelo setor de Neuropediatria e pelo Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília. |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CARMEN LÍVIA FARIA<br>DA SILVA MARTINS    | Doutorado e Mestrado pela Universidade de Brasília. Docente do Curso de Medicina da Universidade de Brasília e Universidade Católica de Brasília. Preceptora da Residência Médica de Pediatria do Hospital Regional de Ceilândia. Médica Pneumologista Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                  |
| CLÁUDIA FRANÇA<br>CAVALCANTE VALENTE      | Pediatra, especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI, Supervisora do Serviço de Alergia e Imunologia pediátrica do Hospital da Criança de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CLÁUDIA LIDRONETA<br>BERNADINO COSTA KATZ | Especialista em Pediatria pela FUNEPU Botucatu. Especialista em Pneumologia Pediátrica pela Escola Paulista Medicina. Mestre em pediatria pela USP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CHRISTIAN MULLER                          | Neuropediatra do Hospital da Criança de Brasília José Alencar e do Hospital de Base do Distrito Federal. Preceptor do Programa de Residência médica em Neurologia Infantil no HBDF e no Hospital da Criança de Brasília. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Presidente Departamento de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento da SPDF. Membro do Departamento de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento da SBP. Professor do Curso de Medicina do UNICEUB/DF.                             |
| CRISTIANE SALES LOW                       | Médica Neuropediatra Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e Hospital da Criança de Brasília (HCB). Supervisora do Programa de Residência Médica em Neuropediatria do Hospital de Base do Distrito Federal e Hospital da Criança de Brasília. Mestre em Ciências de Saúde pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia e da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia, com título de Especialista em Neurologia. Atua na área de Neurologia Infantil. |
| CRISTINA MEDEIROS<br>RIBEIRO DE MAGALHÃES | Doutorado em Ciências da Saúde. Título de especialista em Pediatria e Reumatologia Pediátrica. Reumatologista pediátrica do Hospital da Criança de Brasília. Docente de Medicina do Centro Universitário de Brasília UNICEUB.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EDUARDO HECHT                             | Médico Pediatra Emergencista no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS). Preceptor do Programa de Residência Médica em Pediatria no Hospital Regional da Asa Sul. Instrutor do curso PALS (Suporte Avançado de Vida em Pediatria) habilitado pela American Heart Association e representante do Pólo Centro Oeste deste curso.                                                                                                                                                                                                             |



**ELISA DE CARVALHO** Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília, com área de concentração em Pediatria. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília, com área de concentração em Pediatria. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Chefe da Unidade de Pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Coordenadora da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do HBDF. Coordenadora Clínica do Hospital da Criança de Brasília. Membro do Departamento Científico de Gastroenterologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria. Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília.

**GILCA RIBEIRO  
STARLING DINIZ** Pediatra. Médica da Área da Medicina da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

**HUGO TADASHI  
OSHIRO TÁVORA** Professor Auxiliar de Pediatria na Universidade Católica de Brasília. Especialista em Pediatria. Área de Atuação em Pneumologia Pediátrica. Pneumologista Pediátrico do Hospital Universitário de Brasília e Hospital de Criança de Brasília.

**ISIS MARIA QUEZADO  
MAGALHÃES** Hematologista, Oncologista Pediatra - Hospital da Criança de Brasília SES DF. Mestre e Doutora pela FSC/UnB, área de biologia molecular, leucemias pediátricas. Treinamento Leukemia Research Fund Centre at the Institute of Cancer Research. Londres. Titulada em Hematologia pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Titulada em Cancerologia, área de Oncologia Pediátrica, pela Sociedade Brasileira de Cancerologia.

**JEFFERSON AUGUSTO  
PIEMONTE PINHEIRO** Médico assistente da Enfermaria de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). Supervisor do Programa de Residência Médica em Infectologia Pediátrica da SES/DF. Infectologista Pediátrico do Hospital da Criança de Brasília José Alencar.

**JORGE YUSSEF AFIUNE** Diretor da divisão de cardiologia pediátrica do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal. Doutor em pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**JOSÉ CARLOS  
MARTINS CÓRDOBA** Onco-hematologia Pediátrica com especialização e Fellowship no St Jude's e Doutorado em Ciências da Saúde pela UnB.

**JOSÉ TENÓRIO DE  
ALMEIDA NETO** Especialista em Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Associação Médica Brasileira (AMB). Gastroenterologista Pediátrico da Unidade de Pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e do Hospital da Criança de Brasília.

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KARINNE CARDOSO<br>MUNIZ                        | Coordenadora do Programa de Reanimação Neonatal SBP - filiada do Distrito Federal. Médica neonatologista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| KELLY CRISTINA<br>SAAD SIMPLÍCIO                | Médica pediatra especialista em pediatria pela SBP. Médica assistente em Cardiopediatria do HBDF e Hospital da Criança de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| LÊNIN VELOZO PASCOAL                            | Pediatra e Dermatologista. Médico da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Graduado pela Universidade de Brasília. Presidente do Departamento de Dermatologia da SPDF.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| LISLIE CAPOULADE<br>NOGUEIRA ARRAIS<br>DE SOUZA | Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília; Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Docente do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS). Preceptora da Residência em Pediatria do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). Médica da Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília (HCB). Médica Assistente da Unidade de Pediatria do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB).                                                                                                                                                                                   |
| LUANNE MIRANDA<br>MACEDO                        | Médica Pediatra – Hospital Regional da Ceilândia. Médica Pediatra com área de Concentração em Pneumologia Pediátrica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| LUCIANO MÁXIMO<br>DA SILVA                      | Médico Pediatra. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Nefrologista Pediátrico pelo HBDF e Hospital da Criança de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| LUCIANA DE FREITAS<br>VELLOSO MONTE             | Mestre em Ciências da Saúde (Pediatria) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Médica especialista em Pediatria com área de atuação em Pneumologia Pediátrica pelo Instituto da Criança/HC/FMUSP; Coordenadora da Pneumologia Pediátrica e do Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital da Criança de Brasília José Alencar; Médica e supervisora do Programa de Residência Médica em Pneumologia Pediátrica do Hospital de Base-DF; Especialista em Pneumologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília. |
| LUIZ CLAUDIO<br>GONÇALVES DE CASTRO             | Especialista em Pediatria e Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica. Doutorado em Pediatria pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Professor do Departamento de Pediatria da Universidade de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| MARCELA CRISTINE<br>DA SILVA                    | Médica Pediatra com área de Concentração em Pneumologia Pediátrica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| MARIA DO CARMO<br>SORCI DIAS SCHER              | Médica Pediatra. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Mestrado em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Pediatra do Hospital Universitário de Brasília.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

MARIA TERESINHA DE  
OLIVEIRA CARDOSO

Especialista em Genética Clínica. Mestrado em Imunologia e Genética Aplicada. Doutorado em Patologia Molecular. Professora Adjunta do Curso de Medicina da UCB. Coordenadora de Genética/Doenças Raras da SES/DF. Presidente do Departamento de Genética da SBP.

MARILUCIA ROCHA DE  
ALMEIDA PICANÇO

Pós Doutora em Psiquiatria da Infância e Adolescência pela Universidade Pierre et Marie Curie, Paris/FR (2010); Especialista em Saúde Mental pela Universidade de Brasília (2008) Doutora em Pediatria com área de concentração em Adolescência pela Universidade Federal de São Paulo, (1999); Atualmente é Coordenadora da Área da Medicina da Criança e Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e Chefe do Serviço de Medicina do Adolescente do Centro de Clínicas Pediátricas do Hospital Universitário de Brasília.

MARISTELA ESTEVÃO  
BARBOSA

Especialista em Pediatria e Certificado de Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica. Coordenadora do Programa de Diabetes em Pediatria do Hospital da Criança de Brasília. Médica do Hospital da Criança de Brasília e do Hospital Materno Infantil de Brasília. Presidente do Departamento de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do Distrito Federal.

MÉRCIA MARIA FERNANDES  
DE LIMA LIRA

Pediatra com habilitação em Terapia Intensiva pediátrica. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Membro do departamento de Bioética da SPDF. Membro do departamento de Terapia Intensiva Pediátrica da SPDF.

RAQUEL ALVES TOSCANO

Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria e a Associação Médica Brasileira. Especialista em Cancerologia, com certificado de atuação na área de Oncologia Pediátrica conferido pela Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Cancerologia. Especialista em Hematologia e Hemoterapia com área de atuação em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica conferido pela Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Hematologista/Oncologista do Hospital da Criança de Brasília/Hospital de Base do Distrito Federal SES/DF.

RENATA BELÉM PESSOA  
DE MELO SEIXAS

Mestre em Ciências da Saúde pela UNB, com área de concentração em Pediatria. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira. Preceptora da Residência Médica de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Base do DF. Médica Gastroenterologista Pediátrica do HBDF e Hospital da Criança de Brasília.

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RENATA BRASILEIRO<br>REIS PEREIRA     | Médica Assistente de Neurologia Infantil do Departamento de Pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal. Médica Assistente de Neurologia Infantil e Neurofisiologia do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar. Preceptora da Residência Médica de Neurologia Infantil no Hospital de Base do Distrito Federal.                                                                                                                                   |
| SILVANA FAHEL<br>DA FONSECA           | Professora Associada I da Medicina da Criança e do Adolescente, Universidade de Brasília. Título de Especialista em Hematologia Pediátrica conferido por concurso de prova e título pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade e Colégio Brasileiro de Hematologia.                                                                                                                                                                                     |
| SILVANA AUGUSTA<br>JACARANDÁ DE FARIA | Médica Pediátrica com formação em Pneumologiapediátrica do HBDF.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| SYLVIA MARIA<br>LEITE FREIRE          | Título de Especialista em Pediatria e Infectologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Residência Médica em Infectologia Pediátrica pelo Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). Médica assistente do serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). Médica assistente do serviço de Pediatria do HMIB. Coordenadora do Programa de Residência Médica em Infectologia Pediátrica do HMIB. |
| SIMONE DE<br>OLIVEIRA ALVES           | Título de Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Especialização em Reumatologia Pediátrica pelo Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Médica assistente do serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB). Médica assistente do serviço de Pediatria do Hospital Regional do Paranoá (HRPa).                                                                               |
| WELLINGTON<br>GONÇALVES BORGES        | Especialista em Pediatria. Especialista em Alergia e Imunologia Pediátrica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Adolescência

- I. Puericultura na Adolescência– Protocolo de atendimento ao Adolescente na consulta de rotina 1
- II. Contracepção na Adolescência Prevenção das DSTs..... 9

## Alergia e imunologia

- III. Tratamento da Asma na emergência e no ambulatório..... 17
- IV. Anafilaxia.....25
- V. Dermatite Atópica.....32

## Bioética

- VI. Terminalidade da vida e morte encefálica .....40

## Cardiologia

- VII. Cardiopatia Congênita Crítica: O que o Pediatra deve fazer .....47
- VIII. Insuficiência Cardíaca Congestiva .....62

## Emergência e terapia intensiva

- IX. Insuficiência Respiratória .....74
- X. Parada Cardiorrespiratória e Reanimação Cardíaca em Pediatria .....83
- XI. Choque Séptico.....93

## Endocrinologia

- XII. Cetoacidose Diabética ..... 104
- XIII. Puberdade normal e suas alterações..... 115

## Gastroenterologia e Nutrologia

- XIV. Reações adversas aos alimentos: Uso de fórmulas infantis com e sem lactose ..... 122
- XV. Colestase no lactente ..... 140
- XVI. Constipação intestinal: como tratar ..... 164
- XVII. Doença do refluxo gastroesofágico..... 172
- XVIII. Vitamina D em Pediatria ..... 181

## Genética Clínica

- XIX. Noções de Dismorfologia-Defeitos Congenitos..... 186
- XX. Doenças Metabólicas Hereditárias o recém-nascido doente - sinais de alerta ..... 203

## **Infectologia**

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| XXI. Coqueluche .....             | 217 |
| XXII. Meningite Bacteriana.....   | 223 |
| XXIII. Leishmaniose Visceral..... | 230 |

## **Medicina Laboratorial**

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| XXIV. A criança com Anemia: investigação laboratorial e tratamento ..... | 235 |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|

## **Nefrologia**

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| XXV. Protocolo de Infecção Urinária ..... | 244 |
|-------------------------------------------|-----|

## **Neonatologia**

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| XXVI. Reanimação Neonatal ..... | 251 |
|---------------------------------|-----|

## **Neurologia e Comportamento**

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| XXVII. Epilepsia na Infância .....                                                      | 258 |
| XXVIII. Transtorno do Déficit de Atenção e/ou Hiperatividade/Impulsividade (TDAH) ..... | 264 |
| XXIX. Transtorno do Espectro Autista .....                                              | 268 |

## **Oncohematologia**

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| XXX. Doença Falciforme .....          | 274 |
| XXXI. Adenomegalia em pediatria ..... | 291 |

## **Pneumologia**

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| XXXII. Bronquiolite Viral Aguda .....           | 296 |
| XXXIII. Rinossinusites em pediatria.....        | 303 |
| XXXIV. Pneumonias Adquiridas na Comunidade..... | 309 |
| XXXV. Fibrose Cística.....                      | 321 |

## **Reumatologia**

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| XXXVI. Febre Reumática.....            | 332 |
| XXXVII. Doença de Kawasaki-rotina..... | 341 |



Prezados colegas,

Os avanços nos cuidados com a criança e o adolescente têm ocorrido de modo exponencial nos últimos anos, nos aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos e na abordagem multidisciplinar dos pacientes. Além disso, novas doenças e novos conceitos surgiram nas últimas décadas. Dessa forma, a atualização constante dos profissionais que trabalham nestas áreas é fundamental para que as crianças e os adolescentes recebam as orientações adequadas e alcancem o mundo dos adultos de forma íntegra e saudável.

Com o objetivo de contribuir com o processo de aprendizagem, atualização e aperfeiçoamento dos profissionais de saúde, a Sociedade de Pediatria do Distrito Federal (SPDF), com a colaboração das diretorias dos biênios 2012-2013 e 2014-2015 e de renomados especialistas, aos quais agradecemos, elaborou esta publicação, que representa o resumo de temas importantes que foram abordados nos eventos da SPDF nos últimos três anos.

Estes encontros criativos, agradáveis, cheios de trabalho e discussões enriquecedoras nos trouxeram um grande aprendizado e experiência, que agora compartilhamos com você.

As áreas de atuação pediátricas evoluíram muito nas últimas duas décadas e têm contribuído de modo essencial e fundamental para o melhor atendimento da criança e do adolescente, mas enfatizamos que a visão global do ser humano deve prevalecer, lembrando que a criança é uma só.

Dedicamos esta publicação aos nossos colegas, aos residentes e aos alunos que compartilham conosco a busca pela saúde integral da criança e do adolescente e contribuem, a cada dia, com o crescimento e a qualificação da Pediatria no Brasil.

Desejamos uma boa leitura a todos e um ótimo aprendizado.

Elisa de Carvalho  
Presidente SPDF 2012-2013

Luiz Claudio de Castro  
Presidente SPDF 2014-2015

## Diretoria Sociedade de Pediatria do Distrito Federal

### BIÊNIO 2012/2013

#### Presidente

Elisa de Carvalho

#### Vice-Presidente

Luiz Claudio Gonçalves Castro

#### 1º Secretário

Carmen Livia F. Silva Martins

#### 2º Secretário

Yanna Aires Gadelha de Mattos

#### 1º Tesoureiro

Willian Casagrande

#### 2º Tesoureiro

Akalenni Quintela Bernardino

#### Comissão Científica

Karina Nascimento Costa

Silvana Fahel da Fonseca

Norma Sueli Marino Alves

#### Comissão Social

Ana Cristina Bezerra

Maristela Estevão Barbosa

#### Comissão de Ensino e Pesquisa

Marilucia Rocha de Almeida Picanço

José Carlos Cordoba

Jorge Yussef Afiúne

#### Conselho Fiscal e de Sindicância

Gilson Luiz Bonomi

Adriana Fátima Polveiro

#### Coordenação Departamentos

Cristiane Sales Low

Silvana Augusto Jacarandá de Faria

#### Defesa Profissional

Dennis Alexander Rabelo Burns

Sylvia Arcoverde

#### Diretoria de Eventos

Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

#### Diretoria de informática

Andréa Nogueira Araújo

Maria Custódia Machado Ribeiro

### BIÊNIO 2014/2015

#### Presidente

Luiz Claudio Gonçalves de Castro

#### Vice-Presidente

Elisa de Carvalho

#### 1º Secretário

Carmen Livia F. Silva Martins

#### 2º Secretário

Maristela Estevão Barbosa

#### 1º Tesoureiro

Ana Cristina de Araújo Bezerra

#### 2º Tesoureiro

Yanna Aires Gadelha de Mattos

#### Comissão Científica

Dennis Alexander Rabelo Burns

Maria Custódia Machado Ribeiro

Silvana Fahel da Fonseca

#### Comissão Social e de Relações Públicas

Renata Belém Pessoa M Seixas

Renata Santarem de Oliveira

#### Comissão de Publicações, Documentação e Biblioteca

Marilucia da Rocha A. Picanço

Karina Nascimento Costa

Flávia Kanitz

#### Comissão de Sindicância

Andréa Nogueira Araújo

Luciano Máximo

#### Conselho Fiscal

Gilson Luiz Bonomi

Regina França

Willian Casagrande

## DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

## Adolescência

**Presidente**

Tatiana Fonseca

**Vice-presidente**

Marilucia Rocha A Picanço

**Membros**

Carlos Nogueira Aucélio  
Ana Lúcia Rusky  
Carmen Livia Martins  
Fabiana Arantes

## Aleitamento Materno

**Presidente**

Miriam Oliveira dos Santos

**Vice-Presidente**

Sylvia Arcoverde

## Alergia e Imunológica

**Presidente**

Cláudia França C. Valente

**Vice-presidente**

Fabíola Scancetti Tavares

**Membros**

Marta de Fátima Guidacci  
Mônica de A. Álvares da Silva  
Paulo Eduardo Belluco  
Valéria Botan

## Bioética

**Presidente**

Andrea Araújo

**Vice-Presidente**

Akalenni Bernardino

**Membros**

Mércia Lira  
Sidney Cunha da Silva  
Luis Sakamoto  
Ana Amélia M. Fialho Moreira

## Cardiologia

**Presidente**

Jorge Afiune

**Vice-Presidente**

Kelly Simplício

## Cuidados Hospitalares/Emergência

**Presidente**

Filipe Vasconcelos

**Vice-Presidente**

Eduardo Hecht

**Membro**

Vilany Mendes

## Dermatologia

**Presidente**

Lênin Vellozo Pascoal

## Endocrinologia

**Presidente**

Maristela Estevão Barbosa

**Vice-Presidente**

Ana Cristina A Bezerra

**Membros**

Adriana C. Carvalho Furtado  
Mariangela Sampaio  
Norma Sueli Marino Alves  
Luiz Claudio G. Castro

## Gastroenterologia/Nutrologia/Suporte nutricional

**Presidente**

Ana Aurélia Silva

**Vice-presidente**

José Tenório

**Secretária**

Renata Belém P. Seixas

**Membros**

Adriana Domingues Grazziano  
Clara Greidinger Fernandes  
Daniela de Salles Santos  
Elisa de Carvalho  
Henrique F. Gonçalves Gomes  
Liliane Maria de Abreu Paiva  
Maria de Lourdes Jaborandy  
Paim da Cunha  
Marília Higino de Carvalho  
Marlon de Jesus Oliveira e Silva  
Messilene Cavalcante Lima  
Mychelle Barros Vieira  
Raquel Souza Passos  
Renata Belém P. Seixas  
Vanessa Macedo Silveira Fuck  
Willian Casagrande  
Yanna Aires Gadelha de Mattos  
Maria Inês dos Santos Modelli  
Ana Raquel Macedo Franco  
Lenora Gandolfi

## Genética Clínica

**Presidente**

Maria Teresinha O. Cardoso

**Vice-Presidente**

Cristina Touguinha

**Membros**

Talyta Matos Canó

## Infectologia

**Presidente**

Liu Campelo

**Vice-Presidente**

Sylvia Maria Leite Freire

**Membros**

Jefferson A. P. Pinheiro  
Bruno Vaz da Costa  
Flávia de Assis Silva  
Mariana Atanásio Moraes Ramos  
Carina Matos

## Medicina Laboratorial em Pediatria

**Presidente**

Silvana Fabel da Fonseca

**Vice-Presidente**

Luiz Claudio Castro

**Membros**

Maria Jacinta de S. V. Oliveira  
Maria do Carmo S. D. Scher  
Marcelo Thá A. Veiga

## Medicina Paliativa em Pediatria

**Presidente**

Luis Henrique Sakamoto

## Nefrologia

**Presidente**

Kélia Xavier

**Membros**

Daniel Zancanaro  
Maria do Carmo Sorci

## Neonatologia

**Presidente**

Karina Nascimento

**Vice-Presidente**

Antonio Carlos Zaconeta

**Membros**

Karinne Muniz

**Neurologia****Presidente**

Janaína Monteiro

**Vice-presidente**

Cristiane Low

**Membros**

Angélica de Carvalho Barbosa  
Ana Maria Sales Low  
Renata Brasileiro Reis Pereira  
Cristina Nogueira Marques

**Onco-hematologia****Presidente**

José Carlos Córdoba

**Vice-Presidente**

Raquel Toscano

**Pediatria Ambulatorial/Segurança/Saúde Escolar****Presidente**

Vera Bezerra

**Vice-Presidente**

Gilson Bonomi

**Membro**

Sílvia Cláudia Alem Abrantes

**Pediatria do Comportamento****Presidente**

Christian Muller

**Vice-presidente**

Sérgio Henrique Veiga

**Membros**

Audrey Regina M. Braga  
Denize Bonfim Souza  
Lia Rodrigues Lopes  
Silvana Gonçalves L. Cançado  
Tatiana Valverde da Conceição

**Pneumologia/Otorrino****Presidente**

Carmen Livia Martins

**Vice-presidente**

Luciana Freitas Velloso Monte

**Membros**

Cristina Reis  
Adriana Goya  
Lisliê Capoulade  
Emanuelle de Sousa Néas  
Pedroso  
Jocélea de Lira Mendes  
Juliana Palis Horta  
Márcio Nakanishi  
Priscila Zambonato Freitas

**Reumatologia****Presidente**

Maria Custódia Ribeiro

**Vice-Presidente**

Cristina Magalhães

**Membros**

Marne Rodrigues Pereira  
Patrícia A Vasconcelos de Almeida  
Fábio Tadeu

**UTI****Presidente**

Abdias Aires de Queiroz Júnior

**Vice-presidente**

Mércia Maria F Lima Lira

**Membros**

Ana Amélia M. Fialho Moreira  
Cesar Zalouth  
Alexandre Peixoto Serafim  
Cira Antunes Ferreira Costa  
Selma Haure Kawahara  
Larissa Luzia Torres Barros  
Cristiane S. Vargas de Souza

# Puericultura na Adolescência– Protocolo de atendimento ao Adolescente na consulta de rotina

Marilucia Rocha de Almeida Picanço  
Carlos Aucélio Nogueira  
Gilca Ribeiro Starling Diniz

## 1. Introdução

Adolescência caracteriza-se pelo período da passagem entre a infância e a idade adulta. Segundo critérios da OMS, é a etapa em que o indivíduo busca a identidade psicossocial e um referencial de vida para um adulto saudável. Para fins estatísticos a adolescência é considerada o período compreendido entre 10 a 20 anos (OMS), o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) considera: a idade de 12 a 18 anos.

A Associação Médica Brasileira (AMB) estipulou que a adolescência é área de atuação da Pediatria, utilizando o critério da OMS e a Sociedade Brasileira de Pediatria reconheceu a faixa etária de atendimento dos pediatras desde a concepção até os 20 anos incompletos.

Os adolescentes são freqüentemente emotivos e propensos a mudanças comportamentais, preocupam-se demasiadamente com coisas que aos adultos parecem triviais e podem mostrar completa indiferença diante dos problemas muito mais graves referentes à saúde e as mudanças do corpo. Desta forma torna-se um desafio o atendimento, pelo pediatra, para esta faixa etária

## 2. Epidemiologia dos problemas – Porque realizar a Puericultura na Adolescência?

Puericultura (do latim puer, pueris, criança) é a ciência médica que se dedica ao estudo dos cuidados com o ser humano em desenvolvimento, mais especificamente com o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança e adolescente. Acompanhar esse crescimento tem também o objetivo de prevenir doenças e promover saúde.

No mundo atual, cerca de 18 milhões de pessoas morrem a cada ano de doenças cardiovasculares, sendo diabetes e hipertensão arterial os fatores predisponentes mais destacados, oriundos do sobrepeso e da obesidade que, durante a última década, superaram, em prevalência, a má nutrição e as doenças infecciosas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 155 milhões de crianças e adolescentes têm sobrepeso ou são obesas. Cerca de 90% do diabetes do tipo 2 são atribuídos ao excesso de peso. O risco de doença cardiovascular é consideravelmente maior entre as pessoas obesas, e neste grupo, o risco de hipertensão arterial cinco vezes maior. Assim sendo, realizar a puericultura do adolescente é prevenir doenças futuras. Cabe ao Pediatra realizar o acompanhamento longitudinal do adolescente, visando a promoção da saúde, avaliando o processo de crescimento e desenvolvimento individualmente e no contexto do ambiente em que está inserido. por meio das consultas periódicas.

### 3. A Consulta do Adolescente - Puericultura

A consulta é o momento que o Pediatra tem para acompanhar e cuidar do adolescente avaliando o crescimento e desenvolvimento periodicamente, com especial observação ao estirão de crescimento, avaliação da velocidade de crescimento (VC), as mudanças puberais e comportamentais.

Na maioria das vezes o adolescente é trazido ao pediatra pelos pais ou é encaminhado pela escola. De forma geral são na maioria saudáveis e não acham que necessitam mais do médico.

Na consulta, o pediatra deve ter sensibilidade especial e escuta atenta para perceber as dificuldades de comunicação dessa faixa etária e entender a desconfiança inicial do adolescente para com o serviço de saúde. Destaca-se a importância da escuta ativa neste momento, uma vez que os problemas trazidos pelo adolescente, muitas vezes sequer são percebidos pela família.

Ao contrário do que é feito com as crianças, não se deve tratar diretamente com os pais, mas respeitar o adolescente e ouvi-los sempre como sujeitos de direito. Visa deixar claro o direito que o adolescente tem a assistência integral e estimular o adolescente a responsabilidade pelo seu próprio cuidado.

Lembrar que uma das características dessa fase é o estirão final do crescimento e as grandes transformações corporais o que pode levar o jovem a se sentir desconfortável com seu corpo, pois crescem primeiro as extremidades, tornando-os às vezes estabranados.

O adolescente deve ser visto em sua totalidade suscetível às doenças comuns de sua região. Assim a consulta de rotina do adolescente deve incluir algumas condutas e avaliações associadas com prevenção de doenças e promoção de saúde. Não há um consenso sobre qual deve ser o protocolo básico de avaliação sendo esse adaptado a cada situação e serviço.

O Ministério da Saúde recomenda a avaliação dos seguintes aspectos no atendimento do adolescente: crescimento e desenvolvimento, sexualidade, saúde reprodutiva, saúde mental, saúde bucal, saúde escolar, prevenção de acidente e violência, trabalho, cultura e lazer. Uma das características do atendimento com o adolescente é o trabalho em equipe multidisciplinar.

#### 3.1 Aspectos específicos da consulta de puericultura do adolescente

Na consulta de puericultura do adolescente deve-se levar em conta:

- O processo de crescimento e desenvolvimento;
- Avaliação dos agravos físicos, psíquicos, sociais e a vulnerabilidade identificando na ambiência do adolescente, fatores de risco e fatores de proteção.

A primeira consulta deve-se realizá-la em dois, três e até quatro tempos.

Inicia-se com a história clínica / anamnese e exame físico, destacando-se avaliar-se os componentes abaixo:

1. O processo de Crescimento e o estado nutricional – IMC/Idade,
2. O desenvolvimento comportamental e neuro – psicomotor;
3. Estágio Puberal de Tanner (anotar estágio, menarca e polução noturna / espermarca);
4. Agravos físicos, psíquicos, sociais e vulnerabilidades identificando os fatores de riscos e de proteção (avaliação da ambiência;
5. O cuidado com o corpo (higiene);

6. Alimentação e atividade física;
7. Situação escolar (desempenho, repetência, bullying);
8. Acuidade visual;
9. Higiene do sono ( quanti e qualitativa);
10. Função auditiva;
11. Desenvolvimento da sexualidade (início da atividade sexual/ sexarca /DST/AIDS);
12. Saúde bucal;
13. Estado vacinal;
14. Antecedentes familiares;
15. Antecedentes individuais.

O atendimento pediátrico do adolescente implica na utilização dos princípios do sigilo, privacidade e confidencialidade, direitos estes imprescindíveis para realização da consulta e da manutenção de uma boa relação médico - paciente.

### **3.2 Entrevista com o adolescente**

O paciente deve ser entrevistado, como citado anteriormente, em no mínimo, três momentos sempre de acordo com a faixa etária do paciente e com a disponibilidade do serviço:

1. No primeiro momento entrevistá-lo junto à família e/ou responsável que o trouxe;
2. No segundo momento deve-se entrevistar o adolescente sozinho.
3. Terceiro momento o adolescente e a família mais uma vez (lembrar que a quebra do sigilo deve ser feita somente em casos que levem ao risco grave da saúde e/ou da vida do adolescente tais como: tentativa de suicídio, gravidez, uso de drogas, abuso sexual, violência física (maus tratos). O médico só pode violar o segredo do paciente quando para proteger sua saúde ou sua vida, e só deve ser realizado após explicação detalhada dos motivos, tão minuciosamente quanto for possível para que o adolescente entenda claramente a situação.

Deve-se esclarecer a família e ao adolescente a importância da entrevista com o adolescente sozinho, e que isso não significa conspiração contra os pais, mas um momento de confidencialidade e estabelecimento de vínculo do adolescente com o médico ou profissional da equipe.

A entrevista com a família, também se constitui em momento fundamental para o entendimento da dinâmica e estrutura familiar e para elucidação de detalhes importantes trazidos pelo(a) adolescente.

Na consulta, os adolescentes levam um tempo maior para adquirir confiança no médico, para isso, a entrevista não deve obedecer a formatos rígidos e preconcebidos de uma consulta habitual.

Pode-se iniciar, com perguntas aparentemente sem importância clínica, tais como: como você vai à escola? Tem algum projeto de vida? Quais suas atividades de interesse e lazer? Tem amigos na escola? Deixando para o fim da consulta as perguntas mais diretas, sobre assuntos delicados, relacionados à sexualidade ou uso de drogas quando uma relação de confiança estiver estabelecida.



Muitas questões por ele reveladas dão início ao diálogo sobre o seu relacionamento com os pais, com a escola, com a família e, se estiver indicado, deve-se trabalhar no sentido de mediar o relacionamento saudável entre o adolescente e sua família. Mesmo que essa sugestão de ajustes no relacionamento não tenha êxito, ela promove uma comunicação aberta e franca entre o médico e o paciente e dá a este a oportunidade de reconhecer o dilema do paciente. Importante reconhecer, nesse caso, os limites do paciente, do médico e do trabalho com a família.

### 3.3 Anamnese

Objetivos da Anamnese

1. Estabelecer a relação médico/paciente;
2. Obter os elementos essenciais da história clínica;
3. Conhecer os fatores pessoais, familiares e ambientais relacionados com o processo saúde/doença;
4. Obter os elementos para guiar o médico no exame físico;
5. Definir as estratégias de investigação complementares;
6. Direcionar a terapêutica em função do entendimento global do paciente;
7. Estabelecer proposta de promoção, prevenção e reabilitação (orientar o adolescente sobre os cuidados com a sua saúde).

O diagnóstico e o plano terapêutico devem ser discutidos diretamente com o paciente. Isso se deve não só pelo reconhecimento da busca de autonomia do adolescente, mas também por uma questão prática: caso o médico prefira estabelecer esse relacionamento com os pais, o adolescente pode se achar em um papel infantil, imposto por eles e se rebelar contra isso (numa tentativa de expressar independência e maturidade). Isso pode gerar nele a motivação para obstruir o tratamento, disfarçando ou ocultando sintomas, ignorando tratamentos e resistindo a prescrições, já que ele tem a capacidade para isso.

Avaliar a autoestima - Discutir com o adolescente o que ele acha que poderia ser mudado em seu aspecto físico e comportamental, propicia ao profissional perceber como o adolescente se sente em relação a autoestima e poder ir trabalhando os fatores protetores.

Ao final da consulta devem ser esclarecidos os dados encontrados e as hipóteses diagnósticas. A explicação minuciosa da necessidade de exames, procedimentos e de medicamentos pode prevenir possíveis resistências aos mesmos.

### 3.4 Linguagem

A linguagem usada pelo médico deve ser uma linguagem simples, clara e acolhedora. É aconselhado que não se tente usar a linguagem própria dos adolescentes (gírias e expressões características), a não ser que isso seja uma atitude natural, própria do médico. Os adolescentes dão alto valor à autenticidade e são intolerantes com a falsidade e hipocrisia. Usar seu linguajar característico pode soar falso e assim, o médico não ganhar a confiança do adolescente.

O pediatra pode precisar de certo empenho para persuadir e insistir com um adolescente para que ele aceite o papel de paciente. Deve-se procurar conhecer a história do adolescente ao invés de estar restrito ao motivo focal da consulta sabendo interpretar como ele está se sentindo em relação às mudanças (corporais, emocionais e sociais), faz parte da relação com o outro e de uma boa anamnese.

### 3.5 Exame Clínico

O exame do adolescente deve ser realizado em ambiente confortável e reservado. Durante a realização do exame físico deve-se ter, sempre que possível, a presença de outro profissional de saúde da equipe ou até dos pais ou responsáveis se o adolescente permitir.

O adolescente costuma ter dúvidas com relação as mudanças corporais e se sentir inseguro com isso. Cabe ao pediatra ser um ouvinte atento e capaz de dar apoio à auto investigação das mudanças puberais e responder as suas dúvidas e inquietações.

Para isso o médico deve adotar uma postura de neutralidade, evitando julgamentos quanto as dúvidas e quanto a sexualidade, fornecendo conhecimentos necessários para que os adolescentes façam a própria opção conscientes da necessidade de assumir a responsabilidade.

#### 3.5.1 Exame Físico

É muito importante o cuidado com o pudor do paciente que está em uma fase de conflito com o próprio corpo. A explicação prévia do que e como será realizado o exame físico, além de explicações sobre o que está normal durante a avaliação são importantes para tranquilizar e diminuir a ansiedade do adolescente.

É aconselhado a presença de um outro profissional, conforme citado, durante o exame de mamas e genitálias, pacientes mais jovens preferem a permanência de uma dos pais, o que deve ser respeitado. Usar camisola e/ou lençol para cobrir o(a) paciente, evitando a exposição de seu corpo. Usar luvas para avaliar genitália.

Realizar o exame físico completo – revisão de sistemas (aparência do adolescente; avaliação do sistema cardiorrespiratório; exame neurológico completo; abdômen, acuidade visual, saúde oral, pressão arterial coluna vertebral, pele e anexos).

No exame de um adolescente algumas peculiaridades devem ser observadas, das quais se destacam:

- A. Avaliação da pele (palidez, presença de acne e manchas);
- B. Avaliação puberal (estágios de Tanner), nesse momento explicar a fisiologia do corpo (desenvolvimento mamário e pilosidade nas meninas e desenvolvimento da genitália e volume testicular assim como a pilosidade nos meninos). Ensinar o autoexame das mamas e autoexame testicular. Avaliar os estágios puberais no sexo masculino também propicia identificar:
  - ginecomastia, fimose, varicocele, hidrocele, ou outras massas testiculares (tumores e testículos unilaterais), portanto, no menino ,sempre proceder a palpação dos testículos;  
No sexo feminino: avaliar as mamas propicia identificar;
  - nódulos e assimetrias; o exame pélvico só deve ser realizado nos casos de atividade sexual, irregularidade menstrual, suspeita de anomalia anatômica, leucorréia não fisiológica, além de dor pélvica. (encaminhar para um ginecologista, de preferência infanto-puberal, toda adolescente que iniciou sua atividade sexual) No consultório pediátrico nem sempre comporta a avaliação da genitália feminina.
- C. Aferição da Pressão Arterial (PA), principalmente na presença de fatores de risco cardiovasculares e de síndrome metabólica.
- D. Avaliação de possíveis sintomas ou sinais (físicos, psíquicos e sociais) sugestivos ou indicativos de violência doméstica, sexual, maus tratos, dentre outros.
- E. Avaliação da saúde bucal: proceder no momento de avaliação da orofaringe a avaliação da dentição, oclusão, cáries dentais e necessidade de tratamento, presença de doença periodontal e outras lesões da boca.

### 3.6 -Avaliação nutricional:

- Peso;
- Altura;
- IMC/Idade (P/E2);
- Cintura abdominal ( > 90 cm risco de Síndrome Metabólica).

### 3.7. Exame Neurológico

A avaliação neurológica e do desenvolvimento no adolescente, deve fazer parte da rotina no exame físico nesta faixa etária, principalmente na primeira consulta. Destacar que durante a adolescência o cérebro ainda está em transformação. A anamnese é direcionada a queixa específica apresentada pelo adolescente e que muitas vezes, necessita da participação dos pais ou responsáveis a fim de informar dados que normalmente o adolescente ele pode não valorizar e ser importante para o diagnóstico. O exame neurológico consiste na avaliação global da saúde mental incluindo:

- funções executivas e atenção comportamental;
- análise da postura com o outro; marcha, força, tônus e trofismo muscular;
- reflexos profundos e superficiais; pares cranianos, equilíbrio estático e dinâmico, coluna vertebral e pele com atenção as manchas café com leite e nódulos (neurofibromatoses e outras facomatoses).

As queixas neurológicas mais freqüentes são: cefaléia, epilepsia, transtorno do déficit de atenção com ou sem hiperatividade e síndrome vaso vagal, que devem ser identificadas e encaminhadas pelo pediatra para avaliação de um neurologista e quando possível de um neurologista pediátrico.

### 3.8 Vacinação

A vacinação de rotina ainda não está sistematizada no calendário vacinal oficial, mas deve sempre fazer parte da puericultura do adolescente, em virtude de sua imunidade não estar completa. Deve-se considerar que uma parcela de adolescentes e adultos jovens não tem imunidade para certas doenças endêmicas na comunidade tais como: tuberculose e hepatites virais que apresentam picos de incidência nessa faixa etária. Ressalta-se ainda a importância da vacina contra a caxumba no sexo masculino, pois o quadro é mais severo. No sexo feminino destacam-se a vacina contra rubéola visando a prevenção da rubéola congênita assim como a vacina contra o HPV.

A vacina contra varicela pode ser oferecida para pacientes susceptíveis maiores de 13 anos em duas doses com um intervalo de 4 semanas. A BCG é recomendada em casos de ausência de cicatriz vacinal e/ou PPD negativo. Além dessas, também são sugeridas doses de reforço das vacinas contra hepatites A e B, gripe Hib. Ou seja, deve-se sempre rever o cartão de vacinas do adolescente e encaminhá-lo para reforço das vacinas do calendário ou iniciar sua vacinação de rotina quando o cartão não estiver completo.

## 4. Conclusão

Na atenção ao adolescente para realizar a puericultura de rotina, é importante que o serviço tenha uma proposta básica de atendimento e exames (screening básico) na sua rotina para com isso estabelecer o perfil de saúde da sua demanda. Deve-se levar em conta a procedência do adolescente, dados da história clínica e social (anamnese) e os achados do exame físico, direcionando assim as solicitações de exames e encaminhamentos, de acordo com os problemas e as patologias identificadas.

Portanto, na primeira consulta orienta-se solicitar os seguintes exames de rotina:

- Hemograma, PCR, glicemia de jejum, dosagem de vitamina D, perfil lipídico, função renal e hepática, T4 livre e TSH, dosagem de íons, exame simples de urina e urocultura. A esses exames podem ser agregados outros direcionados as patologias pregressas e/ou as hipóteses diagnósticas aventadas durante a consulta pediátrica.

## 5. Material utilizado na consulta clínica do adolescente

- Ficha clínica padronizada OMS (1ª consulta);
- Gráficos de Altura/Idade (padrão: OMS, 2007);
- Tabelas de IMC /Idade;
- Pranchas de Tanner;
- Orquímetro de Prader;
- Gráficos de IMC/Idade;
- Cartões de vacinação;
- Material educativo (incluindo condom);
- Fita métrica para mensuração da Cintura Abdominal ( CA).

## Referências Bibliográficas

1. ABERASTURY, Arminda; KNOBEL, Maurício. Adolescência normal: um enfoque psicanalítico. Porto Alegre: Artes Médicas. 1986.
2. ABUASSI, Cláudio. Imunização em Adolescentes. Adolescência & Saúde Vol. 2 Nº4 - Out/Dez - 2005
3. BRASIL. Lei no 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 16 jul. 1990. Seção 1, p. 13563.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento De Ações Programáticas E Estratégias; Área Técnica De Saúde De Adolescente E Jovem; Orientações Básicas De Atenção Integral À Saúde De Adolescentes Nas Escolas E Unidades Básicas De Saúde. v.1. Brasília: Ministério da Saúde. 2009
5. BRASIL. Presidência da República. Lei n.8069 de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L8069.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069.htm). Acesso em: 12 jan. 2011. 13 jul. 1990
6. CRESPI, Jacques. Ética no atendimento a Adolescentes .In: Crespim, Jacques; Reato, Lígia de Fátima Nóbrega. Hebiatria: medicina da adolescência. São Paulo: Roca. p.4-9. 2007.
7. Hernández Correa, A.C.Y; Hernández Correa, A.M.L; Puericultura Del Adolescente. In: [www.udea.edu.co/portal/page/portal/bibliotecaSedesDependencias/unidadesAcademicas/FacultadMedicina/BibliotecaDiseno/Archivos/PublicacionesMedios/BoletinPrincipioActivo/27\\_puericultura\\_del\\_adolescente.pdf](http://www.udea.edu.co/portal/page/portal/bibliotecaSedesDependencias/unidadesAcademicas/FacultadMedicina/BibliotecaDiseno/Archivos/PublicacionesMedios/BoletinPrincipioActivo/27_puericultura_del_adolescente.pdf)

# Contracepção na Adolescência Prevenção das DSTs

Marilúcia Picanço

## 1. Introdução

A adolescência constitui-se um período da vida humana que se caracteriza pelas grandes transformações biológicas e psicossociais marcada por um rápido crescimento e desenvolvimento do corpo, da mente e das relações sociais (OMS).

Nesse período de mudanças e novas experiências em função da maturação do sistema neuro – hipofisário - gonadal e ainda devido a aceleração secular do crescimento, pode ocorrer a primeira relação sexual ou sexarca cada vez mais precoce, levando a riscos de uma gravidez de contrair uma doença sexualmente transmissível caso o adolescente não esteja bem orientado. As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) fazem parte dos riscos da exposição precoce do adolescente a atividade sexual não protegida.

A gravidez na adolescência é um fenômeno que cresce entre a população mais jovem. A cada ano, registra-se o nascimento de mais de 14 milhões de crianças, filhos de mães adolescentes. O índice de jovens que têm seu primeiro filho em torno de 18 anos varia de 1% no Japão a 53% na Nigéria. Segundo DATASUS (2008) as condições relacionadas a gravidez, parto e puerpério correspondeu a 72% das causas de internação na adolescência, sendo as regiões norte e nordeste as que mais se destacaram. O número de nascidos vivos de mães adolescentes no ano 2011 corresponde a 19.2% do total de nascimentos do Brasil inteiro no ano (DataSUS, 200p).

A preocupação da saúde pública com sexualidade dos adolescentes e jovens justifica-se não somente pela gravidez mas pelo número alarmante de infectados com HIV na população mais jovem. Dos 60 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo HIV, nos últimos 20 anos, mais da metade tinha entre 15 e 24 anos, à época da infecção. Portanto, é importante que o Pediatra aproveite todas as consultas do adolescente para trabalhar a prevenção de uma gravidez não planejada e das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST).

## 2. Abordagem Clínica

Em relação a contracepção em adolescentes o médico pediatra deve se pautar em alguns pressupostos tais como:

2.1 O adolescente tem direito à privacidade, independentemente de sua idade, reconhecendo-se, assim, sua autonomia e individualidade. Investigar sempre em menores de 14 anos a possibilidade de abuso sexual.

2.2 A confidencialidade na consulta do adolescente é reconhecida no artigo 103 do Código de Ética Médica. A quebra do sigilo, quando implicar risco de vida ou dano grave a saúde, deve ser feita sempre com o conhecimento do adolescente, mesmo que este não consinta.

2.3 O adolescente tem direito à educação sexual, à informação sobre contracepção, à confidencialidade e sigilo sobre sua atividade sexual e sobre a prescrição de métodos anticoncepcionais, respeitadas as ressalvas do artigo 103 do Código de Ética Médica. O profissional que assim se conduz está protegido de qualquer penalidade legal.

## 3. Abordagem Terapêutica

Deve-se oferecer um ambiente tranquilo, de preferência com o/a adolescente sozinho(a). A orientação medica, entretanto, deve ser voltada para o/a adolescente e seus pais, fazendo-os compreender a importância de se respeitar a privacidade do adolescente, promovendo orientação sobre sexualidade e contracepção.

São duvidas freqüentes no atendimento medico das adolescentes:

- Em que época do ciclo tenho maior risco de engravidar?
- Quando posso ter relações sexuais seguras?
- O que é planejamento familiar?
- Quais os métodos disponíveis?
- Qual o melhor método?

Cabe ao médico analisar individualmente cada caso, realizar exame e história clínica, detalhada, para ver qual método se aplica. Deve-se ainda mostrar vantagens e desvantagens da cada um. Não esquecer que o planejamento deve ser realizado em ambos os sexos.

### 3.1 Uso de Anticoncepcionais

Em relação à prescrição de anticoncepcionais a menor de 14 anos, a presunção de estupro deixa de existir quando o/a adolescente declara sua não ocorrência, devendo ser tomadas as medidas cabíveis para a proteção da saúde do adolescente preconizadas pelo Estatuto da Criança e do Adolescente, estando o profissional protegido legalmente.

Um dos principais problemas apresentados pelas adolescentes é a irregularidade menstrual, comum nos primeiros anos pós - menarca. A pílula combinada exerce bem seu papel de método contraceptivo e regularizador do ciclo, evitando-se anemia ferropriva, vulvovaginites e outras patologias.

Para a identificação do método ideal para cada adolescente, deve-se abordar os costumes e individualidades tais como: frequência da atividade sexual, número de parceiros, motivação para iniciar o método, efeitos da terapia contraceptiva sobre o organismo feminino, riscos de contrair DST, dentre outros.

### 3.1.1 Métodos Contraceptivos de barreira –Preservativos masculinos ou femininos de látex (CONDOM OU CAMISINHA)

Os métodos de barreira devem ser encorajados nessa faixa etária, seja de forma isolada, seja em associação a outro método. São os únicos que previnem contra doenças infecciosas (menor proteção contra o HPV). O preservativo protege contra doenças no colo do útero, não faz mal à saúde, pode ser comprada em farmácias, tem disponível nas unidades básicas de saúde sem custo e o mais importante: protege contra doenças sexualmente transmissíveis, inclusive a AIDS.

Incentivar o adolescente quando está na fase de descoberta da sexualidade (masturbação) utilizar a camisinha pode familiarizá-lo com o método e diminuir a resistência para o uso.

Necessitam de motivação do casal pois podem interferir na dinâmica sexual e precisam de aquisição em farmácias (o que pode constranger a adolescente), e alguns casais reclamam da diminuição da sensibilidade genital.

Somente homens que têm problemas na uretra (epispádia e hipospádia) não devem usá-la.

É o método mais importante, pois é o único que protege contra a AIDS.

#### Diafragma

É um anel flexível coberto no centro com uma membrana de borracha fina. Ele funciona como uma barreira impedindo a entrada dos espermatozoides, pois é colocado via vaginal, cobrindo o colo do útero. A utilização do diafragma requer muita disciplina da mulher. Após ter em mãos o diafragma no tamanho certo é preciso cuidar para que ele dê a proteção esperada:

- Usar sempre com creme espermicida;
- Colocá-lo (com espermicida) 15 a 30 minutos antes da relação;
- Retirá-lo 6 a 8 horas após a relação sexual;
- Não realizar ducha vaginal após o ato sexual;
- Após tirar o diafragma, lavá-lo com água e sabão neutro, enxaguar, secar e guardar no estojo.

Mulheres que usam o diafragma podem ter irritação vaginal, reação alérgica, dor na relação ou infecção urinária. No entanto ele protege contra doenças do colo uterino, não interfere no ciclo menstrual e não diminui o prazer sexual.

Quem tem alergia a borracha ou espermicida, que tem bebê recém-nascido (com menos de 8 semanas) ou que não gosta de tocar em seus genitais não devem usar o diafragma como método anticoncepcional.

Não deve ser utilizado em adolescentes que têm relações sexuais frequentes, sendo indicado para as que têm relações eventualmente.



### 3.1.2 Métodos Comportamentais

Os métodos comportamentais devem ser desencorajados nas adolescentes. A “tabelinha” (Ogino- Knaus) e o coito interrompido são os mais difundidos e as taxas de gravidez são altas. As alterações menstruais próprias da adolescência e a impossibilidade de restringir o coito para o período não fértil (relações sexuais ocorrem de forma não programada) são responsáveis pelas altas taxas de gravidez.

### 3.1.3 Contraceptivos Orais - não protegem contra DST/HIV

Se houver risco de (inclusive durante a gravidez ou pós-parto), recomenda-se o uso correto e consistente de preservativos, seja isoladamente ou junto a outro método anticoncepcional. Está comprovado que os preservativos masculinos de látex protegem contra DST/HIV.

#### Pílula anticoncepcional combinada

A pílula pode ser iniciada na adolescência sem interferir no amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e na soldadura das epífises ósseas (sem diminuição da estatura final da mulher) e tampouco no desenvolvimento do sistema reprodutivo. Para que houvesse interferência indesejada, os níveis hormonais deveriam ser 10 vezes maiores que os presentes nos preparados combinados modernos. Há vantagem, ainda, na regularização dos ciclos menstruais, frequentemente alterados na adolescência. São comuns hipermenorreia, sangramento uterino disfuncional e oligomenorreia secundários ao amadurecimento do eixo neuroendócrino feminino. As pílulas anticoncepcionais combinadas podem ser monofásicas, bifásicas e trifásicas. As monofásicas são mais difundidas e eficazes em baixas doses (15, 20 ou 30 mcg de etinilestradiol) e com poucos efeitos adversos nessa faixa etária (mastalgia, cefaléia, náuseas) que são comumente passageiros. Os progestogênos são derivados da 17-hidroxiprogesterona, 19 nortestosterona e da espironolactona.

Existem 2 tipos de pílulas:

#### **Minipílula:**

Feita com apenas um hormônio - Progesterona (em pequenas doses). Ela é tomada todos os dias, sem intervalo. É indicada especialmente para o período de amamentação.

Pílulas Combinadas - Feitas com 2 tipos de hormônio - Estrógeno e Progesterona.

Toma-se o primeiro comprimido no primeiro dia da menstruação e continua-se tomando até o fim da cartela (sempre no mesmo horário). Quando a cartela acaba fica-se sete dias sem tomar e volta-se no oitavo dia, com uma cartela nova. A menstruação virá nesse intervalo de sete dias de descanso.

A utilização das pílulas reduzem as cólicas, regularizam as menstruações e protegem contra algumas doenças ginecológicas, incluindo alguns tipos de câncer. Mas é preciso muita disciplina e constância no uso.

Mulheres que não devem usar a pílula:

- Fumantes;
- Suspeita ou está grávida;
- Tem menos de 40 dias pós-parto;
- Possui alguma anormalidade no exame ginecológico;

- Tem sangramento vaginal entre as menstruações;
- Tem ou já teve hipertensão, diabetes, hepatite, cardiopatia, câncer, varizes (as pílulas podem aumentar), derrame cerebral, infarto, angina, glaucoma, pneumonia crônica, doença do fígado, obesidade, enxaqueca.

A pílula pode ter efeito diminuído se a mulher tem diarreia ou se usa outros medicamentos associados como antibióticos (ampicilina, rifampicina), antifúngicos (griseofulvina), antirretrovirais (ritonavir).

### Importante:

Esqueceu de tomar um dia:

Deve-se tomar no dia seguinte e continuar a cartela, portanto nesse dia a mulher tomará dois comprimidos.

Esqueceu de tomar dois dias:

Jogar a cartela fora, esperar a menstruação descer e recomeçar a tomar no quinto dia da menstruação. Enquanto a menstruação não vem, deve-se utilizar métodos de barreira (camisinha).

Eficácia: com uso correto, o fracasso varia entre 0,1 a 3%.

**Tabela 1:** Efeitos benéficos não-contraceptivos da pílula combinada nas adolescentes

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| Redução do volume menstrual e regularização do ciclo               |
| Melhora das anemias microcítica e hipocromica                      |
| Melhora da dismenorrea                                             |
| Prevenção e tratamento de cistos foliculares persistentes          |
| Redução do risco de gravidez ectópica                              |
| Redução de 50% no risco de câncer de endométrio (5 anos de uso)    |
| Redução de 66% no risco de câncer de ovário (5 anos de uso)        |
| Melhora dos sintomas da artrite reumatoide                         |
| Melhora da pele (acne) e hirsutismo nos casos de hiperandrogenismo |

### 3.1.4 Contraceptivo injetável

São hormônios injetáveis, de uso mensal ou trimestral. Na aplicação mensal são injetados dois hormônios (estrógeno e progesterona), enquanto que na trimestral é aplicado somente o progesterona. Esse método funciona impedindo a ovulação, provoca alterações no muco cervical e alteração no endométrio.

As injeções são bastante eficazes, não interferem nas relações sexuais e só necessita que a mulher se lembre da data da nova aplicação. Como a mulher recebe doses altas de hormônio é preciso estar atenta aos efeitos colaterais que são: falta de menstruação; menstruações mais longas ou sangramentos entre as menstruações; aumento de peso; dores de cabeça; demora vários meses para poder ficar grávida depois de suspender o uso. Existem algumas precauções quanto ao uso, portanto não devem utilizar as injeções quem tem câncer de mama ou útero; quem tem sangramento vaginal anormal; problemas

no coração; doença no fígado; quem não teve filho, quem não pode tolerar a falta de menstruações; quem está grávida ou suspeita estar.

### 3.1.5 DIU

O mais usado é o T de cobre que afeta os espermatozóides, matando-os ou diminuindo sua movimentação. Altera também o muco cervical, a cavidade uterina e a movimentação das trompas. Deve ser colocado durante a menstruação e dura pelo menos quatro anos. Pode aumentar a quantidade e a duração do sangramento menstrual como também provocar anemia, cólicas, inflamações ginecológicas e corrimentos. A principal vantagem do DIU é que não exige disciplina da mulher. É um método eficaz, reversível (a mulher pode ficar grávida quando retirar o aparelho), não interfere nas relações sexuais e pode ser usado durante a amamentação. A mulher não pode esquecer que para colocar e retirar o DIU é preciso de intervenção médica.

#### **Contraindicações**

- Gravidez ou suspeita
- Infecção prévia ou atual nas trompas
- Mal-formações uterinas
- Hipermenorréia
- Gravidez tubária prévia
- Anemia;
- Câncer uterino;
- Sangramento vaginal de origem desconhecida;
- Quem tem alergia ao cobre;
- Risco de contrair uma doença sexualmente transmissível. O DIU não dispensa o uso do preservativo

### 3.1.6 Espermicidas

São produtos químicos em formas de geléia, cremes, espumas e óvulos que se colocam na vagina. Eles matam ou deixam sem ação os espermatozóides, impedindo a entrada deles no colo do útero. Agindo assim evitam a gravidez e também protegem contra algumas doenças ginecológicas, como infecções vaginais.

A utilização dos espermicidas, além de necessitarem de disciplina no uso é mais eficaz quando utilizado com a camisinha ou o diafragma. Eles devem ser colocados antes de cada relação e podem chegar a interferir na relação por causa da mudança de cheiro ou umidade. É preciso cuidado, pois podem causar irritação na vagina ou no pênis.

Para cada tipo de espermicida há uma utilização diferente:

- **COMPRIMIDOS E ÓVULOS:** devem ser colocados na vagina 15 minutos antes do início da relação.
- **GELÉIAS, CREME E ESPUMA:** precisam de menos ou nenhum tempo de espera.

**IMPORTANTE:** devem ser colocados antes de cada relação sexual.

Usar os espermicidas não é aconselhado para mulheres que tem alergia ao espermicida, que não quer mais filhos e que não podem ficar grávida por motivos de saúde. Para o adolescente o melhor é usar o método combinado, condom e pílula de baixa dosagem. Também o médico deve orientar sobre o contraceptivo de emergência.

### 3.1.7 Anticoncepção de emergência (AE)

É um importante método anticonceptivo para prevenção de gestação inoportuna ou indesejada decorrente de violência sexual, relação sexual eventualmente desprotegida ou falha na anticoncepção de rotina, portanto as indicações são reservadas para situações especiais e excepcionais. Idealmente usada nas primeiras 12 horas, mas podendo ser usada até o 5º dia após, sendo que a eficácia é inversamente proporcional ao tempo de uso. Não é considerado um método abortivo. Se usado na primeira fase do ciclo menstrual, antes do pico do hormônio luteinizante (LH), a AE altera o desenvolvimento dos folículos, impedindo a ovulação ou a retardando por vários dias.

Há duas formas atuais aceitáveis de oferecer a AE a primeira ( método yuzpe) que contém etinilestradiol e levonorgestrel, para finalidade de AE, é necessária a dose total de 0,2mg de etinilestradiol e 1mg de levonorgestrel, divididas em duas doses iguais, com intervalo de 12 horas. A segunda forma de realizar a AE é com o uso exclusivo de progestágeno, o levonorgestrel, é a forma preferencial, na dose total de 1,5mg. Nas apresentações comerciais com 0,75mg de levonorgestrel por comprimido, usa-se 2 comprimidos de 0,75mg juntos, em dose única.

Adolescentes que apresentem antecedentes de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, enxaqueca severa ou diabetes com complicações vasculares são classificadas na categoria 2 da Organização Mundial da Saúde, que recomenda precauções e não devem utilizar o método Yuzpe, mas podem usar o levonogestrel. A taxa de falha é em média 3,2 para o método yuzpe e 1,1 para levonogestrel quando usados em até 72 horas após a relação; após este período estas taxas são mais elevadas.

## 3.2 Conclusão

Os adolescentes podem utilizar com bastante segurança e eficácia quaisquer uns dos métodos contraceptivos e deve ter acesso a variedade de opções de anticoncepcionais. É importante que a orientação do método contemple a dupla proteção por meio do uso do preservativo (masculino e feminino) mesmo se outro método estiver sendo usado. A contracepção de emergência deve ser utilizada mas não como método de escolha para prevenção de gravidez, e sim um método de uso excepcional.

O uso correto do método pode variar enormemente em função de características tais como idade, renda, desejo de prevenir ou adiar uma gravidez, e cultura. Os métodos que dependem do uso correto e consistente apresentam uma ampla gama de eficácia. A idade em si não constitui uma razão médica para se negar qualquer método a adolescentes. A escolha do método poderá ser influenciada por fatores como: relações sexuais esporádicas e necessidade de esconder a atividade sexual.

## Referências Bibliográficas

1. HERTER, L.D e COSTA, M.C.O. Contracepção: Abordagem e Utilização. In: ADOLESCENCIA – Aspectos Clínicos e Psicossociais. Org. Maria da Conceição O. Costa e Ronald Pagnocelli de Souza – Ed ARTMED, Porto Alegre, 2002.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sexualidade, prevenção das DST/AIDS e uso indevido de drogas: diretrizes para o trabalho com crianças e adolescentes. Brasília, 1999.
3. SAITO, M. I; LEAL, M. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.49 no.3 São Paulo July/Sept. 2003 Métodos anticoncepcionais.( acessado em abril de 2008 - .[www.saudevidaonline.com.br](http://www.saudevidaonline.com.br)).
4. MADUREIRA, L. MARQUES, R. I.; PEREIRA JARDIM, D. Contracepção na adolescência: Conhecimento e uso -. Cogitare Enferm 2010 Jan/Mar; 15(1):100-5.
5. OMS - Critérios Médicos de Elegibilidade para o uso de Métodos Anticoncepcionais. – 3ª. Edição, OMS, 2004.
6. GIORDANO, V. e GIORDANO, L. A.. Contracepção na adolescência Adolescência & Saúde- volume 6, Nº 04, outubro de 2009.
7. ALAN GUTTMACHER. Young women sexual and reproductive lives. Institute. Into a new world. New York; 1998.
8. DATASUS - <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anticoncepção de emergência : perguntas e respostas para profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2011.

# Tratamento da Asma na emergência e no ambulatório

Wellington Borges

## 1. Introdução

Asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica que ocorre em indivíduos susceptíveis, caracterizada por episódios recorrentes de tosse, chiado no peito, falta de ar e sensação de peito apertado.

As infecções virais de vias respiratórias são responsáveis por 92% das crises de Asma em crianças de todas as idades.

## 2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da Asma é feito através da história clínica e exame físico.

Na história clínica ambulatorial deve constar que os sintomas são recorrentes, anotando-se sua frequência, duração e intensidade; quais são os fatores desencadeantes, agravantes e aliviante; se houve absenteísmo escolar, internações e complicações. Há que se registrar a presença de comorbidades, tais como Rinite Alérgica, Dermatite Atópica e Alergia Alimentar.

De acordo com sua intensidade, a Asma pode ser classificada como leve moderada ou grave e, em algum destes estágios controlada, parcialmente controlada e não controlada. Da mesma maneira, as crises agudas de Asma podem ser classificadas como leves, moderadas ou graves durante a crise. Pode haver taquipnéia, utilização da musculatura acessória, com retrações intercostais e supraesternal. A ausculta pulmonar pode revelar a presença de sibilância expiratória e em crianças de baixa idade podemos encontrar até estertores crepitantes. As crises mais graves são acompanhadas de cianose, sudorese, agitação, fala entrecortada e no lactente, dificuldade para sugar.

A espirometria pode auxiliar no diagnóstico ambulatorial, quando for demonstrado algum grau de broncoconstrição que seja algo reversível com o uso de  $\beta_2$ -adrenérgico, porém uma espirometria normal não afasta a possibilidade diagnóstica. Os testes cutâneos e/ou dosagem de IgE específica para alérgenos inalantes e alguns alimentos podem ajudar na avaliação do índice de risco para Asma, em crianças de baixa idade.

Durante uma crise aguda de Asma, a maioria dos pacientes não necessita de exames laboratoriais e é preciso cuidado na análise do hemograma, pois a neutrofilia pode dever-se ao uso de corticosteroide. Habitualmente, o raio-X de tórax apresenta hiperinsuflação pulmonar, com infiltrado inflamatório peri-hilar e mesmo áreas de atelectasia, que podem ser confundidos com imagens de pneumonia bacteriana, acarretando a utilização excessiva e desnecessária de antibióticos. Por isso, exames radiológicos devem ser solicitados somente quando o paciente não apresentar sinais de melhora clínica após a instituição de terapêutica adequada ou se houver forte suspeita de complicação como um pneumotórax.

### 3. Abordagem terapêutica hospitalar da Crise Aguda de Asma

Uma vez diagnosticada e classificada segundo sua intensidade, iniciar o tratamento da crise de Asma utilizando as drogas, de acordo com as recomendações de tratamento baseado em evidências, que se encontram na tabela 5.1. Sempre oferecer oxigênio úmido para aliviar a hipóxia. Para todos os pacientes, utilizar beta2-adrenérgicos de ação curta (salbutamol, fenoterol ou terbutalina), para propiciar o alívio imediato da obstrução das vias aéreas. Nas crises moderadas ou graves, corticosteroides sistêmicos devem ser administrados precocemente, para reverter e suprimir a inflamação das vias aéreas. Se possível, monitorizar a resposta terapêutica com medidas seriadas da função pulmonar, através do pico de fluxo expiratório (PFE) e monitoração da saturação de oxigênio, através do oxímetro de pulso.

**Tabela 5.1:** Recomendações para o tratamento da Asma aguda.

#### Oxigênio para a maioria dos pacientes

|                                                               |   |                   |
|---------------------------------------------------------------|---|-------------------|
| β2-agonistas de ação curta para todos pacientes (Evidência A) |   |                   |
| Inalador dosificado + espaçador                               | ➔ | SIM (Evidência A) |
| β2-agonistas líquido oral                                     | ➔ | NÃO (Evidência B) |
| β2-agonistas de ação longa (formoterol ou salmeterol)         |   |                   |
|                                                               | ➔ | NÃO               |
| Brometo de Ipratrópio                                         |   |                   |
| na emergência                                                 | ➔ | SIM (Evidência A) |
| para pacientes internados                                     | ➔ | NÃO (Evidência A) |
| na apresentação em inalador dosificado                        | ➔ | NÃO               |
| Corticosteroides sistêmicos para a maioria dos pacientes      |   |                   |
|                                                               | ➔ | SIM (Evidência A) |
| A via oral é tão efetiva quanto a EV                          |   |                   |
|                                                               | ➔ | SIM (Evidência A) |
| Aminofilina endovenosa                                        | ➔ | NÃO (Evidência A) |

**Evidência A:** Baseada em estudos clínicos aleatórios, controlados, envolvendo grande número de participantes.

**Evidência B:** Baseada em estudos clínicos controlados, com número limitado de participantes.

### 3.1 Inalações

Os beta2-adrenérgicos de ação curta devem ser administrados por via inalatória, de preferência utilizando-se um inalador dosificado (*spray*) com espaçador, acarretando chance menor de apresentar taquicardia e hipóxia do que por nebulização. A nebulização deve ser preparada com 2 a 3 mL de solução fisiológica como veículo e o fluxo de oxigênio de 6 a 8 L/min. Esta proporção promove partículas tão pequenas que poderão atingir mais profundamente as vias aéreas.

### 3.2 Beta2-agonistas

As inalações com beta2-adrenérgicos devem ser repetidas, a cada 20 minutos, até três vezes, na primeira hora. Tem-se demonstrado que doses frequentes de beta2-adrenérgicos são seguras e o salbutamol é o preferido por ser mais específico para receptores beta2-adrenérgicos do que o fenoterol e a terbutalina, provocando menos efeitos colaterais. A adrenalina injetável pode ser utilizada somente quando não houver disponibilidade de beta2-adrenérgicos inalados.

### 3.3 Corticosteroides sistêmicos

Se o paciente não apresentar melhora após a primeira inalação de beta2-adrenérgico de ação curta, há que se adicionar corticosteroide sistêmico, preferencialmente por via oral que é menos invasiva, mais barata e tão efetiva quanto a injetável. Quando administrados precocemente, os corticosteroides encurtam a duração da crise, previnem recidivas, reduzem a necessidade de hospitalização e o risco de fatalidades. Lembrar que o pico de ação dos corticosteroides ocorre três a quatro horas após sua administração. Por isso, não devemos precipitar internações antes que decorra este prazo, a não ser que haja piora clínica. Em doses equivalentes, não há superioridade de um corticosteroide sobre o outro e doses elevadas não são mais efetivas que doses habituais (1-2 mg/kg de prednisolona). Tratamentos com duração menor que 10 dias não necessitam de desmame.

### 3.4 Brometo de ipratrópio

Nas crises moderadas e graves, a adição de um anticolinérgico (brometo de ipratrópio) a cada inalação de beta2-adrenérgico, por três vezes, pode reduzir as taxas de hospitalização. Porém, o brometo de ipratrópio não é indicado para pacientes internados e seus benefícios são mais observados nas crises graves.

### 3.5 Sulfato de magnésio

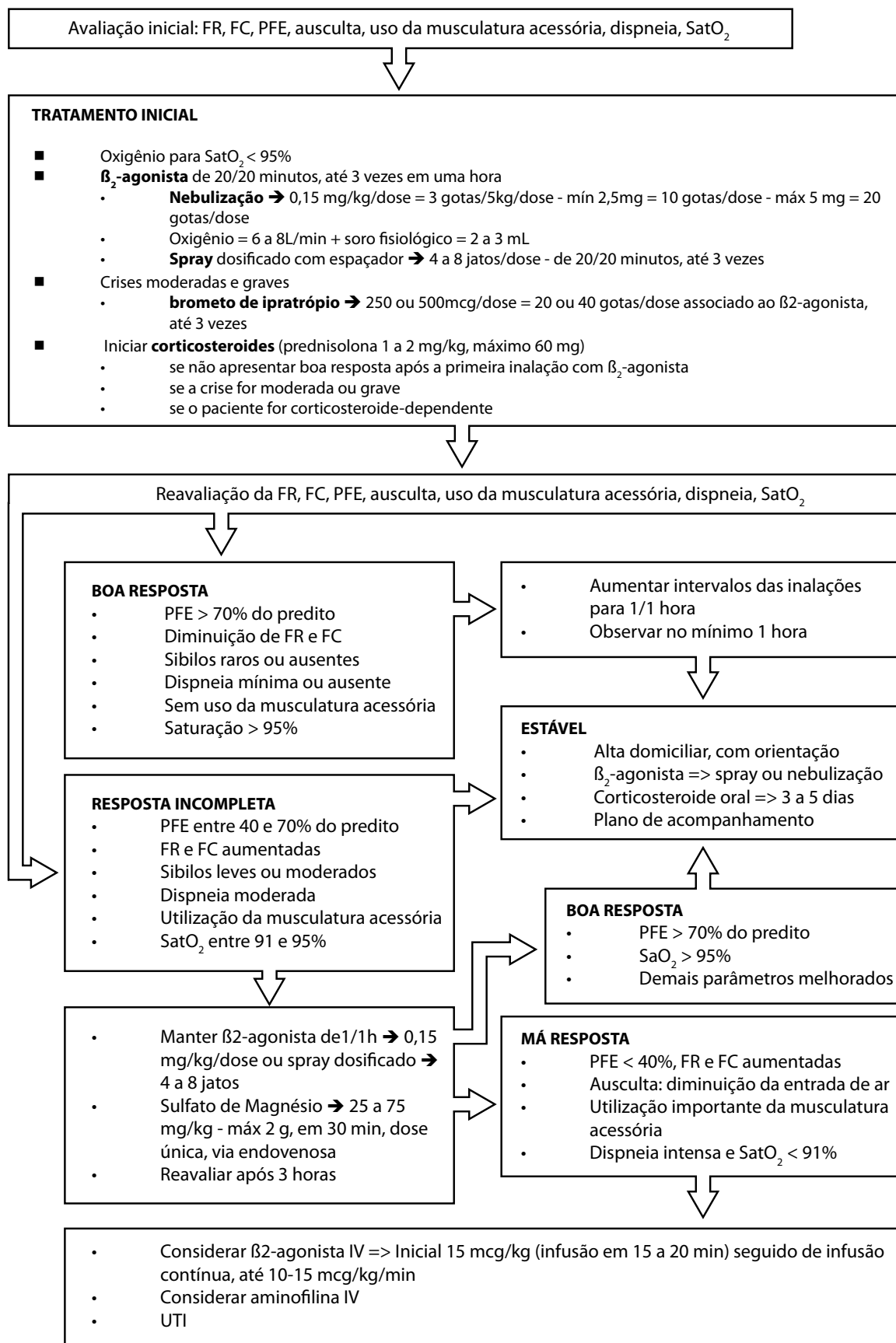
Em dose única por via endovenosa, pode ajudar a reduzir as taxas de internação de pacientes refratários à terapêutica com beta2-agonista, anticolinérgico e corticosteroide.

Quando for constatada uma melhora significativa e sustentada por mais de quatro horas após o tratamento inicial, o paciente pode ser encaminhado ao domicílio, mantendo-se a mesma terapêutica com beta2-adrenérgico de ação curta a cada 4 horas e corticosteroide oral (até 10 dias), até que os sintomas desapareçam por completo. Veja o algoritmo resumido do tratamento hospitalar da crise de Asma na Quadro 5.1, indicando os medicamentos e suas doses.

Se o paciente não apresentar melhora sustentada após esta abordagem inicial, ele deve ser encaminhado para internação, onde receberá os mesmos medicamentos em regime intensivo. A hidratação venosa será feita de acordo com o grau de necessidade.

A percepção inadequada da gravidade da crise, seja pelo médico, pelo paciente ou seus familiares, constitui-se num dos erros mais frequentes durante o tratamento da crise asmática (Quadro 5.2).





**Quadro 5.1:** Tratamento hospitalar da crise aguda de Asma

- Falta de suplementação de oxigênio
- Volume excessivo de SF utilizado na nebulização
- Utilização de doses baixas de beta2-adrenérgicos por via inalatória
- Demora ou a não utilização de Corticoides
- Uso abusivo de antibióticos
- Uso de sedativos da tosse, mucolíticos e fluidificantes
- Tapotagem
- Alta precoce do pronto-socorro
- Falta de intensificação do tratamento, após a alta

**Quadro 5.2:** Erros comuns no tratamento da crise aguda de Asma.

O sucesso do tratamento da crise aguda de Asma depende da rapidez com que se inicia a administração dos medicamentos. Quanto maior a demora, mais intenso será o processo inflamatório, tornando-se mais difícil o seu controle.

## 4. Tratamento de manutenção da Asma

Pacientes portadores de Asma não controlada necessitam de tratamento contínuo, que objetiva prevenir os sintomas, reduzir o número de exacerbações, reduzir a necessidade de  $\beta_2$ -agonistas, reduzir a necessidade de visitas médicas e hospitalizações, manter a função pulmonar normal ou próxima do normal, manter as atividades normais da criança e promover a satisfação de pacientes e familiares. Avaliações regulares a cada 6 ou 8 semanas são necessárias.

### 4.1 Corticoides inalados

São a primeira linha de tratamento para Asma; eles controlam os sintomas, reduzem a frequência e severidade das crises, reduzem as taxas de internação, melhoram a função pulmonar e a qualidade de vida, sendo seguros para uso em longo prazo; na forma spray, devem ser usados com um espaçador. A Tabela 5.2 mostra os corticoides inalados mais utilizados e suas doses.

**Tabela 5.2:** Corticoides inalados e doses utilizadas.

| Droga         | Dose baixa (ug) | Dose média (ug) | Dose alta (ug) |
|---------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Beclometasona | 100-200         | 200-400         | >400           |
| Fluticasona   | 100-200         | 200-500         | >500           |
| Budesonida    | 100-200         | 200-400         | >400           |
| Mometasona    | 100             | 200             | >400           |
| Ciclesonida   | 80-160          | 160-320         | >320           |

### 4.2 Montelukaste

É uma alternativa para o tratamento de asma persistente leve em crianças de 2 a 5 anos; benefícios já foram observados até em crianças de 6 meses de idade.

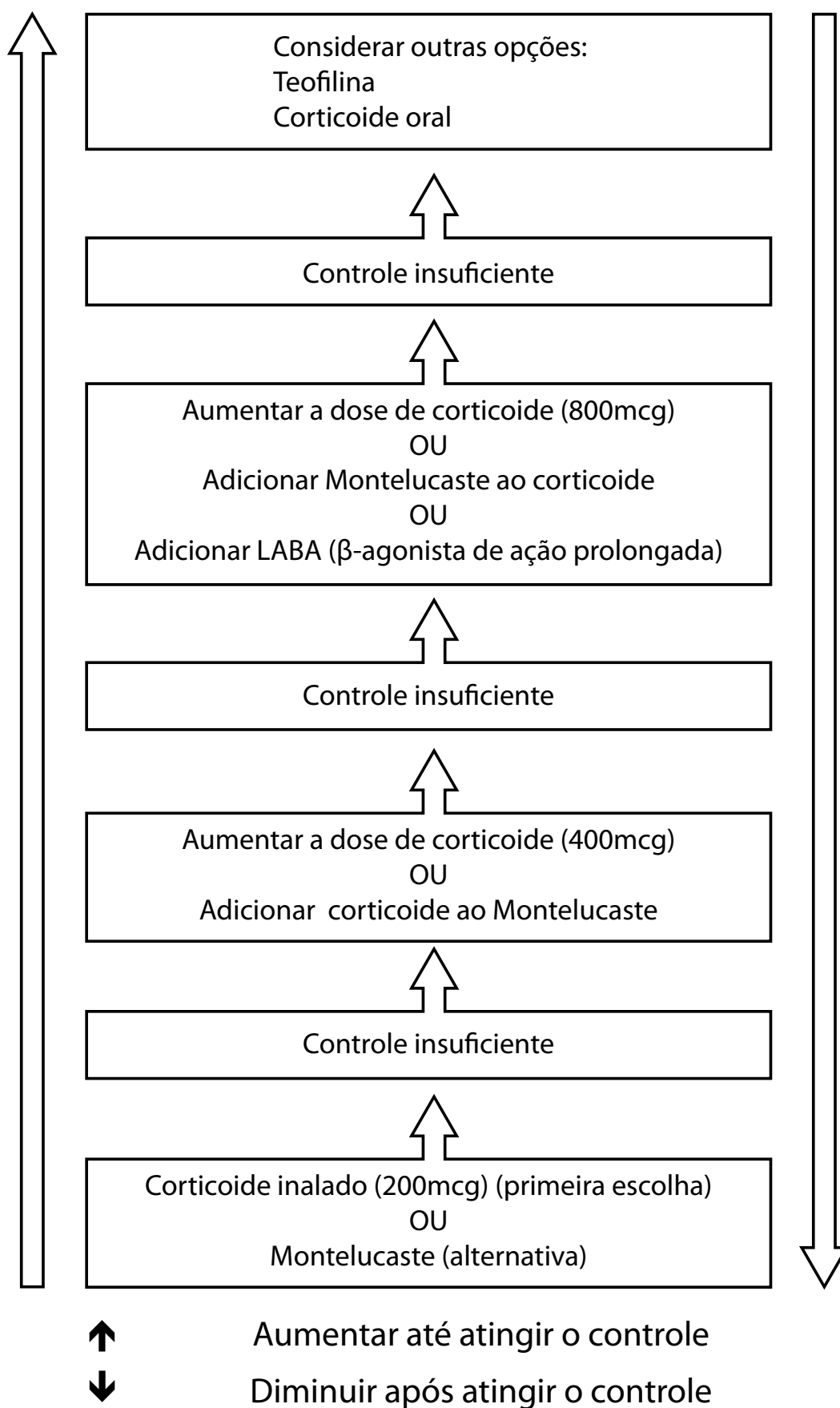
### 4.3 $\beta$ 2-agonista de ação prolongada (formoterol e salmeterol)

Nunca devem ser usados sozinhos, devendo ser adicionados aos Corticoides inalados em casos de Asma parcialmente controlada e Asma não controlada com corticosteroide. Sua eficácia e segurança não estão bem documentadas em menores de 4 anos de idade.

A introdução destes medicamentos deve seguir o algoritmo apresentado no Quadro 5.3, subindo os degraus até que se consiga o controle da doença. Após um período de 3 a 6 meses de controle dos sintomas, há que se iniciar a retirada progressiva dos medicamentos.

Todos os pacientes devem receber orientações, por escrito, de como abordar crises em seus domicílios, com a utilização de beta2-adrenérgicos por via inalatória e Corticoides sistêmicos, por via oral.

Devemos estimular a prática de esportes e a vida ao ar livre para todos os pacientes.



Quadro 5.3: Algoritmo do tratamento ambulatorial da Asma.

## Referências

1. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120 (5 Suppl):S94-138.
2. Bacharier LB et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008 Jan;63(1):5-34.
3. Camargo CA Jr, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:S5-14.
4. Asma na infância: tratamento medicamentoso. Projeto Diretrizes AMB. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(4):369-376.
5. British Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012. <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/AsthmaGuidelines/sign101%20Jan%202012.pdf>
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2014. <http://www.ginasthma.org/documents/4>
7. Papadopoulos NG et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):976-97.

# A nafilaxia

Claudia Valente

## 1. Introdução

Anafilaxia pode ser definida como uma reação alérgica grave, de início súbito e potencialmente fatal. A prevalência relatada na literatura varia de 0,05% a 2 % em todas as idades. Não é rara, e tem sido mais relatada na população jovem<sup>1</sup>. Dados dos EUA mostram que é subdiagnosticada nas emergências médicas, sendo que 57 % de episódios que deveriam ter o diagnóstico de anafilaxia a alimentos, foram diagnosticados apenas como “reação alérgica”.

A característica dramática da anafilaxia é a possibilidade de levar rapidamente a óbito uma criança previamente saudável<sup>2</sup>. Por isso, todos os pediatras devem estar familiarizados com esta emergência clínica.

As causas mais comuns são alimentos, medicações e venenos de insetos (Hymenopteras: abelhas, marimbondos, vespas e formigas), como mostra a tabela 6.1. Muitas vezes os pacientes passam por vários episódios sem saber o diagnóstico. Pode ser idiopática, quando após a investigação não se encontra a causa.

**Tabela 6.1:** Causas de Anafilaxia.

| Grupos gerais               | Agentes etiológicos                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alimentos                   | Leite vaca, ovo, trigo, soja, crustáceos, castanhas, frutas                                           |
| Venenos de insetos          | Abelhas, vespas e formigas                                                                            |
| Medicamentos                | Antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, hormônios, agentes diagnósticos, anestésicos gerais |
| Outros agentes terapêuticos | Plasma, plaquetas, imunoglobulina endovenosa, vacinas, anticorpos monoclonais, membranas de diálise   |
| Físicos                     | Exercício, exercício dependente de alimento, frio                                                     |
| Produtos industrializados   | Látex                                                                                                 |

Adaptado de Bernd LAG et al. Guia prático para o manejo da anafilaxia -2012.Rev bras alerg imunopatol 2012; 35: 53-70<sup>2</sup>.

A anafilaxia é uma reação imunológica, geralmente mediada por IgE, mas que também pode ocorrer por outros mecanismos. Na fisiopatologia da anafilaxia, ocorre a desgranulação de mastócitos e basófilos com liberação dos mediadores (histamina, triptase e outros) que levam a espasmo músculo liso (brônquios, artérias coronárias e trato gastrointestinal); aumento da permeabilidade vascular (perda de mais de 50% de volume em 10 min); vasodilatação e estímulo das terminações nervosas com ativação das vias efetoras vagais e depressão miocárdica <sup>6</sup>.

Estes efeitos resultam nos sintomas clássicos :

1. **Rubor, urticária e angioedema**
2. **Sibilância**
3. **Diminuição pressão arterial e choque**
4. **Náuseas, vômitos e diarreia**

Os sintomas mais frequentes por sistema podem ser visualizados na tabela 6.2. A anafilaxia ocorre segundos a minutos após a exposição ao agente causal. Na anafilaxia IgE mediada a reação ocorre em até 2 horas após o contato com o alérgeno. Reação a alimentos ocorre em média dentro de 30 min, e a medicações parenterais é ainda mais rápido. Reações bifásicas podem ocorrer, quando a fase imediata é seguida de uma fase livre de sintomas, e independente da reexposição ao agente causal, surge uma fase tardia de sintomas em 1 a 72 h após, sendo mais comum entre 8 a 10 h (11 % casos nas crianças)<sup>3</sup>.

Os pacientes sob risco de recorrência da anafilaxia devem ser orientados a ter sempre consigo a adrenalina auto injetável, assim como um plano de ação emergencial e portar uma identificação médica especificando seu fator causal.

**Tabela 6.2:** Frequência de sinais e sintomas na Anafilaxia

| <b>Sinais e Sintomas</b>             | <b>% dos casos</b> |
|--------------------------------------|--------------------|
| Cutâneos                             | >90                |
| Urticária                            | 85-90              |
| Rubor                                | 45-55              |
| Prurido sem rash                     | 2-5                |
| Respiratórios                        | 40-60              |
| Dispnéia e sibilância                | 45-50              |
| Angioedema de vias aéreas superiores | 50-60              |
| Rinite                               | 15-20              |
| <b>Tonturas</b>                      | 30-35              |
| Síncope, Hipotensão, Visão turva     |                    |
| <b>Abdominais</b>                    | 25-30              |
| Náuseas, Vômitos, Diarreia, Dor      |                    |
| <b>Cefaleia</b>                      | 5-8                |
| <b>Dor subesternal</b>               | 5                  |
| <b>Convulsões</b>                    | 1-2                |

## 2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da anafilaxia é baseado na história detalhada do episódio, com informação de todas as exposições e eventos ocorridos horas precedendo o início dos sintomas, como exercícios, ingestão de drogas prescritas ou não, infecção aguda, estresse emocional e viagem ou alteração da rotina<sup>4</sup>.

Constituem fatores de risco para anafilaxia severa: asma ou outras doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, uso de beta bloqueadores e inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina). Existem fatores que agravam a anafilaxia como, exercício físico (após ingestão de determinado alimento), febre, IVAS e ingestão de álcool<sup>5</sup>.

Diagnósticos diferenciais de anafilaxia podem ser: urticária, angioedema, crise de asma, reação vasovagal, disfunção de corda vocal, distúrbios de ansiedade, choque, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Os critérios diagnósticos para Anafilaxia estabelecidos nas diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) em 2011 são:

1. Início súbito com – comprometimento de pele/mucosas e um dos seguintes
  - a. Respiratório
  - b. Hipotensão ou colapso
2. Comprometimento de dois ou mais dos seguintes, após exposição a provável alérgeno
  - a. Pele/mucosa
  - b. Respiratório
  - c. Hipotensão ou colapso
  - d. Gastrointestinais
3. Hipotensão arterial após exposição a alérgeno conhecido

Pressão sistólica baixa para a idade ou queda >30% na pressão sistólica.

Hipotensão arterial definida como, pressão sistólica:

- ▶ 1 mês a 1 ano de idade < 70 mmHg
- ▶ 1 a 10 anos < 70 mmHg + [ 2 x idade]
- ▶ 11 a 17 anos < 90 mmHg

Cerca de 80% das anafilaxias são diagnosticadas pelo critério 1. Mas, em 20% das reações anafiláticas não aparecem sintomas cutâneos (critério 2 pode ajudar). Raramente a anafilaxia ocorre como episódio de hipotensão aguda isolada, o critério 3 é útil no caso de alérgeno já diagnosticado. Nas crianças, o comprometimento é mais respiratório do que hipotensão e choque<sup>7</sup>.

A dosagem sérica das enzimas liberadas na anafilaxia (histamina e triptase) pode ser útil no diagnóstico laboratorial, mas não estão disponíveis em nosso meio. A histamina permanece elevada por somente 60 minutos após a reação, mas a triptase permanece elevada por até 6 horas, podendo confirmar o diagnóstico. A dosagem seriada da triptase melhora a sensibilidade do exame<sup>2,5</sup>.



### 3. Abordagem terapêutica

A anafilaxia é uma emergência médica.

O tratamento da anafilaxia deve ser sistematizado, com um protocolo bem estabelecido, como na tabela 6.3.

**Tabela 6.3:** Manejo Básico da Anafilaxia

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Ter um protocolo por escrito para reconhecimento e tratamento da anafilaxia e revisá-lo periodicamente.                                                                                                                                                          |
| 2  | Se possível, evite a exposição ao agente desencadeante, ex: interromper agente para diagnóstico endovenoso, ou medicação endovenosa suspeita de causar a reação.                                                                                                 |
| 3  | Avaliação de circulação, via aérea, respiração, nível de consciência, pele e peso.<br>Realizar passos 4, 5 e 6 prontamente e simultaneamente.                                                                                                                    |
| 4  | Peça ajuda , chame serviço de emergência médica.                                                                                                                                                                                                                 |
| 5  | Injetar adrenalina IM na face lateral da coxa 0,01mg/Kg da solução milesimal (1:1000), máximo de 0,5 mg para adultos e 0,3 mg para crianças. Anotar dose e horário. Repetir após 5-15 minutos, se necessário. A maioria dos pacientes responde com 1 ou 2 doses. |
| 6  | Colocar paciente em decúbito dorsal, elevar membros inferiores. Óbito pode ocorrer em questão de segundos, se o paciente sentar ou levantar subitamente.                                                                                                         |
| 7  | Fornecer oxigênio (6-8 litros/min) por máscara.<br>Se indicado durante o episódio de anafilaxia.                                                                                                                                                                 |
| 8  | Acesso venoso com agulhas ou cateteres calibrosos. Quando indicado, reposição de soro fisiológico (20ml/Kg) e drogas vasoativas.                                                                                                                                 |
| 9  | Ressuscitação cardiopulmonar com compressões torácicas e ventilação.                                                                                                                                                                                             |
| 10 | Monitorização de PA, FC, FR e saturação oxigênio.                                                                                                                                                                                                                |

Adaptado de Simons FER et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO Journal 2011;4:13-37.

### 3.1 Adrenalina

É o tratamento de primeira linha. A aplicação intramuscular, ao invés de subcutânea, se deve ao fato da medicação ter efeito vasodilatador no músculo esquelético. Após a aplicação no vasto lateral a absorção é rápida e a adrenalina alcança rapidamente a circulação. A rápida absorção é essencial na anafilaxia, já que o tempo médio até parada cardiorespiratória é de 5 min (medicações injetáveis) a 30 min (alimentos).

Efeitos esperados da adrenalina:

1. Receptores  $\alpha$ -1 = Vasoconstrição, aumento resistência vascular periférica e aumento pressão arterial ( PA)
2. Receptores  $\beta$ -1 = Aumento força contração cardíaca e da frequência cardíaca ( FC)
3. Receptores  $\beta$  -2 = Broncodilatação

Efeitos adversos que podem ocorrer após overdose da adrenalina: arritmias ventriculares, hipertensão e edema pulmonar.

### 3.2 Medicações de segunda linha

1. Antihistamínicos não substituem a adrenalina, porque não salvam vidas. Alivia prurido, rash, urticária, angioedema , sintomas nasais
2. Beta 2 agonistas salbutamol em gotas ou spray é usado no tratamento do broncoespasmo.
3. Glicocorticoides o uso é extrapolado da asma. A proteção da anafilaxia bifásica é controversa.
4. Glucagon utilizar se paciente usa beta bloqueador, e está hipotenso e bradicárdico e não respondeu à adrenalina. Tem efeitos inotrópicos e cronotrópicos cardíacos não catecolamino dependentes.
5. Atropina às vezes, é necessária em pacientes beta bloqueados. Usada para reverter a bradicardia.

As doses das medicações de primeira e segunda linha são apresentadas na tabela 6.4.

**Tabela 6.4:** Medicações para Tratamento da Anafilaxia

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medicação de Primeira linha</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenalina 1:1000 (1mg/ml) – IM 0,01mg/kg máximo 0,5 mg adulto e 0,3 mg criança</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Medicações de Segunda linha</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-histamínicos H1 - Difenidramina IM ou EV 0,5 – 1 mg/Kg ( máximo 50 mg) ; 25-50 mg adulto</li> <li>• Prometazina IM ou EV 0,5mg/Kg/dose</li> <li>• Antihistamínicos H2 – Ranitidina EV 1mg/Kg ou Cimetidina EV 4mg/Kg</li> <li>• B2 agonistas – Salbutamol 4 a 8 jatos por dose (doses equivalentes às usadas na asma)</li> <li>• Corticoesteróides - Metilprednisolona EV 1-2 mg/Kg/dose máx. 60-80 mg. Prednisolona VO 1-2 mg/Kg/dose máx 60-80 mg</li> <li>• (episódios mais leves)</li> </ul> |
| <b>Medicações usadas em pacientes beta-bloqueados</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagon – EV 20 a 30 µg/Kg máximo 1 mg ( adultos 1 a 5 mg), seguido por infusão lenta de 5-15 µg / min, com controle de PA</li> <li>• Atropina – EV 0,02 mg/Kg (mínimo 0,1 mg e máximo 1 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

A criança é definida como um pré-pubere com menos de 35-40 Kg e não pela idade.

## Alta hospitalar

Após a melhora dos sintomas, o paciente deve ser observado por 12 a 24 horas. Deve receber alta em uso de antihistamínico, de preferência de segunda geração (não sedante) e corticoesteróide oral por 5 a 7 dias (plano de tratamento).

Encaminhar ao alergista para tentar o esclarecimento diagnóstico e possível tratamento com imunoterapia. A família deve estar preparada para tratar episódios futuros. Tentar confirmar a causa. Disponibilizar adrenalina autoinjetável, sendo que os autoinjetores não são disponíveis no Brasil. O guideline da WAO orienta que nos países onde a adrenalina não seja comercializada por meio de autoinjetores, os serviços de saúde podem orientar e fornecer seringas preenchidas com adrenalina<sup>7</sup>.

## Referências

1. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S 161-81.
2. Bernd LAG, de Sa AB, Watanabe AS, Castro APM, Sole D, Castro FM, Geller M, et al. Guia pratico para o manejo da anafilaxia -2012. *Rev bras alerg imunopatolo* 2012; 35(2): 53-70.
3. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62:857-871.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter:2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*.2010;126:477-480.
5. Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N, Di Gesu RW, Di Gesu GMS, Rosário Filho N et al. Diretrizes em foco Anafilaxia: Diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(1) : 7-13.
6. Lieberman PL. Anaphylaxis .In Adkinson Jr NF ,et al. Middleton`s Allergy Principles & Practice 7ed.Philadelphia.Elsevier 2009;1027-1049.
7. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò B, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis.WAO Journal 2011;4:13-37.

# Dermatite Atópica

Lênin Velozo Pascoal

## 1. Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória crônica de etiologia multifatorial. Evolui em surtos, predominante na infância e que tem como principal sintoma o prurido e como sinais a xerose e lesões de padrão eczematoso. Na maioria das vezes o estímulo para a resposta inflamatória é externo. Se deve à alteração da barreira cutânea com anormalidades do estrato córneo e do metabolismo da IL-4. Na pediatria a DA tem prevalência mundial variando de 5 a 20 % e cerca de 90% dos casos tem início antes dos cinco anos de idade. No Brasil: estudo ISSAC (International Study of Asthma and Allergy Diseases in Childhood) estimou as seguintes prevalências:

- De 6 e 7 anos 7,3% e formas graves de 0,8%;
- De 13 e 14 anos 5,3% e formas graves de 0,9%.

A doença tem sua origem em duas alterações: na barreira epidérmica e em disfunções imunológicas da epiderme.

A alteração imunológica se refere a um desvio para resposta Th 2. Na fase aguda ocorre ativação de células de Langerhans e estimulação de linfócitos Th2 com produção de IL-4, IL-5 e IL-13. Ocorre migração de eosinófilos com produção de IgE e expressão de moléculas de adesão no endotélio.

A alteração de barreira está ligada a alteração das filagrinas com impacto na maturação de queratinócitos e comprometimento da umectação da pele. Ainda ocorrem alterações de ácidos graxos essenciais, da composição anômala de ceramidas e do colesterol.

A barreira cutânea comprometida aumenta a exposição dos tecidos a alérgenos e irritantes, realimentando o processo inflamatório. Desta forma o primeiro alvo do tratamento deve ser a restauração da barreira epidérmica.

## 2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico é clínico e tem como base : o prurido, a morfotopografia e a cronicidade das manifestações. Os critérios diagnósticos podem ser divididos em:

### A) Determinantes Maiores

- Prurido;
- Morfotopografia: Face e superfícies extensoras em crianças e liquenificação flexural crônica (adultos);
- Dermatite crônica ou recorrente;
- História pessoal ou familiar de alergias.

### B) Determinantes Menores

- Xerose;
- Infecções cutâneas;
- Dermatite de pés e mãos;
- Ictiose, hiperlinearidade palmoplantar ou ceratose pilar;
- Pitiríase alba;
- Eczema de mamilos;
- Dermografismo branco;
- Catarata subcapsular anterior;
- IgE elevada;
- Testes alérgicos positivos.

Do ponto de vista diagnóstico os exames laboratoriais não têm papel significativo. A própria dosagem de Ig E pode servir como um marcador de seguimento, mas seu peso é relativo, pois tem pouca influência na decisão terapêutica.

O único exame que poderia ter um peso decisivo seria a biopsia cutânea se for preciso excluir diagnósticos diferenciais. Contudo, na criança, tal procedimento envolveria uma sedação que só se justifica em casos raros.

Os testes de alergia tem utilidade se identificarem fatores desencadeantes ou agravantes mais específicos, mas isto é raro. A sua adequada realização depende de um período livre de crise e de Corticoides. Contudo são frequentes os falso positivos de uma pele hiperreativa. Assim as suspeitas devem ser confirmadas por testes de exclusão e provocação, avaliados individualmente pelo seu risco benefício.

## 3. Abordagem terapêutica

### Cuidados Gerais

Fatores climáticos têm grande influência nas crises. A exposição aos extremos de calor ou frio, bem com estações com baixa umidade do ar exigirão cuidados preventivos mais intensos. São descritas crises de um grupo de pacientes por alérgenos ambientais como poeira ou ácaros.

As áreas de pele lesada sofrem aumento da sensibilidade por sua exposição desprotegida a solventes, aromatizantes e princípios ativos de diversos produtos. A penetração nas fissuras da epiderme pode levar a reações intensas. As famílias têm a falsa impressão de inúmeros alérgenos entre cosméticos, produtos de higiene pessoal ou de limpeza.

As roupas mais recomendadas são as de algodão e folgadas. O suor tem papel importante no desencadeamento do prurido. Evitar fibras sintéticas que não permitam uma ventilação adequada e a lã que pode incitar o prurido.

### Alimentação

Há muita discussão sobre os benefícios das restrições alimentares na DA. Estudos registraram prevalências de alimentos desencadeantes variando de 1 até 30 %, contudo, a análise deve ser individualizada. A suspensão da ingestão de leite de vaca ou outro alimento deve ser limitada no tempo (até 2 a 3 meses). A avaliação do impacto clínico é que vai determinar se a restrição deverá ser mantida. A experiência prática de ambulatório e consultório tem mostrado que poucos pacientes tem benefícios evidentes com a restrição alimentar.

### Banhos

Recomenda-se restrição do número de banhos a 1 a 2 ao dia. Contudo, havendo necessidade de mais banhos podem ser feitos sem uso de sabonetes.

A temperatura da água deverá ser de morna. Uso de sabonete germicidas não é recomendável, pois aumenta a xerose, o prurido e a deficiência da barreira cutânea. Recomenda-se usar sabonetes hidratantes e com pouco ou nenhum aroma, pH neutro e se possível na apresentação líquida.

O uso de esponjas de banho é útil, mas não para esfregar a pele. O sabonete não deve ser aplicado diretamente sobre a pele, mas sim na esponja de onde será retirada a espuma. Esta será usada para lavar o corpo com as mãos e com o enxague haverá pouco ou nenhum resíduo de sabonete na pele.

O tempo de banho deve ser restrito a 5 ou 10 minutos.

Mais modernamente, o uso de Syndets tem se mostrado muito eficiente por seu pH entre 5,5 e 6,0 e sua menor agressão ao manto lipídico. O impacto mais importante se refere a possibilidade de períodos mais longos livres de crises. Entretanto o seu custo ainda representa uma barreira para a maior parte das famílias.

Não se observa grande eficiência na colocação de óleos na água do banho, tão pouco o uso de produtos aplicados na pele durante o banho.

### Hidratantes

Seu uso está na base de todo o tratamento. Promove o reparo da barreira epidérmica, controla os fatores agravantes e desencadeantes, proporciona o alívio sintomático, reduz a inflamação e as infecções, além de aumentar o período livre de crises.

O seu melhor uso deve ter aplicações abundantes e conforto. Deve ser aplicada uma camada generosa, e deixá-la absorver sem esfregá-la. Devem ser usados de 1 a 3x / dia dependendo da necessidade individual. Para a mesma pessoa essa necessidade poderá variar bastante ao longo do tempo. É razoável aguardar de 2 a 5 minutos para que esta camada desapareça e deixe a pele com um toque agradável. A aplicação após o banho melhora a sua absorção.

Produtos muito oleosos produzem uma hidratação indireta por bloqueio da evaporação cutânea. Entretanto, o efeito final é uma hidratação pouco eficiente e bastante desconfortável.

Uma melhor adesão ao tratamento pode ser conseguida pelo uso de loções ou emulsões, contudo estas fórmulas não devem conter álcool e ter pouco aromatizante. Seu uso trará a possibilidade de uma absorção completa deixando um toque agradável em poucos minutos.

Há excelentes produtos industrializados que oferecem fórmulas baseadas em muito estudo e tecnologia. Estes têm como vantagem períodos de validade prolongados e a segurança que traz o nome de seus fabricantes.

Por outro lado há formulações magistrais feitas com competência e seriedade. Estas tem como vantagem poder personalizar as fórmulas por preferências ou necessidades especiais. Ainda podem ser isentas de aromas, conservantes e corantes uma vez que não são feitas para serem armazenadas. As fórmulas mais simples podem ter custos menores e menor risco de reações.

A escolha da fórmula deve ter um balanço entre boas características de hidratação, uma cosmética agradável e um custo razoável para a família. Uma fórmula muito sofisticada não terá bom resultado se uma família usar pouco volume por seu elevado custo.

## **Anti-histamínicos Orais**

Diversos autores recomendam o uso dos anti-histamínicos mais sedantes pelas crises de prurido noturno. Avaliam resultados variáveis para os novos anti-histamínicos, com melhor indicação nos casos associados à urticária ou outras atopias.

Em nossa experiência, representam etapa fundamental do tratamento. Nas crises o prurido costuma ser a queixa principal. Seu uso deverá ser prolongado de acordo com a gravidade da crise (ver tabela). Os mais sedativos são os de eleição. Contudo, após os 5 anos, a idade escolar deve merecer atenção especial por reduzirem a capacidade concentração e aprendizagem.

## **Anti-histamínicos Tópicos**

Não tem qualquer recomendação de uso. Os poucos disponíveis não são eficazes e podem por si só desencadear reações locais indesejáveis.

## **Corticoides Tópicos**

Têm uma boa indicação para placas de eczema localizadas. Contudo, representam um risco relativo por representarem uma solução rápida e sem grandes riscos aos olhos da família. Sua prescrição deve estar associada a uma intensa recomendação a respeito do prazo e das condições de uso. Observamos nos ambulatorios muitas mães que não deixam de ter 1 ou 2 tubos em casa. Algumas famílias relatam que nem precisam se preocupar tanto com o hidratante, pois aquela “pomadinha” é muito mais rápida e dá menos trabalho.

A melhor alternativa seria um uso daqueles de baixa potência nos casos mais leves e os de alta potência em casos mais graves. Desta forma, o tempo de uso acabaria sendo semelhante e curto.

Seus efeitos colaterais podem ser citados para que as famílias entendam a importância de respeitar



o prazo da receita e evitar a automedicação. São exemplos de efeitos indesejados: atrofia cutânea, neovascularização (micro varizes), surgimento de pelos, hiperpigmentação, estrias cutâneas e outras.

| Corticoides Tópicos                  |                                                                    |                                                                |                                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Potência                             | Indicações                                                         | Duração                                                        | Áreas sensíveis                                                                             |
| Muito Alta (Clobetasol)              | Processos inflamatórios muito intensos, lesões crônicas e espessas | Períodos curtos e áreas limitadas                              | Não indicado para face, áreas intertriginosas ou sob oclusão                                |
| Alta (Betametasona)                  | Processos inflamatórios mais graves.                               | Mais prolongado em áreas de pele espessada.                    | Pode ser usado em face, áreas intertriginosas e sempre por períodos curtos                  |
| Média (Mometasona)                   | Processos inflamatórios moderados                                  | Tratamento de manutenção, casos graves e não muito prolongados | Pode ser usado em face, áreas intertriginosas por períodos limitados.                       |
| Baixa (Hidrocortisona, Dexametasona) | Dermatoses eczematosas crônicas                                    | Ideal para uso crônico, prolongado ou manutenção               | Pode ser usado de forma segura em áreas intertriginosas, com ou sem oclusão e em lactentes. |

## Corticoides Orais

São uma boa opção para resolução mais rápida das crises. Podem ser indicados em ciclos de 5 a 7 dias para casos leves a moderados. Já em casos mais graves seu uso pode chegar a 20 ou 30 dias. Sugere-se usá-los associados a um anti-histamínico que será usado por um período maior que o corticóide para reduzir o risco de efeito rebote. Quando o corticóide oral for usado por prazo superior a 7 dias recomenda-se um programa de redução gradativa da dose. Especial atenção deve ser dada para intensificar os cuidados gerais o que reduz o risco de de efeito rebote.

## Inibidores da Calcineurina

Idealmente seriam as medicações de eleição para compor o tratamento de casos moderados a graves. Atuam inibindo a transcrição das interleucinas inflamatórias e a ativação de células T. Tem eficácia semelhantes a Corticoides sem seus efeitos colaterais. Em tese, produzem períodos livres de crises mais longos. Recomendados a partir de 2 anos de idade, 2x /dia até o desaparecimento das lesões.

Tem indicação para casos de uso prolongado em áreas especiais como face, perioral, pescoço, axilas, virilhas e genital.

O elevado custo da medicação é uma barreira. Têm apresentação em frascos pequenos e a DA quase nunca afeta áreas pequenas. Assim, para a maior parte das famílias, o uso adequado só seria possível para lesões mais graves e localizadas. As lesões mais graves também são as mais escoriadas e sensíveis, e os cremes disponíveis produzem uma ardência moderada, que se reduz na segunda semana e poderia ser bem suportada por um adulto, mas não tem uma boa aceitação entre as crianças.

## Antissépticos

Segundo alguns estudos, a frequência de colonização por estafilococos aureus pode chegar até 90 % dos portadores de DA, sendo de até 25 % na população não atópica. Além das infecções secundárias, a simples presença da colônia de bactérias pode desencadear reações inflamatórias pela exposição da

pele lesionada a super antígenos. Vários estudos recomendam ciclos de tratamento para erradicação dos estafilococos da pele, com especial utilidade em crises resistentes ou recidivantes.

O antisséptico mais avaliado é a clorexidina 2 %. Seu uso pode ser realizado no banho de 1x / dia por 5 dias.

Uma interessante opção é o banho de imersão em alvejante. Com preparo de 60 ml de hipoclorito 6 % em 80 a 100 l de água morna em banheira. A imersão das áreas afetadas por 5 a 10 minutos deverá ser feita 1 a 2 x / semana (exceto a cabeça). Enxague suavemente e aplique hidratante após o banho. Promove redução da colonização bacteriana e eliminação de alérgenos da pele. Há melhora de 67 % das áreas lesadas contra 15 % se usada apenas água.

Pode ser associada a mupirocina intranasal 1x/ dia por 5 dias. Contudo, este uso é bastante raro.

Não devem ser usados álcool ou soluções alcoólicas pelo risco de reações extensas de eritrodermia ou eczematizações.

## Manejo Ambulatorial

Antes de tudo é importante ressaltar que o tratamento é essencialmente ambulatorial. Mesmo nos casos de maior extensão de acometimento deve ser evitada a internação hospitalar. Devido aos intensos distúrbios de barreira epidérmica uma infecção hospitalar secundária poderia ser grave e colocaria em dúvida o benefício da internação.

Existem alguns protocolos de recomendações de tratamento. As tabelas são usadas para a orientação da conduta de acordo com a intensidade do quadro.

| Consenso Practal (2006)   |         |                                                                                                  |
|---------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pele seca                 | Passo 1 | Hidratação, emolientes, evitar irritantes, identificação de fatores desencadeadores específicos. |
| DA leve a moderada        | Passo 2 | Corticoides tópicos de baixa a média potência e / ou inibidores da calcineurina.                 |
| DA moderada a severa      | Passo 3 | Corticoides tópicos de média a alta potência e / ou inibidores da calcineurina.                  |
| DA severa a recalcitrante | Passo 4 | Terapia Sistêmica (Ex. Ciclosporina) ou Fototerapia (PUVA)                                       |

A tabela abaixo se refere a uma recomendação que usamos no ambulatório para síntese da conduta de acordo com a intensidade do quadro.

|                       | Leve                                          | Intermediário      | Grave         |
|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------|---------------|
| Hidratantes           | Aplicações generosas de 2 a 4x / dia (Sempre) |                    |               |
| Anti-histamínicos     | 10 a 15 dias                                  | 15 a 20 dias       | 20 a 60 dias  |
| Corticoides tópicos   | 5 a 7 dias                                    | 7 a 15 dias        | 15 a 20 dias  |
| Inib. da Calcineurina | Opcional                                      | 4 a 8 semanas      | > 3 a 4 meses |
| Corticoides Orais     | <b>Evitar</b>                                 | 5 a 7 dias         | 10 a 30 dias  |
| Antibióticos tópicos  | <b>Evitar</b>                                 | 7 a 10 dias        | 10 a 15 dias  |
| Antibióticos Orais    | <b>Evitar</b>                                 | 10 dias (recidiva) | 10 a 15 dias  |

## Outras Terapias

Em raros casos graves e refratários indica-se terapias de imunossupressão. São situações de seguimento em serviços especializados de Dermatologia ou Alergia. Serão citados:

- Imunomoduladores: Talidomida, Interferon Gama ou Omalizumab;
- Fototerapia (PUVA);
- Imunossupressores:
  - Ciclosporina A dose de 3 a 5 mg/ Kg/ dia é a droga preferencial, exigindo monitoramento de pressão arterial, função renal e hepática;
  - Azatioprina 2,5 mg/ kg /dia mais lenta e menos tolerada;
  - Metotrexato;
  - Mofetil micofenolato (Adultos).

Tais tratamentos, além de muito raros, envolvem muita discussão de equipes para serem usados em adultos (por seus efeitos colaterais e consequências reprodutivas). No caso de crianças toda essa problemática será muito mais intensa o que torna seu uso excepcional.

O uso de probióticos tem sido muito discutido nos últimos anos. Recentemente tem surgido alguns trabalhos indicando que pode haver espaço para esta terapia no futuro. Contudo ainda não há conclusões bem definidas sobre sua eficácia e sobre suas indicações mais adequadas.

## Bibliografia

1. Addor FA, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica An Bras Dermatol. 2010 Mar-Apr;85(2):184-94;
2. Addor FAS. Dermatite Atópica : correlação entre o estado da Barreira Cutânea em pele não lesionada e atividade da doença. Tese de Mestrado, USP , 2008.
3. Boguniewicz M, Leung D: Middleton's Allergy: Principles and Practice, Ed Mosby 7th ed, 2009;
4. Júnior PR. Atualização no tratamento da dermatite atópica. Rev Paul Pediatría 2006; 24(4): 356-62;
5. Leite RMS, Leite AAC, Costa IMC. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou Sistêmica. An Brasileiro Dermatol 2007; 82- 1 ( 71 - );
6. PRACTALL Consensus Group. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 152-69;
7. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia, Ed. Artes Médicas, 3a ed. 2007;
8. Schmidt AV. Manejo da Dermatite Atópica, Aula, 12o Congr Bras de Al e Imunol 2012.

# T

# erminalidade da vida e morte encefálica

Andréa Nogueira Araujo  
Mércia Maria Fernandes de Lima Lira

## 1. Introdução

Tradicionalmente, o conceito de morte está associado à parada irreversível das funções cardiorrespiratórias. Nas últimas décadas, este conceito ampliou-se para incluir o fenômeno da morte encefálica, que se caracteriza pela perda irreversível das funções cerebrais e do tronco encefálico, sede do controle da fisiologia cardiorrespiratória<sup>[1]</sup>.

A ampliação deste conceito foi motivada por evoluções na tecnologia médica, que permite manter artificialmente as funções de órgãos vitais de um indivíduo em morte encefálica. Estes órgãos, preservados, podem ser transplantados em pacientes gravemente doentes, modificando seu prognóstico.

Frente a estas demandas da sociedade contemporânea, tornou-se imperiosa a necessidade do diagnóstico preciso de morte encefálica, visando a descontinuação de tratamentos fúteis e onerosos, e/ou a retirada oportuna de órgãos viáveis para transplantes.

Em 1968, formou-se um comitê da Harvard Medical School para discutir o tema e estabelecer critérios para o diagnóstico<sup>[2]</sup>. Em 1987, a Academia Americana de Pediatria publicou suas diretrizes originais para o diagnóstico na faixa pediátrica; revisadas em 2011, reafirmam critérios para crianças, incluindo os recém-nascidos a termo. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) apresentou resolução sobre o tema em 1991, excluindo a possibilidade deste diagnóstico em menores de dois anos de idade. Em 1997, com a publicação da resolução 1.480, vigente até o momento, o CFM estabelece os critérios para diagnóstico de morte encefálica a partir dos sete dias de vida.

## 2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico clínico de morte encefálica sustenta-se em três pilares: coma irreversível e aperceptivo, ausência de reflexos de tronco encefálico e apneia. No Brasil, é necessário o exame clínico realizado por dois médicos<sup>[3]</sup> e também a realização de exame complementar. O Conselho Federal de Medicina, na resolução nº 1480/1997, estabelece os critérios para o diagnóstico de morte encefálica, a partir dos sete dias de vida (tabela 7.1), apresenta o Termo de Declaração de Morte Encefálica (tabela 7.2) e orienta quanto ao exame clínico neurológico, incluindo a prova calórica e o teste de apneia, bem como o exame complementar proposto, conforme a situação (tabela 7.3).

1 É importante destacar que o termo “morte cerebral” não é sinônimo de morte encefálica. Na primeira condição, o indivíduo pode se encontrar em estado vegetativo, com grave comprometimento das funções cerebrais, mas com atividade preservada do tronco encefálico. Em língua inglesa, os termos brain death e whole-brain death equivalem a morte encefálica, enquanto higher-brain death corresponde a morte cerebral.

2 *Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death.*

3 Um deles com título de especialista em neurologia, conforme estabelecido no Decreto nº 2668, de 30 de junho de 1997, que regulamenta a lei 9434/97, sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

**Tabela 7.1:** Critérios para o diagnóstico de morte encefálica no Brasil**RESOLUÇÃO CFM nº 1.480/97**

O Conselho Federal de Medicina, no uso das atribuições conferidas pela Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958 e,

CONSIDERANDO que a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, determina em seu artigo 3º que compete ao Conselho Federal de Medicina definir os critérios para diagnóstico de morte encefálica;

CONSIDERANDO que a parada total e irreversível das funções encefálicas equivale à morte, conforme critérios já bem estabelecidos pela comunidade científica mundial;

CONSIDERANDO o ônus psicológico e material causado pelo prolongamento do uso de recursos extraordinários para o suporte de funções vegetativas em pacientes com parada total e irreversível da atividade encefálica;

CONSIDERANDO a necessidade de judiciosa indicação para interrupção do emprego desses recursos;

CONSIDERANDO a necessidade da adoção de critérios para constatar, de modo indiscutível, a ocorrência de morte;

CONSIDERANDO que ainda não há consenso sobre a aplicabilidade desses critérios em crianças menores de 7 dias e prematuros,

RESOLVE:

Art. 1º. A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias.

Art. 2º. Os dados clínicos e complementares observados quando da caracterização da morte encefálica deverão ser registrados no "termo de declaração de morte encefálica" anexo a esta Resolução.

Parágrafo único. As instituições hospitalares poderão fazer acréscimos ao presente termo, que deverão ser aprovados pelos Conselhos Regionais de Medicina da sua jurisdição, sendo vedada a supressão de qualquer de seus itens.

Art. 3º. A morte encefálica deverá ser consequência de processo irreversível e de causa conhecida.

Art. 4º. Os parâmetros clínicos a serem observados para constatação de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinal e apnéia.

Art. 5º. Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas necessárias para a caracterização da morte encefálica serão definidos por faixa etária, conforme abaixo especificado:

a) de 7 dias a 2 meses incompletos - 48 horas

b) de 2 meses a 1 ano incompleto - 24 horas

c) de 1 ano a 2 anos incompletos - 12 horas

d) acima de 2 anos - 6 horas

Art. 6º. Os exames complementares a serem observados para constatação de morte encefálica deverão demonstrar de forma inequívoca:

a) ausência de atividade elétrica cerebral ou,

b) ausência de atividade metabólica cerebral ou,

c) ausência de perfusão sanguínea cerebral.

Art. 7º. Os exames complementares serão utilizados por faixa etária, conforme abaixo especificado:

a) acima de 2 anos - um dos exames citados no Art. 6º, alíneas "a", "b" e "c";

b) de 1 a 2 anos incompletos: um dos exames citados no Art. 6º, alíneas "a", "b" e "c". Quando optar-se por eletroencefalograma, serão necessários 2 exames com intervalo de 12 horas entre um e outro;

c) de 2 meses a 1 ano incompleto - 2 eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas entre um e outro;

d) de 7 dias a 2 meses incompletos - 2 eletroencefalogramas com intervalo de 48 horas entre um e outro.

Art. 8º. O Termo de Declaração de Morte Encefálica, devidamente preenchido e assinado, e os exames complementares utilizados para diagnóstico da morte encefálica deverão ser arquivados no próprio prontuário do paciente.

Art. 9º. Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o Diretor-Clínico da instituição hospitalar, ou quem for delegado, comunicar tal fato aos responsáveis legais do paciente, se houver, e à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos a que estiver vinculada a unidade hospitalar onde o mesmo se encontrava internado.

Art. 10. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação e revoga a Resolução CFM nº 1.346/91.

Brasília-DF, 08 de agosto de 1997.

WALDIR PAIVA MESQUITA

Presidente

ANTÔNIO HENRIQUE PEDROSA NETO

Secretário-Geral

**Tabela 7.2:** Termo de Declaração de Morte Encefálica.

IDENTIFICAÇÃO DO HOSPITAL  
**TERMO DE DECLARAÇÃO DE MORTE ENCEFÁLICA**  
 (Res. CFM nº 1.480 de 08/08/97)

NOME: \_\_\_\_\_  
 PAI: \_\_\_\_\_  
 MÃE: \_\_\_\_\_  
 IDADE: \_\_\_\_\_ ANOS \_\_\_\_\_ MESES \_\_\_\_\_ DIAS DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 SEXO: ☐ M ☐ F RAÇA: A B N Registro Hospitalar: \_\_\_\_\_

**A. CAUSA DO COMA**

A.1 - Causa do Coma:

A.2. Causas do coma que devem ser excluídas durante o exame

a) Hipotermia ( ) SIM ( ) NÃO

b) Uso de drogas depressoras do sistema nervoso central ( ) SIM ( ) NÃO

Se a resposta for sim a qualquer um dos itens, interrompe-se o protocolo

**B. EXAME NEUROLÓGICO**

Atenção: verificar o intervalo mínimo exigível entre as avaliações clínicas, constantes da tabela abaixo:

| IDADE                        | INTERVALO |
|------------------------------|-----------|
| 7 dias a 2 meses incompletos | 48 horas  |
| 2 meses a 1 ano incompleto   | 24 horas  |
| 1 ano a 2 anos incompletos   | 12 horas  |
| Acima de 2 anos              | 6 horas   |

(Ao efetuar o exame, assinalar uma das duas opções SIM/NÃO. obrigatoriamente, para todos os itens abaixo)

**Elementos do exame neurológico****Resultados**

|                                           | 1º exame        | 2º exame        |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Coma aperceptivo                          | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Pupilas fixas e arreativas                | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Ausência de reflexo córneo-palpebral      | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Ausência de reflexos oculocefálicos       | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Ausência de respostas às provas calóricas | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Ausência de reflexo de tosse              | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |
| Apneia                                    | ( ) SIM ( ) NÃO | ( ) SIM ( ) NÃO |

**C. ASSINATURAS DOS EXAMES CLÍNICOS**

(Os exames devem ser realizados por profissionais diferentes, que não poderão ser integrantes da equipe de remoção e transplante.

**1 - PRIMEIRO EXAME**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_:\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_ FONE: \_\_\_\_\_

END.: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

**2 - SEGUNDO EXAME**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_:\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_ FONE: \_\_\_\_\_

END.: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

**D. EXAME COMPLEMENTAR**

Indicar o exame realizado e anexar laudo com identificação do médico responsável. 1. Angiografia Cerebral 2. Cintilografia Radioisotópica 3. Doppler Transcraniano 4. Monitorização da pressão intra-craniana 5. Tomografia computadorizada com xenônio 6. Tomografia por emissão de foton único 7. EEG 8. Tomografia por emissão de pósitrons 9. Extração Cerebral de oxigênio 10. outros (citar)

**Tabela 7.3:** Orientações para exame clínico neurológico e exame complementar**E. Observações**

1 - Interessa, para o diagnóstico de morte encefálica, exclusivamente a arreatividade supraespinal. Consequentemente, não afasta este diagnóstico a presença de sinais de reatividade infraespinal (atividade reflexa medular) tais como: reflexos osteotendinosos ("reflexos profundos"), cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar em flexão ou extensão, cremastérico superficial ou profundo, ereção peniana reflexa, arrepio, reflexos flexores de retirada dos membros inferiores ou superiores, reflexo tônico cervical.

**2- Prova calórica**

2.1 - Certificar-se de que não há obstrução do canal auditivo por cerumem ou qualquer outra condição que dificulte ou impeça a correta realização do exame.

2.2 - Usar 50 ml de líquido (soro fisiológico, água, etc) próximo de 0 grau Celsius em cada ouvido.

2.3 - Manter a cabeça elevada em 30 (trinta) graus durante a prova.

2.4 - Constatar a ausência de movimentos oculares.

**3 - Teste da apneia**

No doente em coma, o nível sensorial de estímulo para desencadear a respiração é alto, necessitando-se de pCO<sub>2</sub> de até 55 mmHg, fenômeno que pode determinar um tempo de vários minutos entre a desconexão do respirador e o aparecimento dos movimentos respiratórios, caso a região ponto-bulbar ainda esteja íntegra. A prova da apneia é realizada de acordo com o seguinte protocolo:

3.1 - Ventilar o paciente com O<sub>2</sub> de 100% por 10 minutos.

3.2 - Desconectar o ventilador.

3.3 - Instalar catéter traqueal de oxigênio com fluxo de 6 litros por minuto.

3.4 - Observar se aparecem movimentos respiratórios por 10 minutos ou até quando o pCO<sub>2</sub> atingir 55 mmHg.

**4 - Exame complementar.**

Este exame clínico deve estar acompanhado de um exame complementar que demonstre inequivocadamente a ausência de circulação sanguínea intracraniana ou atividade elétrica cerebral, ou atividade metabólica cerebral. Observar o disposto abaixo (itens 5 e 6) com relação ao tipo de exame e faixa etária.

**5 - Em pacientes com dois anos ou mais - 1 exame complementar entre os abaixo mencionados:**

5.1 - Atividade circulatória cerebral: angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, SPECT.

5.2 - Atividade elétrica: eletroencefalograma.

5.3 - Atividade metabólica: PET, extração cerebral de oxigênio.

**6 - Para pacientes abaixo de 02 anos:**

6.1 - De 1 ano a 2 anos incompletos: o tipo de exame é facultativo. No caso de eletroencefalograma são necessários 2 registros com intervalo mínimo de 12 horas.

6.2 - De 2 meses a 1 ano incompleto: dois eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas.

6.3 - De 7 dias a 2 meses de idade (incompletos): dois eletroencefalogramas com intervalo de 48h.

7 - Uma vez constatada a morte encefálica, cópia deste termo de declaração deve obrigatoriamente ser enviada ao órgão controlador estadual (Lei 9.434/97, Art. 13).



Outros pontos importantes a serem considerados para o diagnóstico:

1. A causa do coma deve ser investigada, conhecida e irreversível. Algumas causas, potencialmente reversíveis e que devem ser afastadas: distúrbios metabólicos, toxinas, uso de drogas sedativas, hipotermia, hipóxia, hipotensão e choque, hipoglicemia/ hiperglicemia, hiponatremia/ hipernatremia, hipercalcemia, hipermagnesemia, estado de mal epilético não convulsivo, hipotireoidismo, hipocortisolismo, hipercarbia, insuficiência renal, insuficiência hepática, sepse, meningoencefalites, lesões cirúrgicas de tronco encefálico, passíveis de tratamento. O uso de bloqueadores neuromusculares pode levar ao falso diagnóstico de coma.
2. O indivíduo deve estar em coma arresposivo (Glasgow 3). Posturas de decorticação e descrebração não são compatíveis com morte encefálica. Dos reflexos medulares que podem estar presentes, atentar para o sinal de Lázaro, que pode surgir à desconexão do ventilador: é um movimento complexo (extensão e posterior flexão de membros superiores, que levam as mãos ao esterno), que pode ser confundido com movimento voluntário. Em caso de dúvida ao exame clínico, são recomendadas reavaliações seriadas.
3. O teste de apneia deve ser interrompido em caso de hipotensão arterial, arritmia cardíaca ou queda de saturação de O<sub>2</sub>.
4. O CFM, na resolução 1949/2010, considera que para anencéfalos os critérios de morte encefálica são inaplicáveis e desnecessários.

### 3. Abordagem terapêutica

Uma vez estabelecido o diagnóstico de morte encefálica, a família deve ser comunicada e esclarecida a respeito. Os registros em prontuário devem ser fundamentados e completos, incluindo o termo de declaração de morte encefálica (Tabela 7.2).

A ocorrência deve ser notificada compulsoriamente à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos<sup>[4]</sup>, cuja equipe abordará a família sobre doação de órgãos. Obtendo-se o consentimento, o indivíduo em morte encefálica será mantido em condições cardiocirculatórias estáveis, até a retirada de órgãos. Em caso de não-doadores, a equipe médica também está legal e eticamente autorizada a suspender o suporte tecnológico de órgãos vitais e demais tratamentos.

Esta conduta não caracteriza eutanásia ou homicídio, uma vez que o indivíduo em morte encefálica está clinicamente morto. A data e hora registradas na declaração de óbito são as mesmas da determinação da morte encefálica.

A resolução do CFM 1752/2004, que autorizava o uso de órgãos e tecidos de anencéfalos para transplante mediante autorização prévia dos pais, foi revogada em 2010.

4 No Distrito Federal: fones (61) 3315-1677, 3315-1664. Endereço eletrônico: centraldetransplantedf@gmail.com, adm.centraldf@gmail.com. Fax: (61) 3315-1755.

## 4. Considerações finais

O conceito de morte encefálica foi desenvolvido a partir de demandas sociais contemporâneas, visando a evitar a futilidade terapêutica em indivíduos de fato mortos, mas com função cardiocirculatória mantida por aparato tecnológico, bem como atender, humanitariamente, à necessidade de órgãos para transplantes em outros doentes. Embora o conceito esteja bem difundido e as diretrizes para seu diagnóstico bem estabelecidas pelas sociedades médicas, existem argumentos científicos, filosóficos, morais e religiosos contrários à ideia.

Trabalhos recentes que investigaram o conhecimento de neurologistas e intensivistas sobre o assunto, inclusive no Distrito Federal, revelam eventuais inseguranças e conflitos da equipe médica responsável pelo diagnóstico.

Estudos conduzidos em unidades de terapia intensiva pediátrica no Brasil relataram um tempo longo entre o diagnóstico de morte encefálica e a retirada do suporte terapêutico, desnecessário. Em um cenário de escassez de leitos especializados, esta prática pode contribuir para aumentar o custo emocional e material da atenção à saúde, além de retardar o acesso a leitos de terapia intensiva a outros pacientes.

Esforços devem ser empenhados para a educação continuada sobre o tema.

## Bibliografia

1. Lee, KJ. Brain death. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia. Elsevier; 2011, 304.
2. Oliveira JS. Doação de órgãos e morte encefálica na criança e no adolescente. In: Lopez FA, Campos Jr D, Eds. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2ª Ed. Barueri; 2010, 2464-2467.
3. Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968 5; 205 (6) 337-40.
4. Augsten E. Morte encefálica. Aspectos médicos e jurídicos. In: Fonseca LF, Xavier CC, Pianetti G, eds. *Compêndio de Neurologia Infantil*. 2ª ed. Rio de Janeiro. Medbook; 2011, 489-491.
5. Iltis AS, Cherry MJ. Death revisited: rethinking death and the dead donor rule. *Journal of Medicine and Philosophy* 2010; 0: 1-19.
6. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M Mysore M and the Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of the American Academy of Pediatrics, and the Child Neurology Society. Clinical Report – Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations. *Pediatrics* 2011; 128 (8): e720-e740.
7. Meneses EA, Souza MFB, Baruzzi RM, Prado MM, Garrafa V. Análise bioética do diagnóstico de morte encefálica e da doação de órgãos em hospital público de referência do Distrito Federal. *Revista Bioética* 2010; 18 (2): 397-409.
8. Joffe AR, Anton NR, Duff JP, deCaen A. A survey of American neurologists about brain death: understanding the conceptual basis and diagnostic tests for brain death. *Annals of Intensive Care* 2012, 2:4.
9. Lago PM, Piva J, Garcia PC, Troster E, Bousso A, Sarno MO, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):133-140.
10. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.346/91. Brasília, 1991.
11. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.480/97. Brasília, 1997.
12. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.752/2004. Brasília, 2004.
13. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.826/2007. Brasília, 2007.
14. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1.949/2010. Brasília, 2010.

# Cardiopatia Congênita Crítica: O que o Pediatra deve fazer

Jorge Youssef Afiune

## 1. Introdução

A doença cardíaca congênita (DCC) é a doença congênita mais comum em recém-nascidos<sup>1-3</sup>. Dentro deste grupo existem aquelas que são consideradas críticas (DCC crítica) definidas como as que requerem cirurgia ou intervenção nos primeiros dias ou meses de vida, o que ocorre em aproximadamente 25% dos casos. Apesar de muitos recém-nascidos com DCC crítica serem sintomáticos e identificados logo após o nascimento, outros não são diagnosticados antes da alta dos berçários e isto aumenta muito a morbidade e mortalidade até que eles consigam chegar a um centro terciário, com experiência no tratamento desses pacientes<sup>4-7</sup>. Diante da gravidade destas doenças, elas necessitam ser diagnosticadas rapidamente e tratadas já nos primeiros dias ou semanas de vida, evitando-se a deterioração hemodinâmica do bebê bem como lesões de outros órgãos sistêmicos e principalmente sistema nervoso central. Diante disso, fica claro que o pediatra e neonatologista tem papel fundamental neste cenário. O objetivo deste texto é fazer uma revisão sobre os aspectos cruciais para o diagnóstico e manejo das principais cardiopatias congênitas críticas no recém-nascido.

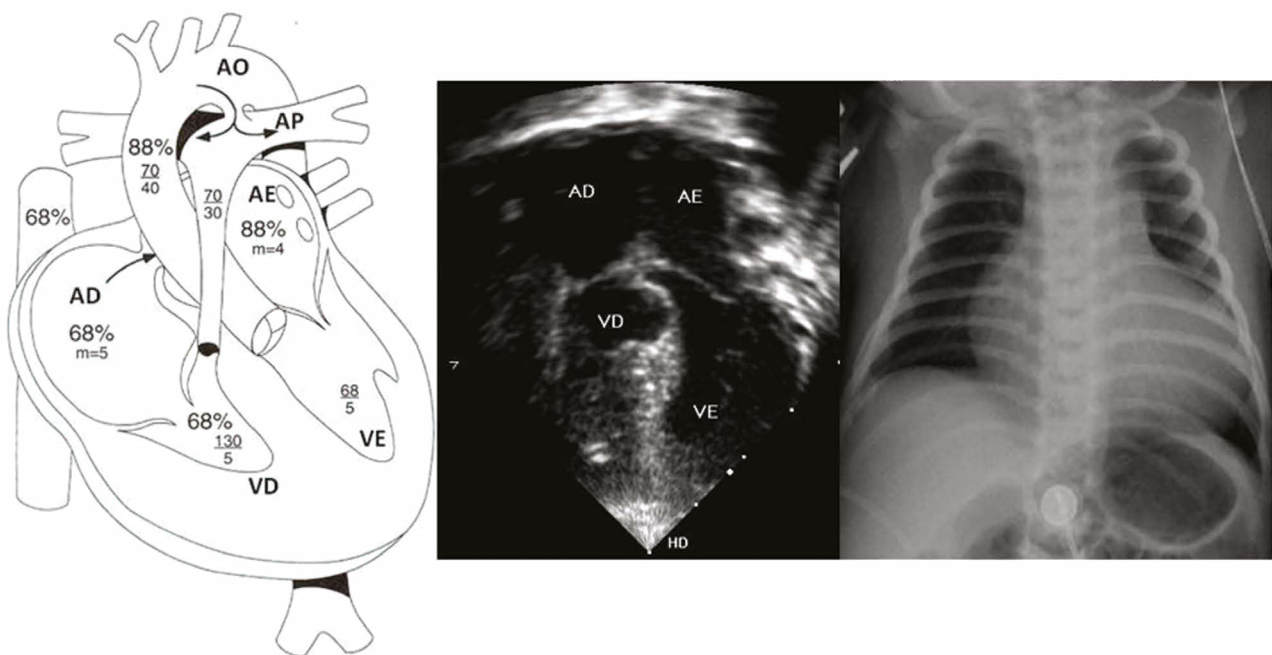
## 2. Definição de Cardiopatias Congênitas Críticas e Canal Dependentes

As cardiopatias congênitas críticas (CCC) são definidas como aquelas que requerem cirurgia ou intervenção por cateterismo no primeiro ano de vida, e representa cerca de 25% das cardiopatias congênitas, o que representa cerca de 2 a cada 1000 nascidos vivos<sup>8</sup>. Em crianças com CCC o risco de morbidade e mortalidade aumenta quando há um atraso no diagnóstico e encaminhamento para um centro terciário com experiência no tratamento desses pacientes<sup>7</sup>. Ao longo das últimas décadas, os resultados obtidos com o tratamento das crianças com CCC melhoraram significativamente principalmente com o avanço das intervenções corretivas ou paliativas<sup>1-8</sup>. Um diagnóstico adequado seguido de uma intervenção oportuna são essenciais para reduzir a mortalidade associada à CCC<sup>9</sup>.

O diagnóstico de CCC geralmente é feito ainda no berçário após o surgimento de sinais clínicos de grande gravidade e que requerem atenção imediata. No entanto, em um número considerável de casos este diagnóstico só é realizado após alta do berçário. Isto ocorre porque o recém-nascido tem uma aparência normal nos primeiros dias de vida. O tempo de apresentação clínica destas doenças varia de acordo com a lesão subjacente e se a cardiopatia tem dependência ou não da permeabilidade de um canal arterial. Em outras palavras, o recém-nascido afetado pode não apresentar sintomas graves nos primeiros dias porque o canal arterial ainda está aberto. Em uma revisão de 10 estudos sobre o assunto relatou-se que cerca de 30% dos pacientes com CCC foram diagnosticadas após a alta do berçário<sup>10</sup>. O fechamento do canal arterial pode precipitar uma deterioração clínica rápida caracterizada por hipóxia, acidose metabólica, convulsões, choque cardiogênico, parada cardíaca ou lesões de órgãos-alvo<sup>11</sup>. O risco de morte em crianças com CCC canal dependente que não são diagnosticadas no berçário pode chegar até a 50% dos casos<sup>12</sup>.

As CCC canal-dependentes são definidas como aquelas onde o canal arterial tem papel fundamental na manutenção de uma das duas circulações, seja ela pulmonar ou sistêmica, ou ainda permitindo uma mistura entre estas circulações em cardiopatias onde a circulação neonatal se mantenha em paralelo. Podemas classificá-las da seguinte forma:

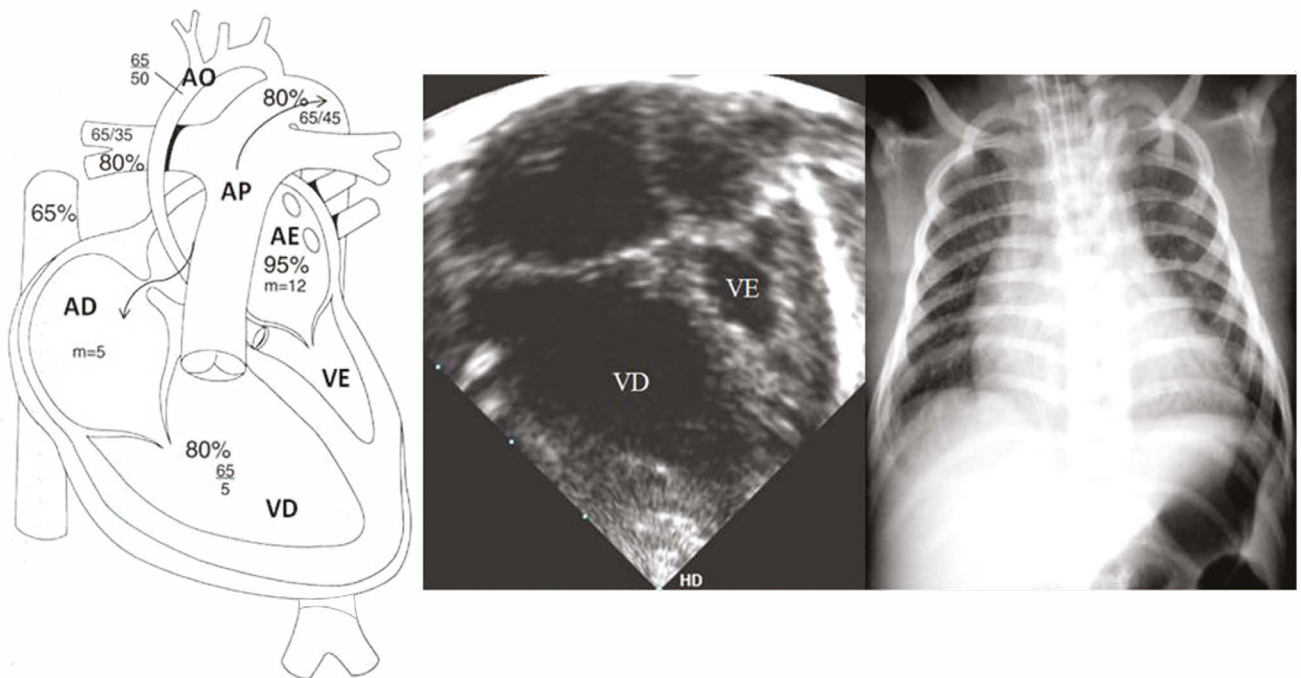
- **Cardiopatia congênita com circulação (fluxo) pulmonar dependente do canal arterial (“atresia pulmonar”):**
  - ◆ Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro (figura 1), atresia pulmonar com CIV, tetralogia de Fallot com atresia pulmonar, estenose pulmonar crítica, atresia tricúspide com estenose pulmonar crítica, ventrículo único funcional com estenose pulmonar crítica



**Figura 1:**

Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro: Cardiopatia congênita com fluxo pulmonar dependente do canal arterial. No desenho esquemático estão mostradas as oximetrias (%) e as pressões de cada cavidade cardíaca nesta patologia. Observa-se um “shunt” direita esquerda através do forame oval que acarreta a hipoxemia e cianose. Não existe fluxo pulmonar anterógrado através da valva pulmonar sendo que o fluxo pulmonar efetivo é mantido através do “shunt” esquerda-direita no canal arterial. A cavidade ventricular direita é hipertrófica e tem cavidade reduzida (hipoplásica), o que pode ser observado na imagem ecocardiográfica central. À radiografia de tórax, chama atenção a presença de cardiomegalia decorrente de aumento do átrio direito, além de uma trama vascular pulmonar diminuída.

- ◆ **Cardiopatia congênita com circulação (fluxo) sistêmico dependente do canal arterial (“atresia aórtica”):**
- **Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (figura 2), estenose aórtica crítica, interrupção do arco aórtico, coarctação de aorta crítica, ventrículo unico funcional com estenose aórtica ou coarctação de aorta crítica.**

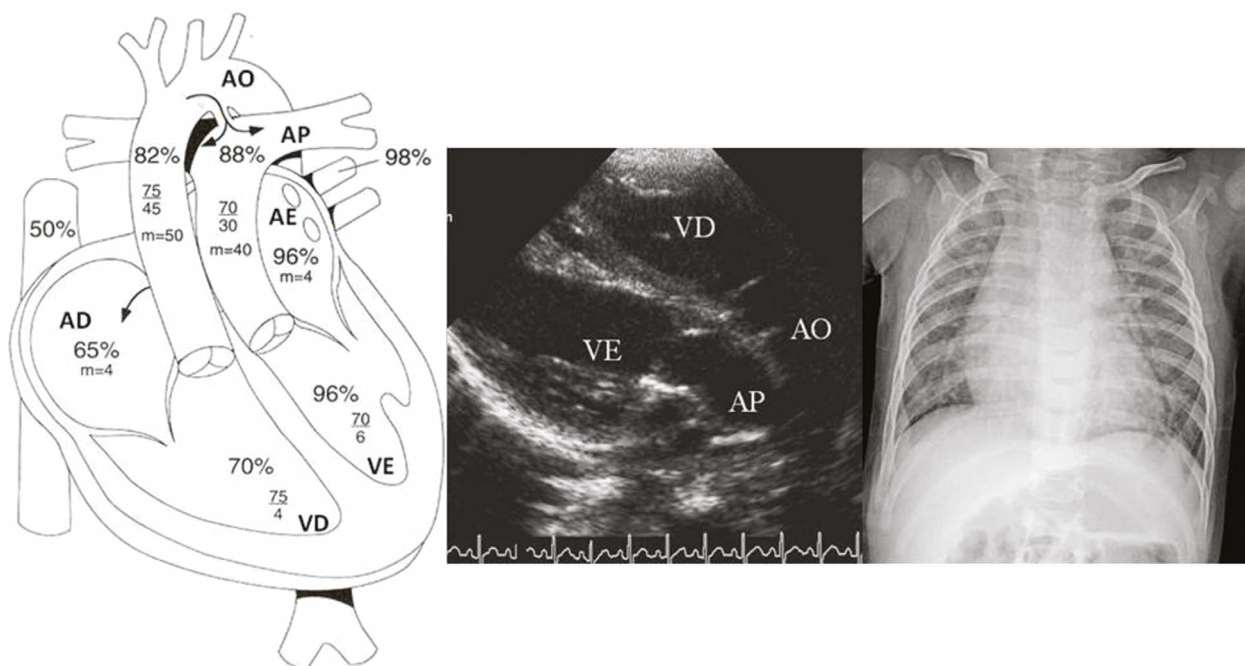


**Figura 2:**

Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo: Cardiopatia congênita com fluxo sistêmico dependente do canal arterial. No desenho esquemático estão mostradas as oximetrias (%) e as pressões de cada cavidade cardíaca nesta patologia. Diante da hipoplasia acentuada das cavidades esquerdas observa-se um "shunt" esquerda-direita através do forame oval e todo o débito cardíaco depende do ventrículo direito e artéria pulmonar. Não existe fluxo aórtico anterógrado através da valva aórtica sendo que o fluxo sistêmico, tanto da aorta descendente quanto da aorta ascendente e coronárias, é mantido através do "shunt" direita-esquerda no canal arterial. A cavidade ventricular esquerda é hipertrófica e tem cavidade reduzida (hipoplásica), o que pode ser observado na imagem ecocardiográfica central. À radiografia de tórax, observa-se uma cardiomegalia e um aumento da trama vascular pulmonar.

### Cardiopatia congênita com circulação em paralelo e dependente do canal arterial

- ◆ Transposição das grandes artérias (figura 3)



**Figura 3:**

Transposição das grandes artérias: Cardiopatia congênita crítica com circulação em paralelo: No desenho esquemático estão mostradas as oximetrias (%) e as pressões de cada cavidade cardíaca nesta patologia. Diante da circulação em paralelo, torna-se obrigatória a presença de alguma comunicação entre as circulações. O canal arterial patente permite um fluxo esquerda-direita entre aorta e artéria pulmonar e através do retorno venoso pulmonar para o átrio esquerdo e fluxo esquerda-direita através do forame oval, o fluxo de sangue mais oxigenado pode chegar até a circulação sistêmica. Na imagem ecocardiográfica central, observa-se que a aorta se origina do ventrículo direito e artéria pulmonar do ventrículo esquerdo, estando os vasos em paralelo. À radiografia de tórax, observa-se uma cardiomegalia e um aumento da trama vascular pulmonar.

### 3. Cenários clínicos principais nas CCC canal-dependentes

Nas CCC canal dependentes, a persistência das comunicações fetais são essenciais para a manutenção das circulações sistêmica e pulmonar pós-natal. Visto que as mudanças na circulação pós-natal também ocorrem nos recém-nascidos com CCC canal dependentes, estes geralmente se apresentam clinicamente bem nas primeiras horas de vida, porém desenvolverão os sintomas de hipoperfusão pulmonar ou hipoperfusão sistêmica após algumas horas de vida. A apresentação clínica das CCC canal dependente se faz através de 3 cenários clínicos principais: Cianose, choque ou edema pulmonar.

1. **Cianose:** geralmente detectada quando a concentração de hemoglobina reduzida é maior que 4 a 5 g/dl. As principais causas de cianose no recém-nascido são as doenças pulmonares, as cardiopatias congênitas críticas e a hipertensão pulmonar persistente do RN (HPPRN). O RN com doença parenquimatosa pulmonar geralmente apresenta desconforto respiratório acentuado que rapidamente necessita de ventilação mecânica, além de apresentar aspectos radiológicos característicos. O RN que apresenta HPPRN por sua vez apresenta desconforto respiratório discreto ou moderado, e uma história de asfixia perinatal com ou sem aspiração de mecônio. Já o RN com cardiopatia congênita, geralmente tem uma história perinatal benigna, tendo nascido com um peso adequado, bem como índice de Apgar normal. As cardiopatias congênitas que se apresentam com cianose geralmente são aquelas onde o fluxo pulmonar é dependente do



canal arterial (ex.: atresia pulmonar). O canal arterial manterá um bom fluxo pulmonar e uma adequada mistura sanguínea nas primeiras horas de vida, ocasião em que a cianose não é detectada. Com o passar das horas, inicia-se um quadro de cianose ao choro ou às mamadas. Isto ocorre devido ao aumento do consumo de oxigênio durante este esforço e à redução concomitante do fluxo pulmonar. A despeito desta cianose, pode-se não observar desconforto respiratório concomitante (retrações, ou gemido ou batimento de aletas nasais), havendo apenas um aumento da frequência respiratória em decorrência da ativação de quimiorreceptores em resposta à hipóxia. À medida que o fluxo pulmonar ou a mistura sanguínea diminuem, o grau de cianose se acentuará, podendo nesta fase já ocorrer também um aumento da frequência respiratória. A melhor forma de se detectar a cianose é através da aferição da saturação periférica de oxigênio o que pode ser facilmente realizado com os oxímetros de pulso disponíveis no mercado. A saturação normal de um RN após 24 horas de vida é maior ou igual a 95% e qualquer situação onde isto não ocorra deve ser analisada com atenção. O reconhecimento clínico da cianose no RN é fácil quando a saturação periférica está abaixo de 80%, entretanto quando a saturação se encontra entre 80 e 90%, este reconhecimento é muito difícil o que torna muito importante a aferição da saturação periférica através da oximetria de pulso. Vale lembrar que o oxímetro de pulso detecta a hipóxia enquanto o exame clínico detecta a cianose, sinal clínico que ocorre quando saturação periférica esta menor que 85%. O fechamento normal do canal arterial nos primeiros dias de vida pode precipitar cianose profunda nas seguintes situações:

- ▶ Atresia pulmonar ou estenose pulmonar crítica: Quando o canal arterial é a única fonte de fluxo sanguíneo pulmonar. Esses pacientes apresentam cianose progressiva à medida que o canal arterial se fecha;
- ▶ Transposição das grandes artérias: Quando o canal arterial fornece a mistura entre as circulações pulmonar e sistêmica em uma situação de circulação em paralelo;
- ▶ Atresia aórtica ou estenose aórtica crítica: Quando o canal arterial fornece a maioria do fluxo sanguíneo sistêmico. Com o fechamento do canal arterial, esses pacientes apresentam redução da perfusão periférica e cianose.

Nestas situações citadas anteriormente, cianose profunda é uma manifestação de hipóxia grave e está associada a acidose metabólica podendo resultar em disfunção cardíaca e choque cardiogênico. O uso imediato de prostaglandina E1 para reabrir ou manter o canal arterial aberto é o ponto fundamental para salvar a vida desses pacientes. A utilização da prostaglandina E1 infusão pode prevenir o desenvolvimento de choque, hipoxemia grave, acidose e danos em outros órgãos.

Vale ressaltar que nem todas as cardiopatias cianóticas são classificadas como canal-dependentes. Em algumas cardiopatias cianóticas, o mecanismo da cianose decorre de uma mistura entre as circulações sistêmica e pulmonar, sem entretanto que elas dependam da permeabilidade do canal arterial. São exemplos de cardiopatias cianóticas que não são dependentes do canal arterial:

- ▶ Conexão anômala total das veias pulmonares
- ▶ Tronco arterial comum
- ▶ Cardiopatias com obstrução não crítica na via de saída do coração direito, como por exemplo a tetralogia de Fallot
- ▶ Ventrículo único funcional, sem estenose pulmonar crítica

2. **Baixo débito sistêmico:** as cardiopatias congênitas críticas que se apresentam com baixo débito sistêmico são as lesões obstrutivas do lado esquerdo, onde o fluxo sistêmico é dependente do canal arterial (ex.: atresia aórtica, interrupção ou coarctação de aorta). O diagnóstico diferencial



se faz principalmente com sepse neonatal, anormalidades hematológicas (anemia ou policitemia) ou metabólicas (hipocalcemia, hipoglicemia, acidose metabólica). Estes bebês geralmente nascem bem, ficam estáveis durante as primeiras horas de vida e começam a manifestar, de forma relativamente abrupta, os sinais de baixo débito sistêmico a partir das primeiras 24 horas de vida ou, em algumas situações, após a primeira semana de vida. Os sinais e sintomas principais de baixo débito sistêmico são: Taquipnéia progressiva, cansaço às mamadas, palidez cutânea, sudorese acentuada, taquicardia, redução da amplitude dos pulsos centrais e periféricos e hipotensão arterial sistêmica. Estes sinais surgem em decorrência da redução do fluxo sistêmico que ocorre pelo fechamento do canal arterial ou por que ocorre um grande desvio de fluxo sistêmico para o território pulmonar em decorrência da redução da resistência vascular pulmonar após o nascimento. Nesta situação haverá um aumento do fluxo pulmonar em detrimento de uma redução do fluxo sistêmico.

3. **Edema pulmonar:** os sinais clínicos principais de edema pulmonar no recém-nascido são a Taquipnéia e o aumento do trabalho respiratório. Estes sinais podem aparecer desde os primeiros dias de vida, quando fará parte do quadro de baixo débito sistêmico citado anteriormente, ou poderá ser secundário a uma doença pulmonar do recém-nascido. Entretanto pode ocorrer mais tardiamente, (após 2ª semana de vida), em decorrência de um grande aumento do fluxo pulmonar, à medida que a resistência vascular pulmonar diminui e a taxa de hemoglobina também. Os bebês com cardiopatia congênita com grande shunt esquerda-direita (ex.comunicação interventricular grande, tronco arterial comum, persistência do canal arterial, ventrículo único funcional sem estenose pulmonar) costumam apresentar Taquipnéia em repouso que se acentua às mamadas, porém sem outros sinais de baixo débito sistêmico. Estas cardiopatias podem acarretar um quadro clínico também muito grave, porém não são consideradas canal-dependentes. Vale lembrar que o diagnóstico de Taquipnéia no recém-nascido só poderá ser dado após a aferição da frequência respiratória, o que por vezes é negligenciado durante o exame físico do RN. Alguns bebês apresentam aumento da frequência respiratória sem aparentar desconforto. A presença de uma frequência respiratória acima de 70irpm na primeira semana de vida deve chamar a atenção do neonatologista ou pediatra para a possibilidade de edema pulmonar ou outra pneumopatia neonatal.

Na tabela 1 encontra-se um esquema mostrando a classificação das cardiopatias canal-dependentes e sua apresentação clínica principal, bem como o tratamento inicial para cada condição.

Tabela 1:

| Grupo fisiopatológico                             | Principais cardiopatias                                                                                                                                                                          | Momento da apresentação clínica | Apresentação clínica inicial   |                      |                        | Tratamento inicial |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                                                                  |                                 | Cianose SpO <sub>2</sub> < 95% | Taquipnéia (FR > 70) | Baixo débito sistêmico |                    |
| Cardiopatias com fluxo pulmonar canal dependente  | Atresia pulmonar sem CIV, Atresia pulmonar com CIV, Esrenose pulmonar crítica, Tetralogia de Fallot, Atresia tricúspide com estenose pulmonar, Ventriculo único com estenose ou atresia pulmonar | 1ª semana de vida               | +++                            | +                    | Não                    | Prostaglandina E1  |
| Cardiopatias com fluxo sistêmico canal dependente | Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (atresia aórtica), Coarctação ou Interrupção do arco aórtico, Estenose aórtica crítica                                                                | 1ª semana de vida               | +                              | +++                  | +++                    | Prostaglandina E1  |
| Cardiopatias com circulação em paralelo           | Transposição das grandes artérias                                                                                                                                                                | 1ª semana de vida               | +++                            | +++                  | +                      | Prostaglandina E1  |
| Cardiopatias com shunt misto                      | Tronco arterial comum, conexão anômala total de veias pulmonares, ventriculo único sem estenose pulmonar                                                                                         | 2ª semana de vida               | +                              | +++                  | +                      | Diuréticos         |
| Cardiopatias com shunt esquerda-direita           | Comunicação interventricular, defeito total do septo atrioventricular, janelas aorto-pulmonar, persistência do canal arterial                                                                    | 2ª semana de vida               | Não                            | +++                  | Não                    | Diuréticos         |

#### 4. Como fazer o diagnóstico de cardiopatia congênita canal-dependente

4.1. Reconhecimento precoce dos sinais clínicos: Quando a apresentação clínica da cardiopatia se faz através de hipóxia grave ou choque, o diagnóstico geralmente é fácil. Entretanto, em uma boa parte dos casos a apresentação clínica é silenciosa nos primeiros dias de vida, o que dificulta a realização do diagnóstico precoce. De todos os sinais clínicos apresentados, dois são os mais importantes para a detecção precoce das cardiopatias congênitas graves, principalmente aquelas que são canal-dependente:

- ▶ Saturação periférica anormal: SpO<sub>2</sub> menor que 95% , aferida após 24 horas de vida.
- ▶ Taquipnéia: frequência respiratória maior de 70irpm.

A presença de um destes sinais deve alertar o pediatra para possibilidade de cardiopatia, mesmo que o bebê esteja clinicamente bem.

No grupo das cardiopatias congênitas críticas ocorre uma mistura de sangue entre as circulações sistêmica e pulmonar, o que acarreta uma redução da saturação periférica de O<sub>2</sub>. Neste sentido, a aferição da oximetria de pulso de forma rotineira em recém-nascidos aparentemente saudáveis, tem mostrado uma elevada sensibilidade e especificidade para detecção precoce destas cardiopatias<sup>13-19</sup>. Sendo assim consideramos que a utilização da oximetria de pulso como ferramenta de “triagem” para detecção destas cardiopatias, antes da alta do berçário, poderá aumentar o diagnóstico precoce destas cardiopatias, possibilitar um manejo inicial mais adequado evitando-se situações de maior gravidade ao bebê. Em novembro de 2011, os departamentos científicos de cardiologia e de neonatologia da sociedade brasileira de pediatria publicaram um documento científico com orientações para utilização da oximetria de pulso como ferramenta de triagem neonatal destas cardiopatias ([https://www.sbp.com.br/show\\_item2.cfm](https://www.sbp.com.br/show_item2.cfm)).

A seguir descreveremos os passos desta estratégia:

##### O teste da oximetria (“Teste do coraçãozinho”)

Deve-se realizar a aferição da oximetria de pulso, em todo recém-nascido aparentemente saudável com idade gestacional > 34 semanas, antes da alta da Unidade Neonatal.

**Local de aferição:** membro superior direito e em um dos membros inferiores. Para a adequada aferição, é necessário que o recém-nascido esteja com as extremidades aquecidas e o monitor evidencie uma onda de traçado homogêneo da curva de pulso

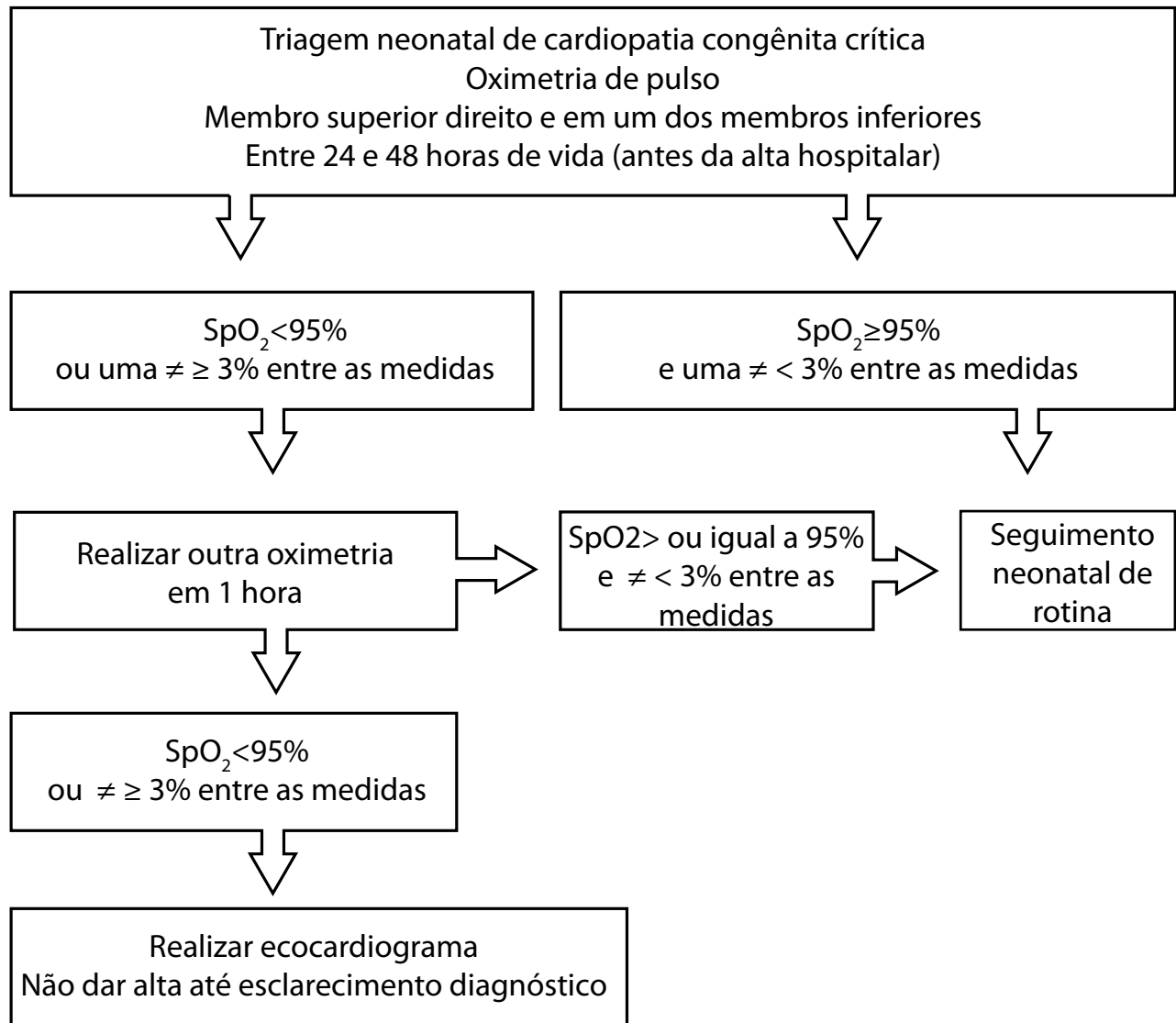
**Momento da aferição:** Entre 24 e 48 horas de vida, antes da alta hospitalar.

**Resultado normal:** Saturação periférica maior ou igual a 95% em ambas as medidas (membro superior direito e membro inferior) e diferença menor que 3% entre as medidas do membro superior direito e membro inferior.

**Resultado anormal:** Caso qualquer medida da SpO<sub>2</sub> seja menor que 95% ou houver uma diferença igual ou maior que 3% entre as medidas do membro superior direito e membro inferior, uma nova aferição deverá ser realizada após 1 hora. Caso o resultado se confirme, um ecocardiograma deverá ser realizado dentro das 24 horas seguintes.

**Limitações:** Este teste apresenta sensibilidade de 75% e especificidade de 99%. Sendo assim, algumas cardiopatias críticas podem não ser detectadas através dele, principalmente aquelas do tipo coarctação de aorta. A realização deste teste não descarta a necessidade de realização de exame físico minucioso e detalhado em todo recém-nascido, antes da alta hospitalar.

Na figura 4 está descrito o fluxograma do teste do coraçãozinho.



**Figura 4:**

*Teste do coraçãozinho:* Fluxograma de orientação para aplicação da oximetria de pulso como ferramenta de triagem neonatal de cardiopatias congênitas críticas (Documento científico elaborado pelos departamentos científicos de cardiologia e neonatologia da sociedade brasileira de pediatria- ([https://www.sbp.com.br/show\\_item2.cfm](https://www.sbp.com.br/show_item2.cfm)))

4.2. Teste de hiperóxia. Diante de um recém-nascido com suspeita de cardiopatia congênita, pode-se realizar o teste de hiperóxia com o objetivo de fazer o diagnóstico diferencial entre cardiopatia congênita, pneumopatia neonatal e hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Oferece-se oxigênio a 100% para o bebê e colhe-se gasometria arterial da região pré-ductal (membro superior direito) e pós-ductal (um dos membros inferiores)<sup>20</sup>. De acordo com o valor da PO<sub>2</sub> encontrada podemos concluir que:

a. Teste positivo

- ▶ PO<sub>2</sub> > 250mmHg: Excluem-se as cardiopatias congênitas críticas.

b. Teste negativo

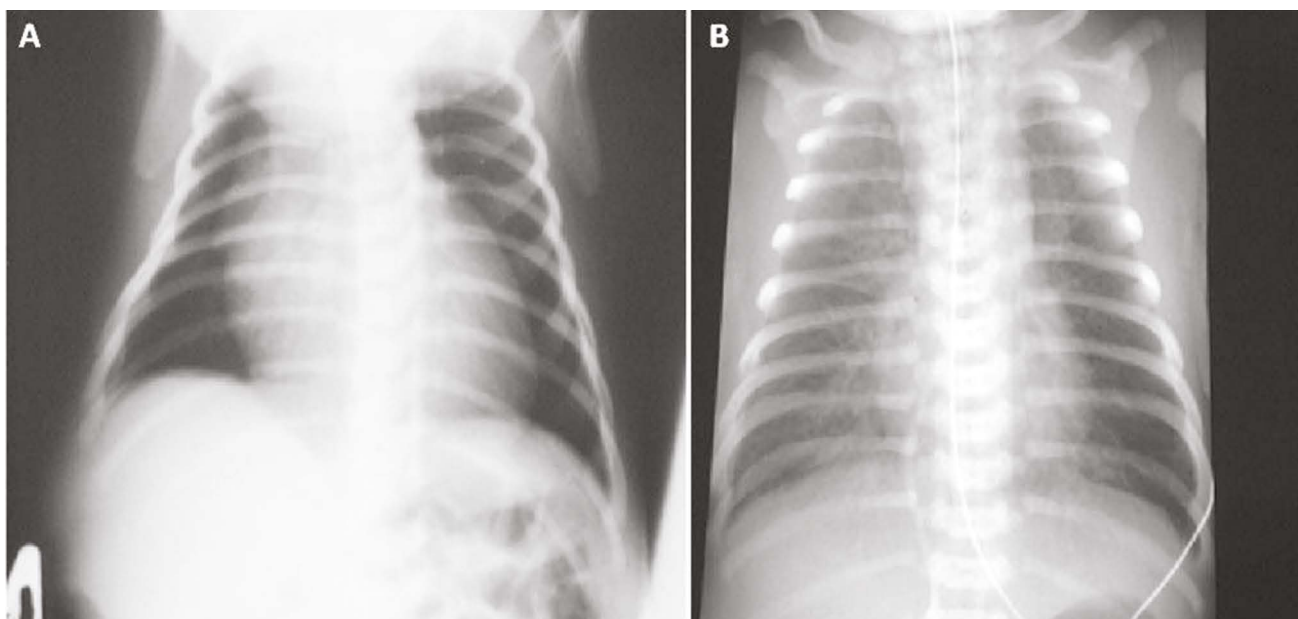
- ▶ PO<sub>2</sub> < 100mmHg: Provável cardiopatia congênita cianótica crítica do tipo fluxo pulmonar canal-dependente (Atresia pulmonar) ou circulação em paralelo (Transposição das grandes artérias)
- ▶ PO<sub>2</sub> entre 100 e 250mmHg: Possível cardiopatia congênita com shunt misto (Ex.: Tronco arterial comum, ventrículo único sem estenose pulmonar, síndrome de hipoplasia do coração esquerdo)

Caso ocorra uma diferença entre a PO<sub>2</sub> pré e pós-ductal acima de 20mmHg, deve-se pensar na possibilidade de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

O RN que apresentar teste de hiperóxia negativo tem uma alta chance de ser portador de uma cardiopatia com fluxo pulmonar ou sistêmico dependente do canal arterial, e deve receber prostaglandina E1 até que se realize o diagnóstico anatômico correto.

4.3. Radiografia de tórax: dois aspectos principais devem ser observados:

- Tamanho da área cardíaca: presença de cardiomegalia aumenta muito a possibilidade de cardiopatia, embora a presença de uma área cardíaca normal não exclua este diagnóstico (Figura 5A)
- Avaliação da trama vascular pulmonar: a mesma poderá se apresentar da seguinte forma
  - ▶ Diminuída: cardiopatias com fluxo pulmonar-dependente do canal arterial (Atresia pulmonar)(Figura 5A)
  - ▶ Aumentada: cardiopatias com fluxo sistêmico dependente do canal arterial, cardiopatias com shunt misto e cardiopatias com shunt esquerda-direita.(Figura 5B)



**Figura 5:**

Radiografia de tórax mostrando dois exemplos de cardiopatias congênitas críticas no recém-nascido. A figura 3A mostra um recém-nascido de 3 dias de vida com atresia pulmonar com septoventricular íntegro. Observa-se um aumento da área cardíaca além de uma redução da trama vascular pulmonar (cardiopatia com fluxo pulmonar dependente do canal arterial). A figura 3B mostra um recém-nascido de 5 dias de vida com síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. Observa-se um aumento da trama vascular pulmonar decorrente de hiperfluxo e congestão venosa pulmonar (cardiopatia com fluxo sistêmico dependente de canal arterial)

- 4.4. Ecocardiograma com mapeamento de fluxo em cores: Este é o método de escolha para se realizar o diagnóstico de qualquer cardiopatia congênita no RN. Este exame fornece informações precisas sobre a anatomia do defeito cardíaco e da função cardíaca, sendo um exame não invasivo e de fácil reprodutibilidade, podendo ser feito na própria unidade de tratamento neonatal, não necessitando de transporte do RN. Atualmente, considera-se o ecocardiograma um exame de realização obrigatória em qualquer RN onde exista suspeita de cardiopatia. Idealmente, o ecocardiograma deve ser realizado por um profissional familiarizado com as patologias do período neonatal visto que em várias situações o diferencial entre cardiopatias congênitas estruturais e alterações funcionais da circulação transicional é muito difícil. Vale lembrar que o manuseio do RN com suspeita de cardiopatia, principalmente no que se refere à utilização de PGE1, não pode ser postergado até a realização do ecocardiograma, visto que este tempo de espera pode ser determinante para evolução do RN em algumas situações. Ou seja, uma vez que se faça a hipótese clínica de uma cardiopatia congênita crítica do tipo fluxo pulmonar ou fluxo sistêmico dependente de canal arterial, deve-se imediatamente iniciar o uso de prostaglandina E1, mesmo sem a realização do ecocardiograma (prova terapêutica com prostaglandina E1).
5. Manejo inicial das cardiopatias canal-dependentes. Assim que se fizer a suspeita de cardiopatia congênita em um recém-nascido, várias medidas necessitam ser tomadas para se evitar uma deterioração clínica do quadro. A maior parte destes pacientes apresenta quadro clínico muito grave e as medidas iniciais a serem tomadas devem seguir os fluxogramas de atendimento habituais a qualquer outro recém-nascido, principalmente no que se refere ao atendimento do choque e da falência respiratória e cardiorrespiratória<sup>28</sup>. Entretanto torna-se necessário discutir alguns pontos críticos para que uma adequada abordagem seja realizada nesta situação.

- 5.1. Oxigenioterapia:** O uso de oxigênio, assim como em qualquer outra terapia instituída, deve ser feito de forma racional e baseado em princípios fisiopatológicos, buscando uma melhor eficácia e menor toxicidade. A depender do tipo de cardiopatia, RN's que recebem ofertas elevadas de oxigênio podem apresentar piora clínica por uma redução do débito sistêmico e aumento exagerado do fluxo pulmonar. Isto ocorre, por exemplo, nos casos de síndrome de hipoplasia do coração esquerdo ou de ventrículo único sem estenose pulmonar, onde o balanço entre os fluxos pulmonar e sistêmico é determinado pela relação entre as resistências vascular pulmonar e sistêmica. Ao se ofertar oxigênio em grande quantidade haverá uma vasodilatação pulmonar, aumento do fluxo pulmonar e redução do fluxo sistêmico, agravando assim o quadro de baixo débito sistêmico. Na maioria das cardiopatias congênitas críticas no RN a saturação periférica ideal, ou saturação periférica alvo, estará entre 85 e 90%. Situações onde esta saturação está acima de 95% devem ser evitadas pois geralmente significam um desbalanço entre o fluxo pulmonar e o sistêmico. Por vezes este ciclo só poderá ser interrompido, se forem tomadas medidas para reduzir o fluxo pulmonar e aumentar o fluxo sistêmico. O simples fato de se reduzir a fração de oxigênio ofertada para 21% (ar ambiente) é o primeiro passo para se reverter este processo<sup>27</sup>. É preferível manter saturação periférica de 85%, porém com boa perfusão periférica do que uma saturação periférica de 95% porém com sinais de choque. Por outro lado, nos bebês com cardiopatia com fluxo pulmonar dependente do canal arterial ou com circulação em paralelo e que apresentam saturação menor que 80%, uma maior oferta de oxigênio deverá ser realizada. Em geral devem-se utilizar frações inspiradas de oxigênio até 60%, raramente sendo necessário uso de frações mais elevadas.
- 5.2. Ventilação mecânica:** a ventilação mecânica em um RN com cardiopatia congênita com predomínio de cianose pode não ser necessária. Caso o RN esteja mantendo uma boa ventilação e sinais de débito sistêmico adequado, a ventilação mecânica não trará nenhum benefício na oxigenação. Mas deve-se estar atento, pois em situações de hipoxemia muito acentuada, especialmente quando a saturação periférica fica abaixo de 60%, a ventilação mecânica deverá ser utilizada<sup>27</sup>. Por outro lado, nos RN's com cardiopatias que cursam com baixo débito sistêmico, a ventilação mecânica é frequentemente necessária e benéfica, visto que através dela obteremos uma redução do trabalho respiratório e conseqüente redução do consumo de oxigênio. Ao se utilizar a ventilação mecânica temos que ter sempre em mente que esta estratégia pode ser muito útil no manuseio das resistências vascular sistêmica e pulmonar. Um exemplo será utilizar a estratégia de hipercapnia permissiva, tolerando uma PCO<sub>2</sub> mais alta, onde ocorrerá uma vasoconstrição pulmonar e assim poderemos ter uma redução do fluxo pulmonar e conseqüente aumento do fluxo sistêmico. Para muitos RN's, será necessário usar sedativos e até mesmo relaxantes musculares para se conseguir uma ventilação adequada. De uma forma geral, ao se colocar um RN com cardiopatia congênita em ventilação mecânica, deve-se procurar como alvo terapêutico uma saturação periférica em torno de 85% para a maioria das cardiopatias. Com esta estratégia, pode-se evitar o uso de parâmetros ventilatórios exagerados que podem ser deletérios. Vale lembrar, entretanto que nas cardiopatias com shunt exclusivamente esquerda-direita, como os defeitos septais (CIV), a saturação alvo deverá ser mais elevada (maior que 92%).
- 5.3. Prostaglandina E1** A utilização da prostaglandina E1 (PGE1) em recém-nascidos modificou dramaticamente os resultados com o tratamento destas cardiopatias. O uso apropriado de PGE1 além de ser imprescindível para manter a vida do RN, permite que haja uma melhor

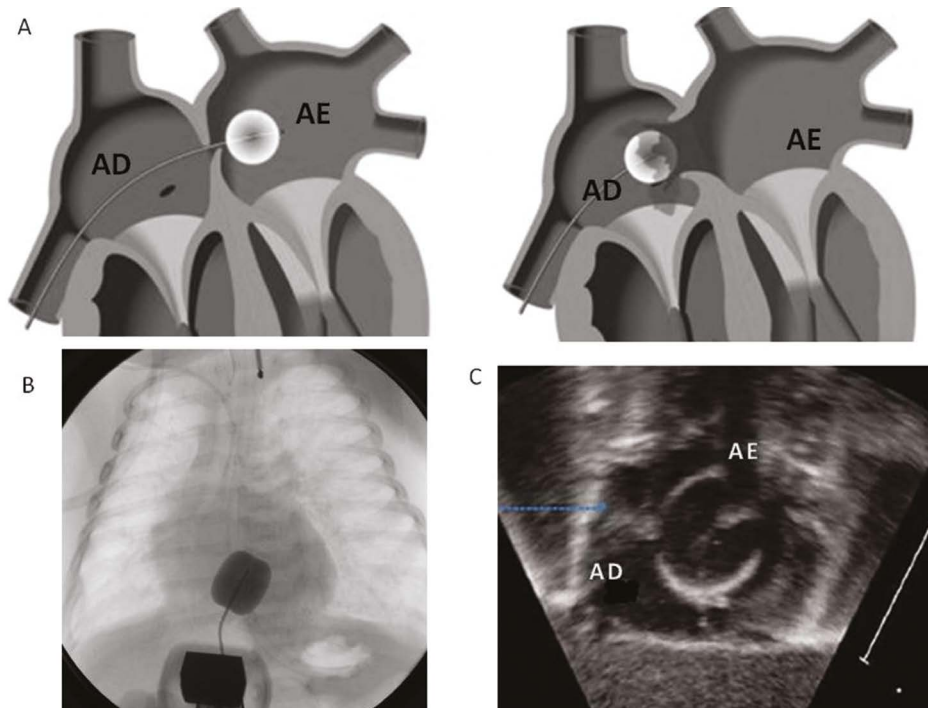


estabilização clínica do RN, além de se ganhar tempo para uma confirmação diagnóstica adequada e planejamento do tratamento definitivo, bem como para transferir o RN para outro centro, caso isto seja necessário 29. Sendo assim, podemos dizer que diante de qualquer RN com suspeita de cardiopatia congênita crítica no recém-nascido, deve-se iniciar imediatamente o uso de PGE1. Existem duas situações típicas: a primeira é quando o RN apresenta cianose acentuada não responsiva ao uso de oxigenioterapia (teste de hiperóxia negativo), e a outra é quando o RN se apresenta com quadro de choque que não responde bem às medidas iniciais de tratamento. Em qualquer uma dessas situações, a utilização de PGE1 deve ser feita imediatamente, mesmo antes da confirmação diagnóstica de cardiopatia. A PGE1 tem ação dilatadora sobre o tecido do canal arterial, e isto ocorre em geral até o final da 4ª semana de vida. Após esta idade, a resposta à PGE1 é muito pequena. Vale lembrar que a PGE1 tem ação sobre o canal arterial que se apresenta em constrição recente, sendo que naquelas situações onde o canal arterial já apresentou fechamento anatômico, a PGE1 não será efetiva para abertura do canal arterial. As cardiopatias congênitas onde está indicado o uso de PGE1 são: Cardiopatias com fluxo pulmonar dependente do canal arterial: Ex.: Atresia pulmonar; Cardiopatias com fluxo sistêmico dependente do canal arterial: Ex.: Atresia aórtica; Cardiopatias com circulação em paralelo: Transposição das grandes artérias. Dose utilizada: A PGE1 deve ser utilizada em infusão contínua e a dose inicial é de 0,01 mcg/kg/min. Caso não haja resposta adequada, esta dose poderá ser aumentada até 0,1 mcg/kg/min. Quando ocorre uma boa resposta à infusão da PGE1, observa-se uma melhora clínica após cerca de 30 a 60 minutos de infusão, seja da cianose ou dos sinais de baixo débito sistêmico. Via de utilização: Recomenda-se utilizar um acesso venoso profundo e preferencialmente central para infusão desta medicação. O uso desta medicação em acesso venoso periférico não é recomendado, pois a perda temporária deste acesso venoso e consequente interrupção da infusão da medicação poderão trazer consequências catastróficas para o RN, pois em alguns minutos poderá haver um novo fechamento do canal arterial e recrudescimento do quadro clínico inicial do RN. Efeitos colaterais: Os principais são a apneia e hipotensão, sendo que estes efeitos colaterais são mais frequentes quando doses mais elevadas são utilizadas (acima de 0,05 mcg/kg/min). Outros efeitos colaterais são a hipertermia, irritabilidade, edema de mãos e pés além de "rash" cutâneo. Sempre que se utilizar a prostaglandina E1 deve-se estar preparado para realizar intubação traqueal, pois o risco de apneia é realmente muito elevado<sup>30</sup>.

- 5.4.** Cateterismo cardíaco: poderá ser feito para definição diagnóstico ou para se realizar alguma intervenção terapêutica. As principais intervenções no RN são a atrioseptostomia e a valvoplastia com cateter balão. Existem algumas situações em que, apesar de serem tomadas todas as medidas anteriores para se estabilizar um RN com cardiopatia congênita, o quadro clínico do mesmo não melhora e nestas ocasiões deve-se avaliar a necessidade de realizar um cateterismo cardíaco. Um dos pontos críticos a ser definido é se o cenário fisiopatológico da cardiopatia apresentada necessita ou não de uma adequada comunicação interatrial. O principal exemplo desta situação é a transposição das grandes artérias, patologia esta onde o RN apresenta um quadro de cianose muito acentuada e que apesar do uso de prostaglandina e de todo suporte ventilatório poderá não haver melhora do grau de cianose. Nesta situação, uma atrioseptostomia, ou seja, a ampliação de uma comunicação interatrial através de um cateter balão é imprescindível e deverá ser feita até mesmo de forma emergencial (figura 6). Nas cardiopatias do tipo atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, síndrome de hipoplasia do coração esquerdo e conexão anômala total de veias pulmonares com CIA restritiva poderá também



ser necessário realizar a atrioseptostomia para uma melhor estabilização do RN antes do tratamento cirúrgico definitivo. Nos casos de estenose pulmonar ou aórtica crítica, a valvoplastia com cateter-balão podem ser realizadas como forma de tratamento paliativo ou definitivo do quadro.



**Figura 6:** Atrioseptostomia

Atrioseptostomia com cateter balão (A): procedimento realizado através de cateterismo cardíaco onde um balão é insuflado no átrio esquerdo e tracionado em direção ao átrio direito, ampliando assim a comunicação interatrial e permitindo uma melhor mistura de sangue entre átrio esquerdo e direito. Imagem radiológica (B) e ecocardiográfica (C) mostrando o balão no momento de uma atrioseptostomia

## Considerações finais

O manuseio do recém-nascido portador de cardiopatia congênita persiste sendo um grande desafio em nosso meio. A taxa de mortalidade neste grupo de pacientes ainda é muito elevada e muitos bebês não conseguem chegar aos centros especializados para receber tratamento adequado. Temos muito trabalho pela frente: Diagnosticar precocemente as cardiopatias graves, estabilizar o bebê com uso de prostaglandina E1; cuidar para que não ocorram lesões graves de órgãos sistêmicos em consequência de hipóxia ou isquemia; transportar com segurança o bebê para o centro especializado; e enfim realizar o procedimento específico, cirúrgico ou intervencionista, para cada cardiopatia após uma definição anatômica e fisiopatológica acurada, são pontos essenciais para melhor o atendimento a este grupo de recém-nascidos.

## Bibliografia

1. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children Born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):649-56.
2. Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, et al. National rates of birth defects among hospitalized newborns. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006 Nov;76(11):762-9.
3. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:747-56.
4. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F33.
5. Gregory J, Emslie A, Wyllie J, Wren C. Examination for cardiac malformations at six weeks of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F46.
6. Samánek M, Slavík Z, Zborilová B, et al. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol* 1989; 10:205-10.
7. Kuehl KS, Loffredo CA, Ferencz C. Failure to diagnose congenital heart disease in infancy. *Pediatrics* 1999; 103:74350.
8. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, *Pediatrics*, 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics* 1998; 102:258-64.
9. Wu MH, Chen HC, Lu CW, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *J Pediatr* 2010; 156:782. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:660-6.
10. Hoffman JL. It is time for routine neonatal screening by pulse oximetry. *Neonatology* 2011;99:1-3.
11. Schultz AH, Localio AR, Clark BJ, et al. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implications for screening. *Pediatrics* 2008; 121:751-5.
12. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:969-75.
13. Richmond S, REay G, Abu Harb M. Routine pulse oximetry in the asymptomatic newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87: F83-F88.
14. Koppel RI, Druschel CM, Carter T, Goldberg BE, Mehta PN, Talwar R, et al. Effectiveness of pulse oximetry screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 2003; 111: 451-5.
15. de Wahl Granelli A, Mellander M, Sunnegardth J, Östman-Smith I. Screening for duct-dependant congenital heart disease with pulse oximetry: a critical evaluation of strategies to maximize sensitivity. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1590-96.
16. Meberg A, Brugmann-Pieper S, Due R Jr, Eskedal L, Fagerli I, Farstad T, et al. First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. *J Pediatr* 2008; 152: 761-65.
17. Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, Bhoyar A, Daniels JP, Thangaratinam S, et al. PulseOx Study Group. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. *Lancet* 2011;378(9793):785-94.
18. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease. A scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;120:447-58.
19. Kemper RA, Mahle WT, Martin GR, Cooley C, Kumar P, Morrow R, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011;128:e1-e9.
20. Wechsler S. B., Wernovsky G. Cardiac disorders. In Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R. *Manual of neonatal care*. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004; 407 – 460.

# Insuficiência Cardíaca Congestiva

Kelly Cristina Saad Simplicio

## 1. Introdução

Insuficiência Cardíaca (IC) em crianças pode ser definida como uma síndrome clínica e fisiopatológica, causada por anormalidades cardiovasculares e não cardiovasculares, que resulta em apresentação diversa, com sinais e sintomas característicos, incluindo: edema, desconforto respiratório, déficit pômbero-estatural e intolerância aos esforços, acompanhada pelo desarranjo circulatório, neurohormonal e molecular.

A IC na criança decorre da multiplicidade de etiologias, dos aspectos evolutivos das cardiopatias, da idade e da associação com a terapêutica cirúrgica ou percutânea nos casos de defeitos cardíacos congênitos, cuja incidência é de aproximadamente 8 - 10 por 1000 nascidos vivos (Tabela I).

**Tabela 1:** Causas de Insuficiência Cardíaca de acordo com a condição fisiopatológica

| Condição               | Causas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfunção ventricular  | <b>Coração estruturalmente normal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatias, principalmente cardiomiopatia dilatada</li> <li>• Miocardites, especialmente virais</li> <li>• Isquemia miocárdica/ Infarto</li> <li>• Arritmias: bloqueio atrioventricular total, arritmias atriais (taquicardia supraventricular, flutter atrial, fibrilação atrial, taquicardia atrial ectópica)</li> <li>• Drogas, toxinas (cardiotoxicidade por antraciclina)</li> <li>• Sepses</li> <li>• Insuficiência renal</li> </ul> |
|                        | <b>Cardiopatias congênitas (CC):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC complexas submetidas à correção cirúrgica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sobrecarga volumétrica | <b>Causas cardiológicas</b><br>Shunt esquerda-direita significativo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeitos do septo atrial, ventricular e atrioventricular</li> <li>• Persistência do canal arterial</li> <li>• Janela aortopulmonar</li> <li>• Fisiologia univentricular sem obstrução ao fluxo pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                |
|                        | <b>Insuficiências valvares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regurgitação aórtica</li> <li>• Regurgitação mitral</li> <li>• Regurgitação pulmonar</li> </ul> <b>Causas não cardiológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformação arteriovenosa</li> <li>• Insuficiência renal</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| Sobrecarga pressórica  | Obstrução severa à via de saída ventricular – débito cardíaco inadequado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenose Aórtica, Coarctação da Aorta, Estenose Pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Seu impacto social e econômico estende-se dos custos hospitalares à estrutura e produtividade familiar. A intervenção medicamentosa e as medidas invasivas bem sucedidas, além da melhor evolução após correções cirúrgicas das cardiopatias congênitas, proporcionam benefícios a um número crescente de crianças com IC, prevenindo complicações severas e a morte precoce.

## 2. Abordagem Diagnóstica

### 2.1 Classificação

A IC tem sido categorizada tanto para classificá-la quanto à severidade dos sintomas quanto para descrever sua história natural após exposição a um fator de risco.

A classificação quanto à severidade da IC já estabelecida para adultos e até adolescentes (New York Heart Association – NYHA) não se aplica à maioria da população pediátrica (Tabela 2).

**Tabela 2:** Classificação da New York Heart Association (NYHA)

|            |                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe I   | ausência de sintomas (Dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais. |
| Classe II  | sintomas desencadeados por atividades cotidianas.                                                                                       |
| Classe III | sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços.                                            |
| Classe IV  | sintomas em repouso.                                                                                                                    |

A Classificação de Ross foi desenvolvida para proporcionar a avaliação da classe funcional às crianças menores, e modificada para que pudesse ser aplicada desde o período neonatal (Tabela 3).

**Tabela 3:** Classificação de Ross

|     |                                                                                                                                                                                 |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Assintomático.                                                                                                                                                                  |
| II  | Taquipnéia leve ou sudorese com as mamadas em lactentes. Dispneia aos esforços em crianças maiores.                                                                             |
| III | Taquipnéia importante ou sudorese às mamadas em lactentes. Tempo de mamada prolongado com retardo de crescimento por IC. Em crianças maiores, Dispneia importante aos esforços. |
| IV  | Sintomas tipo Taquipnéia, retração intercostal, gemência e sudorese em repouso                                                                                                  |

Tanto a escala da NYHA quanto a de Ross concentram-se na sintomatologia. Não discriminam bem pacientes em estágio inicial da doença, nem diferenciam estados compensados dos descompensados. Para tanto, o American College of Cardiologists juntamente com a American Heart Association propuseram em 2002 um esquema de estagiamento que ajudasse a suprir estas deficiências (Tabela 4), identificando, por exemplo, pacientes sob risco de IC que requeiram intervenção precoce a fim de prolongar o tempo livre de sintomas, ou delineando pacientes que requeiram manejo agressivo dos sintomas uma vez que estes tenham se manifestado. Apesar desta contribuição, o estagiamento da IC à apresentação é um pobre preditor de pior curso clínico, podendo haver descompensação aguda e repentina mesmo em crianças pouco sintomáticas.

**Tabela 4:** Estágios de IC para lactentes e crianças (ACC/AHA), modificado pela ISHLT.

| <b>Estágio</b> | <b>Interpretação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A              | Pacientes com aumento de risco de desenvolver IC, mas que têm função cardíaca normal e sem evidências de sobrecarga de câmaras cardíacas. Exemplos: exposição prévia a agentes cardiotoxicos, história familiar de miocardiopatias genéticas, coração univentricular, transposição congenitamente corrigida dos grandes vasos da base. |
| B              | Pacientes com morfologia ou função cardíaca anormal, mas sem sintomas de IC no passado ou no presente. Exemplos: insuficiência aórtica com sobrecarga ventricular esquerda, história de uso de antraciclina com função sistólica do VE deprimida.                                                                                      |
| C              | Pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional, e sintomas de IC no passado ou no presente.                                                                                                                                                                                                                                     |
| D              | Pacientes com estágio final de IC, necessitando de infusão de agentes inotrópicos, suporte circulatório mecânico, transplante cardíaco.                                                                                                                                                                                                |

ACC - American College Of Cardiologists

AHA - American Heart Association

ISHLT - International Society fo Heart and Lung Transplantation

## 2.2 Manifestações Clínicas

Os sintomas variam conforme a idade do paciente, como se segue:

- **Recém-nascidos:** os sintomas mais comuns são taquipnéia e sudorese às mamadas, fadigabilidade fácil, irritabilidade, mamadas com volume insuficiente e baixo ganho ponderal.
- **Lactentes e crianças pequenas:** os sintomas podem ser confundidos com condições clínicas comuns nesta idade, tais como gastroenterite, refluxo, asma, alterações de comportamento. Incluem queixas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos, hiporexia), baixo ganho pôn timero-estatural, fadigabilidade fácil, tosse crônica ou recorrente com sibilância.
- **Crianças maiores:** podem apresentar intolerância aos exercícios, anorexia, sibilância, dispnéia, edema, palpitações, dor torácica e síncope.

História de cardiopatia congênita ou cardiomiopatia em irmãos ou pais podem sugerir um diagnóstico similar na criança que está sendo avaliada. O exame físico varia dependendo do débito cardíaco e do grau de sobrecarga volumétrica ou pressórica, com sinais de congestão venosa pulmonar ou sistêmica.

- ▶ Taquicardia é a resposta à diminuição do débito cardíaco em pacientes com contratilidade miocárdica diminuída.
  - ◆ Crianças < 2 anos: > 160 bpm;
  - ◆ Crianças entre 2 e 6 anos: > 140 bpm;
  - ◆ Crianças entre 6 e 12 anos: > 120 bpm;
  - ◆ Adolescentes e adultos: > 100 bpm.
- ▶ Perfusão lentificada (extremidades frias e moteadas, enchimento capilar diminuído, pulsos periféricos finos, hipotensão);

- ▶ Ritmo de galope;
- ▶ Congestão pulmonar (taquipnéia, desconforto respiratório, uso de musculatura acessória, roncos e sibilos à ausculta);
- ▶ Congestão sistêmica (hepatomegalia, distensão venosa jugular, edema periférico);
- ▶ Outros achados que podem sugerir uma causa subjacente:
  - ◆ Hipertensão arterial sistêmica limitada às extremidades superiores e/ou pulsos diminuídos em extremidades inferiores são sugestivos de Coarctação de Aorta;
  - ◆ Sopros ejetivos ou de regurgitação podem sugerir valvopatias obstrutivas ou defeitos septais;
  - ◆ Frêmitos ou desvios do ictus.

## 2.3 Exames Complementares

O diagnóstico de IC em crianças baseia-se na combinação de sinais e sintomas característicos. Estudos laboratoriais e de imagem geralmente são usados para confirmar esta condição quando há incerteza clínica, avaliar a severidade e determinar a causa subjacente (Tabela 5).

Só se deve proceder à avaliação complementar se o paciente estiver clinicamente estável. Em caso de comprometimento hemodinâmico significativo (ex.: choque cardiogênico), a prioridade é o imediato atendimento ao paciente em detrimento da investigação da etiologia, a fim de minimizar a morbimortalidade. Para neonatos apresentando-se com choque inexplicado, deve-se iniciar de imediato a infusão de prostaglandina, que deve ser continuada até a exclusão de cardiopatias congênitas dependentes de canal.

**Tabela 5:** Métodos de diagnóstico na IC na criança

| <b>Classe de Recomendação</b> | <b>Indicações</b>                                                                                                                                                              | <b>Nível de Evidência</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Classe I                      | Radiografia de tórax.                                                                                                                                                          | C                         |
|                               | Ecocardiograma.                                                                                                                                                                | B                         |
|                               | Eletrocardiograma.                                                                                                                                                             | B                         |
|                               | Exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, função hepática, função renal, provas de atividade reumática).                                                                   | C                         |
|                               | Cateterismo para cardiopatias congênitas complexas.                                                                                                                            | C                         |
| Classe IIa                    | Cintilografia miocárdica com Gálio 67 para investigação de processo inflamatório.                                                                                              | B                         |
|                               | Radioisótopos (gated, função ventricular).                                                                                                                                     | B                         |
|                               | Dosagem de BNP.                                                                                                                                                                | B                         |
|                               | Ressonância magnética cardíaca para investigar cardiopatias congênitas e da circulação pulmonar e avaliar da função ventricular direita e a presença de processo inflamatório. | B                         |
| Classe IIb                    | Biópsia endomiocárdica para doença miocárdica desconhecida.                                                                                                                    | B                         |
|                               | Cintilografia miocárdica com 123I-MIBG para avaliar a inervação adrenérgica cardíaca e estimar prognóstico nas cardiomiopatias.                                                | B                         |

BNP - peptídeo natriurético atrial do tipo B.

### 2.3.1 Avaliação Inicial

1. Radiografia de tórax: útil para avaliação de cardiomegalia e congestão pulmonar, e para monitorizar a efetividade do tratamento da IC. São comuns edema pulmonar intersticial e efusão pleural.
2. Eletrocardiograma (ECG): taquicardia sinusal é um achado comum. O ECG é uma ferramenta diagnóstica importante, pois pode direcionar para uma causa subjacente, como, por exemplo, os bloqueios atrioventriculares (cardite reumática, lúpus neonatal), sobrecargas atriais ou ventriculares (cardiomiopatias, cardiopatias congênitas), alterações isquêmicas (ondas Q profundas em DI, aVL, V5 e V6 são sugestivos de infarto do miocárdio e são achados clássicos em crianças com origem anômala de artéria coronária esquerda).
3. Ecocardiograma: Modalidade básica em cardiologia pediátrica, indicado em todas as crianças com IC, uma vez que estabelece a presença ou não de cardiopatias estruturais e funcionais.
4. Exames laboratoriais iniciais:
  - ▶ Hemograma completo: anemia pode contribuir para precipitar IC em pacientes predispostos ou exacerbar a severidade da falência cardíaca. Infecções devem ser rastreadas.
  - ▶ Eletrólitos séricos, ureia e creatinina: podem ser vistos hiponatremia e retenção de escórias

nitrogenadas (contribuindo ou piorando IC pré-existente). As drogas usadas para o tratamento também podem levar a distúrbios eletrolíticos que devem ser adequadamente monitorizados.

- ▶ Função hepática: pode estar alterada em caso de congestão venosa sistêmica.

### 2.3.2 Avaliação Adicional

1. Ressonância magnética cardíaca: ocasionalmente pode ser útil, nos casos em que as informações do ecocardiograma forem insuficientes por causa de geometria cardíaca alterada, particularmente para acesso à função de ventrículo direito e de ventrículos únicos em crianças com cardiopatias complexas, diagnóstico diferencial entre pericardite constrictiva e cardiomiopatia restritiva, avaliação de miocárdio não compactado, e em condições inflamatórias (boa correlação com a biópsia nas miocardites).
2. Cateterismo cardíaco: usado para avaliar a necessidade e o tempo ideal para o transplante cardíaco (status hemodinâmico). A angiografia coronariana também confirma o diagnóstico de anomalias coronarianas quando o ecocardiograma não for conclusivo.
3. Exames laboratoriais adicionais: podem ser usados para elucidar a etiologia, especialmente em crianças com coração estruturalmente normal.
  - ▶ Troponina e CK-MB: marcadores de injúria miocárdica, sendo a CK-MB mais precoce que a troponina.
  - ▶ Marcadores inflamatórios: PCR e VHS.
  - ▶ Testes genéticos: toda criança com um diagnóstico novo de IC por cardiomiopatia deve ser avaliada por um geneticista. Em geral, 30% de todas as crianças com cardiomiopatia podem ter uma origem genética, especialmente aquelas com cardiomiopatia hipertrófica.
  - ▶ BNP e NT-proBNP: hormônio cardíaco secretado pelas células ventriculares em resposta ao aumento do estresse de parede em sobrecargas volumétricas ou pressóricas. São marcadores prognósticos em adultos, mas seu uso em crianças ainda não é normatizado. Níveis altos de BNP ajudam a diferenciar causas cardíacas de causas pulmonares em crianças com desconforto respiratório. A maioria dos estudos demonstra, também em crianças, o valor prognóstico deste marcador (pior evolução com valores maiores que 300 pg/ml). Em várias instituições mundiais de referência, a medida do BNP é usada para classificar a severidade da IC e monitorizar a resposta à terapêutica.
  - ▶ Outros exames: provas de atividade reumática, função tireoidiana, dosagem de carnitina, pesquisa de causas metabólicas (acidemias orgânicas, por exemplo), pesquisa de causas infecciosas (TORSCH).

## 2.4 Diagnóstico Diferencial

### ■ Desconforto respiratório:

- ▶ Neonatos: taquipnéia transitória do recém nascido, aspiração meconial, hérnia diafragmática congênita, pneumotórax, pneumonia, hipoplasia pulmonar;
- ▶ Lactentes e crianças: pneumonia, asma, refluxo gastroesofágico.



■ **Baixo ganho ponderal e dificuldade de crescimento:**

- ▶ Causas gastrointestinais (alergia à proteína do leite de vaca, fibrose cística, doença celíaca), infecções crônicas, hipertireoidismo, desordens metabólicas.

■ **Fadiga: apneia do sono, depressão, baixo condicionamento físico.**

■ **Edema periférico: insuficiência renal, trombose venosa, efeitos adversos de medicações.**

■ **Choque: sepse, hipovolemia**

### 3. Abordagem Terapêutica

Pelo fato de a IC ser uma condição clínica comum em adultos, há extensa e excelente literatura embasando o seu manejo neste grupo. Nos últimos 20 anos, o tratamento tem sido baseado nas observações de que a IC e a disfunção sistólica ventricular esquerda ativam, inicialmente de forma compensatória, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina. No entanto, esta ativação persistente é mal-adaptativa e contribui para dilatação e disfunção progressivas do ventrículo esquerdo (remodelamento). A terapia farmacológica visa bloquear tais efeitos neuro-hormonais, ou promover o remodelamento reverso, melhorando a sobrevida dos pacientes com IC.

Entretanto, estes estudos não são replicáveis em crianças, dada à prevalência muito menor de IC pediátrica. Consequentemente, o tratamento de IC em crianças é baseado nos resultados encontrados em adultos (já que o mecanismo de remodelamento é semelhante) com modificações recomendadas pelos consensos para os diagnósticos pediátricos específicos.

#### 3.1 Tratamento da IC Crônica na Criança

A III Diretriz Brasileira de IC Crônica da Sociedade Brasileira de Cardiologia descreveu o tratamento da IC cardíaca em medidas gerais (Tabela 6) e farmacológicas (Tabela 7), com a respectiva classe de recomendação e nível de evidência (Tabelas 8 e 9)

Devem ser implementadas também correção de anemia, febre e infecção, uma vez que aumentam as demandas de débito cardíaco, agravando a IC; elevação da cabeceira ou bebê conforto para alívio da dispnéia e prevenção de refluxo; oxigenação adequada nas crianças com dispnéia e pneumopatias associadas.

**Tabela 6:** Medidas gerais no tratamento da IC na criança

| Classe de Recomendação | Indicações                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nível de Evidência |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Classe I               | <b>Dieta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• em lactentes deve ser fracionada.</li> <li>• em crianças maiores e adolescentes considerar a restrição de sal.</li> <li>• em situações especiais: alimentação por sonda.</li> <li>• adotar restrição hídrica.</li> </ul> | C                  |
| Classe I               | Vacinação especial.                                                                                                                                                                                                                                                             | B                  |
| Classe I               | Reabilitação física.                                                                                                                                                                                                                                                            | B                  |

O **Inibidor da ECA** (captopril na dose 0,5 a 1 mg/kg/dia ou enalapril 0,1 a 0,5 mg/kg/dia) é indicado na presença de disfunção ventricular esquerda, mesmo assintomática. Promove diminuição da pós-carga e remodelamento reverso com uso a longo prazo. Nos casos de hipertrofia ventricular esquerda com função miocárdica normal, como na estenose aórtica, os inibidores da ECA não são recomendados. É necessário monitorizar a pressão arterial e a função renal, especialmente em neonatos. Em pacientes que não toleram os IECA, pode-se considerar o uso de **Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA)**.

Os **Diuréticos** podem ser associados se forem observados sinais de retenção hídrica como hepatomegalia, congestão pulmonar ou edemas.

A furosemina é o diurético mais usado, na dose de 1 mg/kg/dose dividida em 2 vezes ao dia, podendo ser aumentado para até 4 vezes ao dia. Para IC mais severa, essa dose pode ser aumentada para 2mg/kg/dose 3 vezes ao dia, ou um segundo agente como hidroclorotiazida pode ser adicionado simultaneamente, na dose de 2mg/kg/dia dividido em 2 vezes. Deve-se atentar para os efeitos colaterais, que incluem anormalidades eletrolíticas (principalmente hipocalcemia), alcalose metabólica, insuficiência renal, nefrocalcinose e ototoxicidade. A espironolactona, independentemente de seu efeito diurético, tem demonstrado reduzir a mortalidade em adultos com IC por inibir a fibrose miocárdica e o remodelamento cardíaco. Seus efeitos colaterais incluem hipercalemia e ginecomastia.

**Tabela 7:** Tratamento farmacológico da IC na criança

| Classe de Recomendação | Indicações                                                                                   | Nível de Evidência |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Classe I               | Para pacientes com disfunção sistólica assintomática .                                       |                    |
|                        | • Inibidores da ECA.                                                                         | B                  |
| Classe I               | Para pacientes com disfunção ventricular sintomática.                                        |                    |
|                        | • Diuréticos se retenção hídrica.                                                            | C                  |
|                        | • Beta-bloqueadores se estáveis, exceto contra-indicação.                                    | B                  |
|                        | • Digoxina para sintomas.                                                                    | C                  |
| Classe II a            | • Inibidores da ECA.                                                                         | B                  |
|                        | Espironolactona se classe IV recente ou atual com função renal preservada e potássio normal. | B                  |
|                        | BRA naqueles já em uso de digoxina, diurético, beta-bloqueador e que não toleram IECA.       | B                  |
|                        | Anticoagulação na presença de FA ou evento tromboembólico prévio.                            | B                  |
| Classe III             | Inotrópico EV intermitente a longo prazo.                                                    | C                  |
|                        | BRA em lugar de IECA em pacientes que toleram ou que não tenham experimentado IECA.          | C                  |
|                        | Bloqueadores de canal de cálcio.                                                             | B                  |

IECA - inibidor de enzima de conversão da angiotensina; BRA - bloqueador do receptor da angiotensina.

FA - Fibrilação atrial

**Tabela 8:** Classe de Recomendação

|            |                                                                     |
|------------|---------------------------------------------------------------------|
| Classe I   | consenso sobre a indicação do procedimento ou tratamento.           |
| Classe IIa | evidências favorecem a indicação do procedimento ou tratamento.     |
| Classe IIb | evidências não favorecem a indicação do procedimento ou tratamento. |
| Classe III | não indicado o procedimento ou tratamento.                          |

**Tabela 9:** Níveis de Evidência

|   |                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Dados obtidos a partir de estudos randomizados de boa qualidade que seguem as orientações do CONSORT ou metanálises de grandes estudos randomizados que seguem as orientações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). |
| B | Dados obtidos de um único ensaio clínico randomizado de boa qualidade que seguem a orientação do CONSORT ou vários estudos não-randomizados.                                                                                           |
| C | Dados obtidos de estudos que incluíram série de casos e dados obtidos do consenso e opiniões de especialistas.                                                                                                                         |

**Digoxina** não é recomendada para pacientes com disfunção sistólica assintomática, porque não alterou sobrevida em grandes estudos de adultos com IC. O uso de digoxina é recomendado para crianças em estágio C de IC, para alívio dos sintomas. A dose usada é de 0,008 a 0,01mg/kg/dia dividido em 2 vezes ao dia, com o máximo de 0,125 a 0,25mg VO por dia. A dose de digoxina deve ser reduzida na suspeita de intoxicação digitalica ou insuficiência renal. Os sinais de intoxicação digitalica em criança são recusa alimentar, náuseas, vômitos frequentes e arritmias.

A IC pode vir acompanhada de hiponatremia em resposta à vasopressina (hormônio antidiurético), produzido como resultado da ativação do sistema renina-angiotensina e pode ser exacerbada pelo uso de diuréticos e perda salina pelo rim. A suplementação de sódio quase nunca é indicada para crianças, exceto em situações de emergência.

**Betabloqueadores** neutralizam os efeitos mal-adaptativos da ativação simpática crônica no miocárdio. Melhoram a sobrevida, reverterem o remodelamento e diminuem a fibrose miocárdica em adultos com IC. Embora os estudos pediátricos não sejam categóricos em recomendar ou desencorajar seu uso, a maioria dos serviços usa carvedilol em crianças com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, em estágio C de IC, em adição ao esquema terapêutico já em uso. É sugerida a dose de 0,05 mg/ kg/ dose 2 vezes ao dia, iniciando com a menor dose e aumentando gradualmente a cada 2 semanas, até 0,4 mg/kg/dia dividida em 2 vezes. Efeitos colaterais incluem tontura, fadiga, hipotensão, bradicardia, broncoespasmo e hipoglicemia. Betabloqueadores devem ser descontinuados em pacientes com IC descompensada.

### 3.2 Tratamento da IC Congestiva Aguda no Neonato

Insuficiência Cardíaca congestiva em recém nascidos (RN) deve sempre levar à investigação imediata de sepse ou cardiopatia congênita dependente de canal arterial. É ideal a transferência para a Unidade de Terapia Intensiva.

O manuseio inicial envolve adequado suporte ventilatório e circulatório. É mandatório providenciar acesso venoso, exames laboratoriais, incluindo hemocultura e o uso empírico de antibióticos; tratar o baixo débito cardíaco com infusão de dopamina (5 a 10 mcg/kg/min), corrigir a acidose com a infusão de fluidos e bicarbonato. Se o RN com hipotensão e hipoglicemia não responde à dopamina, avaliar o diagnóstico de insuficiência adrenal e se estaria indicado o uso de hidrocortisona por 2 a 3 dias com desmame.

A infusão de PGE1 (alprostatil, prostin) está indicada quando são diagnosticadas lesões dependentes de canal arterial ou quando estas não podem ser afastadas no momento, pela impossibilidade de realizar o ecocardiograma. A ausência de pulsos femorais ou a inabilidade de aumentar a PO2 acima de 150 mmHg, após a oxigenação adequada, sugerem lesão ducto-dependente e PGE1 deve ser providenciada. Dose: 0,05 a 0,1 mcg/kg/min EV. Apresentação: ampolas com 500 mcg/ml. Após conseguir o efeito desejado, reduzir a dose para 0,05 - 0,025 e 0,01 mcg/kg/min. Se não responsivo, a dose pode ser aumentada até 0,4 mcg/kg/min.

As taquiarritmias, usualmente taquicardia supraventricular paroxística e o bloqueio AV completo podem levar a IC no período neonatal. Tratamento farmacológico ou cardioversão elétrica estão indicados na presença de taquiarritmia com IC. Podem ser observadas miocardiopatias secundárias a erros inatos do metabolismo.

### 3.3 Tratamento da IC Aguda Congestiva em Crianças Maiores

Crianças maiores com IC congestiva aguda, devem ser admitidas na unidade de tratamento intensivo, providenciar suporte ventilatório e acesso venoso adequado para iniciar infusão de furosemida e inotrópicos como dopamina ou dobutamina (5 a 15 mcg/kg/min) associado a milrinone (0,25 a 1,0 mcg/kg/min), até a estabilização do quadro. Milrinone deve ser iniciado com a menor dose, para evitar hipotensão.

**Milrinone e amrinone** (inibidores da fosfodiesterase) pertencem a uma classe de agentes inotrópicos não glicosídicos e não simpaticomiméticos. São muito úteis no choque cardiogênico porque melhoram a contratilidade e reduzem a pós-carga, sem um significativo aumento do consumo miocárdico de O2. Estudos demonstraram que a infusão de milrinone também reduz a incidência de baixo débito após cirurgia cardíaca.

As crianças maiores podem necessitar de cateter venoso central ou cateter arterial pulmonar para monitorizar a pressão venosa e o débito cardíaco durante a estabilização.

Nitratos, como nitroprussiato (0,5-10 mcg/kg/min), podem ser úteis em pacientes com PVC elevada e congestão pulmonar. Nesiritide é um peptídeo natriurético tipo B recombinante que reduz a pré-carga e a pós-carga, por promover diurese, natriurese e vasodilatação arterial e venosa, melhorando o débito cardíaco sem efeito inotrópico direto no miocárdio. Há risco aumentado de hipotensão. Portanto, nesiritide não é recomendado para uso geral em IC aguda.

### 3.4 Intervenções Avançadas

- Suporte circulatório mecânico, em choques pós-cardiotomia, ou como ponte para recuperação ou para o transplante cardíaco em pacientes com cardiomiopatia.
- Transplante cardíaco: recomendado em estágios finais de IC refratários à terapia farmacológica (estágio D) ou em estágios menos severos (C) associados com severas limitações, arritmias intratáveis ou cardiomiopatia restritiva. As indicações de transplante cardíaco, de acordo com a Diretriz, estão relacionadas na Tabela 10.

**Tabela 10:** Indicações de transplante cardíaco na criança

| Classe de recomendação | Indicações                                                                                                        | Nível de evidência |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Classe I               | Pacientes portadores de cardiopatia congênita complexa e/ou cardiomiopatia refratária à terapêutica convencional. | C                  |
|                        | IC estágio C e VO <sub>2</sub> < 50% do predito para a idade.                                                     | C                  |
|                        | IC estágio C e déficit pondero-estatural atribuído à cardiopatia.                                                 | C                  |
|                        | IC estágio C e risco de morte súbita.                                                                             | C                  |
|                        | IC em pacientes com IRPV < 6 w/m <sup>2</sup> ou gradiente de pressão transpulmonar < 15 mmHg.                    | C                  |
| Classe II a            | IC classe C em cardiomiopatia restritiva e hiperreatividade pulmonar.                                             | B                  |

IRPV - Índice de Resistência Vascular Pulmonar

## Bibliografia

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children Part 1: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circulation Heart Failure*. 2009; 2: 63-70.
2. Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children Part 2: Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Circulation Heart Failure*. 2009; 2: 490-498.
3. Rosenthal MD, Chrisant MRK, Edens E, ET al. Internacional Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 1313-1333.
4. Matthew F, Michael B. Understanding chronic heart failure. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 812-816.
5. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (1 supl.1): 1-71.
6. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3supl. 3): 1-65.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality en patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N England J Med* 1999; 341 (10): 709-17.
8. Angela MFC. Atualização em Insuficiência Cardíaca na Criança. *Rev. Saúde Criança Adolesc.*, 3 (1): 81-92, jan./jun., 2011.

# Insuficiência Respiratória

Abdias Aires de Queiroz Júnior

## Definição

É uma incapacidade súbita do sistema respiratório em suprir as demandas metabólicas do organismo no que se refere à oxigenação e eliminação de gás carbônico.

## Incidência

Insuficiência respiratória é a principal causa de admissão de crianças em unidades de terapia intensiva, seja como diagnóstico principal ou sendo secundária a outra doença de base.

## 1. Fatores predisponentes

A criança apresenta alterações anatômicas e fisiológicas que a tornam mais susceptíveis a insuficiência respiratória mais grave e mais incidente em relação à população adulta. O tamanho das estruturas da via aérea e suas correlações são diferentes no recém-nascido, crianças maiores e adultos.

O lactente até o sexto mês de vida tem respiração iminentemente nasal, tem língua grande em mandíbula pequena, o que leva obstrução importante na presença de situações que levam a aumento de secreção local (infecções p. ex). Associe-se a isto o pequeno calibre das vias aéreas (inferiores e superiores), levando a aumento da resistência ao fluxo de ar.

O suporte cartilaginoso da traqueia, que dá estabilidade a via aérea de condução, não se encontra totalmente desenvolvido na criança. Após o nascimento, esta cartilagem aumenta em número até os dois meses de idade e em área total durante toda infância.

No RN, as costelas são cartilaginosas e horizontalizadas, e a caixa torácica mais circular que no adulto. O esterno é mais maleável, e a musculatura intercostal e abdominal pouco desenvolvida. A complacência da caixa torácica e o diâmetro anteroposterior do tórax também são maiores, em relação ao adulto. (Tecklin, 2002).

O diafragma da criança tem um menor número de fibras musculares do tipo I e é mais sujeito a fadiga.

A composição das fibras musculares nos recém nascidos e lactentes também é diferente da dos adultos. No diafragma de recém nascidos e lactentes predominam as fibras musculares do tipo II (glicolíticas), fibras de contração rápida, porém de pequena capacidade oxidativa e, portanto, menos resistentes a fadiga muscular. Assim, nos recém-nascidos e lactentes jovens, um aumento do trabalho respiratório leva mais precocemente à fadiga da musculatura respiratória (AMIB, 2004). Com menor número e menor diâmetro de alvéolos, associado as características de paredes alveolares mais espessas, menor elastina no parênquima pulmonar, menor volume pulmonar e menos ventilação colateral, levam a criança a apresentar baixa complacência pulmonar, com maior tendência a atelectasia. (Carvalho/2004).

O reconhecimento e intervenções precoces do choque e insuficiência respiratória é essencial para que o paciente não evolua para falência cardiopulmonar e óbito.

## 2. Caracterização da Insuficiência Respiratória

A insuficiência respiratória aguda, do ponto de vista de gasometria, está presente quando a saturação de oxigênio está abaixo de 92% e a  $\text{PaO}_2$  encontra-se abaixo de 60 mmHg com o paciente respirando em ar ambiente (21%), caracterizando assim a hipoxemia. Neste caso o nível de  $\text{PaCO}_2$  pode estar normal, alto ou baixo, não interferindo neste conceito. Níveis gasométricos com  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg, sob uma  $\text{FiO}_2$  de 60% e apresentando  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg e  $\text{PH} < 7,25$  já é indicativo de insuficiência respiratória grave, com indicação de suporte respiratório invasivo ou não.

Se há hipoxemia e hipercapnia com PH mantendo-se normal, estamos diante de Insuficiência ventilatória crônica.

### 2.1 Classificação da Insuficiência Respiratória

Do ponto de vista didático a INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA pode ser dividida em:

**Tipo I ou hipoxêmica** – quando há falha pulmonar levando a distúrbios da troca gasosa.

**Tipo II – hipercápnic** – quando há alterações no sistema de “bomba ventilatória”. Ou seja centro respiratório, inervação respiratória, arcabouço torácico, musculatura e árvore respiratória.

Do ponto de vista clínico, a insuficiência respiratória pode ser classificada em um ou mais dos seguintes tipos:

1. Obstrução das vias aéreas superiores;
2. Obstrução das vias aéreas inferiores;
3. Doença do tecido pulmonar;
4. Distúrbios do controle respiratório.

Estes tipos podem se apresentar sozinhos, porém mais comumente a criança pode ter mais de uma causa levando ao desconforto ou insuficiência respiratória.

#### 2.1 Obstrução de vias aéreas superiores (VAS)

Esta pode ocorrer no nariz, na faringe ou na laringe, podendo ser leve a intensa. Exemplo de causas de obstrução de VAS: aspiração de corpo estranho, edema de vias aéreas (hipertrofia tonsilar, anafilaxia, crupe, epiglote), bem como compressão externa como massas, abscesso faríngeo, secreção nasal espessa, estenose subglótica congênita ou adquirida.

#### 2.2 Obstrução de Vias aéreas inferiores (VAI)

Esta obstrução pode ocorrer na traqueia inferior, brônquios e bronquíolos. Exemplo de patologias que cursam com este tipo de obstrução: asma e bronquiolite.

#### 2.3 Doença do tecido pulmonar

Neste caso o pulmão é afetado onde ocorre a troca gasosa, havendo colapso alveolar e de vias aéreas menores, bem como acúmulo de líquido nos alvéolos. A complacência pulmonar está reduzida e na radiografia de tórax vê-se infiltrados pulmonares. Há geralmente hipoxemia, e mais tardiamente hiperapnia. Exemplo de patologias onde há doença do tecido pulmonar: pneumonias (viral, bacteriana, de aspiração), edema pulmonar (por causa cardíaca ou na SDRA), contusão pulmonar, toxinas, doença infiltrativa, etc.



## Distúrbios do controle da respiração

Neste caso há problema na bomba ventilatória, levando a dificuldade de movimentação do volume minuto respiratório. Exemplos de patologias que cursam com esta dificuldade: distúrbios neurológicos (convulsões, infecções do SNC, trauma craniano, tumor cerebral, hidrocefalia, etc)

## Mecanismos fisiopatológicos

A importância do seu conhecimento visa estabelecer o local de origem do comprometimento respiratório, bem como orientar a terapêutica adequada. Basicamente há três mecanismos fisiopatológicos que levam a criança a insuficiência respiratória:

- **A hipoventilação**
- **Distúrbios de difusão**
- **Distúrbios de relação ventilação : perfusão.**

A coexistência de mais de um mecanismo fisiopatológico é comum na criança com insuficiência respiratória.

**Hipoventilação:** ocorre quando a ventilação minuto ou o volume minuto é incapaz de manter a  $\text{PaCO}_2$  normal para uma determinada demanda metabólica, ou seja há uma diminuição da Ventilação Alveolar (VA) na presença de pulmões normais.

A ventilação alveolar é representada pela equação:

$$VA = FR \times (V_t - V_d) \text{ Onde}$$

FR = frequência respiratória

$V_t$  = volume corrente

$V_d$  = volume do espaço morto (anatômico e fisiológico).

Neste caso, havendo diminuição do volume minuto ( $VC \times FR$ ), há conseqüentemente diminuição da eliminação de  $\text{CO}_2$ , aumento do  $\text{CO}_2$  alveolar, queda do Oxigênio alveolar, resultando em hipercapnia e hipoxemia arteriais.

Causas de hipoventilação: Distúrbios de SNC – centro respiratório – (redução FR ou  $V_t$ ), obstruções respiratórias altas – laringite, epiglotite (redução do  $V_t$ ), secundária à drogas, alterações de caixa torácica, alterações de conexões neuromusculares: Guillain-Barre, Werdnig-Hoffmann, Miastenia Gravis (FR ou  $V_t$ ).

Na hipoventilação a diferença alvéolo-arterial de Oxigênio está normal.

### Efeito Shunt

Há normalmente um efeito shunt fisiológico ou anatômico, ou seja, uma parcela de sangue venoso que não participa das trocas gasosas. Este efeito é menor que 5 % do fluxo total de sangue.

Diversas situações patológicas tem o shunt não anatômico, ou não fisiológico como causa. Neste caso as áreas pulmonares são perfundidas e não ventiladas, resultando em hipoxemia e hiperapnia, com alteração da relação alvéolo arterial de Oxigênio. É o mecanismo fisiopatológico mais comum.

Exemplo de patologias onde o shunt é o mecanismo fisiopatológico de base: PNEUMONIAS, SDRA, ATELECTASIAS.

**Espaço Morto:**

Neste caso as áreas pulmonares são ventiladas e não perfundidas. Existe o Espaço morto anatômico que vai da entrada da via aérea até bronquíolos terminais (zona condutora) e o fisiológico, nos ápices pulmonares.

Neste caso a diferença alvéolo-arterial de oxigênio também está aumentada.

Exemplo de patologias onde o mecanismo espaço morto é preponderante: tromboembolismo pulmonar (TEP), HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA, hiperdistensão alveolar (doenças obstrutivas, pressão positiva no final da expiração (PEEP) excessiva), tempo inspiratório no respirador (TI) curto, tubo oro traqueal (TOT) longo, extensor.

**Distúrbio de Difusão**

Neste caso a alteração ocorre por deposição de líquido ou outras substâncias na membrana alvéolo capilar, levando dificuldade nas trocas gasosas.

Exemplos de patologias onde o distúrbio de difusão é preponderante:

No caso de aumento da espessura da membrana: tuberculose (fibrose pulmonar), Pneumonia (edema intersticial ou líquido dentro dos alvéolos).

Nas situações onde há redução da superfície de troca: (Pneumotorax, Hipoplasia pulmonar, lobectomia, prematuridade extrema).

Nestes casos também a diferença alvéolo arterial de oxigênio está aumentada.

### 3. Abordagem Diagnóstica

A insuficiência respiratória, de acordo com as diretrizes do curso avançado de vida em Pediatria (SAVP) deve ser reconhecida rapidamente através da avaliação clínica, observando-se a frequência respiratória, sinais de hipoxemia e hipercapnia, o grau do desconforto respiratório e a entrada de ar nos pulmões. A frequência respiratória (FR) pode estar normal para a idade, ausente, lenta, ou rápida. A apneia ou a frequência respiratória baixa (bradipnéia) exigem ações imediatas. A Taquipnéia merece observação hospitalar e diagnóstico precoce, devendo ser considerado que em recém-nascido a FR está elevada quando acima de 60 incursões respiratórias por minuto (irpm), no lactente acima de 50 e acima de 40 irpm em criança com mais de 6 meses de vida.

Deve-se também atentar para o padrão da respiração, uso de musculatura acessória, tiragens intercostais, subcostais, xifoideanas, batimento de aletas nasais, balancin da cabeça (lactentes).

A ausculta pulmonar é importante, devendo ser avaliada em ambos hemitórax e registrado sinais de obstrução alta ou baixa, bem como a presença de sibilos, estertores creptantes e subcreptantes.

A hipóxia pode ser expressa em sinais clínicos como taquicardia, taquidispnéia, sudorese, cefaleia, embotamento da consciência, coma e até parada cardiorrespiratória.

É importante salientar que a cianose nem sempre estará presente, pois depende do nível do hemoglobina reduzida presente (quando maior que 3 a 5 g/dl),

A hipercapnia também pode ser expressa em sinais como taquicardia, taquidispnéia, sudorese, cefaleia, hipertensão arterial.

### 3.1 Exames complementares:

#### Gasometria

A insuficiência respiratória é definida quando há hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  ou saturação de  $\text{O}_2 < 90\%$ ) em ar ambiente, não sendo levado em consideração o nível de  $\text{PCO}_2$  neste conceito.

A oximetria de pulso é monitorização essencial nas emergências e terapias intensivas, pois muitas vezes a dosagem de oxigênio da gasometria pode estar baixa devido a estresse do paciente e choro durante a coleta.

Como já enfatizado, nível de  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ , com  $\text{PCO}_2 > 50$  em  $\text{FiO}_2$  de 60%, já é indicativo de insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não.

Algumas fórmulas matemáticas servem para avaliar a oxigenação do paciente (8):

A estimativa do gradiente alvéolo-capilar de oxigênio é uma medida simples, podendo ser obtida rapidamente desde que se disponha de alguns dados. Inicialmente, calcula-se a  $\text{PAO}_2$ , que é obtida a partir da  $\text{FiO}_2$ , conforme a fórmula a seguir:

$$\text{pAO}_2 = \{ [\text{FiO}_2 \times (\text{pressão atmosférica} - \text{pressão do vapor d'água})] - (\text{pCO}_2 / \text{constante}) \}$$

$$\text{pAO}_2 = \{ [\text{FiO}_2 \times (760 - 47)] - (\text{pCO}_2 / 0,8) \}$$

Valor normal: 5 – 15 mmHg em ar ambiente.

Razão  $\text{paO}_2$  e  $\text{FiO}_2$ : ( $\text{paO}_2 / \text{FiO}_2$ ) – serve para determinar o grau de agressão sofrido pelo parênquima pulmonar e para classificação da gravidade da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Valor normal  $> 300 \text{ mmHg}$

## 4. Abordagem terapêutica

A prioridade para o tratamento da insuficiência respiratória é seguir o recomendado no SAVP, com abordagem das vias aéreas, avaliação da respiração e circulação.

Se a via aérea não estiver pérvia, deve-se desobstruí-la. Inicialmente deve-se focar na função respiratória e não na etiologia. Após liberação da via aérea, torna-se urgente a oferta de oxigênio na maior concentração possível, pois o atraso desta pode levar a sequelas importantes e até a morte. A meta é manter a saturação de oxigênio maior que 90% e uma  $\text{PaO}_2$  em torno de 60%. Nos casos de Cardiopatias cianóticas, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo pode-se tolerar saturações em níveis menores. A oferta de oxigênio pode ser feita, a depender do quadro apresentado e da idade do paciente, através de vários dispositivos como cateteres nasais, capacete ou HOOD ( em recém-nascidos e lactentes), máscaras faciais reinalantes e não reinalantes com reservatório( crianças maiores) , CPAP(recém-nascidos) até tubos traqueais no caso de ventilação mecânica. A monitorização da oxigenação deve ser realizada pela oximetria de pulso de preferência.

Crianças que evoluem com quadro de hipoxemia grave irão necessitar de oxigênio sob pressão, na forma de CPAP nasal ou ventilação não invasiva através de máscaras, com o intuito de manter alvéolos abertos durante todo o ciclo respiratório.

O acompanhamento contínuo do quadro respiratório é essencial para que se indique prontamente, o uso da ventilação mecânica.

De forma resumida, há indicação de ventilação mecânica nas seguintes situações:

- ▶ a) Apneia ou parada cardiorrespiratória.
- ▶ b) Como assistência respiratória de apoio no intuito de manter a ventilação para compensar afecções respiratórias como asma, bronquiolite, SDRA, Síndrome de Guillain-Barré, etc.
- ▶ c) Profiláticas: pós operatório de grandes cirurgias (neurológicas, cardíacas, torácica, etc)
- ▶ d) Promover trocas supranormais: hiperventilação no tratamento da hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar, etc.

Em casos específicos, quando os métodos ventilatórios falham, há indicação do uso de oxigenação de membrana extracorpórea.

## 4.1 Terapêutica Direcionada

Apresentamos a seguir casos clínicos com situações específicas de insuficiência respiratória e as condutas aceitáveis em cada caso (5):

### Caso Clínico 1

#### Obstrução de V.A. Superiores

- ◆ Criança de 2 anos com respiração difícil que piorou progressivamente. Inicialmente com coriza nasal e depois com tosse rouca, ladrante e hoje com sons agudos à inspiração. Apresenta-se ansiosa.
- ◆ Sinais e sintomas:  
  
Ansiosa com esforço para respirar, BAN, retrações intercostais e supraesternais, tosse ladrante e áspera, pálida, FC = 165, estridor, FR = 35, PA = 115/75, temp. 37,4. Diminuição da entrada de ar bilateralmente. Sem creptos ou sibilos. ACV – ausculta normal, sem sopros. TEC = 2 segs. SONS mais audíveis na inspiração.

#### Ações Aceitáveis e Fundamentais:

- ◆ Avaliação cardiopulmonar rápida
- ◆ Obter história específica
- ◆ Permita posição confortável
- ◆ Evite agitação – oferta de O<sub>2</sub>
- ◆ Monitore a criança – EEG e Oximetria de pulso
- ◆ Terapia específica – nebulização com epinefrina (racêmica – L epinefrina) - 0,5 ml/ 2 kg
- ◆ Dexametasona VO, EV, IM – 0,6 mg/Kg
- ◆ Preparar para possível intubação – tubos menores

**Caso 2 Clínico Obstrução de V.A. Inferiores:**

Criança de 7 anos com dificuldade para respirar. Tem asma e usou inalador doméstico a cada 20 minutos nas últimas 2 horas.

Sinais e sintomas: Consciente, ansiosa, sentada, dispneica, usando musculatura acessória. Não consegue dizer uma palavra por vez. Retrações intercostais e supraesternais. Inspiração e expiração prolongadas, respiração forçada com gemidos. Ausculta com redução do MV, sibilos centrais na expiração. FC = 144, FR = 24; ACV – sons abafados, pulsos distais fracos.

**Ações Aceitáveis e Fundamentais:**

- ◆ Avaliação cardiopulmonar rápida
- ◆ Posição confortável
- ◆ Monitorização – ECG e oximetria de pulso
- ◆ Oxigênio – máscara não reinalante com alto fluxo
- ◆ Terapia específica – nebulização ou inalação com  $\beta_2$  agonista
- ◆ Corticosteroide EV

Antecipar necessidade de intervenções avançadas de Vias aéreas

**Caso 3 Clínico:**

Paciente descrito no caso 2 evolui com perda da consciência e apneia, FC e sat.  $O_2$  caem. Sem esforço respiratório espontâneo.

**Ações Aceitáveis e Fundamentais:**

- ◆ Abrir vias aéreas com tração de mandíbula
- ◆ Ventilar com bolsa-valva-máscara sob pressão positiva – manobra de sellick – 10 – 12 rpm

A Criança evoluiu pálida, inconsciente, apneica. FC = 110; saturação de  $O_2$  84-90%.

**Ações Aceitáveis e Fundamentais:**

- ◆ Preparar material para intubação traqueal (bolsa valva, Tubos traqueais, laringoscópio e lâminas, sistema de aspiração, cateteres de aspiração, fita de ressuscitação, pessoal).
- ◆ Obter acesso vascular: sequência rápida?
- ◆ Intubação traqueal – TT com cuf
- ◆ Confirmar a posição do TT –  $CO_2$  exalado, RX tórax
- ◆ Passar SNG. Manter tratamento específico
- ◆  $\beta_2$  agonista - EV – 1 mcg/Kg/min – AUMENTOS a cada 20-30 min

**Caso 4 Clínico -Doença Do Parênquima Pulmonar:**

Paciente de 2 anos com desconforto respiratório crescente. Encontrada em casa com garrafa de óleo de lampião que havia aberto.

Sinais e sintomas: taquipnéica, ansiosa, gemidos respiratórios, BAN, RIC e SE; FC= 145; FR=50; PA=115/75; Temp. 36,6, sat. 85%, creptos pulmonares, MV reduzido nas axilas; TEC = 2 segs.

- ◆ RX – infiltrado pneumônico bilateral difuso.
- ◆ Gasometria – PH=7,24,PO2=38;PCO2=55; BE= -5

**Ações Aceitáveis e Fundamentais:**

- ◆ Avaliação cardiopulmonar rápida
- ◆ Monitorização – ECG e oximetria
- ◆ Oxigênio – máscara não reinalante. Ventilação não invasiva
- ◆ Antecipar necessidade de intubação
- ◆ Gasometria arterial
- ◆ Radiografia de tórax
- ◆ Acesso vascular
- ◆ Paciente evoluiu com SAT. O2:78%; FR=60; FC=160; letárgico, progredindo para inconsciência e apnéa

**Ações Aceitáveis e Fundamentais:**

- ◆ Acesso vascular ou IO
- ◆ BVM, selecionar equipamento para intubação, intubar (TT 4,5), capnógrafo
- ◆ Ventilação mecânica, PEEP elevado

## Referências

1. Tecklin JS. Fisioterapia Pediátrica, 3º ed. Porto Alegre, Artmed, 2002.
2. AMIB. Manual de Revisão de Medicina Intensiva Pediátrica, 2ªed. 2004.
3. Carvalho W B [et al]. Ventilação Pulmonar Mecânica em Neonatologia e Pediatria. Atheneu, 2004. JLBC.
4. Barbosa, Arnaldo Prata; Johnston, Cíntia; Carvalho, Werther Brunow de – Insuficiência Ventilatória aguda - série Terapia Intensiva Pediátrica e neonatal 5 – Editora Atheneu – 2010.
5. Suporte Avançado de Vida em Pediatria – SAVP – manual do Profissional – AHA – 2010-2011.
6. Piva, Jefferson Pedro; Garcia, Pedro Celiny Ramos – Medicina Intensiva em Pediatria – Editora Revinter – 2005.
7. Troster, Eduardo Juan; Faria, Lucilia (et AL) – Apostila do Curso de Ventilação Mecânica em Pediatria e Neonatologia – 2009.
8. Piva, Jefferson Pedro , Garcia, Pedro Celiny Ramos; Santana, João Carlos Batista, Barreto Sérgio Saldanha Menna - Insuficiência respiratória na criança Jornal de Pediatria- 0021-7557/98/74 - Supl.1/S99.

# Parada Cardiorrespiratória e Reanimação Cardíaca em Pediatria

Eduardo Hecht

## 1. Introdução

A ressuscitação de indivíduos aparentemente mortos tem sido tentada desde os tempos bíblicos e ao longo dos anos gradativamente a tentativa de fornecer “o sopro de vida” através de instrumentos ou a constatação de que a respiração boca a boca auxiliava na expansão torácica, prosseguiu-se com a observação de que manobras de compressões torácicas serviam de auxílio na circulação cardíaca e surpreendentemente apenas na década de 60 do século passado foi trazida a idéia de combinar ventilação e compressão torácica como parte de um todo no processo de ressuscitação de um paciente aparentemente sem vida.

Atualmente frente a um quadro de aparente parada estamos amparados por farta tecnologia, mas na essência a intervenção solicitará manobras simples como massagem cardíaca externa, ventilação e uso de medicações.

A parada cardiorrespiratória (PCR) em pediatria é definida como a interrupção da circulação de sangue e das ventilações efetivas como resultado da ausência ou ineficácia da atividade mecânica cardíaca, representando um evento de emergência, ou seja, risco iminente de morte e necessitando de rápida intervenção. Na criança raramente, diferente do adulto, trata-se de um evento súbito. Decorre de deterioração gradativa da função respiratória ou circulatória, levando a uma via final comum que seria a falência cardiopulmonar e a parada cardiorrespiratória, geralmente uma bradicardia levando a assistolia.

Portanto, identificando e tratando o evento mais previamente, em fase de bradicardia e/ou parada respiratória as chances de sobrevivência podem chegar a 70% diferentemente da parada cardiorrespiratória em que as chances, mesmo com intervenção adequada raramente passam de 20%.

O que é essencial saber então para um maior sucesso frente a uma criança em PCR?

- Reconhecer um quadro de desconforto respiratório e sua consequência mais imediata, a falência respiratória com subsequente PCR.
- Saber reconhecer sinais de choque
- Determinar as condutas de ressuscitação

O objetivo, portanto deste capítulo é demonstrar a metodologia de Ressuscitação cardiopulmonar (RCP) para que o profissional de saúde tenha maior êxito frente a uma criança com risco de morte devido a uma PCR.



## 2. Abordagem diagnóstica

A identificação e o diagnóstico de PCR é essencialmente clínico e os sinais mais importantes são:

- Incapacidade de responder (Inconsciência)
- Sem respiração ou respiração pouco efetiva ("gasping")
- Pulsos fracos com FC < 60 bpm ou ausentes em grandes artérias

O ritmo pode ser observado no monitor cardíaco, no entanto a monitorização não é obrigatória para identificar a PCR se forem postergar intervenções que podem salvar imediatamente a vida da criança. Se o monitor estiver facilmente acessível e instalado serve como parâmetro auxiliar, mas o diagnóstico clínico é fundamental. Lembrar que a presença de ritmos chocáveis podem existir em cerca de 15% dos casos de parada em pediatria, portanto, assim que possível, monitorizar a criança.

## 3. Abordagem terapêutica

O profissional de saúde tem no máximo 10 segundos para constatar a apneia e a ausência de pulso. Na dúvida inicie os passos da RCP

Avaliar frequência cardíaca, ausculta e palpação de pulsos centrais.

Locais mais adequados:

- RN: Coto umbilical
- Lactente: Pulso femoral ou braquial
- Acima de um ano: Pulso carotídeo

Avaliação complementar como presença de pulsos periféricos, nível de consciência, tempo de enchimento capilar (normal até 2 segundos) e pressão arterial (PA) servem como auxílio em condutas posteriores. Portanto, identificando uma criança em PCR seguir os passos do C/A/B, onde:

C= (Circulação) Intervir inicialmente com compressão torácica

A= (Via Aérea) Intervir em seguida na via aérea

B= (Breathing=Respiração) Intervir em seguida na ventilação

Exceção ao CAB:

- Reanimação do RN: Manter ABC e relação 3:1 de compressão/ventilação
- Reanimação no acidente por submersão: Manter ABC

### (C) Circulação:

**Passos iniciais:**

- Iniciar Massagem cardíaca externa (MCE)
- Indicações: Qualquer criança com frequência cardíaca (FC) < 60 bpm

**Como fazer**

a) Em crianças até 1 ano

- Relação Compressão: Ventilação:
- UM socorrista: Relação 30:2 com dois dedos comprimindo o terço inferior do esterno
- DOIS socorristas: Relação 15:2 com dois polegares envolvendo o tórax

b) Em Crianças acima de 1 ano:

- UM socorrista: Relação 30:2
- DOIS socorristas: Relação 15:2

b.1) Em crianças de 1-8 anos: Use a região hipotenar de uma das mãos comprimindo o terço inferior do esterno

b.2) Acima de 8 anos: Use a região hipotenar das duas mãos comprimindo o mesmo local.

Trata-se de uma estimativa, leve em consideração o tamanho da criança e o tamanho das mãos do profissional de saúde.

c) Em recém-nascidos

- Relação compressão: ventilação: SEMPRE 3:1
- Um socorrista: dois dedos comprimindo o terço inferior do esterno
- Dois socorristas: Dois polegares envolvendo o tórax

d) Adulto: SEMPRE 30:2

Como proceder a MCE

- Comprimir forte e rápido (mínimo 100 compressões/minuto)
- Permita que o tórax retorne completamente após cada compressão
- Minimize as interrupções nas compressões torácicas
- Um ciclo de RCP= 15 compressões seguidas de duas ventilações

Realizar RCP com dois profissionais de saúde por cerca de 2 minutos, reavaliando o pulso ao término e em seguida não ocorrendo resposta reveze as funções (via aérea e massagem).

- Evite a hiperventilação
- Com a via aérea segura (paciente intubado ou com máscara laríngea), não é mais necessário a pausa para ventilação. As compressões serão contínuas com uma ventilação a cada 6-8 segundos.

## (A) Via Aérea:

### Passos iniciais:

- Aspiração de VAS: Aspirador de ponta rígida ou o cateter mais calibroso possível.
- Posicione-se na cabeceira do paciente
- Abertura de Via Aérea
  - ◆ Sem suspeita de Trauma: Extensão do pescoço e elevação do Mento (posição do farejador)
  - ◆ Com suspeita de Trauma: Elevação da mandíbula
  - ◆ Manter coxim no dorso se criança menor de um ano e na região da cabeça com extensão do pescoço em crianças maiores de um ano

## (B) Respiração

Avaliar frequência respiratória, esforço respiratório, entrada de ar, ruídos respiratórios, ausculta, coloração da pele e temperatura. Colocar oxímetro de pulso.

Indicar o dispositivo de fornecimento de oxigênio de acordo com a necessidade do paciente levando em consideração a  $FiO_2$  suficiente para minimizar o desconforto respiratório do paciente e manter em boa saturação. Os equipamentos mais adequados estão demonstrados na tabela 3.1.

**Tabela 3.1:**

|                          | <b>Fluxo</b>                               | <b>Fio2</b> |
|--------------------------|--------------------------------------------|-------------|
| Cateter nasal            | 1-3 l/min                                  | 30-40%      |
| Máscara simples          | 6-10 l/min                                 | 35-60%      |
| Capacete Hood            | 10-15 l/min.                               | 80%         |
| Máscara Venturi          | Variável (de acordo com a cor do conector) | Até 60%     |
| Máscara com reservatório | 10-12 l/min.                               | 80-100%     |

Tamanho adequado da máscara facial: Não deve cobrir os olhos ou ultrapassar a região do mento.

Iniciar VPP (Ventilação com Pressão Positiva)

- Indicações de VPP:
  - ◆ Apneia apesar do fornecimento de oxigênio
  - ◆ Bradicardia. FC < 60 bpm. (exceto RN que é menor que 100 bpm).

Persiste cianose e baixa saturação mesmo com fornecimento de oxigênio

Uso da bolsa-valva-máscara com reservatório (BVM): Utilizar técnica do C-E: Com o polegar e o indicador comprimir a máscara sobre o rosto da criança (formando letra C) e com os dedos restantes em forma da letra E fazer manobra de extensão do pescoço. A VPP estará sendo eficaz somente se

houver expansibilidade do tórax com a insuflação. Reposicionar a via aérea ou o posicionamento da bolsa e verificar possíveis escapes.

### Indicações para intubação:

Pode ser realizada a qualquer momento da RCP

### Indicações precisas:

- Ventilação com BVM ineficaz ou prolongada, criança não melhorando a saturação.
- Coma: Escala de Glasgow < 8
- Anisocoria
- PCR sem resposta a VPP, MCE ou Epinefrina.
- "Gaspings"
- Fadiga respiratória
- Retenção de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg) Alguns autores > 55 mmHg
- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg com FiO<sub>2</sub> > 60%

### Equipamentos de intubação e regras práticas

Podem ser utilizados tubos orotraqueais (TOT) com e sem cuff. O número das cânulas são equivalentes ao diâmetro interno delas e variam de 2 a 8 mm com intervalo de 0,5 mm entre elas. Para a intubação é preferível a lâmina reta do laringoscópio até 4 anos de idade. Acima de 4 anos a lâmina curva facilita o deslocamento da língua e melhor visualização da glote

A profundidade da inserção do TOT pode ser calculada através de fórmulas

Número de inserção (cm) = diâmetro interno do TOT x três

### Regras para número do TOT:

- antes de 2 anos. O equipamento mais adequado varia com o peso e faixa etária como demonstrado na Tabela 3.2.

**Tabela 3.2:** Regras práticas de intubação

| Idade        | Número da lâmina     | Número do tubo    | Distancia (cm) do tubo |
|--------------|----------------------|-------------------|------------------------|
| RN pré-termo | Reta 0               | 2,5 ou 3 sem cuff | 8 cm                   |
| RN a termo   | Reta 0 ou 1          | 3 ou 3,5 sem cuff | 9 – 10 cm              |
| 6 meses      | Reta 0 ou 1          | 3,5 ou 4 sem cuff | 10,5 – 12 cm           |
| 1 ano        | Reta ou curva 1      | 4 ou 4,5 sem cuff | 12 – 13,5 cm           |
| 2 anos       | Reta ou curva 1 ou 2 | 4,5 sem cuff      | 13,5 cm                |

- a partir de 2 anos:

Número do TOT= idade/4 + 4 (TOT sem cuff)

Idade/4 + 3 (tubos com cuff)

Precauções universais: Máscara, luvas, avental e óculos de proteção.

Ventilação com pressão positiva antes da intubação caso criança em apneia por 2-3 minutos para que a criança mantenha tempo adequado de saturação durante o procedimento. Tempo para intubar: em torno de 30 segundos. Caso não tenha sucesso, retornar a RCP, aguardar melhora da oximetria para nova intubação.

Profissional de saúde auxiliar será o responsável pelo controle do tempo, da saturação e da confirmação de intubação.

#### **Confirmação de intubação:**

- Elevação simétrica do tórax com a VPP
- Vapor de água na traquéia durante exalação
- Ausculta dos sons respiratórios em ambos hemitóraces
- Ausência de ruídos respiratórios no abdome
- Melhora da saturação, da cor e da perfusão.
- Capnômetro confirmando saída de CO<sub>2</sub>
- Raios X de tórax confirmando posição do tubo na traquéia, acima da Carina (ao nível de T3).

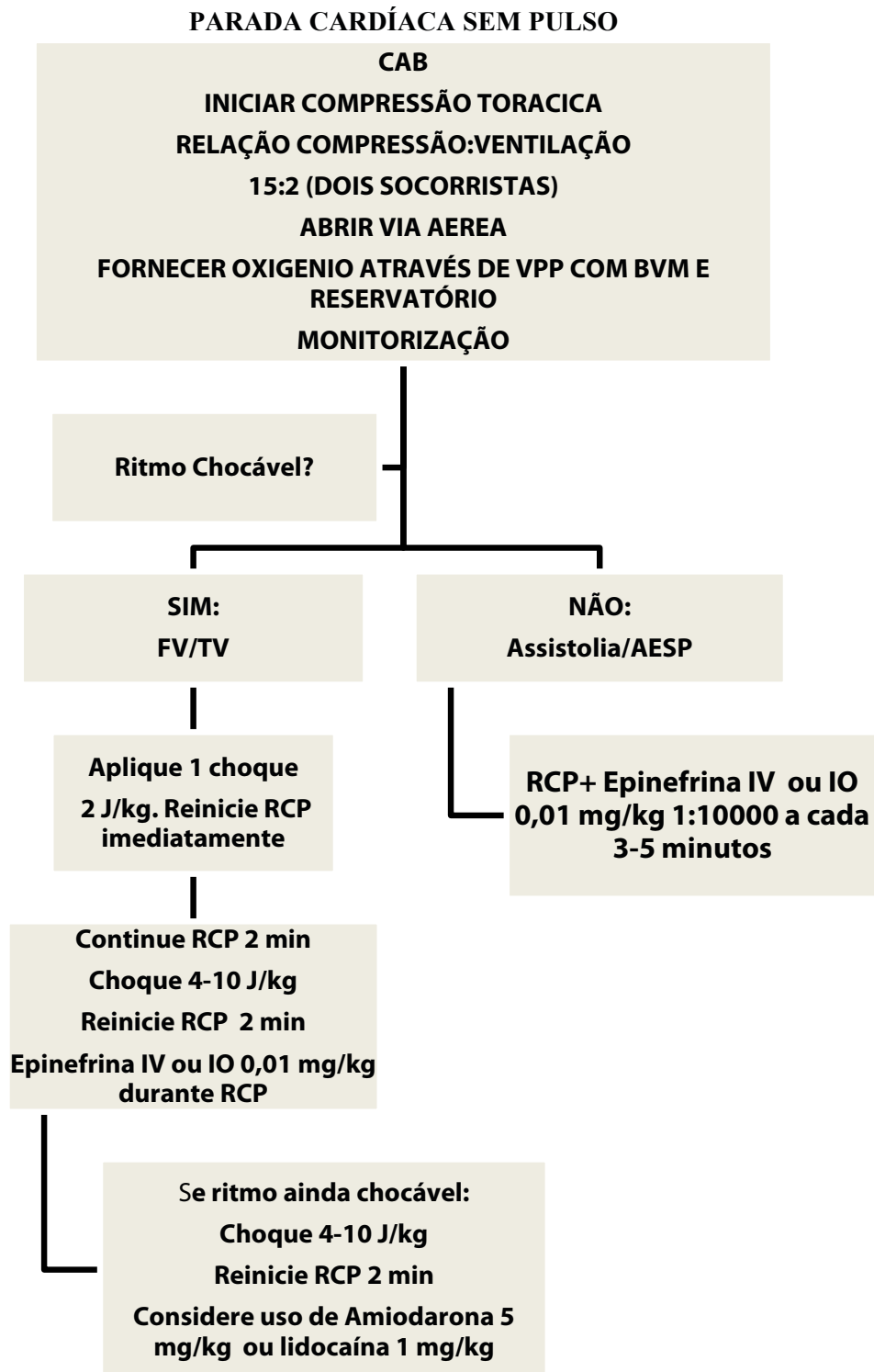
#### **Paciente em Parada Cardíaca sem Pulso**

Segue uma sequencia como demonstrado na Figura 1.3 com o Algoritmo da Parada sem pulso.

MANDATÓRIA A MONITORIZAÇÃO para definir o ritmo cardíaco e conduta mais correta

RITMOS SEM PULSO (RITMOS DE COLAPSO)

1. Assistolia
2. Atividade elétrica sem pulso (AESP)
3. Fibrilação ventricular (FV)
4. Taquicardia ventricular sem pulso (TV)



**Figura 1.3:** Algoritmos na RCP em Pediatria

Ritmos não chocáveis: Assistolia e AESP

- Condutas: RCP com MCE e uso de droga: Epinefrina

Ritmos chocáveis: Fibrilação ventricular (FV) e Taquicardia Ventricular (TV) sem pulso

- Condutas: RCP com MCE e imediata desfibrilação

## Assistolia e Atividade Elétrica sem Pulso (AESP)

Proceder ao C/A/B e continuar com Massagem Cardíaca externa e/ou intubação e em seguida se não normalizar a FC optar pelo uso de droga, geralmente a droga padrão ouro da reanimação cardíaca é a Epinefrina.

Apresentação: Ampola de 1 ml(1mg) na apresentação de 1:1000

Dose a ser usada na RCP: 0,01 mg/kg que é igual a 0,1 ml/kg da solução 1:10.000, ou seja, deve-se diluir uma ampola de Epinefrina em 9 ml de SF e fazer 0,1 ml/kg desta solução IV ou Intraóssea (IO), seguida de “bolus” de 5 ml de SF.

Repetir a cada 3-5 minutos, mantendo ciclos de RCP.

Na ausência de acesso venoso a Epinefrina pode ser feito via endotraqueal na forma 1:1000 (não diluída) na dose de 0,01mg/kg ou 0,1ml/kg, seguida por um “bolus” de 5ml de SF seguida por um ciclo de RCP (2 minutos).

## Fibrilação Ventricular e Taquicardia Ventricular sem pulso:

Solicitar imediatamente um desfibrilador, manter RCP com MCE até chegada do mesmo e proceder a desfibrilação imediatamente quando ele estiver disponível e carregado.

As pás pediátricas são recomendadas em crianças até 1 ano ou 10 kg. Posicionar uma pá no lado superior direito do tórax, abaixo da clavícula e a outra à esquerda do mamilo esquerdo na linha axilar anterior, devendo-se manter uma distância mínima de 3 cm entre as pás.

Usar gel apropriado (de eletrocardiograma)

Manter todos afastados, inclusive dispositivos de oxigênio durante o choque.

Dose inicial: 2 joules/kg. Iniciar RCP por 2 minutos imediatamente após o choque, iniciando pelas compressões torácicas, checando o pulso e o monitor após 2 minutos de RCP.

Doses subsequentes se necessárias: mínimo de 4 Joules/kg, até 10Joules/kg, sempre reiniciando com RCP e a partir do segundo choque administre Epinefrina durante a RCP, na dose de 0,1 ml/kg (solução

1:10.000) IV ou IO. Se necessários novos choques considere o uso de antiarrítmicos (Amiodarona 5 mg/kg IV ou IO ou lidocaína 1 mg/kg IV ou IO.).

Além da Monitorização Cardíaca:

- Oximetria de pulso
- Sonda naso ou oro-gástrica
- Sonda vesical
- Glicemia capilar

Estabilizando o paciente:

- Solicitar exames complementares:
  - ◆ Raios x de Tórax (para confirmação da posição do tubo e avaliar parênquima pulmonar e área cardíaca)
  - ◆ Hemograma completo e bioquímica
  - ◆ Culturas: sangue e urina
  - ◆ Gasometria pós-intubação e ventilação mecânica

No restante:

- Considerar infusão de fluidos (expansão)
- Uso de drogas vasoativas
- Concentrado de Hemácias
- Correção de acidose metabólica
- Uso de antimicrobianos
- Sedação e Analgesia
- Inserir no sistema de regulação para vaga em UTI



## Referências

1. American Heart Association, Identificação e tratamento de PCRs in Suporte Avançado de Vida em Pediatria, Manual do Profissional, edição em português, Guarulhos-SP, Artes Gráficas e Editora Sésil LTDA, 2012, pág. 141-170.
2. Shimoda Monica S, Assistência a Parada cardiorrespiratória, Schvarstsman, BGS, Maluf Jr, Paulo T, in Cardiologia Pediátrica, 1ª edição, Editora Manole, 2011, São Paulo-SP, pág. 196-215.
3. Reis, Amélia G, Ressuscitação cardiopulmonar pediátrica, Troster Eduardo J, Kimura Hélio, in Aspectos Cardiológicos em terapia intensiva neonatal e pediátrica, 1ª edição, Editora Atheneu, 2008, São Paulo-SP, pág. 167-186.

# Choque Séptico

Abdias Aires de Queiroz Júnior

Apesar dos avanços tecnológicos, a sepse continua sendo uma importante causa de morbiletalidade na população pediátrica. Estima-se que 40% ou mais das crianças afetadas, sucumbam à mesma. O Brasil apresenta uma das as mais altas taxas de mortalidade do mundo pela sepse( 1 ). Segundo o site "dia mundial da sepse"(2) , estima-se que 400 mil novos casos são diagnosticados por ano e 240 mil pessoas morrem anualmente.

Do ponto de vista de morbidade vale citar as complicações clínicas mais graves: Coagulação intravascular disseminada (CIVD), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), insuficiência renal aguda (IRA), entre outras.

Em relação à etiologia, vários agentes podem causar sepse (bactérias, vírus, fungos, etc), porém a etiologia bacteriana é a mais frequente.

Devido às várias situações clínicas que o paciente com sepse pode apresentar, em 1991, visando dar uniformidade aos diversos termos até aqui empregados, um Comitê de especialistas, composto por membros da Society of Critical Care Medicine e do American College of Chest Physicians dos EUA, reuniu-se para chegar a um consenso sobre tais definições, detalhadas a seguir:

**Colonização:** é definida como a multiplicação de um microrganismo no organismo do hospedeiro sem evidência de resposta imune.

**Infecção:** fenômeno microbiológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microrganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis do hospedeiro por esses microrganismos (SBP) ou a multiplicação de um agente infeccioso dentro do organismo, que pode ser sintomática ou assintomática(CBMI).

**Bacteremia:** presença de bactérias viáveis no sangue.

**Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica(SRIS):** resposta inflamatória de caráter sistêmico a uma variedade de agressões graves. Essa resposta manifesta-se pela presença de duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura > 38 °C ou < 36 °C
- Frequência Cardíaca > 90 bpm
- Frequência Respiratória >20 rpm ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Leucometria > 12000 células/mm<sup>3</sup>, < 4000 cel./mm<sup>3</sup> ou > 10% de neutrófilos imaturos (Bastões).

**Sepse:** síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, de origem infecciosa, caracterizada por manifestações múltiplas, e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a sua morte (Carvalho e Trotta, J Ped2003; 79 (Supl2): S195-204).

**Sepse:** reação sistêmica à infecção. É caracterizada pela presença concomitante de duas ou mais das alterações

| Adulto                                         | Criança                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Temperatura > 38o C ou < 36o C                 | Idem                                         |
| FC > 90 bpm                                    | FC >30% do normal para idade                 |
| FR > 20 rpm ou PaCO2 < 32 mmHg                 | FR > 30% normal par idade ou PaCO2 < 32 mmHg |
| Leucometria >12000/mm3, <4000 ou > 10% bastões | Idem                                         |

Outras definições se fazem necessárias:

O termo sepse é aplicável somente quando a resposta sistêmica é clinicamente relevante, podendo manifestar-se por uma variedade de situações, de complexidade crescente:

(a) **Sepse Grave**, entendida como sepse associada à disfunção de órgãos, hipoperfusão (que inclui, mas não está limitada à acidose láctica, oligúria ou uma alteração aguda do estado de consciência) e hipotensão;

(b) **Choque Séptico**, entendido como a sepse associada com as alterações da hipoperfusão mais a hipotensão persistente mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, e

(c) **Síndrome da Disfunção de Múltiplos órgãos (SDMO)**, que pode representar o estágio final da resposta inflamatória sistêmica grave e caracteriza-se pela presença de alterações na função de um ou vários órgãos em um paciente gravemente enfermo, de tal forma que não se consiga manter a homeostasia sem algum tipo de intervenção.

O choque séptico é a forma mais comum de choque entre os pacientes internados em UTI Pediátrica, seguido do choque cardiogênico e choque hipovolêmico. O choque obstrutivo é relativamente raro.

## 1. Abordagem Diagnóstica

Representa grande desafio ao clínico, uma vez que a precocidade do seu estabelecimento e consequente intervenção poderá fazer com que o paciente evolua ou não para quadro de choque, falência de órgãos e até morte.

Torna-se essencial a suspeição clínica com coleta de exames e acompanhamento contínuo (de perto) do paciente.

Do ponto de vista de exames, tem-se que procurar identificar a etiologia, através de exames microbiológicos com coleta de culturas em geral (sangue, liquor, coprocultura, fluidos).

Em pacientes hospitalizados: cateteres, sondas vesicais, secreções de feridas operatórias, tubos traqueais.

Deve-se procurar fazer esta coleta antes da introdução de antibióticos, que deve ser administrado na primeira hora, empiricamente, conforme a idade e história clínica do paciente.

Naqueles pacientes com longo tempo de internação, especialmente com história clínica de uso de vários esquemas antibióticos, deve-se pesquisar a etiologia fúngica em focos profundos com a realização de ecocardiograma, RX de tórax, tomografia abdominal e exame de fundo de olho.

Para caracterização do comprometimento sistêmico, tem-se relacionado à presença de citocinas inflamatórias com a mortalidade em pacientes com sepse.

Deve-se ainda dosar o lactato sérico, bem como a procalcitonina, com valor diagnóstico precoce na sepse, neste caso no período neonatal.

**Radiografia de Tórax :** deverá ser realizado mesmo na ausência de sinais respiratórios sugestivos, pois, além de ser um exame simples e rápido é muito útil uma vez que o acometimento pulmonar é frequentemente o foco inicial ou metastático. Além disso, os desnutridos podem cursar com grandes pneumopatias e com mínimos sinais semióticos de pulmão.

**Outros exames, na suspeita de infecções específicas:**

**Urina:** o EAS juntamente com a cultura (colhida de forma correta) podem estabelecer o foco primário da infecção.

**Ultrassom:** quando a suspeita de abscesso abdominal ou hidronefrose com possível foco urinário.

**Ecocardiograma:** na suspeita de endocardite bacteriana e da pericardite.

**Tomografia computadorizada:** é bastante útil nas suspeitas de infecções do SNC (abscessos ou coleções subdurais).

**Cintilografia:** os isótopos radioativos poderão ser utilizados principalmente para mapeamento ósseo na osteomielite ou para a localização no abscesso.

Além desses, outros exames auxiliam na caracterização da infecção e ajudam a detecção das complicações: hemograma completo, plaquetas, VHS, PCR, função renal e hepática, coagulograma, dosagem de eletrólitos.

Na tabela 1 apresentamos os critérios diagnósticos para a sepse.

**Tabela 1:** Critérios diagnósticos para a sepse**Infecção documentada ou suspeitada e algum dos seguintes critérios:****Variáveis gerais**

Febre (temperatura central  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ )  
 Hipotermia (temperatura central  $< 36^{\circ}\text{C}$ )  
 Frequência cardíaca  $> 90$  bpm ou  $> 2$  DP acima do valor normal para a idade  
 Taquipnéia  
 Alteração de sensório  
 Edema significativo ou balanço hídrico positivo ( $> 20$  ml/kg/24 horas)  
 Hiperglicemia na ausência de diabetes (glicemia  $> 120$  mg/dl)

**Variáveis inflamatórias**

Leucocitose (contagem leucócitos totais  $> 12.000 / \text{mm}^3$ )  
 Leucopenia (contagem leucócitos totais  $< 4.000 / \text{mm}^3$ )  
 Contagem de leucócitos totais normal com  $> 10\%$  de formas imaturas  
 Proteína C-reativa no plasma  $> 2$  DP acima do valor normal  
 Procalcitonina plasmática  $> 2$  DP acima do valor normal

**Variáveis inflamatórias**

Leucocitose (contagem leucócitos totais  $> 12.000 / \text{mm}^3$ )  
 Leucopenia (contagem leucócitos totais  $< 4.000 / \text{mm}^3$ )  
 Contagem de leucócitos totais normal com  $> 10\%$  de formas imaturas  
 Proteína C-reativa no plasma  $> 2$  DP acima do valor normal  
 Procalcitonina plasmática  $> 2$  DP acima do valor normal

**Variáveis hemodinâmicas**

Hipotensão arterial (PAs  $< 90$  mmHg, PAM  $< 70$  mmHg, ou redução da PAs  $> 40$  mmHg em adolescentes, ou PAs / PAM  $< 2$  DP abaixo do normal para idade)  
 Saturação de oxigênio venoso misto  $> 70\%$  (não válido para crianças)  
 Índice cardíaco  $> 3,5$  l/min (não válido para crianças)

**Variáveis de disfunção de órgãos**

Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $< 300$ )  
 Oligúria aguda (diurese  $< 0,5$  ml/kg/h)  
 Creatinina  $> 0,5$  mg/dl  
 Alterações de coagulação (INR  $> 1,5$  ou KTTTP  $> 60$  s)  
 Íleo (ausência de ruídos hidroaéreos)  
 Trombocitopenia (contagem de plaquetas  $< 100.000 / \text{mm}^3$ )  
 Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total  $> 4$  mg/dl)

**Variáveis de perfusão tecidual**

Hiperlactatemia ( $> 1$  mmol/l)  
 Enchimento capilar reduzido ou moteamento

Modificado de Levy e cols., 2001, International Sepsis Definitions Conference.

DP: desvio padrão, PAs: pressão arterial sistólica, PAM: pressão arterial média, PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio arterial, FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio, INR – international normalized ratio, KTTTP: tempo de tromboplastina parcial.

## 2. Abordagem terapêutica Choque séptico

A intervenção precoce e o suporte hemodinâmico são cruciais para prevenir a piora da disfunção orgânica e a falência. A ressuscitação deve ser iniciada o mais rápido possível, enquanto a investigação da causa está em andamento.

Deve-se traçar um plano de tratamento em três frentes:

- 1) Administração de Oxigênio, oferecer ventilação de suporte, monitorizar frequência respiratória, saturação de O<sub>2</sub>, frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura. Estabelecer acesso vascular (periférico se possível ou intra-ósseo).
- 2) Iniciar a administração agressiva de fluido isotônico por bolus, com reavaliação freqüente da perfusão e monitorização de evidências de edema pulmonar e hepatomegalia.
- 3) Tratar o choque séptico refratário a fluidos com agentes vasoativos e presumir insuficiência suprarrenal e administrar dose de estresse de hidrocortisona, se a criança não responder imediatamente a medicações vasoativas.

### 2.1 Primeira Hora

Administração rápida e agressiva de fluidos por bolus: 3 a 4 bolus (20 ml/kg cada) de solução cristaloide isotônica. Avalie frequentemente a perfusão tecidual, a frequência cardíaca (FC), presença e amplitude dos pulsos periféricos, tempo de enchimento capilar (TEC), temperatura da pele, nível de consciência e débito urinário. Vigiar aparecimento de edema pulmonar.

Deve-se colher amostra de sangue para cultura e iniciar antibiótico de amplo espectro o quanto antes. Colher sangue também para análise rápida de gasometria (saturação venosa e arterial de O<sub>2</sub>) e dosagem de lactato.

Identificar e corrigir distúrbios metabólicos. Corrigir hipoglicemia e hipocalcemia, pois contribuem para a disfunção cardíaca.

Após a intervenção inicial, deve-se avaliar a FC, pressão arterial (PA), e perfusão periférica para determinar a intervenção subsequente.

Se a criança continuar hipotensa ou com perfusão inadequada, trate o caso como choque séptico refratário a fluidos:

- Neste caso, deve-se estabelecer acesso venoso central (se ainda não realizado).
- Iniciar drogas vasoativas para melhorar a pressão arterial e perfusão tecidual.
- Administre novo bolus de fluido isotônico (20 ml/Kg) e considere uso de coloide.
- Se a hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dl, considere administração de concentrado de hemácias, para melhorar a capacidade de transporte de O<sub>2</sub>.
- Considerar ventilação assistida precoce com O<sub>2</sub> suplementar e PEEP, conforme o caso.

## Escolha do agente vasoativo

O uso de agentes vasoativos tem como objetivo terapêutico :

- Bons pulsos distais e perfusão.
- Pressão arterial adequada.
- ScvO<sub>2</sub> maior ou igual a 70 .
- Correção da acidose metabólica e da concentração de lactato.

Deve-se avaliar a PA, resistência vascular periférica, ScvO<sub>2</sub>, se disponível.

## Choque “quente”

Droga de escolha no choque séptico refratário a fluido que apresente choque vasodilatado: norepinefrina. O efeito esperado é o vasoconstritor alfa adrenérgico, para elevar a pressão diastólica pelo aumento da RVS. Aumenta também a contratilidade cardíaca e com pouca alteração na FC.

Se o choque é refratário a norepinefrina, pode-se ser benéfico o uso de vasopressina como agente sinérgico à infusão de catecolaminas.

## Choque normotensivo

Se o paciente tem perfusão inadequada e PA normal, a droga de escolha é a dopamina. Se a criança não melhorar rapidamente com esta infusão, deve-se iniciar epinefrina contínua ou norepinefrina.

Se o paciente estiver com RVS normal ou a alta, usar epinefrina. Se a RVS estiver baixa, usar norepinefrina.

Crianças normotensas com RVS alta pode se beneficiar com uso de vasodilatadores ( milrinona ou nitroprussiato de sódio).

A dobutamina pode ser utilizada, porém produz efeitos tanto inotrópicos quanto vasodilatador e pode causar taquicardia significativa e provocar redução na RVS, com hipotensão secundária.

## Choque Frio

A droga de escolha para o choque séptico frio é a epinefrina. Ela apresenta efeito inotrópico potente que melhora a fração de ejeção ventricular. Dependendo da dose pode reduzir e aumentar a RVS. Geralmente dose > 3 mcg/kg/min, provoca ação predominante alfa adrenérgica.

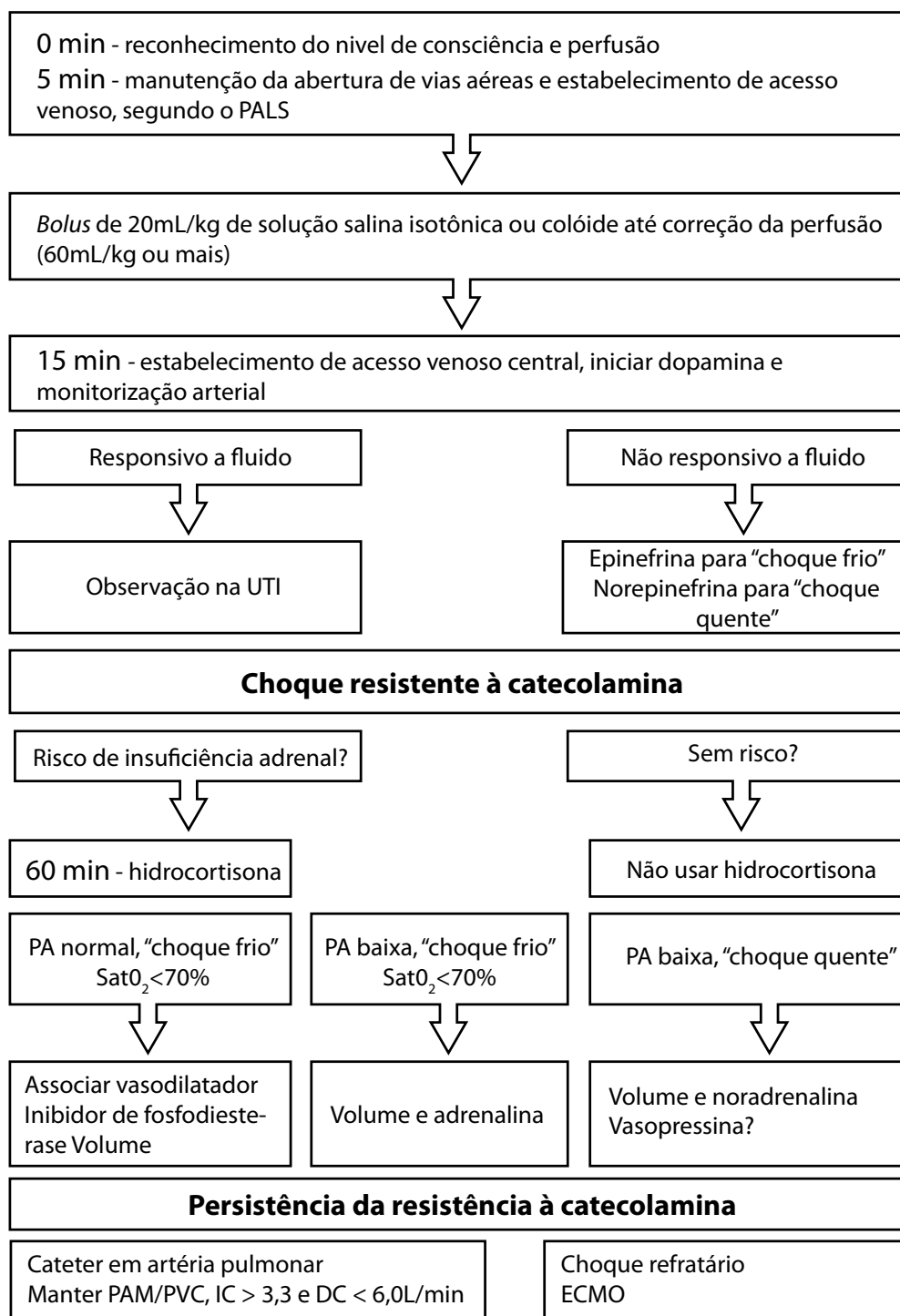
A associação de dobutamina e norepinefrina pode ser considerada no choque séptico, pois esta contrabalancearia o efeito indesejado da dobutamina.

## Correção da Insuficiência adrenal

O paciente com choque séptico refratário a fluido e dependente de dopamina ou norepinefrina corre risco de apresentar insuficiência suprarrenal. Se possível deve-se obter o nível de cortisol. Esta insuficiência pode estar presente com nível aleatório de cortisol menor que 18 mcg/dl (496 nmol/L).

Se há suspeita de insuficiência suprarrenal, deve-se administrar hidro cortisona em bolus ( 2 mg/kg), com dose máxima de 100 mg.

Na figura 3, apresentamos a ação esperada de cada agente vasoativo utilizado no tratamento do choque séptico e na figura 4, a apresentação dos agentes mais usados e exemplo de como calcular a dose contínua com infusão de 24 horas.



**Tabela 2:** Algoritmo de choque séptico em pediatria

DC = débito cardíaco; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; IC = índice cardíaco; PA = pressão arterial; PALS = Pediatric Advanced Life Support; PAM = pressão arterial média; PVC = pressão venosa central; SatO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio; UTI = unidade de tratamento intensivo.

Fonte: Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica.



### Medicamentos no Choque

| Medicamento    | Receptores                                                   | Inotropismo                    | Vasodilatação                  | Vasopressão                   | Via                              |
|----------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Adrenalina     | $\alpha_2, \beta_1$                                          | 0,05 a 0,2mcg/kg/min           | 0,2 a 0,5mcg/kg/min            |                               | EV - acesso central, IO, IT      |
| Dobutamina     | 1, $\alpha_2, \beta_1, \beta_2$                              | 5 a 20mcg/kg/min               |                                |                               | EV central periférico discutível |
| Dopamina       | Dopaminérgico, $\beta$ -adrenérgicos, $\alpha$ -adrenérgicos | 5 a 10mcg/kg/min               |                                | 10 a 15mcg/kg/min             | EV periférico/central            |
| Milrinona      |                                                              | 0,25 a 0,75 (até 1) mcg/kg/min | 0,25 a 0,75 (até 1) mcg/kg/min |                               | EV periférico/central            |
| Nitroprussiato |                                                              |                                | 0,5 a 10mcg/kg/min             |                               | EV periférico/central            |
| Noradrenalina  |                                                              |                                |                                | 0,05 a 0,2mcg/kg/min          |                                  |
| Vasopressina   | V1, V2, V3 OTR                                               |                                |                                | 0,0005 U/kg/min-0,008U/kg/min | EV central                       |

**Tabela 3:** Efeitos dos medicamentos mais utilizados no choque séptico

**EV:** endovenosa; **IO:** intraoral; **IT:** intratecal

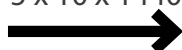
**Fonte:** Modificada de Garcia e colaboradores (2008).<sup>8</sup>

| Droga      | Classificação                     | Indicação             | Forma de apresentação | Dose e administração                                  |
|------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| Dobutamina | Agente beta1-adrenérgico seletivo | Disfunção ventricular | Injeção 12,5 mg/ml    | 2 a 20 mcg/Kg/minuto<br>Titular até o efeito desejado |

**Tabela 4:** Apresentação farmacêutica e cálculo de dosagem das principais drogas vasoativas utilizadas na sepse na criança (fonte: PALS)

Exemplo de cálculo de dobutamina para uma criança de 10 Kg, iniciando-se com a dose de 5 mcg/Kg/min para infusão de 24 horas:

Quantidade de dobutamina:  $5 \times 10 \times 1440 = 5,76 \text{ ml}$



12.500

Onde: 5: dosagem de início em microgramas por quilo

10: peso do paciente em quilos

1440: quantidade de minutos que há em 24 horas

12.500: quantidade de microgramas que há em 1 ml da droga

Na prescrição:

Dobutamina..... 5,8 ml

SG 5% ou SF 0,9%..... 18,2 ml

Infundir EV em bomba de infusão 1 ml/hora (\*5 mcg/Kg/min)

\* Titular até o efeito desejado da droga

As demais drogas apresentadas a seguir, seguem o mesmo raciocínio para cálculo e prescrição.

| Droga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Classificação                          | Indicação                                                                  | Forma de apresentação | Dose e administração IV ou IO                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| Dopamina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Catecolamina, vasopressor, inotrópico. | Disfunção ventricular, inclusive choque cardiogênico. Choque distributivo. | Injeção: 5 mg/ml      | 2 a 20 mcg/Kg/minuto<br>Titular até o efeito desejado. |
| <p>Obs. Infusões altas (&gt; 20 mcg/kg/min) produzem vasoconstrição periférica, renal, esplâncnica e isquemia. Se for necessária dose de infusão maior ou igual a 20 mcg/kg/min, considere uso de epinefrina ou norepinefrina.</p> <p>Mg/ml : miligrama por ml de solução.</p> <p>mcg/Kg/min: micrograma por quilo por minuto.</p> |                                        |                                                                            |                       |                                                        |

| Droga                   | Classificação                          | Indicação                              | Forma de apresentação | Dose e administração no choque                                                                     |
|-------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epinefrina (adrenalina) | Catecolamina, vasopressor, inotrópico. | Catecolamina, vasopressor, inotrópico. | Injeção: 1 mg/ml      | 0,1 a 1 mcg/Kg/minuto<br>Titular até o efeito desejado (considere doses mais altas de necessário). |

| Droga          | Classificação   | Indicação                 | Forma de apresentação                                                       | Dose e administração no choque            |
|----------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hidrocortisona | corticosteroide | Insuficiência suprarrenal | Injeção: succinato de sódio injetável em frasco de 100, 250, 500 e 1000 mg. | *Bolus de 2 mg/Kg(dose máxima de 100 mg). |

\*Dose em bolus, não em infusão contínua.

| Droga     | Classificação                               | Indicação                                                                                              | Forma de apresentação | Dose e administração no choque |
|-----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Milrinona | Inibidor de fosfodiesterase<br>Inodilatador | Disfunção miocárdica com aumento da RVS* (choque cardiogênico com RVS alta, ICC pós cirurgia cardíaca) | Injeção: 1mg/ml       | 0,25 a 0,75 mcg/kg/min         |

• RVS: Resistência Vascular Sistêmica.

| Droga                   | Classificação                      | Indicação                                             | Forma de apresentação | Dose e administração no choque                                                          |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nitroprussiato de sódio | Vasodilatador<br>Anti-hipertensivo | Choque cardiogênico com RVS<br>alta Hipertensão grave | Injeção:<br>25mg/ml   | 0,3 a 1 mcg/kg/min<br>Em seguida titular até obter o efeito desejado (até 8 mcg/kg/min) |

| Droga         | Classificação                     | Indicação                                                        | Forma de apresentação       | Dose e administração no choque                                                                                                                                                    |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vassopressina | Análogo ao hormônio antidiurético | PCR<br>Hipotensão resistente a catecolamina (Ex. choque séptico) | Injeção:<br>*20 unidades/ml | Na PCR: Bolus de 0,4 a 1 unidade (dose máxima de 40 unidades).<br>Na hipotensão resistente a catecolamina: 0,0002 a 0,002 Unidade por Kg por minuto (0,2 a 2 miliunidades/Kg/min) |

Apresentação em unidades por ml.

## Bibliografia

1. Carvalho, Paulo R.A. , Trotta, Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse Jornal de Pediatria - 0021-7557/03/79-Supl.2/S195
2. <http://www.diamundialdasepse.com.br/sepse.html>, acessado em 04/11/2013, as 21h.
3. Vincent, Jean-Louis, M.D., Ph.D.; Backer, Da niel De, M.D., Ph.D.Circulatory Shock - N Engl J Med 2013;369:1726-34.
4. Suporte Avançado de vida em Pediatria – manual do profissional – American Heart Association – 2010 – 2011.
5. Protiped – Programa de atualização em Terapia Intensiva Pediátrica – ciclo 1 – Módulo 4 – AMIB – Artimed editora – 2010
6. Dellinger, R. Phillip, MD; Levy, Mitchell M., MD; Carlet, Jean M., MD e outros. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines formangement of severe sepsis and septic shock - Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 1 - 2008
7. Mendes, Ana Verena Almeida; Sapolnik, Roberto; Mendonça, Núbia - J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Supl):S54-63: Neutropenia febril, infecção, sepse, tratamento intensivo, criança, câncer.

# Cetoacidose Diabética

Maristela Estevão Barbosa  
Luiz Cláudio Gonçalves de Castro

## 1. Introdução

O Diabetes Mellitus é uma síndrome caracterizada por distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, consequentes à deficiência na secreção ou na atividade da insulina. A apresentação clínica clássica do paciente com diabetes mellitus tipo 1 compreende polifagia, poliúria e polidipsia, acompanhadas de perda de peso e, laboratorialmente, por hiperglicemia de jejum (superior a 126 mg/dl) e glicosúria.

Os portadores de diabetes são mais vulneráveis a desenvolver algum grau de descompensação metabólica frente a situações comuns do dia-a-dia, como processos infecciosos, dieta inadequada, estresse emocional ou uso de medicações. Tais descompensações podem manifestar-se mais aguda ou mais lentamente, de acordo com os fatores envolvidos, e esses indivíduos podem evoluir com hipoglicemia, coma hipoglicêmico, coma hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico, hiperglicemia ou cetoacidose diabética.

A frequência com que a CAD se apresenta como a manifestação inicial do diabetes difere entre os vários países e regiões, variando de 5 a mais de 70%. Quanto melhor a compreensão da população sobre o diabetes, menores são as taxas de incidência de CAD como primomanifestação. A CAD ainda é uma importante causa de morbimortalidade entre as crianças diabéticas, com taxa de mortalidade entre 5 e 15%. Essa situação não decorre apenas do fato da acidose conduzir a distúrbios cardiocirculatórios, hidroeletrólíticos e ácido-básicos. Complicações da terapêutica intempestiva, como edema cerebral, hipoglicemia e hipocalemia, também constituem-se em fatores de risco para a vida do paciente.

Nos pacientes com diagnóstico prévio de diabetes, a CAD pode ser desencadeada por situações em que há quantidade insuficiente de insulina para atender às necessidades metabólicas e/ou quando há preponderância da atividade dos hormônios contra-reguladores (cortisol, adrenalina, glucagon ou hormônio do crescimento), como nas infecções, doenças nos diversos órgãos e sistemas, abusos alimentares, uso de medicações, insulino-terapia inadequada e estresse emocional.

Sendo a CAD uma emergência, o setor de referência à admissão destes pacientes é o Pronto Socorro Pediátrico. Assim, é fundamental que o Pediatra que atende no Pronto Socorro e na Unidade de Terapia Intensiva tenham habilidade para reconhecer e conduzir adequadamente os pacientes com CAD.

## 2. Quadro Clínico e Laboratorial da CAD

O período compreendido entre o início dos sintomas e a instalação completa do quadro de CAD pode ser de dias a semanas.

Clinicamente, a CAD é caracterizada pelo aparecimento de sinais e sintomas decorrentes da acidose e da cetonemia que se instalam com a descompensação metabólica. De um modo mais geral, os pacientes evoluem com poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal, queda importante do estado geral, astenia, câimbras, náuseas e vômitos, desidratação em graus variáveis (que pode ser subestimada

por ser a desidratação principalmente intracelular e pela diurese abundante), respiração de Kussmaul, distensão e dor abdominal (que podem mimetizar um quadro de abdome agudo) e alterações do nível de consciência. Podem ainda aparecer instabilidade hemodinâmica e o choque hipovolêmico.

Como a depleção de volume na CAD é do tipo hiperosmolar, a desidratação é predominantemente intracelular, pois as células perdem água para o espaço intravascular, de forma que na fase inicial o espaço intravascular mantém seu volume e a real intensidade da desidratação pode ficar mascarada. Por isso, é importante lembrar que o paciente em CAD é, essencialmente, um paciente em desidratação. A acidose, por sua vez, é suspeitada pela presença de respiração de Kussmaul e hálito cetônico. Laboratorialmente, a CAD se apresenta com os seguintes parâmetros: hiperglicemia (maior que 200 mg%), cetonemia (maior que 3 mMol/l), cetonúria (maior que +) e acidose metabólica (pH < 7,3 ou bicarbonato < 15 mEq/l).

A alteração metabólica inicial que desencadeia a CAD é o desequilíbrio causado pela deficiência de insulina (endógena ou exógena) e preponderância da ação dos hormônios contra reguladores (que aumentam a resistência periférica à insulina), conduzindo a um quadro de hiperglicemia e glicopenia intracelular. Como a glicose é a principal fonte de energia para as células, estas entram em um estado de déficit energético e o organismo desvia seu metabolismo para produção de fontes alternativas de energia.

No processo de lipólise, os triglicerídeos são degradados a glicerol e ácidos graxos livres. Os ácidos graxos livres transformam-se em corpos cetônicos (ácido aceto-acético, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico e cetona). Esses dissociam-se em ânions (aceto-acetato e  $\beta$ -hidroxibutirato) e íon hidrogênio, promovendo acidose metabólica. Os ânions são eliminados na urina, manifestando-se, assim, a cetonúria. Como a cetona é eliminada também pela via respiratória, produz um hálito cetônico característico. A acidose estimula o centro do vômito, intensificando a perda de água e eletrólitos.

Na CAD o acúmulo de  $\beta$ -OH-butirato é maior que de aceto-acetato, fazendo com que a relação  $\beta$ -OH-butirato:aceto-acetato atinja valores de até 15:1, enquanto o normal é de 3:1. Como em geral a determinação de corpos cetônicos é feita com reação de nitroprussiato de sódio, que detecta apenas a cetona e o aceto-acetato, fica comprometida a avaliação da real cetogênese. À medida que se controla a CAD, o  $\beta$ -OH-butirato converte-se a aceto-acetato. Isso faz com que seja detectado um aumento na cetonemia e cetonúria durante a evolução do paciente, mesmo esta se dando de modo adequado. Portanto, deve-se ter cuidado na interpretação destes dados, valorizando a evolução clínica e não só laboratorial.

A acidose atua também sobre os centros bulbares, desencadeando um mecanismo de compensação respiratória com finalidade de eliminar o CO<sub>2</sub>, caracterizando a respiração de Kussmaul (hiperpnéia compensatória, entremeada por pausas respiratórias, com amplitude elevada na ins e expiração).

A hiperglicemia aumenta a osmolaridade plasmática, acarretando a saída de líquido do intra para o extracelular, e conseqüente desidratação intracelular (o que atenua os sinais clínicos de desidratação no paciente). Para combater essa desidratação intracelular, principalmente nas células do sistema nervoso, inicia-se a síntese de substâncias intracelulares osmoticamente ativas, chamadas osmóis idiogênicos, com o objetivo de diminuir a desidratação intracelular.

Com o aumento da glicemia, a taxa de reabsorção tubular de glicose (TM) é ultrapassada, instalando-se, então, glicosúria e diurese osmótica, a qual contribui para a espoliação de eletrólitos (Na, K, Mg e P). A poliúria é fator agravante da desidratação, e o indivíduo desenvolve polidipsia compensatória.

A reserva total de potássio no organismo está diminuída, por isso os níveis séricos de potássio devem ser rigorosamente monitorizados durante todo o período de estabilização, pois alterações em seus valores estão intimamente relacionados a distúrbios na atividade cardíaca. Com a insulino-terapia e

hidratação, o potássio retorna para o intracelular, tendendo a gerar hipocalemia. Se o potássio estiver menor que 3mEq/l no início do tratamento, deve-se fazer sua reposição antes de iniciar a insulino-terapia. Caso não seja possível dosá-lo, deve-se fazer um eletrocardiograma antes da insulino-terapia.

Outras alterações metabólicas encontradas no quadro de CAD são uremia (devido à desidratação), falso aumento da creatinina (por interferência no método de dosagens pela presença de cetonas), leucocitose (consequente ao estresse) e amilase elevada (pelo componente salivar).

As perdas hidroeletrolíticas médias estimadas e suas variações durante o quadro de descompensação são:

- água: 100 ml/kg (60-100)
- sódio: 6 mEq/kg (5-13)
- potássio: 5 mEq/kg (4-6)
- cloro: 4 mEq/kg (3-9)
- fosfato: 3 mEq/kg (2-5)

### 3. Tratamento

Não há fórmulas ou esquemas rígidos a serem seguidos na condução da CAD, pois o equilíbrio metabólico do paciente é dinâmico e a resposta é individual. Independente do esquema a ser seguido, algumas regras básicas devem fazer parte do antedimento ao paciente em CAD.

- Descobrir a causa da descompensação: irregularidade da dieta, uso inadequado da insulina, estresse infeccioso ou emocional, uso de drogas.
- Solicitação de exames iniciais para se confirmar o diagnóstico: glicemia capilar e sérica, Na e K séricos, gasometria arterial, glicosúria e cetonúria. Se possível, osmolaridade plasmática.
- Idealmente, o paciente com CAD deve ser monitorizado em UTI, para que se tenha um rigoroso controle dos sinais vitais, estado neurológico e avaliação clínico-metabólica sistemática e frequente, o que é fundamental para eficácia do tratamento. Nos serviços onde a infraestrutura não permite uma fácil disponibilidade de leitos em UTI, pode-se proceder com o atendimento em PS, mas com monitorização próxima, em esquema de semi-intensiva.
- A hidratação e o controle eletrolítico do paciente são fundamentais.
- Providenciar acesso venoso adequado para infusão de líquidos. A hidratação deve ser cautelosa para evitar a hiperidratação e o risco de edema cerebral.
- Proceder com controle rigoroso de diurese, que é um parâmetro importante na avaliação do estado hemodinâmico.
- Se não for possível dosar o K sérico antes de iniciar a insulino-terapia, fazer ECG. Se houver alterações ao ECG, fazer primeiro a correção do K antes de iniciar insulino-terapia
- Corrigir gradualmente CAD. A finalidade imediata do tratamento é bloquear a cetogênese, reverter a acidose e estabilizar hidroeletroliticamente o paciente. Entretanto, antes da intervenção médica, o organismo já iniciou uma série de alterações metabólicas para tentar compensar o quadro, devendo-se dar tempo para que estas se revertam gradualmente durante a terapia. A glicemia deve ser diminuída no máximo em 80-100 mg% a cada hora.

- A depuração dos corpos cetônicos é variável, podendo durar de 12 a 48 horas. Assim, a cetonúria pode manter-se mesmo durante a reversão e controle do quadro de CAD.
- Um registro da evolução clínico-metabólica do paciente e das condutas tomadas durante o controle do quadro deve ser claro e estar em local de fácil acesso.
- O paciente deve ficar internado por um tempo de observação de pelo menos 24 horas após controlado o quadro. Em pacientes com primo descompensação a estadia adequada seria de 48-72 horas, com o intuito de se conhecer melhor o padrão de resposta do paciente à insulinoterapia e educá-lo em relação ao manejo do diabetes.
- Para se planejar a alta hospitalar não se deve basear apenas no controle clínico e laboratorial do paciente, mas também na segurança e familiaridade com o uso da insulina e dos controles a serem feitos em casa.

### 3.1 Correção da Cetoacidose Diabética

O objetivo do tratamento é retirar o paciente da instabilidade neurológica, hemodinâmica e hidroeletrolítica, conduzindo-o, gradualmente, a um estado de compensação. Portanto, busca-se bloquear a cetogênese, reverter a acidose metabólica e promover a estabilidade hidreletrolítica do paciente. Assim, os princípios da condução de um caso de CAD são hidratação, insulinoterapia, reposição eletrolítica e correção dos fatores desencadeantes.

Como a CAD é um quadro emergencial, que pode colocar em risco a vida do paciente, a atenção primária deve visar a manutenção ou restabelecimento dos sinais vitais. Assim, o ABC da reanimação se impõe como medida inicial.

A seguir, apresenta-se dois esquemas de condução do paciente pediátrico em CAD. É importante que o Pediatra no Pronto Socorro ou na Unidade de Terapia Intensiva que atender o paciente esteja familiarizado, compreenda as etapas e sinta-se confortável com o esquema optado.

#### 3.1.1 Esquema 1

---

##### A- À Admissão

---

1. Manutenção/reestabelecimento dos sinais vitais: ABC da reanimação
  2. Identificar o quadro
    - colher: glicemia capilar, glicemia, gasometria arterial, Na, K, glicosúria, cetonúria e osmolaridade sérica
    - monitorização hemodinâmica
- 

##### B- 1ª Hora de Tratamento

---

##### Esquema 1:

---



Correção dos distúrbios cardiocirculatórios e monitorização hemodinâmica

1- Hidratação:

1.1- Expansão inicial:

- paciente em choque: SF 0,9% ou RL, não exceder 30ml/kg, IV, em 1 hora
- paciente sem choque: SF 0,9% ou RL, 10-20ml/kg, IV, em 1 hora

Obs.: SF – Soro Fisiológico / RL – Ringer Lactato

2- Correção da acidose metabólica: se  $\text{pH} \leq 6,9$

A correção deve ser feita baseada na fórmula:

$\text{mEq HCO}_3 = 0,3 \times \text{Peso} \times (\text{Bic esperado} - \text{Bic observado})$ , em 2 a 4 horas.

## C- 2ª Hora de Tratamento

Correção e monitorização hemodinâmica, hidroeletrólítica e metabólica

Colher: glicemia capilar, gasometria, glicosúria, cetonúria

### 1- Restauração Hidroeletrólítica:

1.1- Fase Hídrica:

- Fase de expansão: repetir se houver necessidade
- Fase de reparação: SF 0,9% ou RL - 80 ml/kg nas 11 horas seguintes
- Fase de reposição: associar ao volume de reparação o volume da diurese quando esta for superior a 4 ml/kg/h

Quando glicemia  $\leq 250 \text{ mg\%}$  (e/ou glicosúria  $+ / + +$ ), mudar a solução da fase de reparação para: Soro glicofisiológico 1:1 (SF 0,9% e SG 5%), mantendo o volume a ser in-fundido.

Obs.: SF – Soro Fisiológico / SG5% - soro glicosado 5%

1.2- Fase Eletrolítica:

Administrar K à solução na 2ª hora de terapêutica, desde que haja boa diurese e K sérico  $< 6 \text{ mEq/L}$ . Dar preferência ao uso de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  e KCl ao meio. A velocidade de infusão do K é de no máximo 0,5 mEq/100 Kcal/hora e não se deve ultrapassar 40 mEq/h.

Usar as seguintes concentrações nas soluções de reparação:

- se K sérico  $< 4,5 \text{ mEq/L}$ : fazer solução 40 mEq/l
- se K sérico 4,5 - 6 mEq/L: fazer solução 20 mEq/l

**2- Correção da acidose metabólica:** se  $\text{pH} < 7,0$  ao final da primeira hora após expansão

Obs: dosar K antes de iniciar a insulino-terapia. Se não for possível, realizar ECG.

Se houver alteração eletrocardiográfica, corrigir primeiro o K.

Obs: reiniciar dieta via oral assim que glicemia  $< 250 \text{ mg\%}$  e nível de consciência permitir

- reavaliar hidratação parenteral se houver sinais de hipervolemia

### 3- Insulinoterapia:

Se em UTI:

- ataque: Insulina Regular/Ultra-rápida - 0,1 UI/kg, IV, em bolo
- manutenção: Insulina Regular/Ultra-rápida - 0,1 UI/kg/h, em bomba de infusão

Se queda de glicemia  $> 100 \text{ mg\%/h}$ , diminuir dose de manutenção pela metade.

Quando glicemia  $< 250 \text{ mg\%}$ , passar a dose de manutenção para 0,05 UI/kg/h

Quando hidratado e cetonúria negativa: suspender insulina IV e iniciar SC (administrar 1ª dose de insulina SC 30 minutos antes de suspender a dose IV).

Se em Pronto Socorro:

- ataque: Insulina Regular/Ultra-rápida - 0,1 UI/kg, IM
- manutenção: Insulina Regular/Ultra-rápida - 0,1 UI/kg de hora em hora

Quando hidratado e glicemia  $< 250 \text{ mg\%}$ : Insulina Regular/Ultra-rápida - 0,25 UI/kg, IM/SC, 4/4 h, e proceder com controles de glicemia capilar 2/2 h

obs: -a insulina regular na fase de manutenção deve ser usada apenas quando for necessário (glicemia  $> 180\text{-}200 \text{ mg\%}$ ), para não levar à hipoglicemia

- a insulina passa a ser administrada SC assim que o paciente estiver hidratado.

## D- Na manhã seguinte à admissão do paciente

**1- Controles:** glicemia, glicemia capilar, Na, K, osmolaridade, glicosúria, cetonúria

**2- Insulinoterapia:**

Iniciar o uso de Insulina de ação intermediária (Insulina NPH), mesmo que o controle seja parcial, da seguinte forma:

- primodescompensação: NPH - 0,5 UI/kg, SC, dose única, 30 minutos antes do café-da-manhã
- pacientes já diagnosticados: administrar a dose habitual e estudar necessidade de aumentar a dose anterior à descompensação em 10%

Associar doses de Insulina Regular/ Ultrarápida (0,1 UI/kg) se necessário.

**3- Familiarizar o paciente e família com o Diabetes:**

Educar o paciente e família quanto ao manejo do diabetes: história natural, insulinoterapia, controles domiciliares e dieta.

Encaminhar ao Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

**Esquema 2:**

**A- À Admissão**

1- Manutenção/reestabelecimento dos sinais vitais: ABC da reanimação

2- Identificar o quadro

- colher: glicemia capilar, glicemia, gasometria arterial, Na, K, glicosúria, cetonúria e osmolaridade sérica
- monitorização hemodinâmica

**B- 1ª Hora de Tratamento**

Reposição da desidratação com soro fisiológico 0,9% em 6 h\*, + hidratação de manutenção (Holiday). Essas duas soluções devem correr em Y.

Em caso de choque: SF 0,9% a 20 mL/kg/hora, repetir se necessário.

\* Se osmolaridade > 320, repor depleção em 12 h.

Osmolaridade =  $[2 \times (\text{Na} + \text{K})] + (\text{glicose}/18) + (\text{ureia}/6)$  (em mOsm/kg)

A reposição da desidratação é calculada a partir da idade, do grau de desidratação que o paciente apresenta e da depleção do espaço extracelular do paciente (DEEC). A fórmula é: Volume de reposição =  $[\text{Volume do EEC (\%)} \times \text{Peso (kg)}] \times \% \text{ DEEC}$

**Tabela 1:** Percentual do volume do espaço extracelular em relação ao peso corpóreo

| Idade                 | Volume do EEC (% do peso corpóreo) |
|-----------------------|------------------------------------|
| RN                    | 40%                                |
| Lactente              | 30%                                |
| Pré-escolar           | 25%                                |
| Escolar e Adolescente | 20%                                |

**Tabela 2:** Percentual de depleção do espaço extracelular de acordo com o grau de desidratação

| Grau de Desidratação | % de DEEC |
|----------------------|-----------|
| Leve                 | 15%       |
| Moderado             | 20%       |
| Grave                | 25%       |
| Choque               | 30%       |

Exemplo: Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, 26 kg, com desidratação moderada:

Volume de reposição =  $(0,2 \times 2,6) \times 0,25 = 1,3$  litros

(volume de SF 0,9% a correr em 6h=1,3 litros)

Para a hidratação de manutenção (Holliday), calcular o tipo de solução a partir da glicemia que o paciente apresenta:

| Glicemia (mg/dL) | Concentração do SG |
|------------------|--------------------|
| >300             | 5%                 |
| 200 a 300        | 7.5%               |
| <200             | 10%                |

Transformação com glicose 50%: SG 5% em 7,5% → volume ÷ 17

SG 5% em 10% → volume ÷ 8

## Reposição eletrolítica

- Reposição de Potássio

**Tabela 3:** Cálculo da quantidade de K a ser reposta de acordo com a concentração sérica de K inicial.

| K inicial (mEq/L) | Antes da 1ª diurese | Potássio           |
|-------------------|---------------------|--------------------|
| >6 *              |                     | 2 a 4 mEq/Kcal/dia |
| 4 a 6             |                     | 4 a 6mEq/Kcal/dia  |
| <4                | 4 mEq/kg/ dia       | 6 a 8 mEq/Kcal/dia |

Cálculo do valor de Kcal do paciente:

- 0-10 Kg de peso: 1kg = 1Kcal
- 10-20 Kg de peso: 10 Kcal + 0,5 Kcal/ Kg que ultrapassar 10 kg
- >20 Kg de peso: 15 Kcal + 0,2 Kcal/ Kg que ultrapassar 20 kg

## Reposição de Bicarbonato

As indicações para correção da acidose são:

- pH < 6,9
- hipotensão ou
- arritmia

Cálculo da quantidade de bicarbonato para correção:

$$\text{Bicarbonato (mEq)} = (12 - \text{Bic encontrado}) \times \text{EEC (em L)} \times 2$$

A solução de Bicarbonato 8,4% fornece 1 mEq/mL. Deve-se diluir a solução de bicarbonato 8,4% com água destilada na proporção de 1:6 para torná-la mais fisiológica.

Metade do volume da correção deve ser infundido em 6 horas. Descontar volume da SF de reposição (correção).

Cuidado: bicarbonato em bolus IV pode precipitar arritmia cardíaca.

### Insulinização do paciente

- Insulina regular: 0,1 UI/kg/hora, IV ou IM, até cetonúria  $\leq 2+$  e glicemia  $< 300$  mg/dL
  - monitorar glicemia capilar e cetonúria de h/h até correção da acidose.
  - ritmo de queda ideal da glicemia: entre 60 a 90 mg/dL/hora.
  - com 6 h de evolução, coletar controle de gasometria e eletrólitos.
  - se acidose for corrigida ( $\text{pH} > 7.3$  e bicarbonato  $> 15$ ) e já foram aplicadas pelo menos 3 doses de insulina IM, o paciente passa a receber insulina regular subcutânea a cada 4 horas, como manutenção, conforme tabela a seguir:

| Glicemia (mg/dL) | Insulina Regular (UI/kg/dose) |
|------------------|-------------------------------|
| $< 200$          | 0                             |
| 200 a 250        | 0,10                          |
| 250 a 300        | 0,15                          |
| $> 300$          | 0,20                          |

### Dieta do Paciente:

Quando o paciente estiver sem acidose, consciente e sem vômitos, iniciar com líquidos ricos em potássio, volume calórico de acordo com peso (dividido em 6 refeições) e dispor de lanche extra para corrigir possíveis hipoglicemias.

#### Na manhã seguinte ao controle clínico-bioquímico

No dia seguinte à admissão do paciente, iniciar insulina NPH pela manhã.

Dose: 0,5 UI/kg/dia, SC, 2/3 antes do desjejum e 1/3 antes de dormir.

Em pacientes com diagnóstico anterior ao episódio, aumentar 10% da dose habitual.

Ajustar a dose de acordo com monitoração.

## 3.2 Complicações do tratamento da Cetoacidose Diabética

### 3.2.1 Hipoglicemia

Ocorre quando a monitorização do paciente é feita de modo inadequado, consequente à administração insuficiente de glicose após queda da glicemia abaixo de 250 mg%, excesso de insulina e atraso na introdução da dieta oral.

O tratamento consiste na administração em bolo de SG 10%, 2 ml/kg, IV, e aumentar a VIG (velocidade de infusão de glicose) até se atingir uma glicemia adequada.

### 3.2.2 Neuroglicopenia

Existem carreadores que facilitam o transporte da glicose para o SNC, os quais estão diminuídos durante a hiperglicemia. Se a diminuição da glicemia é mais rápida que a reposição destes carreadores, pode haver comprometimento do transporte da glicose para o SNC, ocasionando sintomas: tontura, confusão mental, diminuição do nível de consciência e coma. Para se evitá-la, deve-se respeitar a velocidade de decaimento da glicemia.

### 3.2.3 Hipocalemia

Tende a ocorrer com a correção da acidose, com o uso da insulina e com a depleção do K pela diurese osmótica e ação da aldosterona. Pode ser evitada com a monitorização adequada do K e dos sinais eletrocardiográficos, e sua reposição a partir da 2ª hora de hidratação. A correção é feita com a administração de 3-5 mEq/kg em 4-6 horas, segundo uma velocidade de no máximo 0,5 mEq/kg/h em uma solução de até 60 mEq/L (sem monitor cardíaco) ou 80 mEq/L (com monitor cardíaco).

### 3.2.4 Hipofostatemia

Ocorre pela perda de fosfato, pelos mecanismos já descritos. A deficiência deste íon é, em geral de pequena intensidade. Para evitá-la ou corrigi-la, utiliza-se parte do K a ser repostado na forma de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

### 3.2.5 Acidose hiperclorêmica

Pode haver uma oferta excessiva de cloro nas soluções utilizadas na reparação/reposição hidroeletrólítica. Durante o tratamento da CAD, os cetoânions são oxidados à bicarbonato, que é eliminado na urina, levando à acidose. Para manter a eletroneutralidade plasmática, ocorre retenção de Cl, podendo desencadear a acidose metabólica hiperclorêmica.

### 3.2.6 Acidose persistente

Se após 8 horas de tratamento o bicarbonato persistir menor que 10mEq/L, estando a dose de insulina adequada e a via de administração efetiva, deve-se estar diante de resistência insulínica devido aos altos níveis de hormônios contra-reguladores. Neste caso, deve-se proceder com a correção da acidose com bicarbonato.

### 3.2.7 Edema Pulmonar

O edema pulmonar pode decorrer dos seguintes mecanismos:

- diminuição da pressão oncótica que ocorre durante a hidratação;
- de aumento de pressão hidrostática pela hiperidratação;
- a Taquipnéia com volume corrente constante diminui a pressão intrapleural, levando a maior negatividade da pressão intersticial que puxa o líquido do intravascular para o interstício.

### 3.2.8 Edema cerebral

É a mais séria complicação do tratamento da CAD. Geralmente aparece após a estabilização hemodinâmica e metabólica do paciente, de instalação rápida, e caracterizada inicialmente por confusão mental, seguida de diminuição do sensorio, cefaleia intensa, vômitos, sinais de hipertensão intracraniana, convulsões e coma.

As hipóteses para sua etiopatogenia são controversas, sendo atribuído, entre outras causas, à rápida hidratação, secreção de hormônio antidiurético, insulinoterapia inadequada (com rápida queda da hiperglicemia), hiponatremia, uso de bicarbonato na correção da acidose (aumentando a  $\text{PaCO}_2$  e gerando vasodilatação cerebral) e hipercoagulabilidade.

Um cuidado especial deve ser dado às crianças com acidose grave, menores de 5 anos, em primodescompensação diabética. Uma terapêutica intempestiva, causando queda da glicemia mais rápida que 100 mg/dL/hora, torna esses pacientes muito mais vulneráveis ao edema cerebral, com alta morbimortalidade.

Uma vez detectado o edema cerebral, deve-se atuar prontamente, administrando Manitol (0,5-2 g/kg, IV, rápido), repetindo se necessário e avaliando-se a necessidade de restrição hídrica. O paciente deve ser intubado e hiperventilado, com o objetivo de reduzir a pressão intracraniana.

## Referências

1. Barski L, Kezerle L, Zeller L, Zektser M, Jotkowitz A. New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):213-6.
2. Bonadio W. Pediatric diabetic ketoacidosis: an outpatient perspective on evaluation and management. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2013;10(3):1-13; quiz 14
3. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother.* 2013;47(7-8):970-5.
4. Hitman GA. Diabetic ketoacidosis; could we do better? *Diabet Med.* 2013;30(5):511.
5. Kimura D, Raszynski A, Totapally BR. Admission and treatment factors associated with the duration of acidosis in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(12):1302-6
6. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):755-73.
7. Rewers A. Current concepts and controversies in prevention and treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Curr Diab Rep.* 2012;12(5):524-32.
8. Rosival V. Managing hyperglycaemic emergencies: an illustrative case and review of recent British guidelines. *Clin Med.* 2013;13(5):526. doi: 10.7861/clinmedicine.13-5-526a
9. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamersley MS; Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011;28(5):508-15.
10. von Saint Andre-von Arnim A, Farris R, Roberts JS, Yanay O, Brogan TV, Zimmerman JJ. Common endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2013;29(2):335-58.
11. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2013; 1;87(5):337-46
12. Wilson V. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis. *Emerg Nurse.* 2012;20(7):14-8; quiz 19.
13. Protocolo da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

# Puberdade normal e suas alterações

Ana Cristina de Araújo Bezerra

## 1. Introdução

Puberdade é o processo fisiológico de maturação hormonal caracterizado pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários e crescimento somático, tornando o organismo apto a se reproduzir. Durante o período também ocorrem profundas mudanças psicológicas. Já a adolescência é a fase de transição entre a infância e a vida adulta, marcada por transformações somáticas, psicológicas e sociais. Segundo a Organização Mundial de Saúde, é definida pelo período que se estende dos 10 aos 19 anos, 11 meses e 29 dias, enquanto o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8.069) define esta fase como entre 12 e 18 anos de idade.

Os mecanismo neuroendócrino responsável pelo desencadeamento da puberdade não estão totalmente esclarecido, mas o processo se inicia com o estímulo do hormônio kisspeptina sobre os neurônios hipotalâmicos produtores do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o qual estimula a hipófise a produzir LH e FSH, os quais, por sua vez, estimulam as gônadas a sintetizarem os esteróides sexuais (andrógenos e estrógenos), GH (growth hormone) e o IGF-1.

São vários fatores intrínsecos e ambientais, que podem influenciar o início da puberdade, não havendo até então um marcador hormonal ideal. As principais implicações metodológicas relacionadas aos estudos acerca do estadiamento pubertário incluem a determinação do seu início, progressão e a forma de avaliação. As medidas mais comuns de avaliação compreendem os indicadores de maturação sexual (estágios de Tanner) e avaliações do crescimento ósseo e fusão das epífises (avaliação da idade óssea). Considera-se normal o surgimento dos caracteres sexuais secundários, estágio 2 de Tanner, à partir de 8 anos no sexo feminino e 9 anos no sexo masculino(1). É esperado que a menarca ocorra após 10 anos. Atraso puberal deve ser considerado quando não há desenvolvimento de caractere sexual secundário após 13 anos no sexo feminino e 14 anos no sexo masculino.

O marcador clínico de puberdade fisiológica é o aparecimento das mamas nas meninas e o aumento do volume testicular nos meninos. Em seguida, aparece modificação da composição corporal, com redistribuição da gordura corporal, aceleração da velocidade de crescimento (estirão puberal que ocorre em torno de 12 e 14 anos nos sexos feminino e masculino, respectivamente), até a fusão das epífises ósseas e parada do crescimento, que acontece aos 15 anos de idade óssea nas meninas e aos 18 nos meninos.

De forma didática, apresentaremos as características de puberdade normal, de suas variações e das formas patológicas.



## 2. Aspectos Clínicos da Puberdade:

O desenvolvimento de caracteres sexuais secundários é observado através de exame físico detalhado. Para classificação de estadiamento puberal utilizamos os critérios de Marshall e Tanner.

### 2.1 SEXO FEMININO:

#### **Mama:**

M1: pré-puberal

M2: aparecimento do botão mamário, sem ultrapassar a aréola

M3: botão mamário ultrapassa a aréola; mama visualizada em perfil

M4: aréola e papila formam elevação secundária (\*menarca)

M5: mama adulta

#### **Pelos pubianos:**

P1: pré-puberal

P2: pelos esparsos e levemente pigmentados

P3: pelos escuros, mais grossos e encaracolados

P4: pelos de adultos, mas não distribuição adulta

P5: pelos em raiz de coxas

### 2.2 SEXO MASCULINO

#### **Escroto e testículos:**

G1: pré-puberal

G2: aumento dos testículos e bolsa avermelhada ( $4-6\text{cm}^3$ )

G3: aumento do comprimento peniano ( $8-10\text{cm}^3$ )

G4: aumento do diâmetro peniano e desenvolvimento da glândula (15-20cm<sup>3</sup>) (\*espermarca)

G5: padrão adulto (testículos com  $25\text{cm}^3$ )

#### **Pelos pubianos:**

P1: pré-puberal

P2: pelos finos, esparsos na base do pênis

P3: pelos mais escuros, grossos e espalhando (pilificação facial)

P4: pelos sobem em direção ao umbigo, mas não cobrem raiz de coxa

P5: padrão adulto

No sexo feminino sobre a ação do estrógeno ocorrem telarca, aumento de pequenos e grandes lábios, escurecimento de mucosa vaginal e secreção vaginal transparente ou esbranquiçada pré-menstrual. Sobre a ação de andrógenos produzidos pelos ovários e supra-renais surgem a pubarca e acne. Alargamento do quadril, desenvolvimento mamário, menstruação, acne e pêlos púbicos e nas axilas são eventos secundários às ações hormonais.

No sexo masculino o FSH é responsável pelo desenvolvimento dos túbulos seminíferos e aumento do volume testicular. O LH estimula as células de Leydig aumentando a produção de testosterona. Os andrógenos oriundos de gônadas e supra-renais são responsáveis pela pubarca e acne. Sobre esta ação hormonal surgem caracteres sexuais secundários tais como mudança na voz, aumento da massa muscular, aumento do órgão genital, ereções noturnas, acne, pêlos púbicos e nas axilas.

### 3. Diagnóstico

O diagnóstico de puberdade é clínico, pela presença de caracteres sexuais secundários, progressão dos mesmos e aumento de velocidade de crescimento.

Exames complementares tais como dosagens séricas de LH, FSH, Estradiol, Testosterona, Idade Óssea e Ultrassonografia pélvica (sexo feminino) podem ser solicitados em situações nas quais seja necessário descartar alterações do ritmo puberal.

## 4. Puberdade Atrasada

É a ausência de qualquer característica sexual após 14 anos de idade no sexo feminino e 16 anos no sexo masculino. Pode representar uma variante da normalidade ou ser secundária a alguma patologia.

A puberdade atrasada pode ser decorrente de:

- **Retardo Constitucional de Crescimento e Puberdade**
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico**
- **Hipogonadismo hipergonadotrófico**

#### 4.1 Retardo Constitucional de Crescimento e Puberdade (RCCP)

Caracterizado pelo início tardio do desenvolvimento puberal, mas o paciente mantém velocidade de crescimento normal e idade óssea atrasada mais que 2 desvios padrão da média ( $> 2$  anos). Afeta 2 - 2,5% da população mundial e corresponde a até 90% das queixas de baixa estatura em consultório durante a puberdade. Relato de história familiar semelhante apoia o diagnóstico, embora relatos esporádicos também possam aparecer. É uma variante da normalidade e deve ser apenas acompanhada clinicamente.

## 4.2 Hipogonadismo

### 4.2.1 Hipogonadismo hipogonadotrófico

Secundário a um problema hipofisário ou hipotalâmico, que resulta da deficiência de gonadotrofinas com níveis baixos de LH e FSH.

Causas congênitas: Deficiência isolada de gonadotrofinas, panhipopituitarismo, displasia septo-óptica, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Kallmann. Causas adquiridas: Tumores selares/supra-selares, histiocitose, radioterapia, traumatismo cranioencefálico.

Doenças crônicas: Anorexia, excesso de treinamento físico, hipotireoidismo, desnutrição.

### 4.2.2 Hipogonadismo hipergonadotrófico

Secundário a uma insuficiência ovariana ou testicular primária, total ou parcial, que resulta na ausência de feedback negativo dos esteróides a nível hipotalâmico. Deverão estar presentes níveis elevados de LH e FSH. Causas congênitas: Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Noonan, Síndrome de Turner, defeito na síntese da testosterona, falência testicular primária, anorquismo, criptorquismo e insensibilidade androgênica. Causas adquiridas: Orquite, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, doença autoimune.

## 4.3 Diagnóstico de Atraso Puberal

A avaliação inicial consiste em história clínica, com o objetivo de detectar doenças sistêmicas que sejam responsáveis pelo quadro. O diagnóstico é clínico.

Exames complementares tais como idade óssea, LH, FSH, testosterona, estradiol, TSH, T4 livre, Imagem: USG pélvico / RNM / TC e cariótipo devem ser solicitados de acordo com a suspeita clínica, história clínica e exame físico do paciente.

## 4.4 Tratamento

O tratamento merecerá terapêutica adequada de acordo com a patologia de base. Assim o atraso puberal hipofisário com deficiência de gonadotrofinas receberá reposição com hormônios correspondentes (estrógeno ou testosterona); o atraso puberal por hipotireoidismo receberá tratamento com Levotiroxina e assim por diante. No RCCP geralmente o tratamento medicamentoso não é necessário.

## 5. Puberdade Adiantada

### 5.1 Aceleração Constitucional de Crescimento e Puberdade (ACCP)

Caracterizada por início precoce do desenvolvimento puberal, com aumento da velocidade de crescimento e idade óssea avançada, mas não há perda da estatura final. O paciente termina com estatura dentro do previsto para seu padrão familiar. História familiar semelhante pode estar presente. Nestes casos a terapêutica medicamentosa para bloqueio puberal é desnecessário.

## 5.2 Telarca Precoce

Telarca precoce, desenvolvimento mamário antes dos 8 anos de idade, apresenta dois picos de incidência, nos dois primeiros anos de vida (quando o eixo hipófise-hipotálamo-gônada ainda pode estar ativo) e após os 6 anos de idade. Geralmente é uma condição autolimitada, com taxa de regressão variando de 30 a 60% após um ano e meio de evolução. Não há aceleração da velocidade de crescimento e a idade óssea é compatível com a cronológica.

O diagnóstico é clínico e laboratorialmente é observado aumento da relação FSH/LH. A USG pélvica pode mostrar cistos ovarianos superiores a 0,5cm, com tamanho uterino e ovariano pré-púberes.

A telarca precoce não requer tratamento, porém deve ser acompanhada, pois parte das pacientes evoluem com puberdade precoce.

## 5.3 Pubarca Precoce

A pubarca precoce é o aparecimento apenas de pelos pubianos antes de 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos, sendo um evento isolado, sem evolução posterior, por maturação precoce da zona reticular do córtex adrenal e produção androgênica. Outra causa seria uma maior sensibilidade dos folículos pilosos sexuais aos níveis normais dos androgênios.

Ocorre com maior frequência em indivíduos com sequelas neurológicas, pacientes nascidos pequenos para a idade gestacional e indivíduos obesos.

É recomendado que se faça o diagnóstico diferencial com defeitos enzimáticos da esteroidogênese adrenal, principalmente com a deficiência da 21-hidroxilase. Os androgênios adrenais alcançam níveis normalmente encontrados no início da puberdade, principalmente o sulfato-DHEA. Pela sua maior praticidade, o teste do ACTH agudo foi incorporado como um método útil na investigação laboratorial de rotina da pubarca precoce. A idade óssea pode estar avançada, mas sem comprometimento estatural. Não está indicado tratamento medicamentoso, mas o acompanhamento ambulatorial destes pacientes.

## 5.4 Puberdade Precoce Central (GnRH-dependente)

A puberdade precoce GnRH-dependente, também denominada de central ou verdadeira, ocorre pela maturação e ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Classicamente definimos a puberdade precoce como o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade cronológica na menina ou antes dos 9 anos no menino. Como é dependente de GnRH a manifestação clínica mais comum no sexo feminino é a telarca, enquanto no sexo masculino é o aumento do volume testicular.

É um estado patológico que cursa com surgimento precoce e progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da velocidade de crescimento e avanço desproporcional da idade óssea, determinando redução da estatura final prevista. Em meninas é idiopática em 90-95% dos casos, enquanto nos meninos menos de 50% tem origem indeterminada. As principais causas detectáveis são tumores do SNC e outras alterações do SNC tais como hamartoma, encefalite, TCE, hidrocefalia e abscesso cerebral. Embora o diagnóstico seja clínico, dosagens basais de LH e FSH podem ser úteis para a avaliação. A relação LH/FSH inferior a 1 é sugestiva de secreção gonadotrófica pré-puberal. Na avaliação de uma puberdade precoce, o teste de estímulo com o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é importante para identificar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, não sendo um teste de diagnóstico de puberdade, mas útil para diferenciar a puberdade precoce central da puberdade periférica. O pico de resposta de LH superiores a 6,9UI/L (IFMA) na menina ou superiores a 9,6UI/L no menino são indicativos de estimulação do eixo. Idade óssea é de fundamental importância e apresenta-se com avanço desproporcional em relação à idade cronológica, mostrando perda progressiva de

estatura final. Ultra-sonografia para avaliação de útero, ovários em meninas com puberdade precoce é um exame útil, devendo ser solicitado. O volume ovariano aumenta mais de 2,0mL na puberdade e o volume uterino aumenta mais acentuadamente, sendo superior a 4mL um indicativo de puberdade. Exames de imagem tais como RNM e TC de crânio devem ser solicitados com o objetivo de afastar tumores e identificar uma possível etiologia para o quadro.

Puberdade Precoce = surgimento precoce ou progressão rápida dos caracteres puberais + velocidade de crescimento aumentada + idade óssea desproporcionalmente avançada

O tratamento do desenvolvimento puberal precoce visa tratar duas possíveis complicações: a baixa estatura e os possíveis distúrbios psicossociais que a criança possa apresentar. O tratamento de pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente utiliza análogos agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa). Após 6 a 12 meses da suspensão do tratamento os ciclos menstruais podem ocorrer. A recomendação de suspender o consumo de carne de frango, aves ou seus derivados, não encontra respaldo na literatura e pode prejudicar a nutrição da criança ao eliminar uma das fontes protéicas de sua dieta.

## 5.5 Puberdade Precoce Periférica

A puberdade precoce é dita periférica (PPP) ou pseudopuberdade precoce quando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não está ativado, ou seja, independe do GnRH. Decorre, na maioria das vezes, de patologias primárias das gônadas ou das supra-renais. É um estado patológico que cursa com surgimento precoce e progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da velocidade de crescimento e avanço desproporcional da idade óssea, determinando redução da estatura final prevista. Classicamente definimos a puberdade precoce periférica como o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade cronológica na menina ou antes dos 9 anos no menino. Como é independente de GnRH a manifestação clínica mais comum é pubarca, acne, aumento de clitóris. No sexo masculino não ocorre aumento do volume testicular.

Pode ser subdividida em isossexual ou heterossexual, se os caracteres sexuais surgem de acordo com sexo genético do paciente. No sexo masculino são exemplos de PPP isossexual tumores produtores de hCG, testotoxicose, hiperpalsia adrenal congênita, tumor adrenal, Síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo ou iatrogênica. No sexo feminino podemos citar tumores ovarianos, Síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo e iatrogênica. A forma heterossexual no sexo masculino tem como principais etiologias tumor testicular feminilizante, aumento da atividade da aromatase e iatrogênica. No sexo feminino podemos citar tumor ovariano, tumor adrenal, hiperplasia adrenal congênita e iatrogênica.

O diagnóstico é clínico. Exames complementares tais como idade óssea, teste do ACTH com dosagem sérica de 17-OH-Progesterona (17OHP), androstenediona, sulfato de DHEA, USG de adrenal e TC de abdômen podem ser úteis para elucidar a etiologia. O principal diagnóstico de exclusão é a hiperplasia adrenal congênita, sendo a principal causa de PPP.

O tratamento do desenvolvimento puberal precoce visa tratar duas possíveis complicações: a baixa estatura e os possíveis distúrbios psicossociais que a criança possa apresentar. O tratamento deve ser realizado de acordo com a patologia de base.

## Referências Bibliográficas

1. Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. Fifth ed. New York; 2007.
2. Alves C, Flores LC, Cerqueira TS, Toralles MB. [Environmental exposure to endocrine disruptors with estrogenic activity and the association with pubertal disorders in children]. *Cad Saude Publica*. 2007 May;23(5):1005-14.
3. DAMIANI, Durval. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 46, n. 1, 2002 .
4. MONTE, Osmar; LONGUI, Carlos Alberto; CALLIARI, Luis Eduardo P.. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 45, n. 4, 2001 .
5. SILVA, Ana Cláudia C.S. da; ADAN, Luís Fernando F.. Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 47, n. 4, 2003 .
6. BRITO, Vinicius Nahime et al . Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 52, n. 1, 2008 .
7. BORGES, Maria F. et al . Premature thelarche: clinical and laboratorial assessment by immunochemiluminescent assay. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 52, n. 1, 2008.
8. FORTES, Érika M. et al . Ingestão excessiva de fitoestrógenos e telarca precoce: relato de caso com possível correlação. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 51, n. 3, 2007 .
9. BORGES, Maria F. et al . Pubarca precoce: estudo retrospectivo clínico e laboratorial. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 44, n. 5, 2000 .
10. TEIXEIRA, Rosimere J. et al . Prevalência de obesidade e baixo peso ao nascer na pubarca precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 47, n. 2, 2003 .
11. MONTE, Osmar. Et al. *Endocrinologia Para o Pediatra*. 3ª Ed. Editora Attheneu. São Paulo. 2006.

# Reações adversas aos alimentos: Uso de fórmulas infantis com e sem lactose

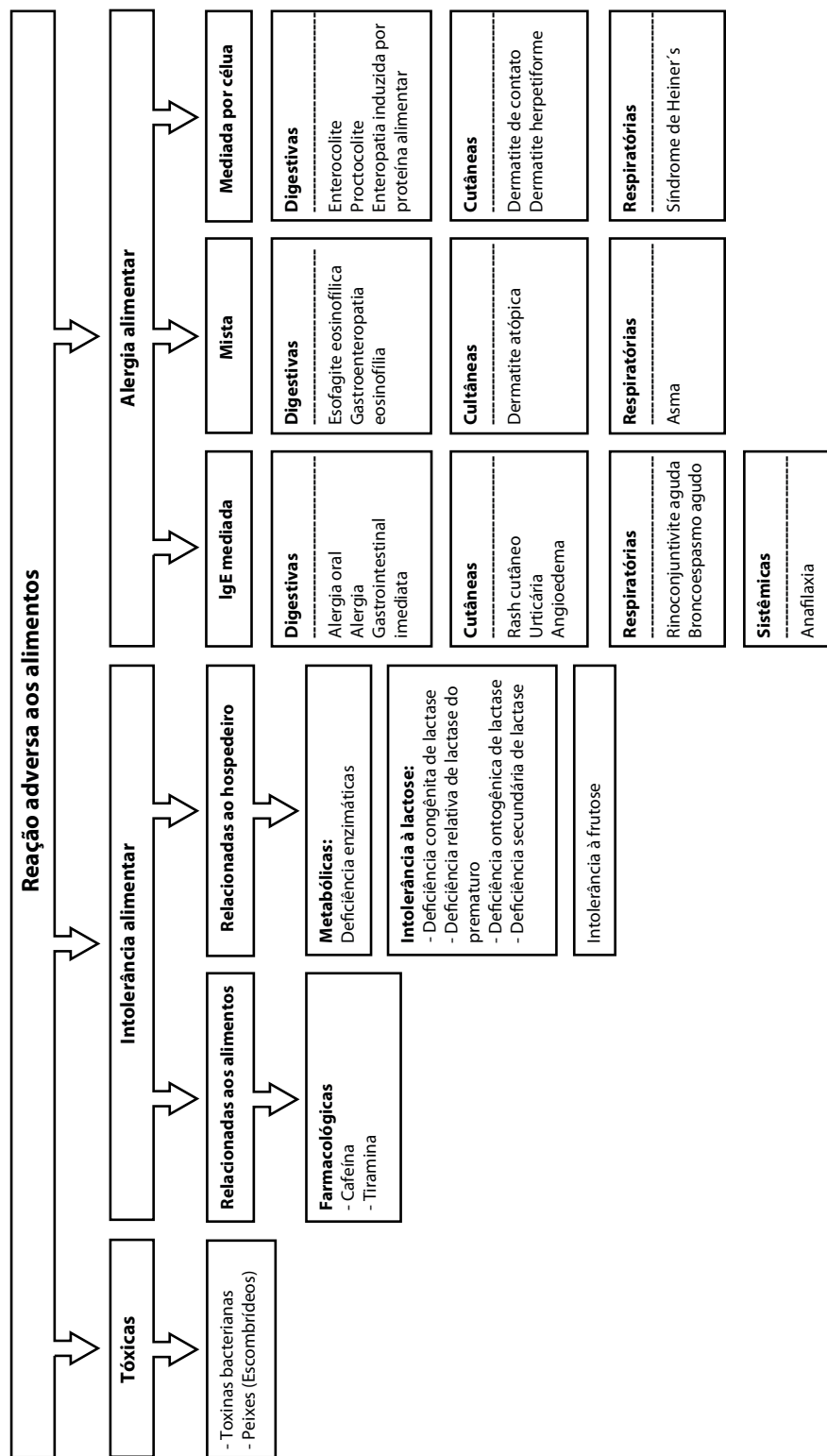
Elisa de Carvalho

## 1. Introdução

As reações adversas aos alimentos representam um tema importante em Pediatria, pela sua elevada frequência em crianças e pela alta morbidade com a qual se relaciona, pois podem ocasionar impacto negativo na qualidade de vida, incluindo situações que ameaçam a vida. Consistem em resposta clínica anormal, desencadeada pela ingestão de um alimento, englobando os casos de alergia e intolerância alimentares. Estas entidades se diferem entre si quanto à fisiopatologia e, conseqüentemente, quanto às manifestações clínicas, complicações, diagnóstico e tratamento. Estes conceitos, aliados ao conhecimento das diversas fórmulas infantis disponíveis no mercado atualmente, são de extrema importância para que o Pediatra aborde corretamente estas situações.

## 2. Alergia e intolerância alimentares

A alergia alimentar (AA) é decorrente de mecanismos imunológicos (IgE, não IgE mediados e mistos). As reações de intolerância são decorrentes das propriedades inerentes dos alimentos (componentes farmacologicamente ativos) ou das características dos hospedeiros (desordens metabólicas, reações idiossincrásicas ou psicológicas), como ilustrado na Figura 1.



**Figura 1:** Classificação, mecanismos e manifestações clínicas das reações adversas aos alimentos (digestivas, cutâneas, respiratórias e sistêmicas).

Fonte: Adaptado de Cianferoni A, 2009.



A prevalência da alergia alimentar é difícil de ser estabelecida, pois os estudos publicados aplicam diferentes critérios de inclusão, definições e métodos diagnósticos. Apesar destas dificuldades, sabe-se que a prevalência da AA é maior em lactentes e crianças (6% a 8%) e decresce com a idade, acometendo 4% dos adultos. O risco de desenvolvimento de atopia em recém-nascidos e lactentes aumenta, se um dos pais ou irmão tiver doença atópica, para 20% a 40% e 25 a 35%, respectivamente; sendo ainda maior se ambos os pais forem atópicos (40% – 60%).

De modo importante, nos últimos 10 a 15 anos, houve um aumento da prevalência das doenças atópicas, como asma, dermatite atópica e AA. O curto período de tempo em que ocorreu esta mudança, sugere que os fatores ambientais devem estar mais envolvidos que os genéticos, entre eles: modo de preparo dos alimentos, aumento do uso de antiácidos, exposição a cremes medicinais contendo alérgenos alimentares, composição da microbiota e a hipótese da higiene. Esta hipótese sugere que em ambientes de acentuada limpeza e higiene, a falta de exposição aos microrganismos ou seus produtos, diminui o estímulo para células T auxiliares 1 (Th1, do inglês T helper 1) o que altera a relação Th1/Th2, aumentando a resposta Th2 e favorecendo o desenvolvimento da atopia e das manifestações alérgicas.

Os alérgenos alimentares mais comuns são o leite de vaca, a soja, os ovos, o trigo, o amendoim, as nozes, os peixes e os frutos do mar; com destaque para a proteína do leite de vaca (PLV) em crianças. Em relação à intolerância aos dissacarídeos, a situação mais comumente observada é a intolerância à lactose. Muitas vezes os casos de intolerância alimentar se confundem com os de alergia, o que pode superestimar o diagnóstico de AA pelos pacientes e suas famílias. Por outro lado, a suspeição de alergia alimentar é muitas vezes esquecida nos cuidados primários da criança, o que atrasa o diagnóstico trazendo prejuízos para os pacientes.

Assim, deve-se buscar o diagnóstico correto e a melhor orientação terapêutica, tanto para evitar a restrição alimentar desnecessária, como para propiciar o tratamento de indivíduos alérgicos, evitando as consequências da alergia alimentar, que vão desde o déficit de crescimento até as condições que ameaçam a vida.

Nesta publicação, será abordado como e quando utilizar as fórmulas infantis, poliméricas e oligoméricas, com e sem lactose, para recém-nascidos (RN) e lactentes, com as manifestações digestivas da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e as diferentes etiologias da intolerância à lactose, destacadas na Figura 1.

### 3. Fórmulas infantis

Atualmente, existe uma grande variedade de fórmulas infantis disponíveis para uso, no Brasil. A busca por novas fórmulas foi estimulada, entre outros aspectos, pelo aumento da prevalência das doenças atópicas, nas últimas décadas. As fórmulas, se bem indicadas, podem contribuir de modo favorável para a nutrição infantil; processo pelo qual se fornece energia e nutrientes em quantidade e qualidade adequadas para o crescimento, desenvolvimento e manutenção da saúde.

Apesar da evolução das fórmulas infantis, deve-se enfatizar que o leite materno continua como a primeira opção para a nutrição de recém-nascidos e lactentes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde, as crianças devem receber leite materno exclusivo, sem outros líquidos ou sólidos, com exceção de gotas ou xaropes contendo vitaminas e sais de reidratação oral, até 6 meses de vida; e após esta idade, o aleitamento deve ser complementado com outros alimentos, de forma oportuna e saudável, até os 2 anos de idade ou mais.

Neste sentido, excluindo-se os pacientes que possuem indicações médicas para o uso de fórmulas infantis, como é o caso da galactosemia, a prescrição desses produtos para a nutrição da criança deve ser considerada inapropriada. Apenas em situações especiais e/ou quando a criança já estiver necessitando

de leites artificiais, recomenda-se o uso de fórmulas infantis, produzidas industrialmente, a partir de componentes cientificamente seguros e adequados para a idade, seguindo o codex alimentarius.

Os fatores que determinam a escolha da fórmula são a sua composição, o custo, a disponibilidade, a aceitação da criança, o potencial residual de alérgenos e as evidências que demonstram a eficácia da fórmula. Para os RN e lactentes com APLV ou intolerância à lactose, as fórmulas infantis que devem ser avaliadas para uso são:

- Fórmula polimérica com PLV, sem lactose
- Fórmulas de soja;
- Fórmulas extensamente hidrolisadas (FeH), com e sem lactose;
- Fórmulas de aminoácidos (FAA), sem lactose.

### **Fórmula polimérica com PLV, sem lactose**

Estas fórmulas são produzidas com proteínas do leite de vaca intactas, que exigem maior trabalho digestivo e que mantêm alto potencial alergênico, mas que não têm a lactose na sua composição.

### **Fórmulas poliméricas à base de proteína de soja**

As fórmulas à base de soja disponíveis para venda são poliméricas e dividem-se em três grupos:

- Fórmulas infantis com proteína isolada de soja e acrescidas dos demais nutrientes, para que se tornem nutricionalmente completa, obedecendo as recomendações para lactentes;
- Fórmulas com extrato de soja, que não atingem as recomendações nutricionais para lactentes e não devem ser utilizadas em crianças menores que 1 ano de idade.
- “Bebidas de soja” que são nutricionalmente incompletas e não devem substituir as formulações lácteas para crianças.

Quanto à composição de carboidratos, as fórmulas de soja podem conter sacarose, mas nenhuma delas contém lactose.

### **Fórmulas extensamente hidrolisadas**

As FeH são compostas por oligopeptídeos com peso molecular inferior a 3.000 dáltons e aminoácidos. São indicadas para o tratamento da APLV e alergia à soja. Nestas fórmulas, a maioria dos epítomos, tanto os conformacionais quanto os lineares, é destruída (Figura 2), por meio de tecnologias, como: calor, hidrólise enzimática e ultrafiltração. A hidrólise extensiva gera peptídeos com cadeias de dois a três aminoácidos. Em princípio, quanto maior o grau de hidrólise, menor a extensão da cadeia de aminoácidos, que pode ser demonstrado pelo peso molecular (<500 kDa) e, consequentemente, menor o potencial residual de alergenicidade da fórmula. Com a quebra dos epítomos, os sítios de ligação para a IgE e para o receptor de células T estão, em geral, ausentes, com este peso molecular. As FeHs hidrolisadas estão disponíveis para venda, em formulações com e sem lactose.

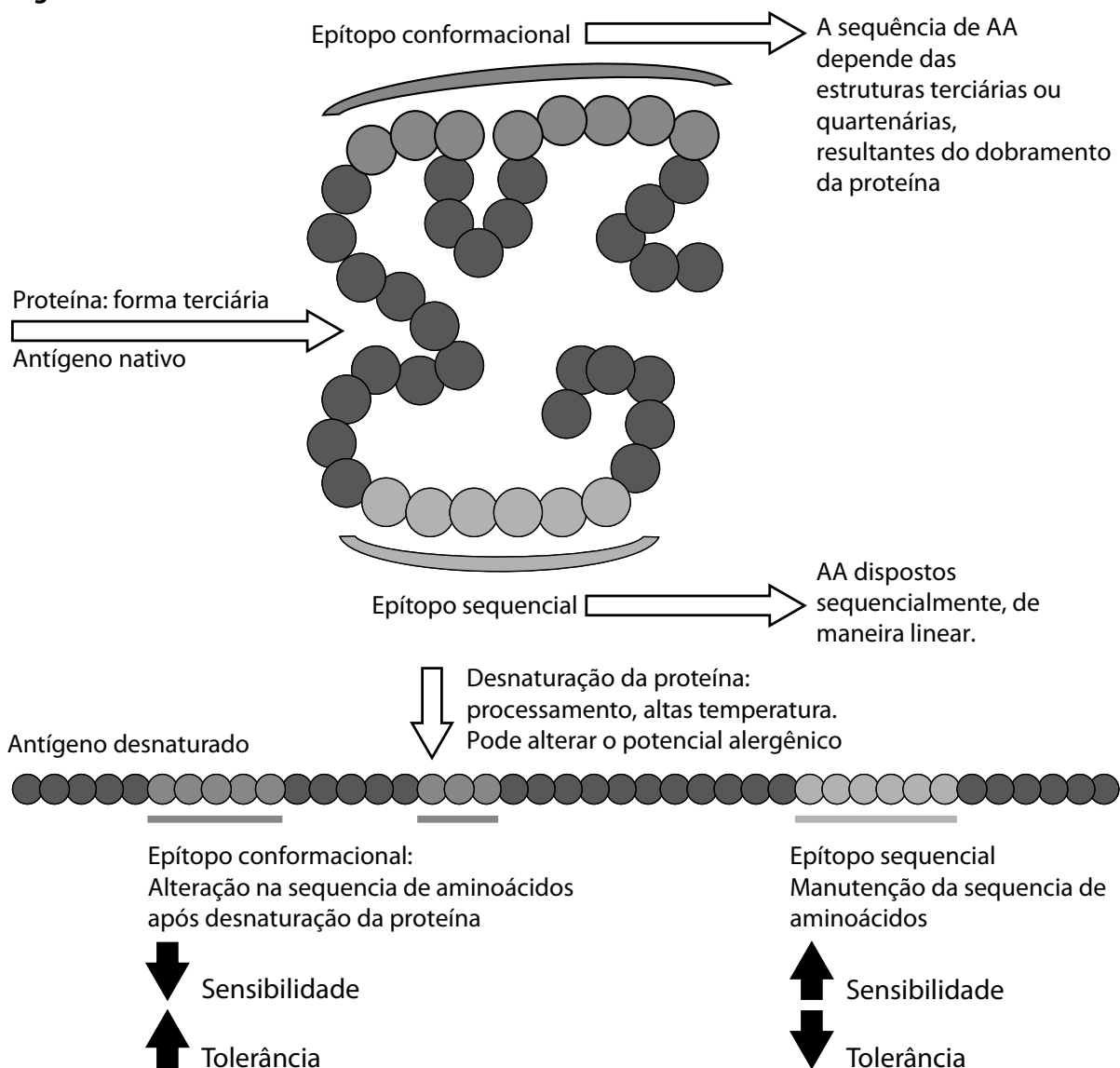
Do ponto de vista clínico, uma fórmula hipoalergêncica deve ser tolerada por número igual ou maior que 90% dos pacientes com APLV documentada, com um mínimo de 30 pacientes testados. Este critério permite incluir nesta categoria somente as FeHs e as FAAs. As fórmulas parcialmente hidrolisadas contêm oligopeptídeos com peso molecular, de modo geral, inferior a 5.000 dáltons, e não são indicadas para tratamento da alergia alimentar, pelo potencial alergênico residual.

## Fórmulas de aminoácidos

As fórmulas de aminoácidos não contêm peptídeos, mas uma mistura de aminoácidos essenciais e não-essenciais, sendo consideradas não alergênicas. As formulações disponíveis para venda são isentas de lactose.

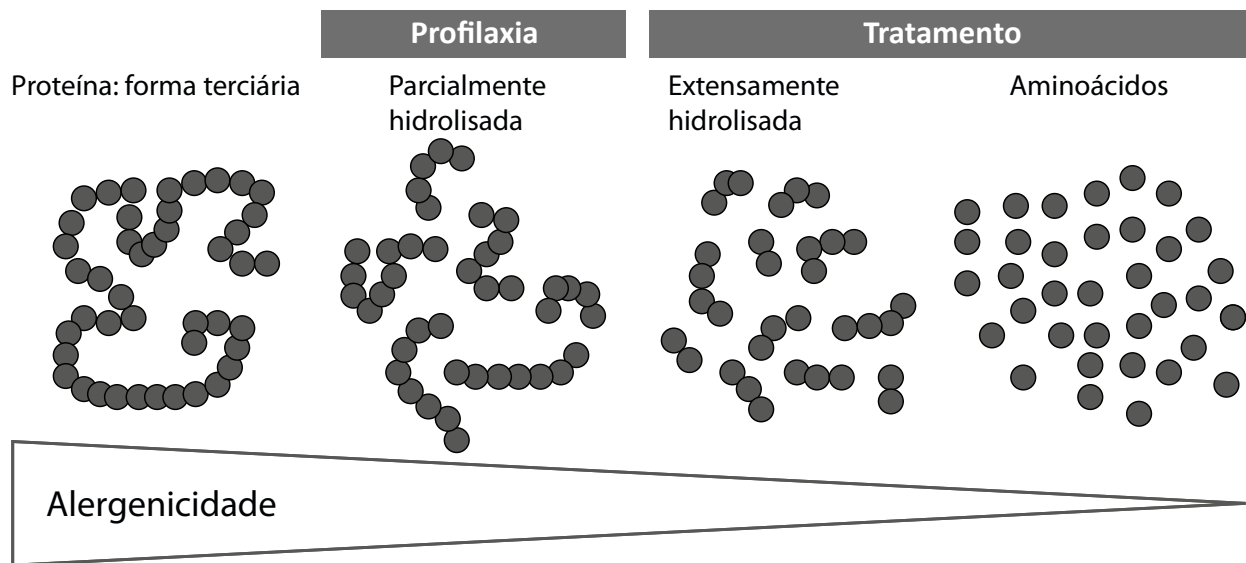
Tanto as FeHs, como as FAAs, são completas e atendem ao Codex Alimentarius, com respeito a todos os nutrientes essenciais. Podem ser fornecidas por via oral ou através de sondas.

**Figura 2A**



**Figura 2:**

Proteína com epítipos conformacional e sequencial. **A.** O epítipo conformacional é significativamente modificado ou destruído quando a forma nativa da proteína é alterada, o que pode ocorrer pelo processo de desnaturalização da proteína, como pelo cozimento, enquanto que o linear permanece inalterado. **B.** Destruição dos epítipos conformacionais e lineares pela hidrólise, que constitui o princípio da hipoalergenicidade das fórmulas infantis. Quanto maior o grau de hidrólise e menor a cadeia de peptídeos, menor o potencial de alergenicidade. As FpH não são consideradas terapêuticas. As fórmulas indicadas para o tratamento da APLV são as FeH e as FAA. (Fonte: Adaptado de Carvalho E & Ferreira CT, 2012).

**Figura 2B****Figura 2:**

Proteína com epítomos conformacional e sequencial. **A.** O epítomo conformacional é significativamente modificado ou destruído quando a forma nativa da proteína é alterada, o que pode ocorrer pelo processo de desnaturação da proteína, como pelo cozimento, enquanto que o linear permanece inalterado. **B.** Destruição dos epítomos conformacionais e lineares pela hidrólise, que constitui o princípio da hipoalergenicidade das fórmulas infantis. Quanto maior o grau de hidrólise e menor a cadeia de peptídeos, menor o potencial de alergenidade. As FpH não são consideradas terapêuticas. As fórmulas indicadas para o tratamento da APLV são as FeH e as FAA. (Fonte: Adaptado de Carvalho E & Ferreira CT, 2012).

## 4. Manifestações digestivas da APLV

As manifestações clínicas da alergia alimentar são diversas e dependem do órgão acometido e dos mecanismos envolvidos (IgE e não IgE mediados). Nas reações de hipersensibilidade imediata, mediadas por anticorpos IgE, os sinais e sintomas ocorrem de modo agudo, minutos ou horas após a ingestão do alérgeno. De modo diferente, as manifestações mediadas por células (não mediada por IgE), apresentam sintomas subagudos ou crônicos. Quanto ao órgão acometido, a maioria das crianças desenvolvem sintomas relacionados ao trato digestório (50% – 60%), pele (50% – 60%) e trato respiratório (20% – 30%), com grau de intensidade que vão desde alterações leves até aquelas graves, com risco de vida (anafilaxia e edema laríngeo) e alta morbidade (insuficiência do crescimento). As alergias IgE mediadas estão relacionadas ao maior risco de alergia múltiplas e associação com outras doenças atópicas, como asma, mais tardiamente.

O tratamento da alergia alimentar é essencialmente nutricional, para todas as manifestações clínicas. Baseia-se em dieta com exclusão dos alérgenos, que atenda as necessidades do paciente, conforme descrito a seguir, nas diferentes manifestações da APLV:

- Reações imediatas, mediadas pela IgE.
- Reações intermediárias ou tardias não mediadas por IgE.
- Reações tardias, não IgE mediada.

## Reações imediatas, mediadas pela IgE

### Manifestações clínicas

Nestas reações estão incluídas a síndrome da alergia oral, a anafilaxia e a alergia gastrointestinal imediata.

A síndrome de alergia oral caracteriza-se por sintomas alérgicos orais, mediados pela IgE, na qual ocorre sensibilização inicial aos polens, via respiratória. Os polens contêm proteínas homólogas às encontradas em certas frutas (melão, banana, tomate, maçã, kiwi) e vegetais (batata, cenoura, aipo), razão pela qual esta síndrome também é conhecida como síndrome Polen-Fruta.

Na faixa etária pediátrica, o leite de vaca e o ovo são alimentos desencadeantes comuns. As manifestações orais ocorrem logo após o contato com o alérgeno e incluem: angioedema, prurido, formigamento dos lábios, língua, palato e orofaringe. Na maioria dos pacientes, as manifestações permanecem circunscritas às mucosas orais e faríngeas. Entretanto, o edema da língua pode evoluir para edema de faringe e laringe, ocasionando um quadro grave de obstrução das vias respiratórias. Para segurança do paciente, é necessária a disponibilidade de epinefrina auto-injetável.

Nos casos de anafilaxia, os sintomas são desencadeados imediatamente ou minutos após a ingestão da proteína. As manifestações clínicas incluem: exantema, urticária, hipotensão, broncoconstrição ou formas mais graves de comprometimento respiratório, que colocam a vida do paciente em risco. A anafilaxia é uma urgência médica e seu tratamento inicial baseia-se na manutenção da permeabilidade das vias aéreas e da estabilidade hemodinâmica. A adrenalina é a droga de escolha no tratamento da anafilaxia sistêmica.

A alergia gastrointestinal imediata é caracterizada pelo desencadeamento de dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, logo após a ingestão dos alérgenos.

### Quais fórmulas utilizar no tratamento da APLV IgE mediada?

#### Fórmula infantil de soja

Nos casos de APLV, com reações alérgicas imediatas, mediadas pela IgE, as fórmulas com proteína da soja podem ser utilizadas, obedecendo as considerações a seguir.

Recomendações recentes da ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) e da NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) indicam que as fórmulas de soja não devem ser utilizadas, antes dos 6 meses de idade, período no qual as fórmulas lácteas devem constituir a base da alimentação. As desvantagens nutricionais da proteína da soja incluem: a presença dos fitatos, que podem diminuir a absorção de minerais e elementos traços; e a quantidade apreciável de isoflavonas, com ação estrogênica fraca, mas que podem alcançar concentrações séricas consideráveis em crianças. As vantagens das fórmulas de soja são os custos mais acessíveis e a melhor palatabilidade, em comparação às FeH, o que seria uma vantagem, mas existe o risco da criança desenvolver alergia à soja.

A proteína da soja não é hipoalergênica. As alergias concomitantes, APLV e APLS, podem estar presentes, apesar de não existir uma "reação cruzada". As reações adversas a soja têm sido relatada em 10% a 35% dos pacientes com APLV. Este índice é menor nos IgE mediados (<15%) e maior nos não IgE mediados (~50%) e nos lactentes com alergias múltiplas.

Baseado nestes conceitos, as fórmulas com proteína de soja podem ser indicadas para os pacientes com APLV, IgE mediada, se maiores de 06 meses de idade, com reações de menor gravidade, especialmente para aqueles que recusam as FeH e/ou as FAA.

## **Fórmula extensamente hidrolisada**

As fórmulas de proteína de leite de vaca extensamente hidrolisadas são indicadas no tratamento da APLV, com resultados satisfatórios na maioria dos pacientes (90% a 95%). Isto ocorre porque a maioria dos epítomos, tanto os conformacionais quanto os lineares, é destruída (Figura 2) pela hidrólise da proteína.

Quanto à escolha entre a FeH com e sem lactose, vai depender se existe ou não intolerância à lactose associada à APLV. Nos casos de reações imediata, mediada pela IgE, usualmente a concentração de lactase está normal e pode-se indicar o uso das FeH com lactose.

As vantagens da presença de lactose na fórmula são: menor custo, melhor palatabilidade e efeito bifidogênico. As crianças alérgicas têm uma microbiota gastrointestinal incomum, com baixo número de *Bifidobacterium* e *Lactobacilos* e altos níveis de *Clostridium*, *Staphylococcus* e *Escherichia coli*. A adição de lactose na dieta aumenta significativamente a população de Bifidobactérias e Lactobacilos, e diminui a dos Bacteroides e Clostrídios, de modo a alcançar o nível observado em controles saudáveis. Ademais, aumenta a concentração de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente dos ácidos acético e butírico, como demonstrado pelo metaboloma.

As preocupações anteriores de que as crianças com APLV reagiriam aos vestígios de proteínas residuais em fórmulas com lactose resultaram, muitas vezes, na restrição de ambas (lactose e PLV). Atualmente, as evidências demonstram que não é necessária a restrição de lactose em todos os pacientes com APLV. Assim, as FeHs com lactose são consideradas seguras, efetivas e podem ser indicadas para tratamento nutricional da APLV, IgE mediada, desde que o paciente seja tolerante à lactose e que não necessite de FAA.

## **Fórmulas de aminoácidos**

Apesar dos bons resultados com as FeH, nenhuma delas está completamente livre de alérgenos e do risco de desencadear reações graves, que embora raras, já foram descritas com seu uso. O risco de resultado insatisfatório com as FeHs é de até 10% das crianças com APLV. Estes pacientes reagem aos alérgenos residuais destas fórmulas, desencadeando, especialmente sintomas gastrointestinais e outros não IgE mediados, embora as reações IgE mediadas já tenham sido descritas com as FeH. Assim, as FAA, que são não-alérgênicas e promovem a nutrição adequada, estão indicadas nas manifestações IgE mediadas da APLV, como:

- Primeira opção, nos casos graves de anafilaxia, que ameaçam a vida.
- Segunda opção, nos casos refratários ao tratamento com as FeH.

## **Outros leites**

O leite de arroz não é recomendado para RN e lactentes, por não ser completo do ponto de vista nutricional. Os leites de outros mamíferos, como ovelha, búfala, égua ou cabra, não são recomendados para crianças. Estes leites não são suficientemente nutritivos como única fonte de alimentos para lactentes e suas proteínas são alergênicas, o que implica em risco de reatividade cruzada em crianças com APLV.



## Por quanto tempo manter a dieta de eliminação nos casos de APLV IgE mediada?

As crianças com reações imediatas e graves (mediadas por IgE) devem, inicialmente, permanecer com a dieta de eliminação por até 12 a 18 meses. Antes do desafio oral, deve ser dosado o IgE específico e, se este estiver muito elevado, o desafio oral deve ser adiado. De modo importante, nos casos de APLV IgE mediado, o desafio oral deve ser realizado em ambiente hospitalar, com disponibilidade de recursos que permitam o tratamento adequado em casos de anafilaxia.

## Reação intermediária ou tardia não mediada por IgE

Neste grupo, estão incluídas a proctite e a proctocolite, formas clínicas que acometem, especialmente, recém-nascidos e lactentes nos primeiros três meses de vida, estando 50% deles em uso de leite materno exclusivo. Nestes casos, a APLV é desencadeada pelas proteínas do leite de vaca, como a  $\beta$ -lactoglobulina, presentes no leite materno de mães que ingerem leite de vaca. Não se trata de alergia ao leite materno, mas de alergia às proteínas alimentares ingeridas pela mãe nutriz, presentes no leite materno.

Os pacientes portadores de proctite ou procto colite alérgicas apresentam, em geral, enterorragia, com estado geral satisfatório e ganho de peso adequado. O sangramento, na maioria das vezes, é de pequena monta, sendo referido apenas rajas de sangue nas fezes ou diarreia mucosanguinolenta. O lactente pode apresentar cólica, irritabilidade e choro excessivo. Os achados da retosigmoidoscopia são o enantema, as erosões e as ulcerações de mucosa. É comum a associação com hiperplasia nodular linfoide. Do ponto de vista histológico, a colite alérgica caracteriza-se pela presença de infiltrado inflamatório, predominantemente eosinofílico, com erosões no epitélio, microabscessos e fibrose.

## Quais fórmulas utilizar na APLV intermediária ou tardia não mediada por IgE?

Inicialmente, é importante enfatizar que a criança amamentada, com proctite ou proctocolite, não deve ser desmamada, pelos vários benefícios do leite materno. Nestes casos, indica-se a dieta de restrição de leite de vaca para a mãe nutriz, com a manutenção do aleitamento materno. Habitualmente, apenas a suspensão da PLV da dieta materna é suficiente para que a criança tenha evolução satisfatória, com resolução dos sintomas. Em torno de 20% dos casos, podem ser necessárias outras restrições como soja, ovo e/ou outros alimentos. Deve-se fazer a suplementação de cálcio para a mãe nutriz.

Nos RN e lactentes que já estão em uso de fórmulas infantis, recomenda-se a prescrição de FeH. Como nos casos de proctite ou proctocolite o acometimento do intestino grosso não compromete a concentração de lactase no intestino delgado, deve-se indicar uma FeH com lactose, pelas vantagens já descritas. Entretanto, o médico deve estar atento para os sinais de intolerância à lactose, pois pode ocorrer associação da proctocolite com a enteropatia (lesão de intestino delgado), que pode ocasionar intolerância secundária à lactose, como será descrito a seguir.

As FAAs estão indicadas nos casos mais graves ou refratários às FeH. Em geral, a evolução é satisfatória, com resolução dos sintomas em meses.

## Por quanto tempo manter a dieta de eliminação na APLV intermediária ou tardia não mediada por IgE?

Se o diagnóstico da APLV for confirmado em crianças de até 12 meses de idade, o lactente deve ser mantido com a dieta de eliminação, por pelo menos 6 meses ou até 9 a 12 meses de idade.

## Reação tardia não IgE mediada

A enteropatia induzida por proteínas alimentares (EIPA) é a principal manifestação da reação tardia não IgE mediada (mediada por células). Ocorre, mais frequentemente, nos primeiros meses de vida, após o início das fórmulas com leite de vaca ou soja. Usualmente, é decorrente da APLV, mas pode ser ocasionada pela proteína da soja.

A EIPA caracteriza-se pela presença de diarreia crônica (fezes aquosas e ácidas), eritema perianal, distensão abdominal, vômitos, anemia, perda de peso e insuficiência do crescimento. De modo semelhante à doença celíaca, pode cursar com esteatorréia, enteropatia perdedora de proteínas, edema e variáveis graus de desnutrição. Assim, trata-se de um quadro de má absorção, que pode ocasionar importantes repercussões nutricionais e alta morbidade. De modo diferente das reações IgE mediadas, a EIPA tem início insidioso. Como a lesão da mucosa intestinal é lenta e progressiva, após a introdução das fórmulas com PLV, a criança pode apresentar um quadro temporário de boa evolução e ganho de peso satisfatório. As manifestações clínicas podem se tornar evidentes, dias, semanas ou até mais que um mês, após a introdução do alérgeno, o que pode dificultar a correlação dos sintomas com a introdução da proteína na dieta, tanto pelos familiares, como pelos profissionais.

As alterações da mucosa do intestino delgado observadas no estudo histológico incluem: infiltrado inflamatório da lâmina própria (linfócitos, plasmócitos, mastócitos e eosinófilos), achatamento das vilosidades intestinais (diferentes graus) e hiperplasia das criptas. A lesão vilositária ocasiona consequências importantes, como: a diminuição da superfície absorptiva, o aumento da permeabilidade da barreira intestinal e a redução da concentração das dissacaridases. O aumento da permeabilidade intestinal propicia a absorção de macromoléculas, a sensibilizações a outras proteínas e a manutenção de um ciclo vicioso que perpetua a resposta imune alérgica.

A redução das dissacaridases, decorrente da agressão vilositária, é frequente e ocasiona má absorção dos dissacarídeos. Nos casos mais graves pode ocorrer má absorção de monossacarídeos. Pela diminuição da absorção dos dissacarídeos, especialmente da lactose, as manifestações clínicas são: diarreia aquosa (osmótica), distensão abdominal e assadura perianal (fezes ácidas). Estes aspectos são temporários, desaparecendo após a recuperação das vilosidades e das microvilosidades intestinais. Nestes casos deve ficar claro, inclusive para a família, que:

- Não se trata de “alergia à lactose”, entidade que não existe, pois a lactose é um carboidrato que, como tal, não tem capacidade de desencadear reações imunes.
- Trata-se de AA e a intolerância aos dissacarídeos (lactose e/ou sacarose) é decorrente da lesão vilositária induzida pelo alérgeno, no caso a PLV.
- As lesões das vilosidades intestinais são reversíveis e se recuperam com a dieta de eliminação dos alérgenos, associada à terapia nutricional adequada.
- Após a recuperação da mucosa intestinal a capacidade absorptiva, inclusive para dissacarídeos e monossacarídeos, é restabelecida.

## Quais fórmulas utilizar no tratamento da APLV não IgE mediada?

O tratamento da EIPA baseia-se na dieta de restrição dos alérgenos, mantendo a nutrição adequada. Para definição da fórmula infantil, deve-se levar em consideração:

- O potencial alergênico e as características nutricionais da fórmula.
- A capacidade de digestão e absorção do paciente, para todos os nutrientes, incluindo os dissacarídeos/monossacarídeos, que dependem do grau de lesão da mucosa.



## **Fórmulas de soja**

O uso das fórmulas com proteína da soja para os pacientes com EIPA, merece importantes considerações. Inicialmente, só pode ser recomendada para maiores de seis meses de idade. Entretanto, mesmo para este grupo de lactentes, a concomitância da APLV com a alergia à soja é alta nos casos de enteropatia, tornando alto o percentual de resultado insatisfatório, além das desvantagens nutricionais da proteína da soja, já citadas.

Mas se por opção da família (veganos) ou pelas vantagens das fórmulas de soja (palatabilidade e custo), esta for prescrita, deve-se tomar o cuidado para não iniciar este alimento em pacientes com agressão importante da barreira intestinal, pois o aumento da permeabilidade da mucosa, pode contribuir para a sensibilização à soja e alergias múltiplas. Por este motivo, recomenda-se promover a recuperação da mucosa com uso de FeH ou, nos casos mais graves, com as FAA; iniciando a soja apenas após o restabelecimento da barreira intestinal íntegra.

## **Fórmulas extensamente hidrolisadas**

De modo semelhante aos quadros de proctite e proctocolite, a maioria dos lactentes com enteropatia induzida pela PLV respondem bem às FeH. Todavia, de modo diferente, enquanto na lesão do intestino grosso, as FeH com lactose são as mais utilizadas; para as crianças com enteropatia, pelo menos nas fases iniciais do tratamento, além da exclusão do(s) alérgeno(s), deve ser indicada a exclusão da lactose. Nestes casos, a intolerância secundária aos carboidratos é decorrente das lesões da mucosa intestinal (vilosidades). A deficiência da dissacaridase mais comumente observada é a da lactase, porque esta é a dissacaridase mais superficial e a de menor concentração. Assim, a intolerância secundária à lactose é comum, o que torna necessário o uso de FeH sem lactose, especialmente nas fases iniciais do tratamento. Esta deficiência enzimática é temporária, pois a retirada dos alérgenos, associada à nutrição adequada, promove a recuperação das vilosidades e da concentração da lactase. Desta forma, com a evolução satisfatória do paciente, pode-se fazer a transição das FeHs sem lactose para as FeHs com lactose, pelas vantagens já mencionadas.

## **Fórmulas de aminoácidos**

Nos casos mais graves, pode ser necessário o uso de FAA ou mesmo de nutrição parenteral. As FAA, não alergênicas, devem ser consideradas como:

- Primeira opção nos casos mais graves, com intenso prejuízo nutricional.
- Segunda opção, naqueles que não tiveram boa resposta com as FeH (5% a 10% dos casos). De modo importante, como a recuperação da mucosa não é imediata, deve-se esperar 2 a 4 semanas com as FeH, para avaliação dos resultados e decisão de mudança para FAA.

## **Por quanto tempo manter a dieta de eliminação na APLV não IgE mediada? (EIPA)**

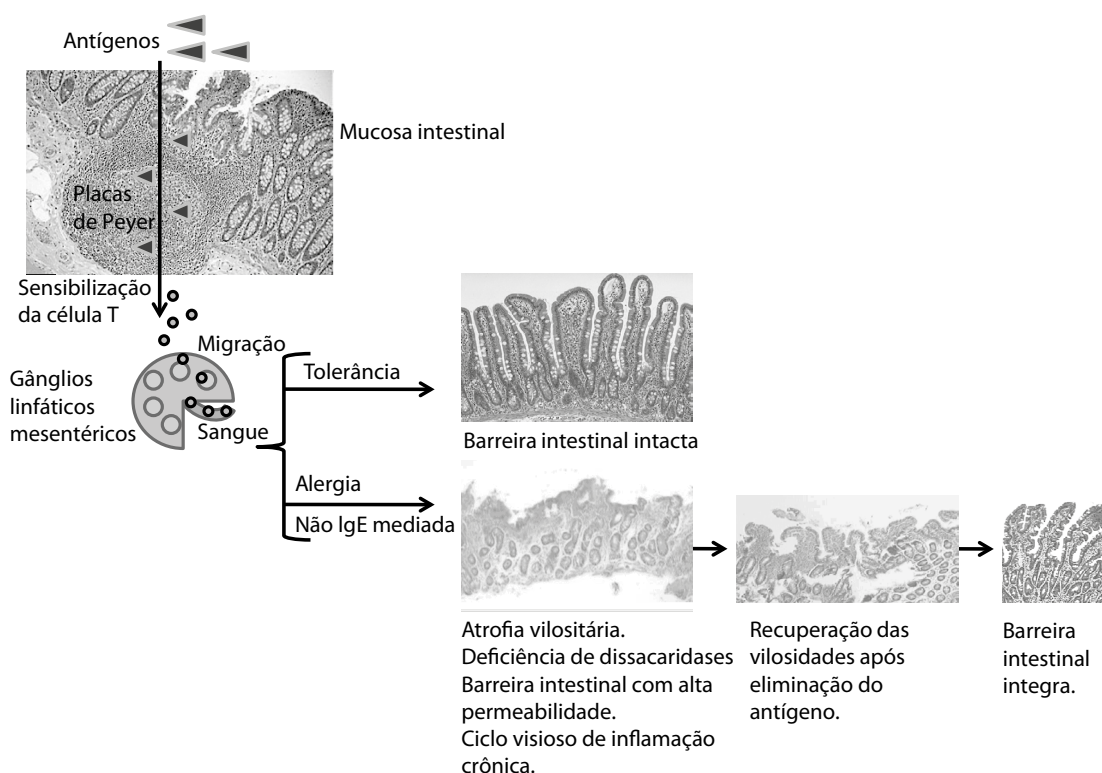
Após o estabelecimento do diagnóstico de APLV, em crianças até 12 meses de idade, a dieta de eliminação deve ser continuada por pelo menos 6 meses ou até 9 a 12 meses de idade. Para liberação da PLV na dieta, deve-se realizar o desafio oral.

Para lactentes menores que um ano de idade, o desafio oral deve ser feito com fórmula infantil polimérica de PVL, adequada para idade. Como o leite de vaca integral não é recomendado para lactentes, não se deve utilizar o leite in natura no enfrentamento destes pacientes.

Para as crianças maiores de três anos, para evitar a confusão diagnóstica entre a APLV e a intolerância à lactose por deficiência ontogenética de lactase, pode-se utilizar, para desafio oral, fórmulas poliméricas de PLV sem lactose.

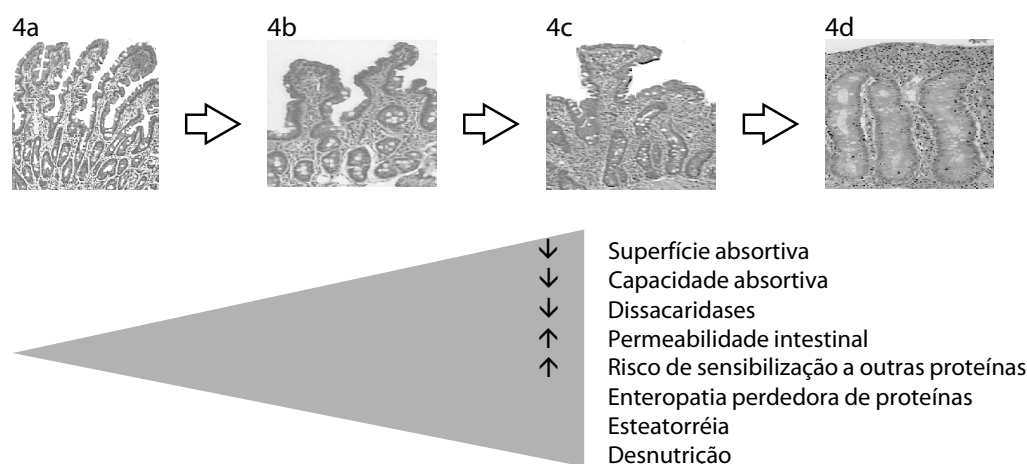
As Figuras 3 e 4 ilustram o desenvolvimento da EIPA e como ocorre a deficiência secundária das dissacarídeos nestes casos, respectivamente.

A Tabela 1 resume as fórmulas infantis adequadas para as diferentes manifestações clínicas da APLV.



**Figura 3:**

Os antígenos alimentares, continuamente absorvidos pela mucosa intestinal são processados e transportados via linfática para os nódulos mesentéricos ou via veia porta para o fígado. Conforme a resposta imune, são desencadeados mecanismos de tolerância ou alergia. A barreira intestinal intacta, a IgAS, as células dendríticas tolerogênicas, a secreção de IL-10, o TGF- $\beta$ , os linfócitos T reguladores e outros mecanismos de tolerância, favorecem o controle da inflamação e a manutenção da integridade da mucosa intestinal. Em contraste, a deficiência dos mecanismos de tolerância, desencadeiam uma resposta imune, que ocasiona atrofia das vilosidades e aumenta a permeabilidade da mucosa, favorecendo a absorção de antígenos e iniciando um ciclo vicioso, que pode ser interrompido com a dieta de eliminação do alérgeno. A retirada deste promove a recuperação da integridade da mucosa intestinal. (Fonte: Adaptado de Carvalho E & Ferreira CT, 2012).

**Figura 4:**

Enteropatia induzida por proteínas alimentares. 4a. Mucosa intestinal normal. Os mecanismos imunomediados (não-IgE) ocasionam lesão progressiva da mucosa intestinal, com achatamento e alargamento das vilosidades (4b), atrofia focal (4c), podendo chegar a atrofia total das vilosidades, quadro semelhante ao observado na Doença Celíaca (4d). Quanto maior a agressão das vilosidades, menor a capacidade de digestão e absorção, maior a permeabilidade intestinal e maior a possibilidade de ocorrer deficiência secundária das dissacaridases, mais comumente, da lactase (intolerância secundária à lactose).

**Tabela 1:** Fórmulas infantis: considerações para tratamento da APLV

| Fórmula                          | Recomendações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soja                             | Lactentes maiores que 06 meses<br>Melhor resultado: IgE mediada<br>Barreira intestinal íntegra<br>Enteropatia alérgica: não é considerada boa opção terapêutica<br>Preferência dos pais (desde que tolerada): Alto custo da FeH<br>Veganos<br>Pacientes que não aceitaram FeH (palatabilidade)                                                 |
| FeH                              | Primeira opção para pacientes com APLV<br>Com lactose: Pacientes com APLV e concentração normal de lactase<br>Alergia alimentar IgE mediada (se tolerantes às FeH)<br>Proctocolite alérgica, sem enteropatia associada<br>Sem diarreia ou assaduras (fezes ácidas)<br>Sem lactose:<br>Pacientes com APLV e intolerância à lactose (secundária) |
| FAA                              | Primeira opção: casos graves<br>Segunda opção:<br>Refratariedade às FeH (residual alergênico)<br>Não aceitação da FeH (palatabilidade)                                                                                                                                                                                                         |
| FpH                              | Não são recomendadas: alto potencial alergênico                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Leites de outros mamíferos       | Não são recomendados: alto potencial alergênico                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Leites de arroz, amêndoas, aveia | Não são recomendados: nutricionalmente incompletos                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

FeH: fórmulas extensamente hidrolisadas, FAA: fórmulas de aminoácidos, FpH: fórmulas parcialmente hidrolisadas

## 5. Intolerância à lactose

Os indivíduos que, por defeitos de digestão e/ou absorção da lactose, desenvolvem manifestações clínicas após a ingestão deste açúcar, de modo temporário ou definitivo, são considerados intolerantes à lactose.

A lactose é hidrolisada por ação da lactase, uma dissacaridase, em uma molécula de galactose e outra de glicose, monossacárides que são absorvidos. Na ausência ou na deficiência de lactase, a lactose ingerida não é hidrolisada e a sua presença na luz intestinal ocasiona: aumento da formação de gases, borborismo, flatulência, distensão abdominal, dor abdominal, náusea e diarreia.

A diarreia é aquosa, a fezes líquidas e explosivas, com elevada carga osmótica e pH baixo. Como as fezes são ácidas, é comum haver dermatite perianal (assadura). Nos casos mais graves, pode haver desidratação e acidose metabólica.

Os exames complementares para confirmação diagnóstica de intolerância à lactose são: pH fecal, pesquisa de substâncias redutoras nas fezes, teste de absorção da lactose com sobrecarga oral, teste do H<sub>2</sub> expirado e a dosagem da lactase em fragmento de mucosa intestinal. Estes testes identificam a presença da má digestão e/ou absorção da lactose, mas não identificam a etiologia da intolerância, que pode ser decorrente de deficiências enzimáticas congênicas, primárias ou secundárias.

Em todos os casos, o tratamento consiste na exclusão da lactose da dieta, mas o início e a duração da restrição da lactose, bem como o tipo de fórmula sem lactose a ser utilizada, se polimérica ou oligomérica, dependem das causas da intolerância, listadas a seguir:

- deficiência congênita de lactase (alactasia congênita)
- deficiência relativa de lactase do prematuro
- deficiência ontogenética de lactase (hipolactasia tipo adulto; deficiência primária de lactase)
- deficiência secundária de lactase

### Deficiência congênita de lactase

A deficiência congênita de lactase, também denominada alactasia congênita, é uma entidade rara, decorrente da ausência ou intensa deficiência de atividade lactásica. É mais comum no sexo masculino e caracteriza-se pela presença de diarreia, de início precoce, após o nascimento, assim que o leite materno ou fórmula infantil contendo lactose é introduzido.

### Quais fórmulas utilizar na deficiência congênita de lactase?

O tratamento baseia-se na exclusão da lactose da dieta. O leite materno e os leites de outros mamíferos (vaca, cabra) não são recomendados. Como opções de dieta, indicam-se:

- Fórmula infantil à base de leite de vaca isenta de lactose. Se o RN ou lactente não apresenta outras alterações, como alergia alimentar, não existe a necessidade do uso de fórmulas hipoalergênicas (oligoméricas). Nestes casos, podem ser indicadas as fórmulas infantis poliméricas (proteína íntegra, sem hidrolise), sem lactose.
- Fórmula infantil à base de soja (sem adição de lactose), para lactentes maiores de 06 meses.

### Por quanto tempo manter a eliminação na deficiência congênita de lactase?

A exclusão da lactose deve ser iniciada ao nascimento e mantida por toda a vida.

## Deficiência relativa de lactase do prematuro

Até a 34ª semana de gestação, a concentração da lactase está diminuída, aumentando nas últimas semanas de gestação. Assim, os prematuros, com menos de 34 semanas de gestação, podem cursar com deficiência relativa de lactase e, consequentemente, digestão e absorção diminuídas de lactose. Entretanto, o uso de fórmulas com lactose e, especialmente do leite humano nestes prematuros, não parece produzir efeitos deletérios a curto ou a longo prazo; provavelmente, porque os níveis de lactase aumentam rapidamente após o nascimento.

### Quais fórmulas utilizar na deficiência relativa de lactase do prematuro?

Pelos benefícios do leite materno, este deve ser mantido. Quanto à indicação da fórmula infantil, deve-se avaliar a necessidade de exclusão da lactose, conforme a evolução clínica do paciente.

### Por quanto tempo manter a eliminação na deficiência relativa de lactase do prematuro?

Se for necessário o uso de dieta de restrição da lactose, esta deve ser mantida por período curto, pois os níveis de lactase aumentam rapidamente após o nascimento, como já citado.

## Deficiência ontogenética de lactase

A deficiência ontogenética de lactase, também denominada hipolactasia tipo adulto ou deficiência primária de lactase, ocorre pelo declínio na expressão da lactase, que se inicia após o desmame e pode alcançar níveis inferiores a 10% do valor de sua atividade maior. A presença das mutações C/T-13910 e G/A-22018, no teste genético que avalia o gene que controla a expressão da enzima lactase/florizina-hidrolase, identificam os indivíduos tolerantes à lactose.

De modo diferente da deficiência congênita de lactase, a deficiência ontogenética é um evento comum e as manifestações são tardias. Acomete até 70% da população mundial, variando conforme a etnia. A maioria dos indivíduos inicia os sintomas na adolescência ou na vida adulta, mas a idade de início varia entre as populações. Das crianças hispânicas, asiáticas e negras, 20% menores que 5 anos de idade, já apresentam evidência de deficiência de lactase, enquanto que crianças brancas desenvolvem os sintomas, em geral, após os 4 anos de idade.

Os sintomas tendem a ser mais leves, quando comparado à ausência congênita e podem ser progressivos. O grau da má absorção é variado e quantidades diversas de lactose podem ser toleradas. A maioria dos portadores de deficiência ontogenética de lactase tolera pequena quantidade de lactose.

### Quais fórmulas utilizar na deficiência ontogenética de lactase?

Como o início é tardio, em geral, não é necessário o uso de fórmulas sem lactose para RN, lactentes e crianças nos primeiros anos de vida.

Na maioria dos casos, mesmo após o início dos sintomas, a restrição absoluta de lactose não é recomendada, pois não ocorre a ausência total de lactase, mas sim uma redução enzimática.

Em geral, as crianças maiores podem ingerir os derivados de leite, ou mesmo o leite in natura, em quantidade que não provoque sintomas. Esta medida evita que as mesmas se privem de uma fonte importante de cálcio.

Se for necessária a utilização de fórmulas, devem ser indicadas as fórmulas poliméricas isentas de lactose. Apenas se houver APLV associada, as fórmulas oligoméricas (FeH sem lactose) devem se indicar. Como nessa deficiência, em geral, as crianças já são maiores e com alimentação variada (não totalmente láctea), a organização do cardápio é mais fácil.

Por quanto tempo manter a eliminação na deficiência ontogenética de lactase?

A dieta de eliminação deve ser recomendada apenas após início dos sintomas e mantida por toda a vida.

## **Deficiência secundária de lactase**

A intolerância secundária à lactose instala-se quando ocorre diminuição da concentração da lactase, decorrente de lesões da mucosa intestinal (vilosidades). Nestes casos, a deficiência de dissacaridase mais comumente observada e a última a se recuperar, é a deficiência da lactase, porque esta é a dissacaridase mais superficial e a de menor concentração, como já referido anteriormente.

Eventos frequentes em crianças, como a gastroenterite aguda (por ex. rotavírus), a síndrome pós-enterite, a desnutrição, a doença celíaca, a giardíase, a criptosporidíase, as alergias alimentares, a fibrose cística e as deficiências imunológicas, podem agredir a mucosa jejunal e ocasionar a deficiência secundária de lactase. Nestes casos, para a orientação da conduta adequada, é importante identificar a doença que determinou a lesão da mucosa intestinal.

Como exemplo, a infecção intestinal viral ou bacteriana pode ocasionar, pelo dano à mucosa intestinal, redução da concentração de lactase. Nestes casos, a intolerância à lactose pode ocorrer concomitantemente e/ou posteriormente ao episódio de gastroenterite e persistir por semanas a meses. Este quadro contribui para prolongar os episódios de diarreia aguda e denomina-se diarreia pós-enterite. Caracteriza-se pela presença de fezes fluidas e explosivas, associada à dermatite perianal. Pode haver insuficiência do crescimento.

## **Quais fórmulas utilizar na deficiência secundária de lactase?**

O tratamento específico direciona-se para a doença que esta agredindo a mucosa intestinal e associa-se à exclusão da lactose da dieta. É importante enfatizar que apenas a suspensão da lactose não permite a recuperação vilositária, se a causa da lesão da mucosa (doença do paciente) não for tratada. Como exemplo, em crianças, especialmente no primeiro ano de vida, a APLV é uma causa importante de intolerância secundária à lactose. Nestes casos, não basta retirar a lactose, mas deve-se tratar, de modo concomitante, a APLV, com a dieta de eliminação da PLV.

A dieta de restrição da lactose é, em geral, temporária, variando de algumas semanas a meses, pois a tolerância à lactose é, usualmente, recuperada após o início do ganho ponderal. Isto é, após a recuperação da mucosa intestinal, a criança passa a tolerar este carboidrato.

No caso da APLV, deve-se suspender o leite de qualquer espécie animal que não a humana. O leite materno, embora contenha mais lactose do que o leite de vaca, não deve ser suspenso na diarreia aguda ou persistente com intolerância secundária à lactose, pois seus efeitos benéficos (fatores de proteção) superam aqueles relacionados à presença da lactose. De modo importante, deve-se orientar a dieta materna com exclusão da PLV.

## **Por quanto tempo manter a eliminação na deficiência secundária de lactase?**

A restrição é temporária, sendo reintroduzida a lactose assim que for tratada a causa básica da agressão intestinal e promovida a recuperação da lesão vilositária.



A Tabela 2 resume as fórmulas infantis adequadas para as diferentes etiologias da intolerância à lactose.

**Tabela 2:** Fórmulas infantis: considerações para tratamento da intolerância à lactose

| <b>Fórmulas</b>                  | <b>Recomendações</b>                                                                                           |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poliméricas com PLV sem lactose  | Deficiência congênita de lactase (alactasia congênita)<br>Deficiência ontogênica de lactase (crianças maiores) |
| FeH sem lactose                  | Deficiência secundária de lactase:<br>Pacientes com APLV e intolerância secundária à lactose                   |
| FAA                              | Deficiência secundária de lactase:<br>Pacientes com APLV (grave) e intolerância secundária à lactose           |
| Fórmulas de soja                 | Lactentes maiores que 06 meses com intolerância à lactose e sem enteropatia induzida por proteínas             |
| Leites de outros mamíferos       | Não são recomendados: presença de lactose                                                                      |
| Leites de arroz, amêndoas, aveia | Não são recomendados: nutricionalmente incompletos                                                             |

FeH: fórmulas extensamente hidrolisadas

FAA: fórmulas de aminoácidos

## 6. Considerações finais

O diagnóstico de APLV pode ser confundido com o de intolerância à lactose, o que pode ocasionar erros de conduta, escolha incorreta de fórmulas infantis e consequências importantes para o paciente. Assim, é fundamental a distinção entre estas duas situações: APLV e intolerância à lactose.

As intolerâncias alimentares muitas vezes não são reproduzíveis e podem ser dose dependente. Na intolerância à lactose, por exemplo, uma pequena quantidade de lactose ingerida pode não ser suficiente para desencadear sintomas importantes, como a diarreia osmótica. De modo contrário, as reações alérgicas são, em geral, reproduzíveis e, na maioria das vezes, não são doses dependentes. Pequenas quantidades de antígenos, como a PLV, inclusive por contato respiratório ou cutâneo, podem desencadear reações importantes, como a anafilaxia.

A lactose é um açúcar e, como tal, não desencadeia reações alérgicas, inflamação, lesão tecidual, sintomas extra-digestivos (cutâneos e respiratórios) e manifestações sistêmicas (anafilaxia). As manifestações clínicas da intolerância à lactose se restringem as decorrentes da má absorção deste dissacarídeo (flatulência, distensão abdominal, dor abdominal, assadura e diarreia).

De modo diferente, a PLV pode desencadear reações alérgicas, inflamação com lesão tecidual (EIPA com atrofia vilositária, colite com enterorragia), sintomas extra-digestivos (dermatite atópica e broncoespasmo) e manifestações sistêmicas (anafilaxia). Desta forma, sinais como insuficiência do crescimento e sangue nas fezes (enterorragia), podem relacionar-se à APLV, mas não com a intolerância à lactose. Em todos estes casos, o diagnóstico correto permite o tratamento nutricional, com a escolha da fórmula infantil adequada para cada caso.

## Bibliografia

1. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Apr;12(2):83-6.
2. Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas-when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy.* 2004 Aug;59 Suppl 78:45-52.
3. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Jun;19(4):348-54.
4. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int.* 2009; 58(4): 457-66.
5. O'Connor NR. Infant formula. *Am Fam Physician.* 2009 Apr 1;79(7):565-70.
6. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, Brunetti L, Mancino G, Tedeschi G, Guerzoni E, Indrio F, Laghi L, Miniello VL, Gobbetti M, De Angelis M. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Aug;23(5):420-7.
7. S. Koletzko, B. Niggemann, A. Arato, J.A. Dias, R. Heuschkel, S. Husby, M.L. Mearin, A. Papadopoulou, F.M. Ruemmele, A. Staiano, M.G. Scha'ppi, Y. Vandenplas. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012;55: 221-229.
8. Carvalho E, Ferreira CT. Alergia alimentar. IN Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria* 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 267-315.
9. Koda YKL. Intolerância aos carboidratos. IN Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria* 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 340-358.
10. Spolidoro JVN, Eloi JC, Epifanio M, Edom PT, Ongaratto R. Alergia alimentar. IN Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria* 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 751-787.
11. Lau CH, Gupta RS. The pediatrician's role in the diagnosis and management of food allergy. *Pediatr Ann.* 2013 Jul;42(7):116-21.
12. Gupta R. Diagnosis and management of food allergies. *Pediatr Ann.* 2013 Jun 1;42(6):238-9.
13. Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. *Mayo Clin Proc.* 2013 May;88(5):512-26.



# Colestase no lactente

Elisa de Carvalho

## 1. Introdução

A colestase é o termo utilizado para descrever os estados patológicos que cursam com a redução do fluxo biliar, por alterações anatômicas ou funcionais do sistema biliar, sendo considerada neonatal quando se inicia nos primeiros 03 meses de vida, podendo se manter após este período. Traduz a presença de doença hepatocelular ou biliar e necessita exploração clínica urgente, pois seu diagnóstico diferencial é amplo e heterogêneo, incluindo doenças como a atresia biliar, doenças metabólicas e infecciosas, para as quais a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes dependem da instituição precoce do tratamento.

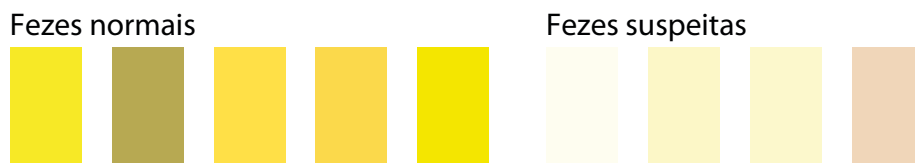
Enfatizamos que a identificação precoce e o tratamento em tempo adequado são fatores decisivos para a sobrevivência do paciente com seu próprio fígado, denominada sobrevida do fígado nativo, em muitas doenças colestáticas dos primeiros meses de vida, especialmente nas situações em que há necessidade de tratamento cirúrgico para desobstrução mecânica ao fluxo biliar, como é o caso da atresia biliar. Para estes pacientes, as chances de bom prognóstico são maiores se o procedimento cirúrgico corretivo, denominado portoenterostomia, for realizado até os 60 dias de vida. Portanto, a identificação e o encaminhamento precoces dos lactentes colestáticos para centros capacitados para investigação e tratamento destas doenças é uma urgência médica, responsabilidade da equipe de saúde que lida com os lactentes e, em especial, do Pediatra.

Um sinal importante da colestase, para a suspeição deste diagnóstico, é a icterícia. Entretanto, como a icterícia decorrente da elevação da bilirrubina indireta (BI) ocorre em 60% a 80% dos lactentes na primeira semana de vida, sendo, na maioria das vezes fisiológica, a icterícia nesta faixa etária é um sinal muitas vezes pouco valorizado, o que cria uma situação perigosa, pois a colestase neonatal pode não ser identificada, gerando um atraso no diagnóstico, com graves consequências para a saúde da criança<sup>1</sup>. Neste contexto, lembramos que a icterícia fisiológica nos neonatos, decorrente da lise eritrocitária associada à imaturidade funcional hepática na metabolização da bilirrubina, surge entre o segundo e o quinto dias de vida e tende a desaparecer até o fim da segunda semana pós-natal. Assim, se a icterícia persiste após este período, não deve ser considerada fisiológica. Contudo, em até 15% dos recém-nascidos ocorre uma icterícia persistente, que se mantém após 14 ou 21 dias de vida, decorrente, na maioria dos casos, de hiperbilirrubinemia não-conjugada benigna associada à ingestão de leite materno pelo lactente<sup>2</sup>. Mais uma vez, a elevada frequência e a natureza benigna da maioria dos casos de icterícia neonatal faz com que desordens orgânicas, incluindo as relacionadas à colestase, não sejam adequadamente investigadas pelos profissionais de saúde.

No Brasil algumas medidas foram adotadas para conscientização da importância do diagnóstico precoce da colestase no neonato e no lactente, tais como a campanha do “Alerta Amarelo” e o uso da Escala Colorimétrica Fecal. A “Campanha do Alerta Amarelo” orienta que todo recém-nascido que persistir icterico com 14 dias de vida ou mais deve ser avaliado do ponto de vista clínico (global e coloração das fezes e urina) e laboratorial (bilirrubinas). Se as fezes foram “suspeitas” (esbranquiçadas) ou a criança apresentar elevação da bilirrubina direta (BD), ela deve ser encaminhada para serviços

especializados. Este procedimento simples conseguiu melhorar o prognóstico de pacientes com atresia biliar em outros países<sup>1</sup>.

A escala colorimétrica fecal, que analisa as fezes segundo um sistema de graduação de cores, é um método simples, facilmente aplicável como teste de triagem para a presença de hipocolia/acolia fecal, e visa a observação da presença destas alterações pelos profissionais de saúde e pelos pais. No Brasil, esta escala foi incluída na caderneta de saúde da criança distribuída pelo Ministério da Saúde, visando modificar o panorama relativo ao encaminhamento dos pacientes com colestase nos primeiros meses de vida aos centro de referência. A Figura 1 demonstra a coloração das fezes normais e suspeitas.



**Figura 1:**

Escala cromática das cores das fezes. Estabelece as cores de fezes normais e as suspeitas, em relação à presença de colestase neonatal (primeiros meses de vida).

Em resumo, a presença de icterícia após o 14º dia de vida indica a necessidade urgente de realizar triagem para colestase, por meio da dosagem de bilirrubinas séricas e da avaliação da cor das fezes.

Pacientes com hiperbilirrubinemia de reação direta ou hipocolia/acolia fecal devem ser encaminhados para investigação com urgência.

## 2. O lactente icterico

A icterícia consiste na coloração amarelada da pele, escleróticas e membranas mucosas. É decorrente da deposição da bilirrubina nestes tecidos, quando esta se encontra em níveis elevados no plasma (hiperbilirrubinemia). Torna-se clinicamente evidente quando a concentração sérica de bilirrubina ultrapassa 2 a 3mg/dL na criança maior e 5mg/dL no neonato<sup>1</sup>. Como a icterícia é ocasionada por uma anormalidade no metabolismo da bilirrubina, estabelecer os passos da sua formação e excreção é fundamental para a compreensão do seu diagnóstico diferencial.

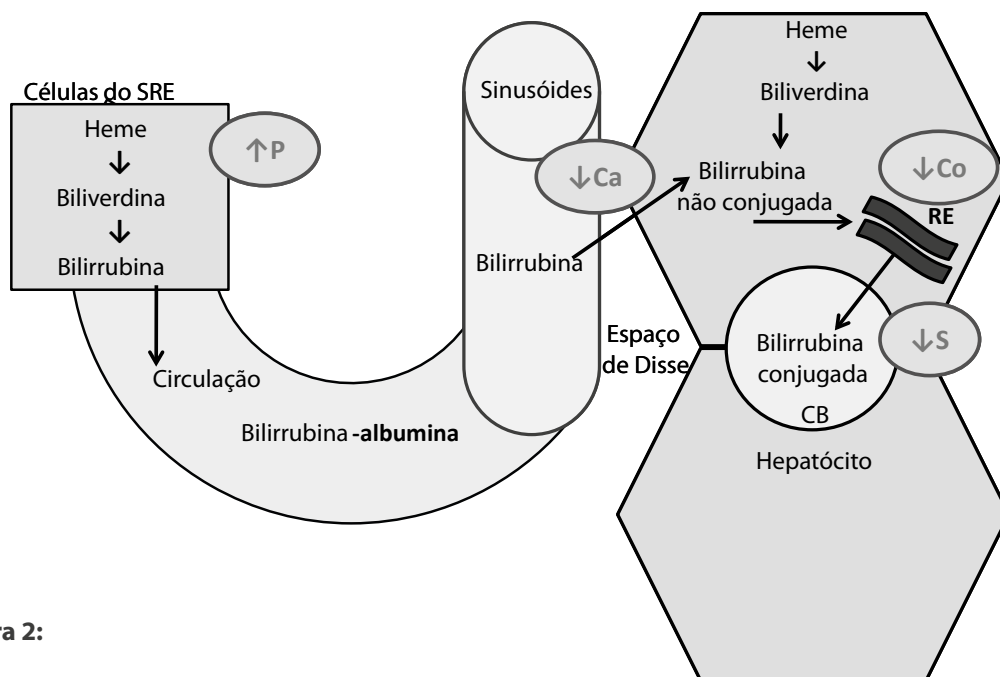
A bilirrubina é o principal produto de degradação do heme, cujas fontes no organismo são a hemoglobina, a mioglobina e as hemoproteínas. A principal fonte de bilirrubina é a hemoglobina proveniente da destruição de eritrócitos maduros, a qual contribui com cerca de 80 a 85% da produção total. Dos restantes 15 a 20%, são provenientes da destruição prematura, na medula óssea ou no baço, de eritrócitos recém-formados; e do heme não eritróide e de hemoproteínas hepáticas tais como mioglobina, citocromo e catalases, formados no fígado<sup>1</sup>.

Em condições fisiológicas, a maioria dos eritrócitos normais é sequestrada da circulação após 120 dias de vida, pelas células reticuloendoteliais do baço, do fígado e da medula óssea. Nestas células, ocorre a lise dos eritrócitos e a degradação da hemoglobina. A globina é degradada, o anel de ferroprotoporfirina é quebrado e o ferro parcialmente reutilizado para a síntese do heme. O produto tetrapirrólico resultante é a biliverdina, que é convertida em bilirrubina pela enzima biliverdina redutase. Essa forma de

bilirrubina é denominada não conjugada (BI) e é lipossolúvel. A bilirrubina não conjugada ou indireta liga-se à albumina, forma pela qual é transportada no plasma. A BI é rapidamente captada pelo hepatócito e transportada ao retículo endoplasmático, por meio de transportadores, onde é convertida pela ação da enzima uridina difosfatase glicuronosiltransferase (UGT) em compostos solúveis em água que são o monoglicuronato (15% do total) e o diglicuronato (85% do total) de bilirrubina (bilirrubina conjugada ou direta). Esses compostos são transportados através da membrana canalicular para a bile, processo que requer energia, sendo uma das etapas mais susceptíveis de comprometimento na vigência de lesão hepática. Uma vez excretada do hepatócito para o canalículo biliar, a bilirrubina é transportada por meio da bile, pelas vias biliares, para o intestino (duodeno)<sup>1</sup>.

Assim, o metabolismo da bilirrubina envolve 06 passos importantes: a formação da bilirrubina indireta nas células do retículo endotelial; o transporte da bilirrubina indireta pelo plasma, ligada à albumina; a captação da BI pelo hepatócito; a conversão da bilirrubina não conjugada em conjugada, no hepatócito; o transporte da bilirrubina conjugada pela membrana biliar; e o fluxo da bilirrubina pelo sistema biliar até o intestino. A alteração em qualquer um destes passos pode ocasionar a icterícia.

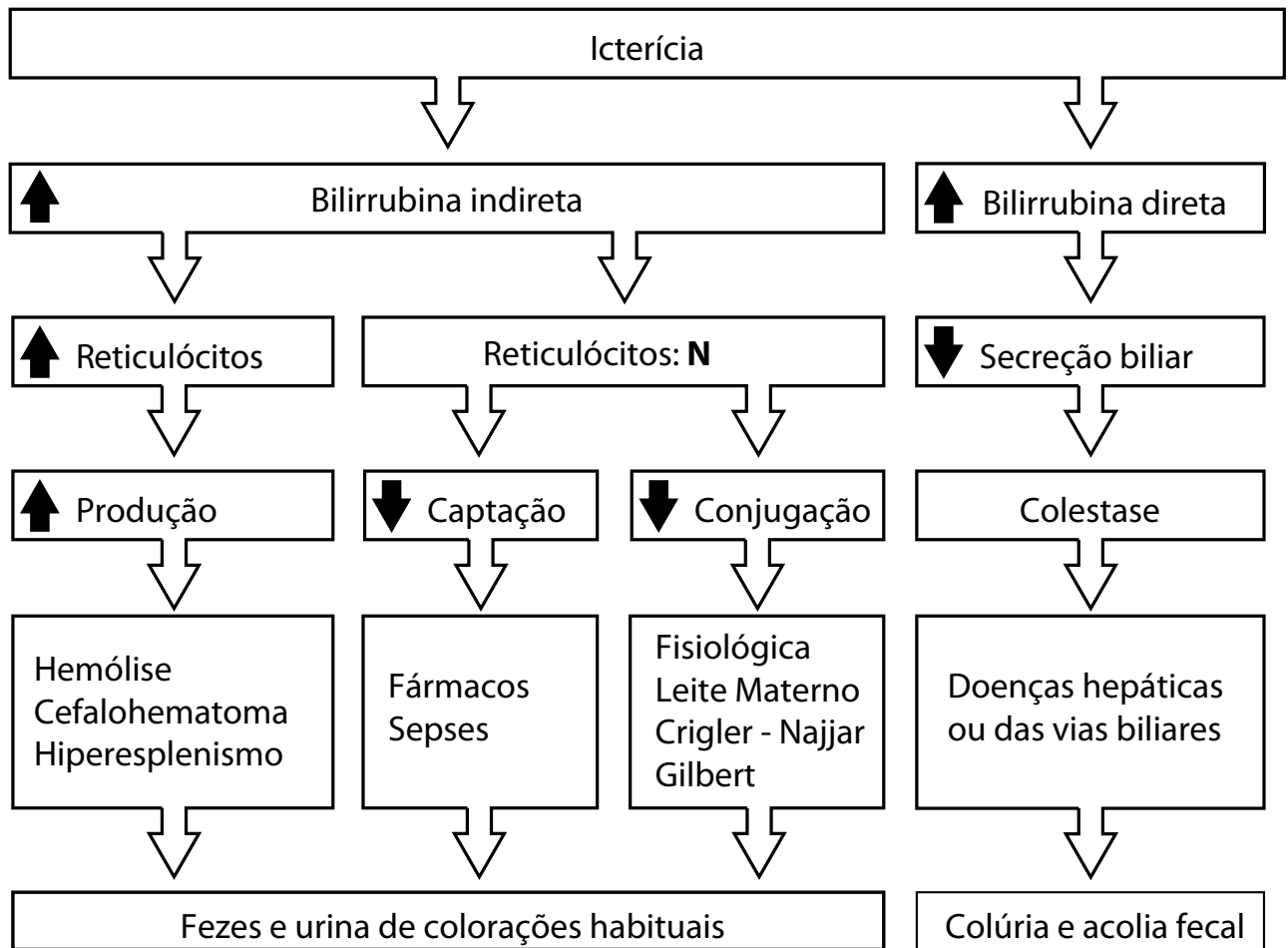
De modo resumido, a icterícia pode ocorrer por: aumento da produção da bilirrubina, diminuição de sua captação, redução da conjugação pelos hepatócitos e/ou diminuição da sua secreção. Os três primeiros processos cursam com elevação da bilirrubina não conjugada, enquanto a diminuição da secreção biliar apresenta-se com aumento da bilirrubina conjugada. Assim, definir se a condição é decorrente do aumento da BI ou da BD é o primeiro passo importante para o diagnóstico diferencial do paciente icterício. A Figura 2 ilustra o metabolismo da bilirrubina e as principais etapas responsáveis pela elevação da bilirrubina, e a Figura 3 descreve os passos para o diagnóstico diferencial do lactente icterício, demonstrando que com dois exames de baixo custo e boa disponibilidade (dosagem de bilirrubinas e reticulócitos), é possível definir o processo responsável pela icterícia e elaborar o diagnóstico diferencial do caso em questão. Nesta publicação será dado enfoque à colestase do lactente, isto é, aos casos de icterícia nos primeiros meses de vida, relacionados à elevação da bilirrubina direta.



**Figura 2:**

Metabolismo da bilirrubina. A figura demonstra as etapas que mais comumente são responsáveis pela elevação da bilirrubina (aumento da produção e diminuição da captação, da conjugação e/ou da secreção). SRE: sistema reticuloendotelial, RE: retículo endoplasmático, CB: canalículo biliar, P: produção, Ca: captação, Co: conjugação, S: secreção.

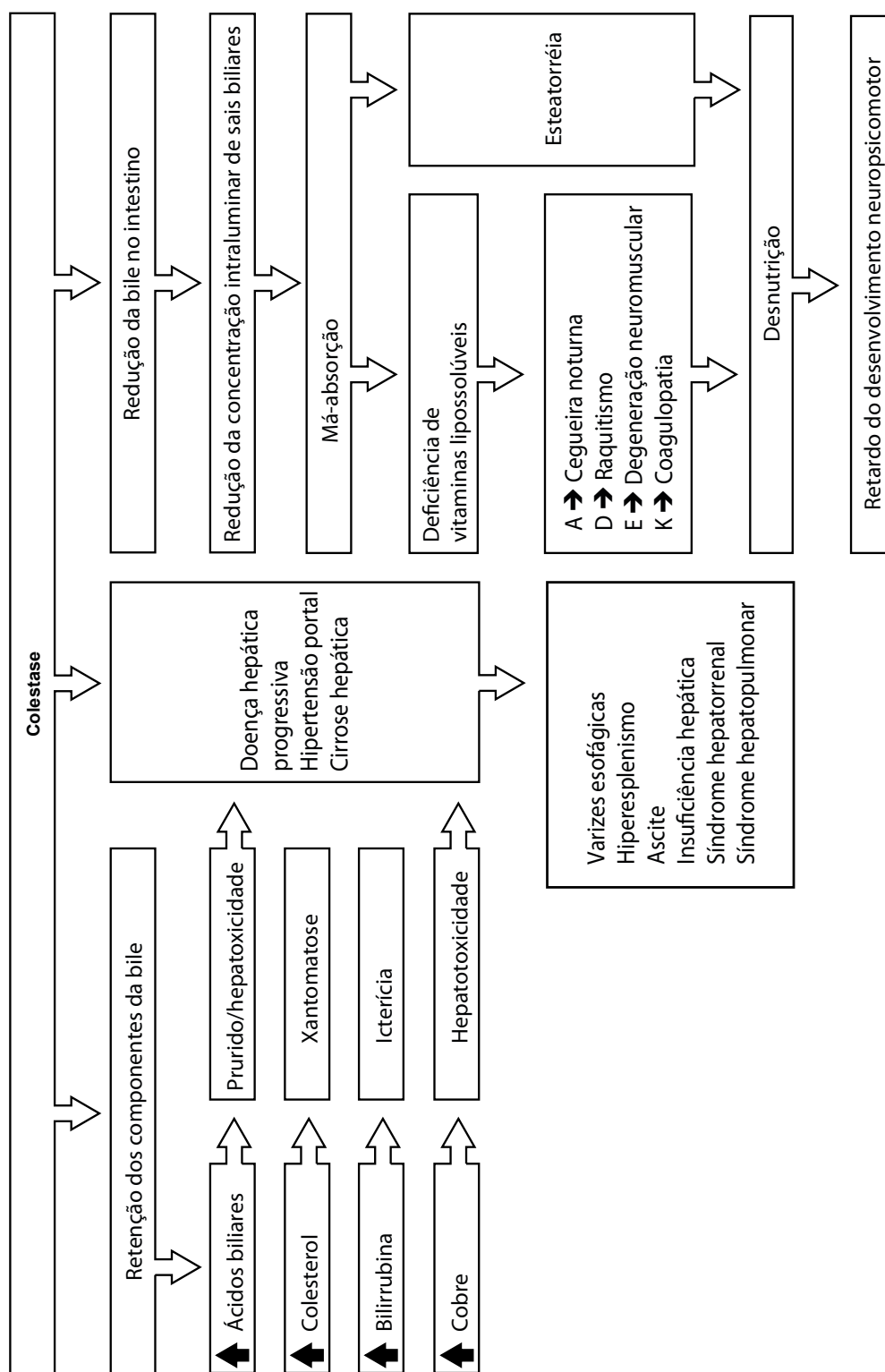
Fonte: Santos et al, 2012<sup>1</sup>.



**Figura 3:** Diagnóstico diferencial do lactente com icterícia

### 3. Diagnóstico da colestase no lactente

Do ponto de vista fisiopatológico, a colestase desenvolve-se quando há uma diminuição do fluxo da bile, o que ocasiona a retenção dos seus constituintes no sangue e tecidos e a redução da concentração dos sais biliares no intestino, o que desencadeia uma série de eventos, demonstrados na Figura 4 e responsáveis por parte das alterações clínicas, laboratoriais, histológicas e evolutivas apresentadas pelo paciente colestático<sup>5</sup>.



**Figura 4:** Complicações da colestase crônica.

Fonte: Carvalho E et al, 2007<sup>5</sup>

Em relação às manifestações clínicas, nos primeiros meses de vida, a colestase caracteriza-se pela presença de icterícia, associada a graus variados de hipocolia/acolia fecal e colúria, podendo ocorrer prurido e xantomas (acúmulo de colesterol), aspectos que não são observados se a icterícia é decorrente da elevação da BI. Isto porque como a bilirrubina indireta circula firmemente ligada à albumina, não é filtrada pelos glomérulos renais e também não é secretada pelos túbulos renais, não havendo sua eliminação urinária. Nestes casos, o paciente não apresenta colúria e as fezes são coradas, pois a drenagem da secreção biliar para o intestino não está comprometida. De modo diferente, quando existe diminuição da secreção biliar e aumento da bilirrubina direta, uma fração da bilirrubina conjugada não se liga à albumina, ou o faz de maneira reversível, sendo filtrada pelos rins e eliminada na urina, o que altera a coloração da urina, que se torna com aspecto de chá forte ou de coca-cola (colúria) nas crianças maiores, ou de cor amarelada, que pode manchar as fraldas, nos recém-nascidos, os quais normalmente apresentam urina praticamente incolor. Em relação à cor das fezes, a detecção da hipocolia/acolia fecal, no centro do bolo fecal, pode contribuir para o diagnóstico precoce dos pacientes colestáticos<sup>1</sup>.

Quando o quadro colestático tem como manifestação clínica a icterícia, a doença é facilmente reconhecida. Entretanto, em alguns lactentes colestáticos as conseqüências da deficiência das vitaminas lipossolúveis podem ser os únicos sinais/sintomas da presença de colestase. Nestas crianças a hiperbilirrubinemia pode não ser clinicamente evidente e o atraso no diagnóstico pode causar graves problemas, como a hemorragia intracraniana decorrente da deficiência de vitamina K. Assim, as coagulopatias devem ser investigadas nos lactentes com hiperbilirrubinemia direta e, a administração imediata de vitamina K deve ser instituída, para possibilitar a produção dos fatores da coagulação pelo fígado.

Do ponto de vista laboratorial, observa-se elevação dos compostos normalmente excretados na bile, tais como sais biliares, colesterol e bilirrubinas [(BD > 1mg/dL se o nível de bilirrubina total (BT) < 5mg/dL; de BD > 2 mg/dL, ou maior que 20% do total, se BT > 5mg/dL]<sup>1</sup>. Contudo, valores de BD em torno de 15% da BT não devem servir para descartar a presença de uma colestase neonatal em progressão<sup>6</sup>. Além da elevação da bilirrubina, pode-se observar aumento das enzimas canalinares, como a gamaglutamiltransferase (GGT) e da fosfatase alcalina (FA).

Neste contexto, as síndromes de Dubin-Johnson e Rotor, distúrbios de transmissão autossômicos recessivos, que cursam com bilirrubina sérica total em torno de 2 a 7mg/dL, não caracterizam quadro colestático, pois não existe diminuição da secreção biliar, mas apenas uma alteração na excreção da bilirrubina. No caso da síndrome de Dubin-Johnson, por uma mutação do transportador canalicular multispecific organic anion transporter (CMOAT)<sup>1</sup>.

Na histologia hepática, observa-se acúmulo de pigmento biliar nos hepatócitos e canálculos biliares. Ademais, os sais biliares tóxicos acumulados nos quadros colestáticos, desencadeiam a morte das células hepáticas e uma sequência de eventos danosos que incluem inflamação continuada, estresse oxidativo, produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas, as quais levam à ativação de células geradoras de fibrose e, sem tratamento, à perda funcional do fígado e cirrose<sup>7</sup>.

Como o bloqueio ao fluxo biliar pode situar-se em qualquer uma das etapas do metabolismo previamente citadas, uma grande variedade de doenças pode produzir esta situação clínica. Dois grandes grupos de enfermidades devem ser discriminados: aquele caracterizado por obstrução mecânica extra-hepática e o outro constituído por colestase de causa intra-hepática. O primeiro grupo exige uma cirurgia de desobstrução urgente, enquanto o segundo implica a necessidade de tratamentos clínicos também precoces.

## Diagnóstico diferencial

A lista de enfermidades causadoras de colestase no lactente tem se ampliado muito nas últimas décadas com a discriminação de novas doenças a partir de inovações produzidas na biologia molecular com consequente desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, especialmente em relação às desordens metabólicas e as familiares (herdadas). Na década de 70, a lista de desordens que ocasionavam colestase neonatal limitava-se a atresia biliar (25% dos casos), infecções virais (3%), algumas doenças genéticas e metabólicas (7%), sendo os demais 65% dos pacientes catalogados como portadores de hepatite neonatal idiopática, termo que engloba os casos de etiologia não definida. Atualmente, a atresia biliar continua sendo responsável por 25% dos casos de colestase neonatal, enquanto a hepatite neonatal idiopática por apenas 15%. Os demais pacientes apresentam: deficiência de alfa-1-antitripsina (10%); doenças metabólicas (20%); infecções virais (5%); e causas hereditárias de colestase intra-hepática como síndrome de Alagille, a colestase intra-hepática familiar progressiva, a colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC, do inglês benign recurrent intrahepatic cholestasis) e o erro inato do metabolismo dos ácidos biliares (25%); lembrando que a prevalência das infecções virais varia entre as diferentes regiões. Dessa forma, os avanços ocorreram, especialmente, no esclarecimento das doenças metabólicas e das causas hereditárias da colestase intra-hepática<sup>8</sup>. A Tabela 1 descreve o diagnóstico diferencial da colestase nos primeiros meses de vida.

**Tabela 1: Diagnóstico diferencial da colestase neonatal**

|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                                                                                                           | <b>Hepatite neonatal idiopática</b> —mecanismo desconhecido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| B                                                                                                           | <b>Desordens da embriogênese</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome de Alagille (Defeito do Jagged 1, rarefação biliar sindrômica)</li> <li>2. Malformação de placa ductal (ARPKD, ADPLD, Doença de Caroli)</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| C                                                                                                           | <b>Desordens da biossíntese e conjugação de sais biliares</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deficiência de 3-oxo-4-esteróide 5<math>\beta</math>-redutase</li> <li>2. Deficiência de 3<math>\beta</math>-hidróxi-5-C27-esteróide desidrogenase</li> <li>3. Deficiência de Oxisterol 7<math>\alpha</math>-hydroxilase</li> <li>4. Deficiência de BACAT (Hipercolenemia familiar)</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Desordens do transporte e secreção por membrana                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| D                                                                                                           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disordens de secreção canalicular <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Transporte de sais biliares- Deficiência de BSEP <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Persistente progressiva (PFIC tipo 2)</li> <li>ii. Recorrente benigna (BRIC tipo 2)</li> </ol> </li> <li>b. Transporte de fosfolipídios - Deficiência de MDR3 (PFIC Tipo 3)</li> <li>c. Transporte iônico—fibrose cística (CFTR)</li> </ol> </li> <li>2. Desordens complexas ou multiorgânicas <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Deficiência de FIC (Distúrbio na translocação de fosfatidilserina) <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Persistente, progressiva (PFIC tipo 1, Doença de Byler)</li> <li>ii. Recorrente benigna (BRIC tipo 1)</li> </ol> </li> <li>b. Colangite esclerosante neonatal (defeito nas junções oclusivas)</li> <li>c. Disfunção artrogripose-renal-colestase</li> </ol> </li> </ol> |
| E                                                                                                           | <b>Doenças hepáticas metabólicas</b><br><b>Desordens glandulares:</b> Hipotireoidismo, Hipopituitarismo;<br>Com envolvimento do trato biliar- Doença de depósito de $\alpha$ 1-antitripsina, fibrose cística (CFTR);<br>Sem envolvimento do trato biliar- Desordem do metabolismo dos carboidratos: Galactosemia, Intolerância hereditária à frutose, Glicogenose IV, síndrome da glicoproteína deficiente de carboidrato; Desordem do metabolismo dos aminoácidos: Tirosinemia; Desordem do metabolismo dos lipídios: Doenças de Wolman, Niemann-Pick, Gaucher; Desordem do metabolismo dos sais biliares secundária: Síndrome de Zellweger (distúrbio nos peroxissomas); Defeito no trânsito molecular mitocôndria-citoplasma: deficiência de citrina (NICCD); Outras: Hepatopatias mitocondriais; hemocromatose neonatal.                                                                                                                   |
| F                                                                                                           | <b>Infecções congênicas</b><br>Parasítica: Toxoplasmose; Viral: rubéola, citomegalovirus, herpes simples, vírus hepatotrópicos (A, B e C), HIV, parvovírus 19, varicela, paramixovírus, sepse entérica viral (echo-, coxsackie- e adenovirus); Bacteriana: sífilis, sepse bacteriana, infecção do trato urinária, listeriose, tuberculose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| G                                                                                                           | <b>Desordem imune</b><br>Lupus eritematoso neonatal, Hepatite neonatal com anemia hemolítica autoimune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| H                                                                                                           | <b>Associada a Nutrição parenteral total</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| I                                                                                                           | <b>Miscelânea</b><br>Histiocitose X; choque e hipoperfusão; asfixia neonatal; associada com obstrução intestinal; hepatite fibrosante com leucemia transitória (trisomia do 21)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Causas extra-hepáticas                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Atresia biliar, Cisto de colédoco, Perfuração espontânea do ducto biliar comum, Barro biliar e colelitíase. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



## Abordagem diagnóstica da colestase nos primeiros meses de vida

Apesar dos avanços nos métodos complementares diagnósticos, a história clínica completa e o exame físico minucioso continuam sendo fundamentais na avaliação do lactente colestático. Os exames complementares são solicitados conforme a principal suspeita e direcionados pelos achados clínicos e visam, inicialmente, avaliar a presença de colestase e caracterizar a gravidade da doença e, na sequência, definir o diagnóstico etiológico. Neste contexto, após a identificação da icterícia colestática, o primeiro passo é estabelecer se a patologia é obstrutiva ou não, isto é, se o tratamento será clínico ou cirúrgico.

Nesta publicação, será abordada a atresia biliar, por ser a causa mais frequente de colestase neonatal e a principal indicação de transplante hepático em crianças, bem como as principais causas de colestases intra-hepáticas, por representarem uma importante evolução nos conhecimentos nas últimas décadas.

## 4. Atresia biliar

A atresia biliar, caracterizada pela obstrução completa de parte ou da totalidade das vias biliares extra-hepáticas, é uma doença que se inicia exclusivamente nos primeiros meses de vida. Sua incidência é maior em países asiáticos, como Japão e Taiwan, sugerindo a influência de fatores genéticos ou ambientais na sua etiologia<sup>9,10</sup>. Em países europeus observa-se uma prevalência variando entre 1:17.000 a 19.000 nascidos-vivos<sup>11,12</sup>. A etiopatogenia da atresia biliar permanece obscura, podendo representar um complexo de respostas estereotipadas dos tecidos hepatobiliares a diversos fatores ambientais, anomalias estruturais, bem como à constituição imunogenética do hospedeiro, que parece atuar como moduladora do dano hepatobiliar.

### Quadro clínico

Os pacientes com atresia biliar têm sido classificados em duas formas clínicas, perinatal (ou isolada) e congênita (ou embrionária), em relação à presença ou não de anomalias extrahepáticas associadas, entre as quais a Síndrome de malformação malformativa esplênica associada à atresia biliar (BASM, do inglês biliary atresia splenic malformation)<sup>13</sup>. Os sinais clínicos que caracterizam a atresia biliar, como a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia, são observados tanto na forma embrionária, quanto na perinatal. Entretanto, quanto à idade de início e os sintomas relacionados às malformações associadas, essas duas formas podem se manifestar de diferentes maneiras.

As crianças portadoras da forma embrionária, em geral, apresentam icterícia de início precoce, nas primeiras três semanas de vida. Como a icterícia fisiológica pode ser continuada com a colestática é comum que o paciente não relate período anictérico. Estes pacientes apresentam, usualmente, baixo peso ao nascimento e a investigação adicional pode revelar a associação com outras malformações. Na forma perinatal, os pacientes apresentam bom peso de nascimento, fezes coradas nos primeiros dias de vida e aspecto saudável, apesar da icterícia, que se inicia, tipicamente, entre a segunda e a sexta semanas de vida. Nessa fase, as fezes, que estavam inicialmente pigmentadas, tornam-se progressivamente acólicas, e a urina colúrica. Deve-se enfatizar que a icterícia pode ser leve, apesar da obstrução das vias biliares. Principalmente em pacientes com pele escura, a alteração da cor da pele pode não ser muito evidente, podendo se observar apenas esclerótidas discretamente ictéricas, o que pode dificultar e atrasar o diagnóstico<sup>5</sup>.

De modo interessante, mesmo os pacientes com a forma perinatal podem apresentar, por ocasião do nascimento, níveis anormais de BD, sugerindo que o processo lesivo biliar pode já estar atuando no período intrauterino, também nesta forma<sup>14</sup>. Ademais, os pacientes prematuros com atresia biliar

podem demonstrar evidências de obstrução mecânica extra-hepática apenas em um período mais tardio, de até várias semanas de vida<sup>15</sup>. Nesses pacientes, inicialmente, as fezes podem estar coradas e a excreção do radiofármaco para o duodeno pode ocorrer na cintilografia biliar, surgindo apenas a posteriori a acolia fecal e o bloqueio à excreção do traçador, sugestivos de obstrução mecânica.

Outras manifestações podem estar presentes, como a esteatorréia. Como consequência, o paciente pode evoluir com desnutrição e sinais e sintomas decorrentes da deficiência das vitaminas lipossolúveis, como hemorragias, inclusive a intracraniana, por deficiência de vitamina K<sup>5</sup>.

Nas fases mais adiantadas da doença, pode-se observar esplenomegalia, circulação colateral, ascite, hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofagogástricas e outros sinais e sintomas decorrentes da hipertensão porta e da cirrose hepática<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

Na atresia biliar observam-se os achados laboratoriais característicos da colestase, mas a bilirrubina total raramente ultrapassa 12 mg/dL, podendo ser tão baixa quanto 5 mg/dL e a BD é usualmente menor que 8 mg/dL. As enzimas canaliculares GGT e FA encontram-se mais elevadas que as tissulares, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Merece destaque especial a GGT, pois a fosfatase alcalina também tem origem óssea<sup>5,16</sup>. Dos outros exames complementares, para o diagnóstico de atresia biliar, têm destaque a ultrassonografia de abdome, a cintilografia das vias biliares, a histologia hepática e a colangiografia cirúrgica.

A ultrassonografia abdominal avaliando as características da vesícula biliar, apresenta elevada acurácia para o diagnóstico de atresia biliar. Outro sinal ecográfico importante é a presença do “cordão triangular”, que apresenta alta especificidade para o diagnóstico da doença. A ultrassonografia também é útil para identificar outras malformações, como a poliesplenia, bem como outras etiologias, como o cisto de colédoco<sup>5,16</sup>.

A cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com tecnécio (Tc-99m - DISIDA), mesmo que realizada após o uso de fenobarbital, tem valor limitado. Nos casos em que se detecta a presença do radiotraçador no intestino, pode-se afirmar que as vias biliares estão pervias, no momento do exame. Porém, em alguns pacientes com atresia biliar (forma perinatal em curso) pode haver excreção do traçador para o intestino numa avaliação muito precoce, evidenciando-se obstrução biliar apenas em exame posterior. Além disto, uma imagem do rim direito marcado pelo traçador nas imagens iniciais pode ser confundida com presença de fluxo biliar para o duodeno. Por outro lado, a falha da excreção intestinal do isótopo em observações seriadas de 24 horas ocorre frequentemente em doenças intra-hepáticas, devido ao comprometimento parenquimatoso do fígado<sup>5,16</sup>. Assim, a despeito da alta sensibilidade, apresenta baixa especificidade para o diagnóstico de atresia biliar.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica não é realizada rotineiramente, nos lactentes, para diagnóstico diferencial da colestase, por ser um exame invasivo, de alto custo e risco em recém-nascidos e lactentes, exigindo material adequado e pessoal especializado, além de apresentar uma acurácia menor que a da colangiografia operatória. A colangiorressonância, por sua vez, pode ser útil, especialmente se demonstrar ductos biliares pervios, embora também exija uso de anestesia<sup>5,16</sup>. A biópsia hepática, embora seja método invasivo, tem papel diagnóstico fundamental no diagnóstico da doença. Do ponto de vista histopatológico, a atresia biliar caracteriza-se por expansão portal e proliferação ductular, com a presença de tampões biliares nos ductos neoformados e ocorrência precoce de pontes fibrosas<sup>17</sup>. Ressalte-se que em uma biópsia realizada em idade precoce, estes achados podem ainda estar ausentes, devendo-se repetir o exame caso o paciente não melhore clinicamente, até que seja descartada a possibilidade de atresia biliar. Se a biópsia for compatível com atresia biliar, deve-se realizar uma laparotomia exploradora, na qual é possível visualizar o aspecto macroscópico fibro-obliterativo das estruturas hepatobiliares, característico de atresia biliar. Havendo permeabilidade

de vesícula biliar ou do ducto cístico realiza-se uma colangiografia operatória para confirmar a presença de obstrução mecânica em grandes ductos. Porém, mesmo este exame não é totalmente específico e, raramente, doenças intra-hepáticas caracterizadas por hipoplasia biliar podem simular atresia biliar, bem como cistos coledocianos com obstrução à jusante idêntica à atresia mas sem a colangiopatia intra-hepática. A definição do diagnóstico, portanto, mantém-se um desafio, diante do qual a análise de todas as informações permite maior índice de acerto.

## Tratamento

A classificação anatômica da atresia biliar, baseada no nível mais proximal de segmento biliar afetado pela obstrução, define a abordagem cirúrgica a ser realizada, pois segmentos pérvios de estruturas biliares extra-hepáticas servem como locais de anastomose ao tubo digestivo.

A atresia biliar é classificada em 3 tipos anatômicos, acompanhados ou não de cistos: atresia no colédoco, com permeabilidade das estruturas biliares proximais (tipo 1); atresia do ducto hepático (tipo 2); e a que ocorre em 90% dos casos, nos quais toda a parte mais proximal do trato biliar extra-hepático, denominada porta hepatis, é sólida, formando um cordão fibroso (tipo 3). Havendo segmentos biliares extra-hepáticos pérvios, realiza-se anastomose bílio-digestiva aproveitando este segmento para a desobstrução do fluxo biliar. Na ausência de segmentos proximais pérvios, realiza-se a portoenterostomia, proposta por Morio Kasai<sup>16</sup>.

A portoenterostomia consta de excisão da massa fibrosa no hilo hepático e dissecação em profundidade da área circundante, até detectar o escoamento biliar nos ductos desobstruídos na região dissecada, seguida de anastomose com alça jejunal em Y-Roux, suturando a parede jejunal ao tecido conjuntivo hepático.

O sucesso da portoenterostomia é influenciado pela idade do paciente, devendo ser realizada, preferencialmente, até 60 dias de vida. Um estudo multicêntrico retrospectivo Brasileiro avaliou uma série ampla de crianças com atresia biliar de todo o país, em relação ao prognóstico após a portoenterostomia, detectando que há encaminhamento tardio dos pacientes com atresia biliar para investigação, o que afeta a sobrevida do fígado nativo, independentemente da região do país ou da categoria da cidade (capital ou interior)<sup>18</sup>. Outros fatores impactam na sobrevida do fígado nativo, entre os quais a ocorrência de colangites. As terapias adjuvantes pós-operatórias têm sido utilizadas, tais como antibióticos profiláticos, ácido ursodeoxicólico e corticoides, visando melhorar o prognóstico e adiar o transplante hepático, embora permaneçam controversas.

Sem a realização da portoenterostomia, os pacientes portadores de atresia biliar evoluem para a insuficiência hepática e o óbito, invariavelmente, até os 3 anos de idade. Com a portoenterostomia, os pacientes podem apresentar: boa evolução clínica, na presença de discretas alterações das enzimas hepáticas; drenagem biliar satisfatória, na presença de fibrose hepática progressiva; ou falha terapêutica, ou seja, uma evolução igual à dos pacientes não tratados. A identificação do padrão de resposta cirúrgica exige seguimento clínico rigoroso, incluindo a dosagens seriadas do nível de bilirrubina total, um excelente preditor de sobrevida do fígado nativo. Níveis de bilirrubina total menores que 2,0 mg/dL, após três meses da cirurgia, indicam presença de fluxo biliar adequado, associado a um bom prognóstico e pequena possibilidade de necessitar de transplante hepático ao longo da vida. Pacientes que apresentam falha terapêutica, ou aqueles que chegam muito tarde para submeter-se à portoenterostomia, tem o transplante de fígado como única opção. Porém, mesmo entre os pacientes com uma resposta satisfatória, apenas 11% chegam à adolescência ou idade adulta sem evidenciar hepatopatia crônica e até 80% do total de pacientes com atresia biliar necessitam do transplante hepático nas primeiras duas décadas de vida<sup>5,16</sup>. A atresia biliar é, por este motivo, a principal indicação de transplante hepático na faixa etária pediátrica.

## 5. Colestase intra-hepática

A colestase intra-hepática inclui as diversas categorias de hepatopatias de etiologias infecciosa, metabólica, genética (familiar) e tóxica, que incidem nos primeiros 3 primeiros meses de vida e que necessitam ser consideradas no diagnóstico diferencial do lactente colestático. O termo “hepatite neonatal” tem sido utilizado como sinônimo da colestase neonatal intra-hepática, descrevendo um quadro clínico de hiperbilirrubinemia conjugada nos lactentes jovens. Do ponto de vista histopatológico, embora a presença de células gigantes tenha sido considerada uma característica específica desta classe de doenças, posteriormente constatou-se que é um achado comum também em colestases de causas extra-hepáticas.

Do ponto de vista clínico, diferentemente dos recém-nascidos ou lactentes com atresia biliar, os portadores de colestase intra-hepática tendem a apresentar um aspecto doente, baixo peso ao nascer e/ou baixo escore de APGAR, bem como outros sinais e sintomas descritos na Tabela 2<sup>19</sup>. Algumas doenças intra-hepáticas apresentam-se como hepatopatia aguda grave, podendo desencadear insuficiência hepática aguda. Em pacientes agudamente doentes, alterações desproporcionais ao grau da doença hepática, de hipoglicemia, acidose láctica e/ou hipermonemiemia sugerem a presença de doença metabólica. Em alguns pacientes, quadros recorrentes de sepse podem ser complicação de uma doença metabólica como a galactosemia.

**Tabela 2:** Achados clínicos sugestivos de doenças que podem cursar com colestase neonatal intra-hepática

**História gestacional/obstétrica, peso/comprimento de nascimento, adequação ponderal à idade gestacional, Apgar, intercorrências perinatais**

Alterações associam-se ao diagnóstico de Colestase neonatal intrahepática

*Oligodramnio* sugere hemocromatose neonatal ou fibrose hepática congênita.

**Desenvolvimento neuropsicomotor e sintomas neurológicos (convulsões, vômitos, choro fraco, apneias, letargia, hipotonia)** sugerem: defeitos do ciclo da Ureia, desordens dos peroxissomos e mitocondriopatias, defeitos de glicosilação, ou doenças de depósito.

Atenção-bebês com 28 dias ou mais já podem ter encefalopatia, secundária à insuficiência hepática aguda.

**Hipoglicemia** sugere: infecção ou distúrbio do metabolismo dos carboidratos, mitocondriopatias, pan-hipopituitarismo ou insuficiência hepática aguda.

**Sepse** sugere colestase associada à seps, ou pode relacionar-se a intolerância hereditária à frutose, ou galactosemia

**Diarréia** sugere infecção, PFIC1, intolerância hereditária à frutose

**Vômitos** entre outros, sugere doenças do metabolismo dos carboidratos

**Hemorragias, petéquias e hematomas**

**Hemorragia gastrointestinal** sugere tirosinemia tipo 1, defeito secundário do metabolismo dos sais biliares primários (síndrome de Zellweger).

**Tendência a hemorragias** sugere intolerância hereditária à frutose.

**Lembrar:** Alterações da coagulação podem ocorrer por deficiência de vitamina K, ou por insuficiência hepática.

**Identificar:**

**Doença similar na família, consanguinidade** sugere doença genético-cromossômica;

**Infecção materna:** sugere infecção congênita;

**Colestase materna na gestação** sugere PFIC;

**Início da colestase no primeiro dia de vida** sugere infecção congênita ou distúrbio metabólico;

**Alimentos e medicamentos usados** presença de açúcares na composição.

**Uso de Nutrição parenteral total**

**Aspecto de doença aguda** sugere:

Infecção (seps, herpes simples, HHV 6, enterovirus), Tirosinemia tipo 1, Defeitos do ciclo da ureia, Hemocromatose neonatal, Intolerância hereditária à frutose, Galactosemia, Glicogenose tipo IV, Defeitos da cadeia respiratória, Deficiência da fosfomano-seisomerase (CDG 1b), Niemann-Pick tipos A, B, C.

**Atenção** – a colestase neonatal associada às desordens acima pode progredir para Insuficiência hepática aguda.

**Dismorfismos (faciais e em outras estruturas)** sugerem:

síndrome de Alagille, alteração dos ácidos graxos de cadeia muito longa, doenças dos peroxissomos.

**Exame oftalmológico** embriotoxon posterior sugere Alagille.

Fundo de olho: descartar catarata (associada à galactosemia) e retinopatia infecciosa.

**Cardiopatía e malformação cardíaca** suspeitar de síndrome de Alagille.

Cardiomiopatia pode ocorrer com doenças metabólicas (glicogenose tipo IV e defeitos de oxidação de ácidos graxos).

**Ascite no período neonatal** sugere desordens metabólicas de apresentação aguda, como tirosinemia tipo 1 e intolerância hereditária à frutose.

**Hepatomegalia extensa** sugere defeito de glicosilação tipo 1, Glicogenose, doença de Wolman/Doença de depósito de esteril-éster, Doença de depósito de lisossomos, Acidúria mevalônica.

Fonte: Hoffmann GF et al, 201219.

O diagnóstico precoce das doenças metabólicas com apresentação aguda é essencial para a sobrevivência destes pacientes pois há tratamentos eficazes, sem os quais os desfechos serão óbito ou irreparáveis sequelas hepáticas e sistêmicas. A presença de sinais associados, como vômitos, diarreia, distúrbios

neuroológicos, hipoglicemia, hemorragias, dismorfismos em face ou outras estruturas corporais, além de anormalidades oftalmológicas podem contribuir na distinção etiológica do quadro colestativo; assim como dados da história clínica referentes à gestação, história familiar de doença hepática, momento do início da doença, uso de medicamentos, alimentos e terapias com a nutrição parenteral total. Ao exame físico, a presença de hepatomegalia importante e ascite precoce sugerem o diagnóstico de doença genético-metabólica<sup>19</sup>.

Em relação aos exames complementares, nos quadros de colestase intra-hepática, orienta-se a pesquisa das infecções congênitas, doenças genéticas e metabólicas, como exemplificado na Tabela 3, lembrando que as coletas para dosagens séricas dos testes metabólicos devem ser realizadas antes de o paciente haver recebido transfusões sanguíneas. O estudo histopatológico do fígado também contribui de forma importante na distinção entre os grupos etiológicos da doenças intra-hepáticas, cada qual apresentando características próprias (Tabela 4)<sup>19</sup>.

**Tabela 3:** Exames especiais para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal intra-hepática

**Galactosemia** - Pesquisa de galactose por métodos tradicionais (Benedict, teste de Fehling e Clinitest) em uso de lactose ou urina coletada até 48 horas após retirada da lactose. Dosagem de galactose e galactose-1-fosfato no soro e eritrócitos, estudos enzimáticos em eritrócitos (atividade da galactose-1-fosfato uridiltransferase). Dosagem de galactose-4-epimerase.

Teste genético das mutações mais comuns da GALT.

**Atenção** - Galactosúria pode também ocorrer em bebês com hepatopatia grave de outras etiologias.

**Intolerância hereditária à frutose** - Detecção de frutose urinária. Cromatografia plasmática qualitativa de aminoácidos e de ácidos orgânicos. Teste genético com estudo das principais mutações causadoras de intolerância hereditária à frutose.

Hipotireoidismo- TSH e, se alterado, T4.

**Atenção** - em caso de dúvida diagnóstica, repetir T4/TSH.

**Pan-hipopituitarismo**- dosagem de cortisol, hormônio de crescimento e T4.

**Tirosinemia tipo 1** - Dosagem de succinilacetona em plasma e urina. Dosagem da enzima fumarilacetato-hidroxilase.

**Deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina**- dosagem de  $\alpha$ 1-antitripsina sérica e fenotipagem PI. Teste genético (Serpina).

**Atenção**- na vigência de processo infeccioso e lesão tecidual agudo a dosagem sérica de alfa-1-antitripsina pode aumentar 3 a 5 vezes.

**Fibrose cística** - Eletrólitos no suor e, conforme, análise de mutações de fibrose cística

**Atenção** - em bebês menores de 6 meses, a interpretação dos valores de cloreto no suor atualmente aceita é:  $\leq 29$  mmol/L- FC improvável; 30-59 mmol/L, risco intermediário de FC;  $\geq 60$  mmol/L, indicativo de FC. Os eletrólitos no suor elevados também ocorrem na PFIC1, e podem também ocorrer em pacientes desnutridos.

**Defeitos de oxidação de ácidos graxos e da cadeia respiratória**- pesquisar na vigência de necrose hepatocelular progressiva, associada a miopatia, cardiomiopatia, hipoglicemia hipocetótica, hiperuricemia, aumento de CK, acidose láctica e acidúria dicarboxílica, podendo associar-se envolvimento de medula óssea, pâncreas e cérebro. Confirmar por dosagem enzimática em músculo e fígado, ou por estudos moleculares do DNA nuclear ou mitocondrial.

**Glicogenose tipo IV**- análise da atividade da enzima ramificadora  $\alpha$ -1,4-glican:  $\alpha$ -1,4-glican-6-glicosiltransferase em leucócitos, cultura de fibroblastos, ou fígado.

**Síndrome de Alagille**- testes genéticos (JAG e Notch2).

PFICs- teste genético.

**Erros da biossíntese do metabolismo dos sais biliares**- análise de metabólitos de ácidos biliares em urina e plasma.

Fonte: Hoffmann GF et al, 2012<sup>19</sup>.



**Tabela 4:** Dados histopatológicos inespecíficos e específicos de doenças ou categoria de doenças causadoras de colestase neonatal intra-hepática

**Achados inespecíficos relacionados à colestase-**

Pseudoácidos, gigantocelulares, pigmento biliar em hepatócitos, tampões biliares canaliculares. Pigmentação das células de Kupfer, degenerações hepatocelulares plumosa e balonizante, corpúsculos de Mallory, infartos biliares.

**Atenção-** A presença abundante de gigantocelulares em paciente com colestase neonatal e GGT normal sugere PFIC2 ou, mais raramente, erro da biossíntese dos sais biliares primários.

Fibrose- pode ser precoce na colestase neonatal, associando-se sua extensão e distribuição à gravidade/tempo de evolução das doenças. Inicia-se como expansão portal e progride com formação de septos e nódulos de cirrose.

Atenção-fundamental diferenciar os nódulos cirróticos de uma fibrose hepática congênita.

**Achados histopatológicos sugestivos de doenças (ou classes de doenças)**

**Esteatose macrovesicular-** associa-se com doenças do metabolismo dos carboidratos, colestase associada à NPT, colestase induzida por drogas, deficiência de alfa-1-antitripsina, hepatopatia associada à fibrose cística, glicogenoses tipo I e III, Doença de Wolman, desordens da cadeia respiratória mitocondrial, desordens da oxidação dos ácidos graxos, deficiência da piruvato desidrogenase, deficiência da piruvato carboxilase, adrenoleucodistrofia do lactente, doença de Refsum, acidúrias orgânicas, desordens do ciclo da ureia.

**Esteatose microvesicular (associada à macrovesicular)-** associa-se com: desordem da cadeia respiratória mitocondrial, defeitos da oxidação dos ácidos graxos, deficiência da piruvato desidrogenase, deficiência da piruvato carboxilase, acidúrias orgânicas e defeitos do ciclo da ureia, toxicidade por valproato, síndrome de Reye.

**Intensa necrose hepatocelular-** associa-se a: hepatite viral aguda, ou distúrbios metabólicos (intolerância hereditária à frutose, galactosemia, defeitos de oxidação de ácidos biliares, desordens da cadeia respiratória mitocondrial).

**Acumulação de ferro em hepatócitos-** com menor acumulação em colangiócitos e células de Kupfer: hemocromatose neonatal.

**Hiperglicogenização nuclear-** em colestase neonatal associa-se com glicogenose, desordens do ciclo da ureia.

**Rarefação biliar-** Sugere Síndrome de Alagille, também ocorre em prematuros normais, Infecções (CMV, rubéola, sífilis, hepatite B), doenças metabólicas (deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose cística, síndrome de Zellweger, PFIC, Síndrome de Ivemark, Síndrome de Prune-Belly, Hipopituitarismo), cromossomopatias, Hepatite Neonatal Idiopática, colestase induzida por drogas e ainda de forma isolada (idiopática).

Glóbulos intra-citoplasmáticos PAS-positivos, resistentes à diastase em hepatócitos periportais (também em colangiócitos)- caracterizam a deficiência de alfa-1-antitripsina.

**Malformação de placa ductal-** sugere nas doenças policísticas hepáticas, incluindo a ARPKD/fibrose hepática congênita, com ou sem doença de Caroli.

**Inclusões virais:** podem ser observadas nas infecções congênicas.

Fonte: Hoffmann GF et al, 2012<sup>19</sup>.

A seguir, descreveremos sucintamente aspectos de algumas doenças ou categorias de doenças causadoras de colestase intra-hepática no recém-nascido e lactente.

## Síndromes colestáticas intra-hepáticas familiares

As doenças que cursam com colestase intra-hepática de origem familiar representam um grupo heterogêneo de doenças, por definição crônicas, que geralmente se manifestam com colestase na infância e apresentam características clínicas semelhantes, mas com patogênese e implicações prognósticas diferentes. Neste grupo estão incluídas a Síndrome de Alagille, as colestases intrahepáticas familiares progressivas, a deficiência de alfa-1-antitripsina e os erros do metabolismo dos sais biliares. Estas entidades em conjunto são comuns e se relacionam a importante morbidade, com alteração na qualidade de vida e impacto no número de transplantes hepáticos em crianças, constituindo um tema importante em Hepatologia pediátrica<sup>3,20</sup>.

## Deficiência de alfa-1-antitripsina (A1AT)

A deficiência de A1AT constitui uma doença genética de transmissão codominante, que se manifesta com alterações hepáticas e pulmonares associadas ao baixo nível sérico de A1AT, constituindo a causa genética mais comum de hepatopatia. Na criança, o acometimento hepático é a manifestação clínica mais frequente, enquanto no adulto, o enfisema pulmonar se desenvolve em mais de 80% dos pacientes<sup>21</sup>.

A A1AT é uma  $\alpha$ -1-globulina, proteína de fase aguda, codificada pelo gene SERPINA e sintetizada pelos hepatócitos, cuja principal função é inibir as proteases teciduais, como da tripsina, da proteinase-3 e, em particular, da elastase liberada pelos neutrófilos durante o processo inflamatório, sendo necessário a reposição constante do seu pool corporal<sup>3,20</sup>.

Mais de cem variantes genéticas da A1AT já foram descritas, decorrentes de mutações no sistema denominado inibidor de protease (Pi, do inglês protease inhibitor), 30 das quais com implicações clínicas. As variantes genéticas da A1AT decorrem de mutações neste sistema, produzindo diferentes níveis séricos de A1AT. A variante normal é a PiM, que produz níveis séricos e atividade funcional normais. As variantes que se associam à hepatopatia produzem retenção de polímeros de uma proteína A1AT com defeito conformacional no retículo endoplasmático hepatocelular, sendo a variante PiZ a mais comumente responsável pela doença hepática. O dano celular associado à variante PiZ decorre da falta de remoção da molécula mutante de A1AT do retículo endoplasmático, com sua polimerização, levando à morte celular<sup>3,20</sup>.

Há grande variabilidade em termos de idade de apresentação e gravidade do quadro clínico. Entre os neonatos homozigotos PiZZ, apenas 2% desenvolvem hepatopatia grave na infância e 10% apresentam cirrose após os 50 anos. Em geral, os pacientes com que apresentam colestase nos primeiros meses de vida, evoluem com desaparecimento da icterícia por volta do 6º ou 7º mês, embora a hepatomegalia e as anormalidades bioquímicas possam persistir por mais tempo. Cerca de 80% dos pacientes com colestase neonatal devido a esta enfermidade serão saudáveis, sem hepatopatia crônica aos 18 anos de idade. De modo diferente, pode ocorrer persistência de icterícia e evolução rápida para insuficiência hepática em uma pequena parcela de pacientes. Pacientes mais velhos, podem vir a apresentar doença hepática grave e mesmo cirrose. Durante a evolução, além da cirrose, podem ocorrer o hepatocarcinoma e colangiocarcinoma. Até o momento, não há tratamento específico para esta doença, devendo ser tratadas as complicações que surgirem no curso da doença e indicado o transplante hepático conforme a evolução da hepatopatia<sup>3,20</sup>.

## Síndrome de Alagille

A Síndrome de Alagille (ductopenia sindrômica) é uma doença autossômica dominante complexa que envolve múltiplos sistemas, com penetrância reduzida e expressividade variável. Além da colestase associada à rarefação biliar, nesta síndrome podem ocorrer outras anormalidades, tais como fácies característica, cardiopatia congênita, vértebra em borboleta e embriotoxon posterior. É importante diferenciar a Síndrome de Alagille de outras causas de colestase neonatal, especialmente da atresia biliar, pois uma intervenção cirúrgica, devido a erro diagnóstico, piora o prognóstico do lactente com esta síndrome<sup>22</sup>.

A Síndrome de Alagille decorre de mutações no gene JAG1 ou, mais raramente, no gene Notch2, ambos atuantes no fígado, influenciando na formação e na manutenção estrutural de ductos biliares e estruturas vasculares. Em até 2/3 dos pacientes, as mutações do JAG1 ocorrem esporadicamente dentro de uma família. Apesar dos avanços da genética, os critérios clínicos são ainda a base para o diagnóstico desta condição na prática clínica<sup>3,20</sup>.

O quadro clínico inicia-se, geralmente, como uma colestase neonatal, podendo incluir graves complicações da colestase como prurido, xantomas, xantelasmas, desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis



e doença óssea. O prurido pode ser um dos mais intensos entre as colestases na infância. A fácies caracteriza-se pela presença de fronte proeminente, olhos aprofundados e com hipertelorismo moderado, mandíbula pequena, queixo pontiagudo, nariz em sela com a extremidade arredondada, além de orelhas proeminentes, lábios finos e aparência plana da face no perfil. As cardiopatias congênitas, as anormalidades renais anatômicas ou funcionais, as alterações vasculares incluindo malformações da vasculatura do sistema nervoso central e o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor são outros componentes desta síndrome. O prognóstico é variável. As alterações hepáticas e cardíacas são, frequentemente, responsáveis pela morbimortalidade dos pacientes. As cardiopatias graves e complexas são responsáveis pela maioria dos óbitos precoces, e a falência hepática pela morbidade e mortalidade tardias.

Do ponto de vista bioquímico, observa-se elevação da bilirrubina conjugada, da FA, da GGT e dos ácidos biliares. O nível do colesterol varia, mas a hipercolesterolemia pode ser intensa, às vezes acima de 1.000 mg/dL, e os níveis de cobre no soro e na urina podem estar aumentados, ambos decorrentes da diminuição da secreção biliar<sup>3,20</sup>. O tratamento dirige-se às complicações da colestase crônica, da evolução da doença hepática e das malformações associadas<sup>3,20</sup>.

### Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC)

A colestase intrahepática familiar progressiva envolve um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, autossômicas recessivas, caracterizadas por doença hepática colestática crônica, sem anormalidades estruturais hepatobiliares. Nas PFICs há alterações na geração do fluxo biliar, devido a mutações nos genes codificadores dos transportadores que atuam na secreção canalicular de ácidos biliares, previamente descritos. Atualmente, três entidades são classificadas como colestase intrahepática familiar progressiva: PFIC 1, PFIC 2 e PFIC 3. Todos os tipos têm distribuição universal. Representam cerca de 10% a 15% das causas de colestase bem como de indicação de transplante hepático em crianças e, 2/3 dos casos, são PFIC1 ou PFIC2<sup>3,20</sup>.

A PFIC1 decorre de mutação do gene ATP8B1, produzindo uma proteína FIC1 anômala que causa, entre outros distúrbios: diminuição da expressão do CFTR nos colangiócitos, com produção de uma bile anormal e ocorrência de sintomas extra-hepáticos, além de dosagem elevada de eletrólitos no suor. A perda da assimetria molecular causada por uma FIC1 não funcionante leva a anormalidades da membrana, inclusive com diminuição da atividade da BSEP<sup>23,24</sup>. Na PFIC 2 há mutações no gene ABCB11, que codifica a BSEP, levando à diminuição do transporte canalicular de ácidos biliares, com acúmulo hepatocelular destas substâncias e hepatopatia progressiva. A PFIC 3 decorre de mutação no gene ABCB4, que codifica a MDR3, responsável pelo transporte do fosfolípido. Dessa forma, as PFICs 1 e 2 são associadas à produção de bile com baixo teor de sal biliar, enquanto a PFIC 3 ocasiona alteração na secreção do fosfolípido para a bile, o que resulta na produção de bile com baixo teor de fosfolípido e com propriedades lesivas ao epitélio biliar<sup>3,20</sup>.

As principais manifestações clínicas das PFICs são a icterícia e o prurido, de início precoce, ainda no período neonatal ou primeiro ano de vida. O prurido costuma ser uma manifestação debilitante das PFICs, que ocasiona mutilação cutânea, distúrbio do sono, déficit de atenção e alteração da performance escolar, podendo alterar inclusive a dinâmica familiar, pois o paciente requisita mais a atenção dos familiares, especialmente dos pais, que também sofrem ao vivenciar diariamente o desconforto de seus filhos. O prurido intenso e de difícil controle é comumente observado nos pacientes portadores de PFIC1 e 2, sendo de intensidade moderada naqueles com PFIC3. Os sinais de deficiência de vitaminas lipossolúveis, incluindo raquitismo ou sangramento, e a colelitíase podem surgir precocemente. Os pacientes usualmente evoluem com fibrose hepática, cirrose hepática, com óbito por disfunção hepática terminal em idade que varia da infância à adolescência, caso o transplante hepático não seja realizado<sup>3,20</sup>.

Do ponto de vista clínico e evolutivo, existem algumas diferenças entre estas doenças. Os sinais clínicos da PFIC 1 são usualmente precoces, com início nos primeiros meses de vida. Além disso, como a FIC1 expressa-se em outros órgãos como pâncreas, rins e intestino delgado, nesta doença é comum a ocorrência de sintomas extrahepáticos como diarreia crônica, baixa estatura, surdez neurosensorial e pancreatite. Na PFIC 2, a apresentação inicial parece ter maior gravidade, com aparecimento rápido de falência hepática nos primeiros anos de vida, e necessidade de transplante hepático precoce. O hepatocarcinoma e outros tumores malignos hepatobiliares, mesmo em idade precoce, tendem a complicar o curso desta PFIC. Na PFIC 3, em geral, as manifestações se iniciam no primeiro ano de vida (após terceiro mês) e, raramente, no período neonatal<sup>3,20</sup>.

Do ponto de vista laboratorial, as PFICs 1 e 2 cursam com colestase associada a níveis de GGT normais ou baixos, enquanto a PFIC 3 caracteriza-se por uma doença biliar com GGT elevada. Nestas 03 entidades a dosagem do sal biliar encontra-se elevada<sup>3,20</sup>.

Na PFIC1, o estudo histológico do fígado demonstra alterações discretas, com leve colestase canalicular e balonização de hepatócitos. A fibrose portal é leve ou ausente nos pacientes mais jovens, sendo observada fibrose mais acentuada, com formação de pontes nos pacientes mais velhos. A característica histológica que potencialmente caracteriza a PFIC2 em relação à PFIC1 é a presença de abundante transformação gigantomitótica dos hepatócitos. Na PFIC3, o aspecto característico da histologia hepática é a proliferação ductal, associada a infiltrado inflamatório, fibrose portal e periportal com progressão para cirrose<sup>3,20</sup>.

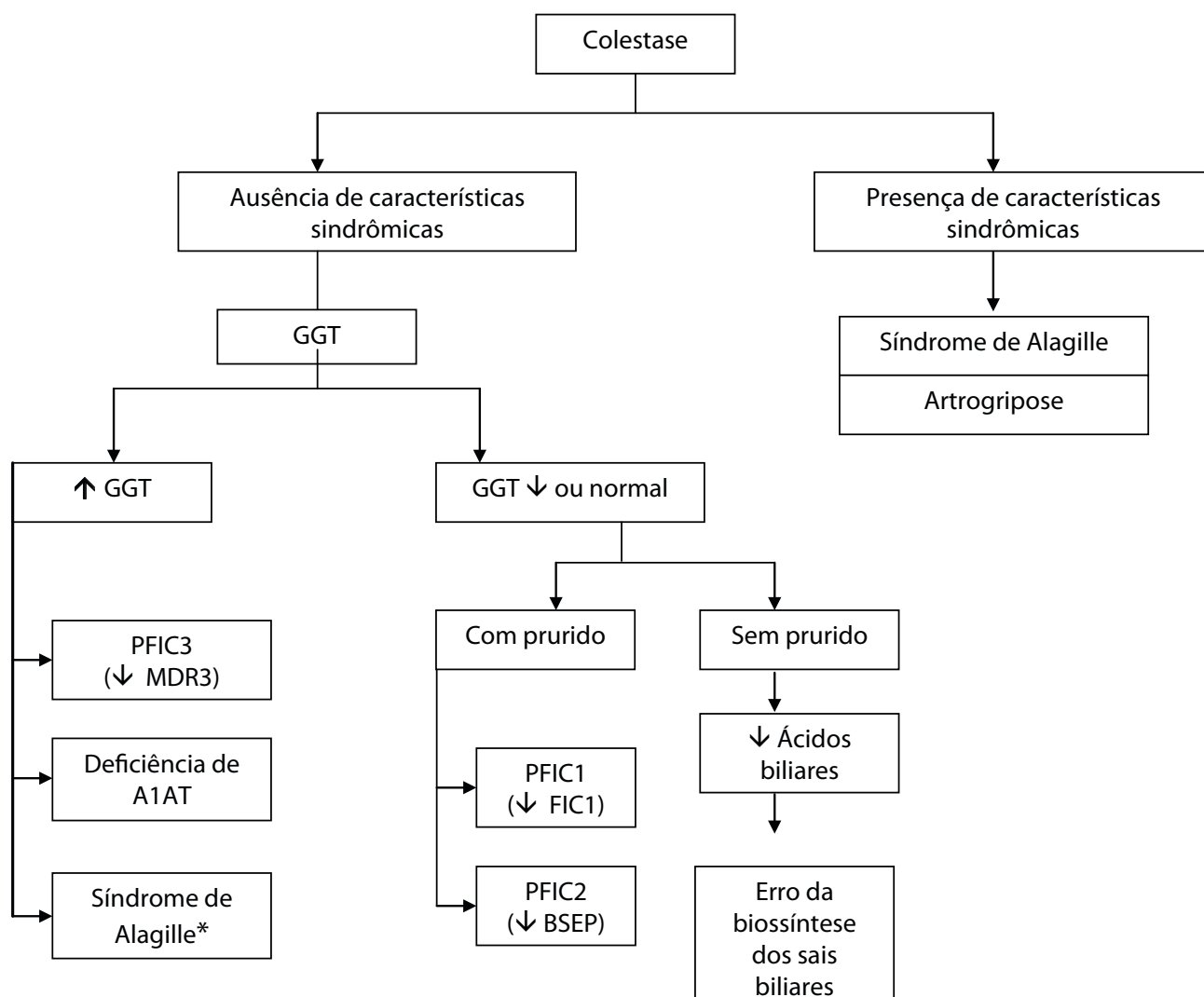
Não há tratamentos específicos para estas doenças, exceto o manejo do prurido, das complicações da colestase crônica, incluindo o transplante hepático. Os progressos relacionados ao tratamento do prurido não são evidentes na prática clínica, apesar dos avanços ocorridos no conhecimento do transporte biliar. As medicações disponíveis mais utilizadas atualmente são o ácido ursodeoxicólico, a colestiramina, o fenobarbital e a rifampicina. Se o prurido é refratário ao tratamento, especialmente nos portadores das PFICs 1 e 2, deve-se avaliar a necessidade dos procedimentos cirúrgicos que visam reduzir o prurido e prevenir a progressão da doença hepática, como a derivação biliar externa parcial e a exclusão do íleo terminal<sup>3,20</sup>.

## Defeitos da síntese dos sais biliares primários

Os erros inatos da síntese dos sais biliares primários são responsáveis por 1% a 2% das hepatopatias em crianças e adolescentes. Decorrem de alterações na produção dos sais biliares primários a partir do colesterol, podendo envolver: deficiências das enzimas que catalizam a síntese dos sais biliares primários; desordens em organelas onde normalmente ocorre a  $\beta$ -oxidação da cadeia lateral dos ácidos biliares, como os peroxissomos (síndrome de Zellweger); e o bloqueio da síntese de colesterol por um defeito enzimático. A colestase nestas doenças decorre da diminuição do fluxo biliar e da hepatotoxicidade dos metabólitos intermediários retidos<sup>25</sup>. Pacientes com defeito da síntese dos ácidos biliares primários apresentam características similares aos portadores de PFICs, porém com ausência de prurido. Sugerem o diagnóstico a presença de colestase prolongada logo após o nascimento, história familiar de colestase nos primeiros meses de vida, hepatomegalia, ausência de prurido e dosagem sérica normal de ácidos biliares, na ausência dos ácidos biliares primários, cólico e deoxicólico, em líquidos orgânicos<sup>26</sup>.

O tratamento dos dois tipos mais comuns de erros inatos da síntese dos sais biliares primários (deficiência de  $3\beta$ -hidroxi-c27-esteróide oxidoreductase e deficiência de  $\Delta^4$ -3-oxosteróide  $5\beta$ -redutase) requer administração por via oral destes ácidos, com a qual é possível evitar a lesão hepática<sup>27</sup>.

A Figura 5 estabelece o algoritmo do diagnóstico diferencial das colestases intra-hepáticas familiares.

**Figura 5:**

Algoritmo do diagnóstico diferencial das principais causas de colestases intrahepáticas familiares.

\* Alguns pacientes podem não apresentar características dismórficas.

A1AT: Alfa-1-antitripsina

Fonte: Carvalho E et al, 2012<sup>20</sup>.

## Colestase neonatal relacionada a agentes externos

### Infecções congênitas

As infecções bacterianas generalizadas ou localizadas, causadas por gram-negativos ou, mesmo, gram-positivos, podem causar colestase neonatal em até 25% a 30% dos pacientes infectados. O aumento abrupto de uma icterícia pré-existente, pode indicar o surgimento de sepse sobreposta a um quadro de icterícia fisiológica ou associada ao leite materno. A terapia antimicrobiana específica leva à resolução do processo colestático secundária à infecção. Entretanto, a presença de doenças hepáticas pré-existentes deve ser considerada.

A sífilis congênita pode ocasionar colestase neonatal, com hepatoesplenomegalia e sinais de envolvimento extra-hepático, como meningite asséptica, febre, anemia e erupção cutânea características. A histopatologia hepática evidencia infiltração crônica e difusa por células inflamatórias, fibrose, rarefação dos ductos biliares, além de lesões granulomatosas. O diagnóstico é feito por meio da sorologia específica e o tratamento deve ser precoce.

Na toxoplasmose a colestase neonatal faz parte das manifestações multi sistêmicas da infecção. Se a infecção parasitária ocorrer durante a gestação, a toxoplasmose pode resultar em uma grave infecção no recém-nascido, com presença frequente de colestase e possibilidade de progressão para disfunção hepatocelular grave. O *Toxoplasma gondii* pode ser identificado na placenta dos lactentes infectados ou em amostras de sedimento do líquido espinhal com a coloração de Wright, não sendo comumente encontrados no fígado. A demonstração de títulos sorológicos persistentemente elevados na mãe e no lactente é altamente sugestiva da infecção. O tratamento pode bloquear a progressão do envolvimento hepático.

Quanto as infecções virais, a transmissão vertical de vírus como o vírus herpes simples (HSV), o herpes vírus humano 6 (HHV-6), o citomegalovírus (CMV) ou o vírus da varicela zoster pode causar dano hepático no período neonatal, com quadro clínico variando desde um quadro assintomático até a insuficiência hepática aguda. Por exemplo, a infecção pelo HSV pode ser limitada ou disseminada e, nesse caso, é geralmente grave. A erupção cutânea ou vesículas podem estar presentes, mas as características mais evidentes são a letargia, a febre ou a hipotermia, o enchimento capilar periférico lento e a coagulopatia. O fígado pode não ser palpável devido à necrose hepatocelular e, na histopatologia, observam-se áreas de necrose, colapso lobular, hemorragia e infiltrado inflamatório, além de inclusões nucleares sugestivas da infecção. O vírus pode ser demonstrado por meio de hibridização in situ ou isolado através da cultura de um swab da orofaringe, de membranas mucosas ou de vesículas cutâneas. A resposta a agentes antivirais específicos é variável, relacionando-se à gravidade do acometimento multiorgânico<sup>1</sup>.

Dois outros vírus, da mesma família do HSV, podem acometer o fígado dentro de um envolvimento multissistêmico, o coxsackievírus e o ecovírus, levando à necrose hepática com níveis de aspartato aminotransferase muito mais elevadas que as da alanina aminotransferases num perfil sugestivo de doença hepática metabólica<sup>1</sup>.

A infecção pelo CMV apresenta prevalência variável, na dependência da região e da situação socioeconômica. Pode ocasionar um amplo espectro de lesões hepáticas nos lactentes, embora apenas 10% encontram-se sintomáticos ao nascer. A disfunção hepática participa do envolvimento sistêmico, sendo observado colestase associada à hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica e microcefalia. A presença de coriorretinite e calcificação periventricular indicam a infecção por CMV e, na histopatologia hepática, as inclusões virais características podem ser identificadas nos colangiócitos. As lesões neurológicas presentes ao nascimento são em geral irreversíveis, mas a lesão hepática evolui satisfatoriamente na maioria dos casos<sup>1</sup>.

Outros vírus a serem considerados na colestase neonatal incluem o da rubéola, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o parvovírus B19 e os vírus hepatotrópicos. A lesão hepática da rubéola, que produz colestase é um componente da “síndrome da rubéola congênita”. Finalmente, há pouca evidência de que embora os vírus hepatotrópicos (hepatites A, B, C, D, E ou G) possam ocasionar colestase nos primeiros meses de vida.

## Colestase associada à nutrição parenteral total (NPT)

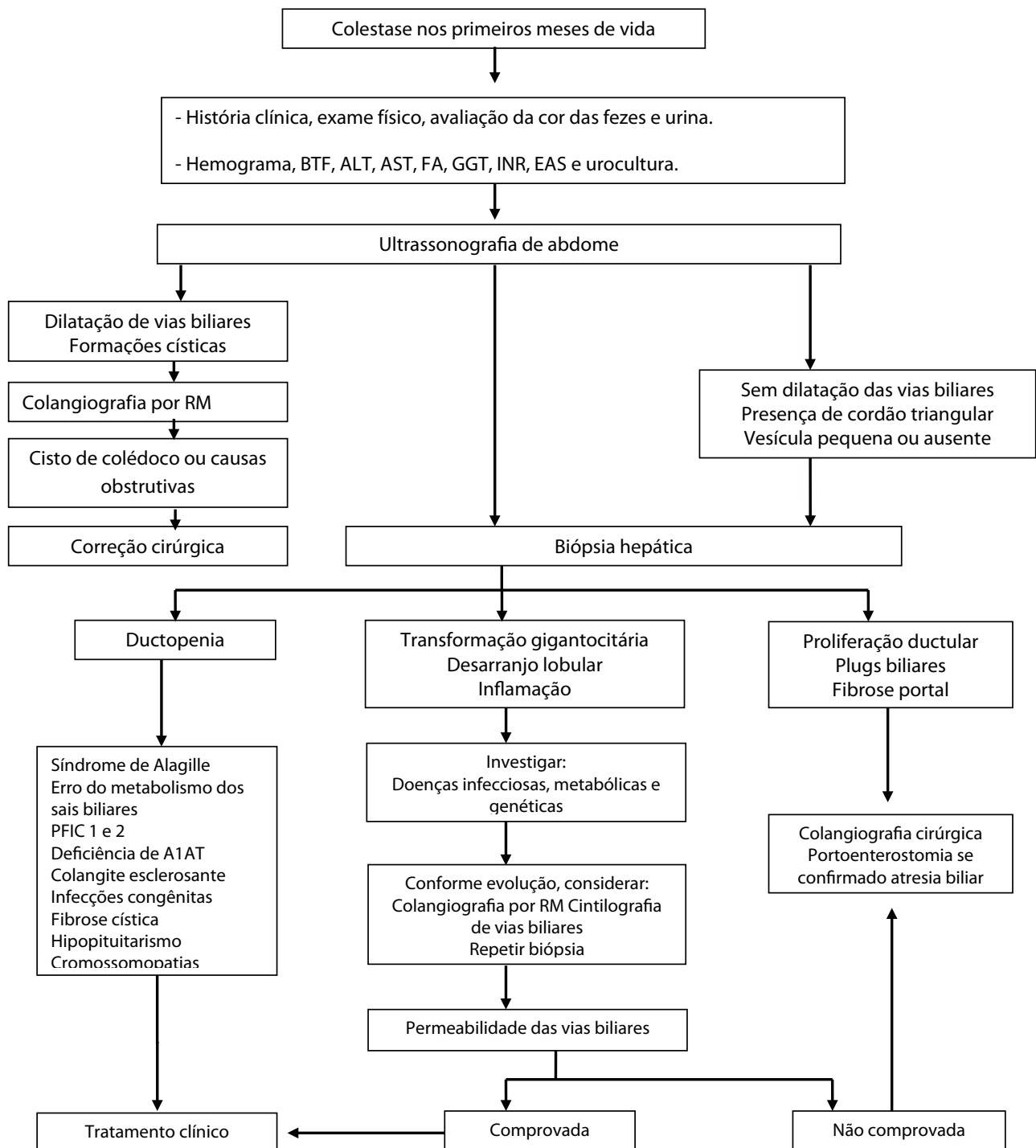
Nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, que requerem NPT prolongada, a alteração hepática representa um importante problema, relacionando-se à mortalidade precoce. Suas complicações variam de aumentos leves das enzimas hepáticas à esteatose, esteatohepatite, colestase, colangite, fibrose e cirrose. Algumas lesões hepáticas associadas à NPT são reversíveis, mas a colestase persistente pode progredir à cirrose em poucos meses. Esta complicação deve ser suspeitada em todos os pacientes submetidos à NPT, mesmo os assintomáticos e anictéricos, e evidências bioquímicas da colestase por NPT podem só se manifestar meses após seu uso.

Diante de um caso suspeito, outras hepatopatias devem ser excluídas, bem como qualquer fármaco com potencial hepatotóxico. Na colestase por NPT, pode-se observar na ultrassonografia: hepatomegalia, vesícula biliar contraída, barro biliar e esplenomegalia, esta última associada ao desenvolvimento da hipertensão portal. Do ponto de vista histopatológico, há um quadro progressivo de colestase associada à reação ductular, inflamação portal, fibrose e, com agravamento, cirrose, cuja presença associa-se com risco de morte num período de 6 meses.

Os fatores associados ao desenvolvimento da colestase por NPT incluem peso de nascimento, duração da NPT, prematuridade, mas a etiologia da colestase por NPT parece ser multifatorial e não está totalmente elucidada. Em neonatos, relaciona-se com o emprego de emulsões lipídicas à base de soja e à falta de alimentação enteral, bem como a episódios recorrentes de sepse causados por translocação bacteriana a partir da mucosa intestinal, ou principalmente, por infecção de cateter. O número destes episódios infecciosos influencia o grau de colestase e a chance de sobrevivência, pois os episódios de sepse e peritonite levam à progressiva insuficiência hepática. Em neonatos submetidos à cirurgia intestinal, a extensão do remanescente intestinal, o número de laparotomias realizadas, os períodos de uso de antibióticos e o retardo na introdução da dieta enteral são fatores importantes. A influência do jejum prolongado, por impossibilidade de tolerar dieta enteral, parece atualmente ser menos importante que a recorrência dos episódios de sepse. A constituição bioquímica da fórmula de NPT parece influenciar o desenvolvimento da colestase em neonatos, incluindo as deficiências dos aminoácidos taurina ou cisteína, e o volume e o tipo dos lipídeos empregados. A sobrecarga de lipídeos agrava a hepatopatia e, mais importante que isto, em recém-nascidos, os lipídeos à base de soja apresentam maior hepatotoxicidade que aqueles à base de óleo de peixe<sup>1</sup>.

Nos casos de colestase associada à NPT, deve-se, se possível, iniciar nutrição enteral, rever as soluções parenterais e utilizar nutrientes específicos que possam tornar-se deficientes, além de tratar a doença de base. Porém, a mais importante estratégia para prevenção da colestase por NPT é a prevenção da sepse, especialmente à decorrente da infecção de cateter, e uma bordagem importante para reduzir infecções é a experiência da equipe com o manejo de cateteres centrais, sendo fundamental o rigor no seu cuidado. Em relação ao uso do ácido ursodeoxicólico, visando entre outras coisas ações, estimular a colerese, alguns estudos apontaram melhora bioquímica nos pacientes com colestase por NPT, embora outros autores não observaram benefício em seu emprego na profilaxia do desenvolvimento da hepatopatia. Geralmente, as crianças submetidas a períodos de NPT desenvolvem algum grau de hepatopatia, mas a maioria delas, com a instituição de abordagens preventivas e terapêuticas adequadas, vem a tolerar a dieta enteral, apresentando reversão de sua doença hepática. A elevação persistente das bilirrubinas séricas, porém, aponta para um mau prognóstico, predizendo morte por insuficiência hepática em 6 meses. Havendo progressão da doença hepática, o transplante hepático pode ser considerado.

A Figura 6 demonstra o algoritmo diagnóstico da colestase nos primeiros meses de vida.



**Figura 6:** Algoritmo diagnóstico do lactente com colestase

Fonte: Santos J et al, 2012<sup>1</sup>.



## 6. Considerações finais

O desenvolvimento de icterícia secundária à hiperbilirrubinemia direta nos primeiros meses de vida exige uma avaliação imediata e urgente do paciente. O diagnóstico diferencial é cada vez mais amplo e heterogêneo, pois várias doenças vêm sendo descobertas nas últimas décadas. Inicialmente, deve-se avaliar o grau da função sintética do fígado, as causas obstrutivas (atresia biliar), as infecciosas e as metabólicas, que têm tratamentos específicos. Nos lactentes jovens, a investigação da atresia biliar é uma prioridade, pois a correção cirúrgica precoce aumenta as chances de drenagem biliar bem sucedida após a portenterostomia. Para os demais pacientes, devem-se investigar causas conhecidas de colestase intra-hepática, como a deficiência de alfa-1-antitripsina e a fibrose cística. Naqueles cuja etiologia permanecer obscura, a busca de características sindrômicas, documentação de prurido, concentrações séricas de GGT e ácidos biliares, e uma revisão cuidadosa da biópsia hepática proporcionarão parâmetros para um agrupamento inicial em defeitos funcionais. Quanto ao tratamento, além do específico para a doença em questão, a nutrição adequada, a suplementação com vitaminas lipossolúveis e o uso de agentes coleréticos podem minimizar os efeitos adversos da colestase crônica<sup>1</sup>.

Em nível mundial, pesquisas sobre a etiopatogenia e fisiopatologia das diversas doenças têm sido e continuarão sendo fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas e terapêuticas, como o desvendamento das diferentes desordens intra-hepáticas e novas possibilidades terapêuticas, como o uso dos sais biliares por via oral nos erros inatos da biossíntese dos sais biliares.

Como no Brasil, o encaminhamento tardio dos pacientes com colestase continua sendo um problema atual<sup>18</sup>, gastroenterologistas pediátricos brasileiros, 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 à 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. A campanha do alerta amarelo orienta que todo recém-nascido que persistir com icterícia com idade igual ou maior que 14 dias deve ser avaliado do ponto de vista clínico (global e coloração das fezes e urina) e laboratorial (bilirrubinas). A escala colorimétrica das fezes define as fezes normais e as suspeitas por um sistema de graduação de cores das fezes. Se as fezes foram “suspeitas” ou a criança apresentar aumento de bilirrubina direta, a criança deve ser encaminhada para serviços especializados. Este procedimento simples, pode melhorar de modo importante o prognóstico de pacientes com Atresia biliar. Além disso, foi criando um Grupo de Estudo em Hepatologia Pediátrica (GEHPed) do Brasil, que tem como objetivo avaliar, de forma prospectiva, o perfil dos pacientes brasileiros, identificando seus problemas e sugerindo possíveis soluções. Por meio destas ações, busca-se uma nova era no manejo da colestase do neonato e lactente no Brasil.

## Referências

1. Santos JL, Carvalho E, Seixas RBPM. Colestase Neonatal. IN Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. Hepatologia em Pediatria 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 219-262.
2. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(α)20(β)-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation In vitro. *J Clin Invest* 1964;43:2037-47.
3. Carvalho E, Bezerra JA. Síndromes Colestáticas Intra-hepáticas familiares: etiologia, diagnóstico e tratamento. IN. De Tomaso AMA, Porta G. Manual de Hepatologia Pediátrica. 1ª ed. Atheneu SP. 2009. 59-77.
4. Santos JL. Metabolismo e fluxo biliar. IN Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. Hepatologia em Pediatria 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 45-69.
5. Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Mar-Apr;83(2):105-20.
6. Mourier O, Franchi-Abella S, Ackermann O, Branchereau S, Gonzales E, Bernard O, Jacquemin E. Delayed postnatal presentation of biliary atresia in 2 premature neonates. *JPGN* 2011;52:489-91.
7. Copple BL, Jaeschke H, Klaassen CD. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Cholestasis *Semin Liver Dis* 2010;30:195-204.
8. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis*. 2006;10:27-53.
9. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese biliary atresia registry. *J Pediatr Surg* 2003;38:997-1000.
10. Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117:1147-1154.
11. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355: 25-29.
12. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol* 1999; 31: 1006-13.
13. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadžic N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006;149:393-400.
14. Sanjiv Harpavat, Milton J. Finegold and Saul J. Karpen. Patients With Biliary Atresia Have Elevated Direct/Conjugated Bilirubin Levels Shortly After Birth. *Pediatrics* 2011;128:e1428-e1433.
15. Mourier O, Franchi-Abella S, Ackermann O, Branchereau S, Gonzales E, Bernard O, Jacquemin E. Delayed postnatal presentation of biliary atresia in 2 premature neonates. *JPGN* 2011;52:489-91.
16. Santos JL, Silveira TR. Atresia Biliar. IN Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. Hepatologia em Pediatria 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 263-295.
17. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, Gayotto LC. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10:793-9.
18. Carvalho E, dos Santos JL, da Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G, Miura IK, De Tommaso AM, Brandão MA, Ferreira AR, Macêdo JR, Almeida Neto JT; Grupo de Estudos em Hepatologia Pediátrica do Brasil. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:473-9.
19. Hoffmann GF, Engelmann G. Liver Disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (Eds.) *Inherited Metabolic Diseases - A Clinical Approach*. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg 2010. 89-108.
20. Carvalho E, Santos JL, Seixas RBPM. Síndromes Colestáticas Intra-hepáticas familiares. IN Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. Hepatologia em Pediatria 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 296-328.
21. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. *Annu Rev Med* 2011;62:333-45.
22. Kaye AJ, Rand EB, Munoz PS, et al. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *JPGN* 2010;51:319-21.
23. Dawson PA. Liver disease without flipping: new functions of ATP8B1, the protein affected in familial intrahepatic cholestasis type 1. *Hepatology*, 2010;51:1885-7.
24. Verhulst PM, van der Velden L, Oorschot V, et al. A flippase-independent function of ATP8B1, the protein affected in familial intrahepatic cholestasis type 1, is required for apical protein expression and microvillus formation in polarized epithelial cells. *Hepatology* 2010;51:2049:60.
25. Subramaniam P, Clayton PT, Portmann BC, et al. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism--3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *JPGN* 2010;50:61-6.
26. Ueki I, Kimura A, Nishiyori A, et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene. *JPGN* 2008;46:465-9.
27. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-20.



# Constipação intestinal: como tratar

Elisa de Carvalho

## 1. Introdução

A constipação intestinal, apesar de ser considerada mais um sintoma do que uma doença, pode se associar a importantes problemas a longo prazo, com impacto negativo na qualidade de vida do paciente e na dinâmica familiar.

Tem alta prevalência na população pediátrica, acometendo 2 a 30% das crianças. No Brasil, estudos realizados em ambulatorios de pediatria, creches, comunidades e centros de saúde, demonstraram prevalências que variaram entre 15% a 38%. Em consultórios de Gastroenterologia Pediátrica é uma das três queixas mais frequentes, juntamente com a dor abdominal e o refluxo gastroesofágico. Assim, a constipação intestinal é responsável por um grande número de consultas (com pediatras e especialistas), internações e uso de laxantes, o que representa um alto custo econômico para a sociedade.

Do ponto de vista etiológico, a constipação intestinal crônica pode ser decorrente de alterações funcionais ou orgânicas, como descrito na Tabela 1. O início precoce (< 03 meses de idade) ou durante aleitamento materno exclusivo, o comprometimento do estado nutricional e a presença de outros sinais e/ou sintomas, descritos na Tabela 2, sugerem a possibilidade de causas orgânicas. No período neonatal, o diagnóstico diferencial deve ser feito com a doença de Hirschsprung, o íleo meconial, as atresias intestinais e as más formações anorretais. Além disso, o diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca deve ser considerado em lactentes que apresentam choro, irritabilidade, distensão abdominal, diarreia ou constipação, insuficiência do crescimento, vômitos e/ou recusa alimentar.

A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é responsável pela maioria dos casos de constipação crônica e pode induzir o desenvolvimento de complicações, que contribuem para a persistência e a progressão da constipação. Com a retenção fecal progressiva, as crianças podem apresentar irritabilidade, saciedade precoce, anorexia, distensão abdominal e cólicas. Com a evolução do quadro, se instalam complicações, como o escape fecal.

Assim, pela sua importância em relação à alta prevalência e à morbidade com a qual pode se associar, esta publicação tem como objetivo abordar o tratamento da CICF. Para melhor compreensão da terapêutica recomendada, é importante o entendimento dos conceitos relacionados à definição e à fisiopatologia da CICF.

**Tabela 1:** Causas de constipação intestinal crônica em pediatria**Constipação crônica funcional****Causas orgânicas**

## Doenças do trato digestório

- Aganglionose adquirida
- Aganglionose congênita (doença de Hirschsprung)
- Alergia alimentar
- Ânus anteriorizado
- Ânus ectópico anterior
- Ânus imperfurado
- Doença celíaca
- Estenose anal
- Fibrose cística
- Má formação anorretal
- Pseudo-obstrução intestinal

## Doenças endócrinas e metabólicas

- Diabetes melito e insipidus
- Hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Hipotireoidismo

## Doenças neurológicas

- Anormalidades da medula espinhal
- Encefalopatia crônica

## Uso de fármacos

- Antiácidos
- Anticolinérgicos
- Codeína
- Sais de ferro

**Tabela 2:** Sinais de alarme nos quadros de constipação intestinal

- Hábito intestinal anormal ao nascimento
- Insuficiência do crescimento
- Distensão abdominal
- Vômitos
- Malformações lombo-sacrais e/ou perineais
- Ânus anteriorizado
- Sangue nas fezes ou retal
- Fezes explosivas ao toque retal
- Neuropatia
- Atrofia glútea

## 2. Definição

A constipação intestinal é caracterizada pela eliminação de fezes endurecidas, em cíbalos, seixos ou cilíndricas com rachaduras; dificuldade ou dor para evacuar; eliminação de fezes calibrosas, que entopem o vaso sanitário; e/ou frequência de evacuações inferior a 3 vezes por semana (exceto em recém-nascidos e lactentes em aleitamento natural exclusivo). As crianças maiores e os adolescentes podem referir sensação de esvaziamento retal incompleto após as evacuações. Recentemente, procurando aumentar a especificidade e a precocidade do diagnóstico da CICF, um grupo de trabalho internacional, elaborou os critérios diagnósticos de Roma III (2006) para a constipação funcional na população pediátrica, conforme a faixa etária. Estes critérios estabeleceram que o diagnóstico da constipação funcional nos recém-nascidos, lactentes e pré-escolares (crianças até 4 anos), baseia-se na presença de dois ou mais dos aspectos descritos a seguir, presentes por pelo menos 01 mês antes do diagnóstico:

- Duas ou menos evacuações por semana.
- Pelo menos um episódio semanal de incontinência fecal, após a aquisição do controle do esfíncter anal.
- História de retenção fecal.
- Relatos de evacuações dolorosas ou de dificuldade para evacuar.
- Presença de grande quantidade de fezes no reto.
- Eliminação de fezes de grande volume, que podem obstruir o vaso sanitário.

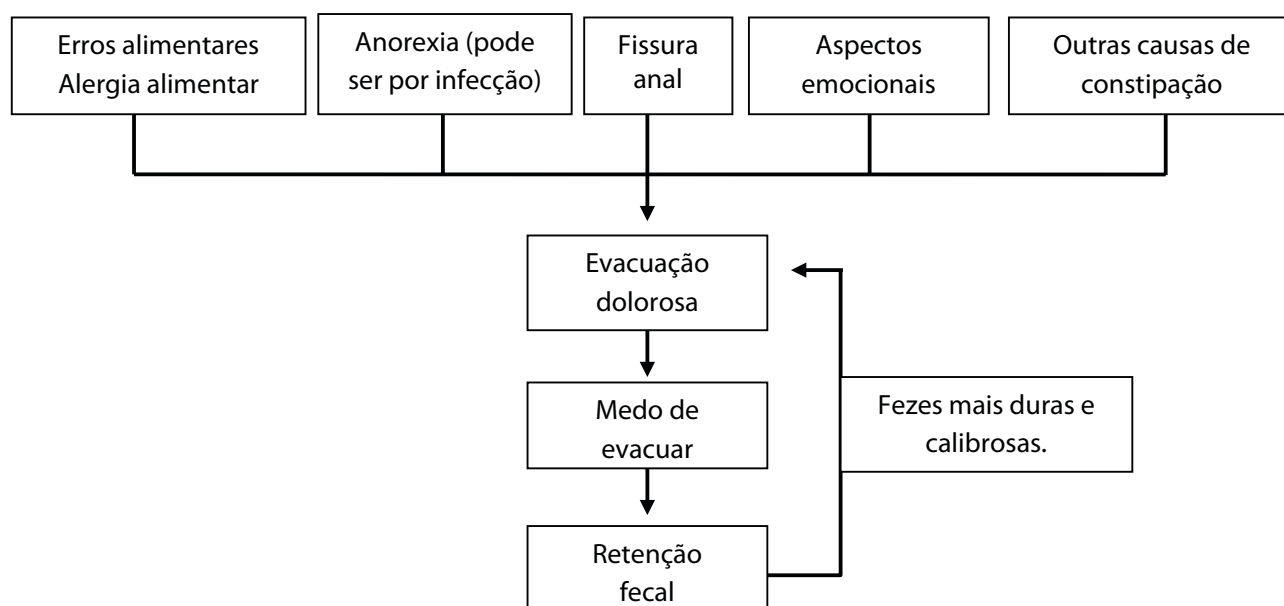
Nos pré-escolares, escolares e adolescentes (crianças maiores de 4 anos), dois ou mais dos critérios descritos, devem estar presentes por pelo menos uma vez por semana, por um mínimo de 2 meses.

A incontinência fecal por retenção, muitas vezes denominada escape fecal ou “soiling”, ocorre naqueles pacientes com constipação e impactação (retenção) fecal e consiste na eliminação de fezes nas vestes, de modo involuntário. Deve-se enfatizar que o escape fecal é facilmente caracterizado após o quarto ano de vida, isto é, após a aquisição do controle do esfíncter anal. Nas crianças menores, esta condição pode ser reconhecida, quando o controle do esfíncter anal ocorreu antes da constipação.

## 3. Fisiopatologia

A compreensão da anatomia da região anorretal e da fisiologia da defecação é fundamental para o entendimento da continência fecal, da constipação intestinal e de sua terapêutica. O ato de evacuar depende do funcionamento adequado e sincronizado da motilidade intestinal (peristalse) e dos esfíncteres interno e externo que envolvem o ânus (musculatura pélvica). O primeiro esfíncter é um espessamento da musculatura lisa circular do intestino e o segundo é constituído por musculatura estriada, com controle voluntário. Ao chegar à ampola retal, o bolo fecal dilata o reto e, conseqüentemente, estimula receptores que determinam o relaxamento do esfíncter anal interno. Este reflexo é conhecido como reflexo reto anal ou reto esfinteriano. Neste momento, ocorre o relaxamento voluntário do esfíncter anal externo, permitindo a eliminação das fezes ou, se o indivíduo encontra-se em local inapropriado para defecar, a contração, também voluntária, deste esfíncter, pode adiar a evacuação. Nas crianças que ainda não adquiriram o controle do esfíncter anal, a evacuação ocorrerá logo após a chegada do bolo fecal no reto e a dilatação involuntária do esfíncter anal interno.

Quando as fezes não são eliminadas, ocorre um acúmulo destas no reto (impactação fecal). Quanto mais tempo as fezes permanecem no cólon, mais água é reabsorvida, o que torna as fezes mais endurecidas e calibrosas, e as evacuações mais dolorosas. Se o paciente não recebe o tratamento adequado, um ciclo vicioso pode se instalar: a eliminação dolorosa de fezes duras e grossas estimula o comportamento de retenção fecal e a inibição da defecação, por meio da contração voluntária do esfíncter anal externo e do assoalho pélvico (anismo). A persistência deste quadro pode ocasionar aumento progressivo do calibre do reto e do cólon (megarreto e megacólon funcionais), bem como a diminuição gradual da sensibilidade retal e alteração da motilidade intestinal. A progressão deste processo relaciona-se à diminuição da vontade de defecar e à incontinência fecal por retenção (escape fecal), como descrito na Figura 1. O tratamento efetivo, dependendo da gravidade destas alterações, pode reverter estas situações.



**Figura 1:** Fisiopatologia da CICF: ciclo vicioso que estimula a retenção fecal.

## 4. Tratamento

Nos últimos anos vem ocorrendo uma transformação no tratamento da constipação intestinal na criança, especialmente, na desimpactação fecal (do uso de remoção manual, supositórios e enemas; pela desimpactação via oral, com laxantes osmóticos). De modo geral, o tratamento da CICF depende da idade do paciente e da gravidade da constipação, compreendendo 03 fases:

- Esclarecimentos aos pais e desmistificação de alguns conceitos
- Desimpactação fecal
- Terapia de manutenção
  - ◆ Orientações dietéticas e de hábitos de vida
  - ◆ Uso de laxantes

## Esclarecimentos aos pais e desmistificação de alguns conceitos

A participação adequada dos pais e dos outros cuidadores é fundamental para o sucesso do tratamento. Para tal, é necessário que eles compreendam que:

- As fezes precisam tornar-se macias e as evacuações não dolorosas, para que o paciente perca o medo de evacuar e a postura de retenção fecal.
- Para tal, no início do tratamento, em geral, é necessária uma dose alta de laxantes. Com a melhora gradual do paciente, esta dose inicial é ajustada, até que seja alcançada a dose mínima necessária para o paciente (dose de manutenção).
- A suspensão dos laxantes deve ser gradual. A desobediência a esta norma é causa frequente de reimpactação e recidiva do quadro de constipação.
- Medidas coercitivas não podem ser utilizadas com a criança, que não pode ser punida pelos acidentes (escapes fecais). Pelo contrário, ela deve ser compreendida e, em alguns casos, pode ser necessária a avaliação psicológica, pois mesmo que os fatores emocionais não tenham sido a causa inicial da constipação intestinal, o desconforto, as situações constrangedoras relacionadas ao escape fecal, os sentimentos de fragilidade e inferioridade que muitas vezes estes pacientes apresentam, exigem esta abordagem como parte integrante do tratamento.

Ademais, como o tratamento da constipação crônica funcional com escape fecal e/ou outras complicações é, em geral, longo, necessitando de terapia de manutenção por cerca de 6 a 24 meses, os pais, comumente, se preocupam com o uso crônico dos laxantes e com a possibilidade da criança ficar “dependente” destas medicações para evacuar. Neste contexto, é importante esclarecer que os laxantes utilizados são seguros, mesmo por vários meses, e que o risco de “dependência” é maior se a criança não for medicada, pois quanto mais tempo ela permanecer constipada, maior a possibilidade de evolução para megarreto e outras complicações. Com o tratamento efetivo da constipação, espera-se: regressão progressiva da distensão do reto e do cólon, recondicionamento do hábito intestinal, restabelecimento do reflexo da evacuação, bem como a recuperação da confiança e da autoestima da criança e do adolescente.

## Desimpactação fecal

Quando existe retenção fecal, fecaloma, megarreto e/ou escape fecal, o primeiro passo é promover a desimpactação, isto é, a completa eliminação das fezes impactadas. Esta é uma etapa essencial para o sucesso do tratamento. Se este objetivo não for alcançado, é alta a possibilidade de falha terapêutica.

O esvaziamento retal e o colônico podem ser promovidos por via oral ou retal. Este último, por meio de enemas de soluções fosfatadas, sorbitol, glicerina ou vaselina, especificados na Tabela 3, por cerca de dois a quatro dias. O uso de enemas aumenta o risco de traumas mecânicos à parede retal e de problemas emocionais. Além disso, os enemas fosfatados podem ocasionar episódios graves e letais de hiperfosfatemia e hipocalcemia, especialmente em nefropatas e nos pacientes com doença de Hirschsprung.

**Tabela 3:** Soluções para desimpactação do bolo fecal.

| <b>Solução</b>          | <b>Dose</b>                                               |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Via retal</b>        |                                                           |
| Enema fosfatado*        | Crianças > 02 anos<br>6mL/Kg<br>Máximo: 135 mL            |
| Solução glicerinada 12% | 10 mL/Kg                                                  |
| <b>Via oral</b>         |                                                           |
| Óleo mineral*           | 15 a 30 mL/ano de idade, até 240 mL/dia<br>20 a 50 mL/vez |
| PEG                     | 1,0 a 1,5 g/kg/dia, máximo de 100 g, por 3 a 5 dias.      |

\*Não deve ser utilizado em crianças menores de 02 anos.

A desimpactação por via oral é uma tendência atual, por evitar manipulações dolorosas em pacientes que já apresentam medo de evacuar. Podem ser utilizadas doses elevadas de óleo mineral e polietilenoglicol (PEG), descritas na Tabela 3. Vale enfatizar que o óleo mineral pode ocasionar pneumonia lipoídica, se aspirado, não sendo recomendado em crianças menores que dois anos, neuropatas e portadores de refluxo gastroesofágico.

Apesar de haver variações entre as condutas médicas, atualmente, tem se difundido rapidamente o uso do polietilenoglicol, tanto para a desimpactação, quanto para a terapia de manutenção. A água é responsável por cerca de 75 a 80% do peso das fezes e uma diferença de apenas 10% na hidratação das fezes pode resultar em importante alteração na consistência destas. O PEG tem alto peso molecular, é um polímero solúvel em água e tem a capacidade de formar pontes de hidrogênio com 100 moléculas de água por molécula de PEG. Assim, quando administrado via oral, a hidratação do conteúdo colônico facilita o trânsito intestinal e promove uma defecação indolor.

## Terapia de manutenção

### Orientações dietéticas e de hábitos de vida

Nos pacientes com constipação leve e sem complicações associadas, recomenda-se modificações na dieta, corrigindo os erros alimentares, se presentes, e proporcionando uma alimentação saudável, com bom aporte de líquidos e dos alimentos ricos em fibras. Nos lactentes em uso de alimentação artificial deve-se avaliar a possibilidade de constipação decorrente de alergia alimentar, mais frequentemente à proteína do leite de vaca, e a necessidade de teste terapêutico com dietas hipoalergênicas. Nas crianças maiores, deve-se estimular e aumentar o consumo de leguminosas (feijão, ervilha, lentilha e grão de bico), milho, pipoca, coco, verduras, frutas (com casca e bagaço) e o farelo de trigo.

Quanto aos hábitos de vida, deve-se estimular as atividades físicas, não adiar as evacuações e recondicionar o hábito intestinal. Neste contexto, as crianças são estimuladas a permanecerem sentadas no vaso sanitário, com apoio fixo para os pés, após as principais refeições, aproveitando o reflexo gastrocólico. Para as crianças em treinamento esfinteriano, recomenda-se a interrupção deste treinamento, até que o paciente apresente melhora da constipação.

Em torno de 25% dos casos de constipação, em geral as crianças maiores de 02 anos, com constipação leve e sem complicações, evoluem bem apenas com estas orientações. Quando estas medidas falham, em geral nos pacientes com CICF de maior gravidade ou associada a complicações, deve-se associar à estas orientações, o tratamento farmacológico, que inclui o uso de laxantes.

## Uso de laxantes

O tratamento farmacológico de manutenção baseia-se no uso de laxantes, como o óleo mineral, o leite de magnésia, a lactulose e o polietilenoglicol (Tabela 4). O óleo mineral, um laxante emoliente, não deve ser utilizado antes dos dois anos de idade, pelo risco de aspiração, já mencionado. Nos casos de recusa por parte do paciente, lembramos que a refrigeração melhora o paladar. A perda anal de óleo limpo indica dose excessiva deste medicamento.

Dos laxantes osmóticos, o hidróxido de magnésia pode ocasionar intoxicação em lactentes, caracterizada por hipermagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia secundária. Este laxante não deve ser utilizado nos pacientes com insuficiência renal. A lactulose, um dissacarídeo sintético, é bem tolerado por longo prazo, mas pode desencadear flatulência e cólicas. Seu uso em doses elevadas pode provocar hipernatremia. O polietilenoglicol tem apresentação com e sem eletrólitos. A apresentação sem eletrólitos tem melhor aceitação pelo paciente, por não ter sabor.

**Tabela 4:** Laxantes utilizados no tratamento da constipação crônica.

| Laxativos                                  | Dose                                                 |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Óleo mineral*                              | 1-3 ml/kg/dia                                        |
| Hidróxido de magnésia                      | 1-3 ml/kg/dia                                        |
| Lactulose (10 g/15 mL)                     | 1-3 ml/kg/dia                                        |
| Xarope de Sene**<br>(8,8 mg de sene/ 5 mL) | 2-6 anos: 2,5-7,5 ml/dia.<br>6-12 anos: 5-15 ml/dia. |
| Polietilenoglicol***                       | 0,3 a 1,0 g/kg/dia.                                  |

\* Não deve ser utilizado em crianças menores de 02 anos.

\*\*Xarope de Sene: usar por curto período, especialmente na terapia de “resgate”.

\*\*\* Recomenda-se a apresentação sem eletrólitos (sem sabor).

## 5. Considerações finais

A constipação intestinal crônica funcional tem alta prevalência em crianças e adolescentes, pode associar-se a complicações, com impacto negativo na qualidade de vida do paciente e de sua família; bem como econômico.

Assim, a prevenção é tão importante quanto o tratamento, o que pode ser feito com as medidas descritas a seguir:

- Estimular o aleitamento materno;
- Garantir uma alimentação saudável, com bom aporte de água e fibras;
- Evitar o treinamento esfinteriano precoce e/ou coercitivo;
- Orientar que não se deve coibir ou adiar a defecação;
- Estimular a defecação após as refeições (reflexo gastrocólico).

## Bibliografia

1. Coccorullo P, Quitadamo P, Martinelli M, Staiano A. Novel and alternative therapies for childhood constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Apr;48 Suppl 2:S104-6.
2. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Sep;43(3):e1-13.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
4. Melo MCB, Torres MRF, Guimarães EV, Figueiredo RCP, Penna FJ. Constipação Intestinal. *Rev Med Minas Gerais* 2003; 13 (4 Supl. 2): S35-S43
5. Morais MB, Maffei HVL. Constipação intestinal e encoprese. In Ferreira TC, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria.* Medsi 1a ed. 2003; 215-229.
6. Morais MB, Tahan S. Constipação intestinal. *Pediatr Mod* 2009;45:79-98.
7. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1527-37.
8. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. *BMJ.* 2006 18;333(7577):1051-5.
9. Chung S, Cheng A, Goldman RD, Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for treatment of childhood constipation. *Canadian Family Physician.* 2009, 55: 481-482.
10. Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009;94:156-160.
11. Gomes PB, Duarte MA, Melo MCB. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide in the treatment of chronic functional constipation in children. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(1):24-28.
12. Bekkali N, Berg M, Dijkgraaf MGW, et al. Rectal Fecal Impaction. Treatment in Childhood Constipation: Enemas Versus High Doses Oral PEG. *Pediatrics* 2009;124:e1108-e1115.
13. Singh S, Rao SS. Pharmacologic management of chronic constipation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):509-27.
14. Greenwald BJ. Clinical practice guidelines for pediatric constipation. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010 Jul;22(7):332-8.
15. Har AF, Croffie JM. Encopresis. *Pediatr Rev.* 2010 Sep;31(9):368-74.
16. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD007570.
17. Raghunath N, Glassman MS, Halata MS, Berezin SH, Stewart JM, Medow MS. Anorectal motility abnormalities in children with encopresis and chronic constipation. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):293-6.
18. Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e156-62.
19. Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J; Guideline Development Group. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010 Jun 1;340:c2585.
20. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Mar;50(3):256-68.
21. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011 Feb;60(2):209-18.
22. Blackmer AB, Farrington EA. Constipation in the pediatric patient: an overview and pharmacologic considerations. *J Pediatr Health Care.* 2010 Nov-Dec;24(6):385-99.



# Doença do refluxo gastroesofágico

Ana Aurélia Rocha Silva  
José Tenório de Almeida Neto  
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

## 1. Introdução

O refluxo gastroesofágico (RGE) é um motivo frequente de consulta ao pediatra e ao gastroenterologista pediátrico<sup>1</sup>. No entanto, em grande parte dos casos, trata-se de RGE fisiológico, que não precisa de tratamento específico. É importante, portanto, distinguir o refluxo fisiológico da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), em que o diagnóstico preciso e o tratamento adequado vão interferir no prognóstico.

Segundo o último *guideline* proposto pelas Sociedades Americana e Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (NASPGHAN e ESPGHAN, respectivamente), publicado em 2009<sup>1</sup>, e reforçado em 2013, por um novo *guideline* para pediatras gerais<sup>2</sup>, RGE é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago, com ou sem regurgitação e/ou vômito<sup>1</sup>. É um processo fisiológico normal, ocorrendo várias vezes ao dia em lactentes, crianças e adultos saudáveis. Quando causa sintomas incômodos e/ou complicações, representa uma condição patológica e é denominado DRGE<sup>1</sup>.

A fisiopatologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais (hábitos alimentares e tabagismo), anatômicos, hormonais e neurogênicos. Em lactentes, peculiaridades como: esôfago abdominal curto, menor razão do volume esofágico/volume gástrico, relaxamento do esfíncter e esfíncter superior, menor clareamento esofágico, além de esvaziamento gástrico lento e menor complacência gástrica, contribuem para uma alta prevalência do RGE nos primeiros meses de vida<sup>3</sup>.

As manifestações clínicas são múltiplas, variando de uma simples regurgitação até manifestações ameaçadoras à vida, como nos casos de apneia, além das complicações que levam à grande morbidade, como as estenoses esôfago de Barrett e as pneumonias de repetição<sup>3</sup>.

O diagnóstico de DRGE é primariamente clínico<sup>4</sup>. A investigação diagnóstica, quando necessária, envolve múltiplos exames, com indicações específicas, de acordo com a idade e com o tipo de manifestação apresentada pelo paciente. Entretanto, nenhum exame é considerado padrão ouro<sup>4,5</sup>.

Em lactentes e crianças menores, com sintomas leves de RGE e que não apresentam sinais de alarme, o tratamento medicamentoso geralmente é desnecessário. Naqueles que apresentam sinais de DRGE, a terapêutica não farmacológica pode ser o tratamento de escolha, devido à falta de drogas com eficácia comprovada. Já nas crianças mais velhas e nos adolescentes, em que os sintomas são mais evidentes e específicos, o tratamento farmacológico é mais frequentemente utilizado<sup>4</sup>.

O objetivo deste capítulo é contribuir para o diagnóstico correto do RGE fisiológico e da DRGE, evitando o uso abusivo de exames e tratamento farmacológico desnecessário.

## 2. Abordagem Diagnóstica

Como já relatado, o refluxo gastroesofágico ocorre em crianças, adolescentes e adultos, principalmente no período pós-prandial imediato, com duração menor que três minutos e causa muito pouco ou nenhum tipo de sinal ou sintoma<sup>1</sup>. Há dificuldade em diferenciar este processo fisiológico de um evento patológico<sup>1,6</sup>. Os exames disponíveis frequentemente não esclarecem essa diferença. A detecção do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago durante um exame não significa afirmar que o paciente tenha doença do refluxo gastroesofágico<sup>10</sup>.

A estratégia para o diagnóstico de DRGE baseia-se em uma história clínica detalhada, exame físico e na exclusão de outros diagnósticos<sup>11</sup>. De acordo com os últimos consensos, a história clínica é suficiente para confirmar o diagnóstico de DRGE em crianças maiores e adolescentes, que apresentam sintomas mais específicos. Já nos lactentes, como os sintomas são muito inespecíficos, são insuficientes para se estabelecer o diagnóstico ou prever resposta à terapia<sup>1,4</sup>.

### 2.1 Diagnóstico Clínico

A importância da história clínica e do exame físico na avaliação da DRGE é excluir outras condições que se manifestem por vômitos e identificar as complicações<sup>1</sup>. Os sinais e sintomas variam com a idade e com as condições clínicas subjacentes<sup>7,8</sup>. Os lactentes geralmente apresentam regurgitações, vômitos e irritabilidade, enquanto crianças maiores frequentemente apresentam disfagia, dor epigástrica/retroesternal e precordialgia<sup>9</sup>. Crianças que apresentam esofagite podem manifestar-se com dor epigástrica, dor precordial, pirose, choro excessivo, irritabilidade, alterações do sono, hematêmese, melena, anemia, disfagia, odinofagia, recusa alimentar e desnutrição. As manifestações respiratórias incluem rouquidão, estridor, tosse, laringite, broncoespasmo, pneumonia e apneia. A DRGE também pode apresentar manifestações otorrinolaringológicas, como sinusite e otite média e orais, como halitose e erosões dentárias.

Podemos observar três grupos distintos de evolução: os lactentes, as crianças maiores e os pacientes portadores de comorbidades predisponentes à DRGE crônica mais grave.

Nos lactentes, o RGE é frequente e na maioria das vezes, fisiológico. Os vômitos e as regurgitações geralmente são pós-prandiais, mas podem ser tardios. Na DRGE, pode haver irritabilidade e perda ou baixo ganho ponderal e estatural, além da Síndrome de Sandifer, que se caracteriza por postura anormal da cabeça, com torcicolo. O diagnóstico diferencial da DRGE inclui a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) e as anomalias anatômicas congênitas, como estenose hipertrófica de piloro, má rotação intestinal e estenose esofágica.

Nas crianças maiores, observa-se uma evolução mais parecida com a dos adultos, com períodos de remissão e recidiva e maior índice de complicações. Os vômitos e regurgitações são menos frequentes, enquanto a dor epigástrica ou retroesternal é mais comum. Nessa faixa etária os sinais e sintomas costumam ser suficientes para estabelecer o diagnóstico.

Crianças que apresentam doenças subjacentes, apresentam maior risco de apresentar DRGE crônica e mais grave<sup>1</sup>, por diferentes mecanismos. Esses grupos incluem os neuropatas, portadores de atresia de esôfago operada, de hérnia hiatal, de doenças respiratórias crônicas e em uso de quimioterapia, os prematuros e os obesos.

Vale salientar que o refluxo pode ser oculto e se manifestar clinicamente, apenas quando complicações importantes já estiverem instaladas.

Os sinais de alarme em crianças com vômitos e regurgitações e que indicam que a criança deve ser melhor investigada, incluem: abaulamento de fontanela, convulsões, diarreia, distensão abdominal,

febre, hematêmese, hematoquezia, hepatoesplenomegalia, início dos vômitos após os seis meses de vida, letargia, macrocefalia, microcefalia, perda de peso ou parada do crescimento, sangramento gastrointestinal, síndrome genética/metabólica, vômitos biliosos, vômitos frequentes e com esforço<sup>1</sup>.

**Tabela 1:** Sinais e sintomas que podem estar associados ao RGE

### Sinais e Sintomas

Regurgitação recorrente com ou sem vômito  
Perda ou baixo ganho de peso  
Irritabilidade em lactentes  
Ruminação  
Pirose ou dor torácica  
Hematêmese  
Disfagia, odinofagia  
Sibilância  
Tosse  
Rouquidão  
Esofagite  
Estenose esofágica  
Esôfago de Barrett  
Laringite/ Faringite  
Pneumonia recorrente  
Anemia  
Erosão dentária  
Recusa alimentar  
Síndrome de Sandifer  
Apneia  
Eventos ameaçadores à vida

Adaptado de Vandenplas *et al*<sup>1</sup>

## 2.2 Métodos Diagnósticos

Os métodos diagnósticos disponíveis são vários e complexos. Há uma grande dificuldade de estabelecer uma relação causa-efeito, como por exemplo, no sintoma tosse. Antes de solicitar exames é importante avaliar o que cada teste diagnóstico oferece de vantagens e desvantagens<sup>12</sup>.

### 2.2.1 Radiografia contrastada do esôfago-estômago-duodeno

Este exame tem como principal objetivo a avaliação da anatomia do trato digestório superior nos pacientes que apresentam os vômitos como principal sintoma, descartando malformações, como má rotação em lactentes com vômitos biliosos e estenose hipertrófica de piloro nos primeiros meses de vida. Tem a vantagem de ter um baixo custo<sup>11</sup>. Avalia o período pós-prandial imediato, podendo gerar resultados falso-positivos. Portanto, é inapropriado para o diagnóstico de DRGE<sup>1</sup>.

### 2.2.2 Cintilografia Gastroesofágica

Pode ser utilizada para indicar o tempo de esvaziamento gástrico em crianças e lactentes com suspeita de gastroparesia, na detecção de aspiração pulmonar quando se realizam imagens tardias 24 horas após o contraste ter sido ingerido. Não possui parâmetros bem definidos em pediatria e pode gerar resultados falso-positivos por avaliar o período pós-prandial imediato<sup>1</sup>.

### 2.2.3 Ultrassonografia com Doppler para pesquisa de refluxo

A principal indicação deste exame está em descartar a estenose de piloro<sup>11</sup>. Pode ser útil na avaliação do comprimento da porção intra-abdominal do esfíncter esofágico inferior e do ângulo de His<sup>4</sup>. Contudo, como o paciente fica em decúbito e a avaliação é feita em período pós-prandial imediato, este exame não é apropriado para o diagnóstico de DRGE<sup>11</sup>.

### 2.2.4 pHmetria intraesofágica de 24 horas

Utilizado para detectar refluxos do tipo ácido por um tempo bem mais prolongado. Pode ajudar a correlacionar sintomas à presença de refluxo ácido. Suas principais indicações estão nos pacientes com sintomas extra esofágicos (respiratórios, comportamentais, otorrinolaringológicos), para a detecção de refluxo oculto, para a avaliação do tratamento em pacientes com esôfago de Barrett no pré e pós operatório de uma cirurgia antirrefluxo. Tem a desvantagem de não avaliar refluxo do tipo alcalino.

### 2.2.5 Impedanciometria intraluminal

Método que vem sendo utilizado cada vez mais, pode detectar o tipo de refluxo (sólido, líquido ou gasoso) e com a utilização da pHmetria associada, também pode identificar se o refluxo é ácido, fracamente alcalino ou alcalino<sup>1</sup>. Além disso, correlaciona o sintoma existente com a presença de refluxo para o esôfago, de maneira mais sensível que a pHmetria isolada. Os parâmetros em pediatria ainda não estão bem estabelecidos<sup>4</sup>.

### 2.2.6 Videoendoscopia digestiva alta

Realizada para a avaliação de complicações de DRGE e de alterações anatômicas, como a presença de hérnia de hiato. Este exame assume papel importante para o diagnóstico de complicações da DRGE, como Esôfago de Barrett, esofagite e estenose péptica, além do diagnóstico diferencial com Esofagite Eosinofílica, esofagite fúngica, úlcera duodenal e outras<sup>4</sup>. A esofagite erosiva é o principal achado macroscópico relacionado à DRGE. As alterações microscópicas são inespecíficas para o diagnóstico da DRGE, segundo o último *guideline*<sup>1</sup>. O custo e necessidade de sedação para sua realização são as desvantagens deste método.

### 2.2.7 Manometria esofágica

Exame funcional do esôfago, indicado para avaliar alterações de motilidade esofágica que têm como sintoma a disfagia. Uma das principais patologias diagnosticadas pela manometria é a acalasia do esôfago. É importante na localização do esfíncter esofágico inferior e seu comprimento intra-abdominal. Não deve ser usado para diagnóstico de DRGE<sup>1</sup>.

### 2.2.8 Terapia empírica da supressão ácida

Adolescentes e crianças mais velhas com sintomas como azia, dor epigástrica, tosse crônica relacionada à alimentação, náuseas, regurgitações, dor no peito e dispepsia podem se beneficiar de um tratamento com inibidor de bomba de prótons, que deve ser usado por 4 semanas. Se o paciente responde poderá ser mantido até 12 semanas. Não há evidência para tratamento em lactentes<sup>4</sup>.

### 3. Tratamento

Os objetivos do tratamento são: promover o crescimento e o ganho ponderal adequados, aliviar os sintomas, cicatrizar as lesões e prevenir as recorrências e as complicações associadas à DRGE.

Antes de discutir as opções terapêuticas, é importante enfatizar a diferença da abordagem entre a DRGE e o RGE, bem como o tratamento do lactente e da criança maior.

As crianças portadoras de RGE que vomitam e crescem normalmente e não apresentam complicações decorrentes do refluxo, não devem ser tratadas com medicamentos. Se necessário, elas devem receber apenas orientações posturais ou alimentares. Já as crianças com DRGE, que apresentam sinais de complicações (esofágicas ou extra-esofágicas) merecem exploração diagnóstica e tratamento.

Nas crianças menores, a DRGE resolve-se, na grande maioria dos casos com o crescimento e o desenvolvimento. A resolução espontânea é frequente, o curso, em geral, é benigno e a incidência de complicações é baixa. De modo diferente, a DRGE nas crianças maiores pode apresentar um curso crônico e recidivante<sup>2,13</sup>.

#### 3.1 RGE e alergia à proteína do leite de vaca

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) pode potencializar uma DRGE nos lactentes. Há um grupo de pacientes, em especial os menores de seis meses, portadores de APLV, cujas manifestações clínicas são: os vômitos e as regurgitações, difíceis de distinguir da DRGE. Estes pacientes que tomam fórmulas, podem se beneficiar de uma tentativa de 2 a 4 semanas de uma fórmula extensamente hidrolisada ou de aminoácidos, e os que mamam no seio, de uma dieta materna isenta de leite de vaca e derivados. Nestes casos, a DRGE causada pela APLV pode ser tratada sem a necessidade de medicações<sup>14</sup>.

#### 3.2 Tratamento conservador (não farmacológico)

As recomendações de mudanças no estilo de vida em pediatria incluem:

- Evitar o tabagismo (ativo e passivo);
- Evitar o uso de drogas que exacerbam o refluxo;
- Realizar trocas de fraldas antes das mamadas;
- Nas crianças que se alimentam por sonda, orientar a infusão lenta das dietas;
- Evitar roupas apertadas<sup>4</sup>.

##### 3.2.1 Orientações dietéticas:

- Adolescentes devem evitar refeições volumosas e calóricas. Alimentos gordurosos não são recomendados, pois podem retardar o esvaziamento gástrico e reduzir a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI);
- Alguns alimentos como chocolates, refrigerantes, chá e café não são aconselháveis;
- Alimentos antes de dormir devem ser evitados;
- O espessamento da dieta não é uma medida antirrefluxo eficaz, embora diminua o volume e a frequência das regurgitações e dos vômitos. Fórmula anti-regurgitação pode reduzir as regurgitações, mas não diminui os episódios de refluxos, pois não atua na fisiopatologia da DRGE<sup>4</sup>.

### 3.2.2 Orientação da postura

- A posição PRONA é a posição antirrefluxo mais adequada e eficaz. No entanto, sua relação com a morte súbita gera controvérsias;
- Atualmente, a recomendação para lactentes normais ou para portadores da DRGE é a posição supina, pois o risco de morte súbita é mais importante do que o benefício ocasionado pela posição antirrefluxo (prona);
- A elevação da cabeceira da cama já foi recomendada, apesar de não ter se mostrado benéfica em estudos controlados;
- Para adolescentes e adultos, é provável que a melhor posição seja o decúbito lateral esquerdo, com a cabeceira elevada.<sup>4</sup>

## 3.3 Tratamento medicamentoso

- a) Antiácidos: recomendados apenas para sintomas esporádicos ou para diminuir a acidez noturna.
- b) Agentes procinéticos: ajudam a controlar os sintomas, principalmente os vômitos e as regurgitações.
- c) Inibidores da secreção ácida (antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina ou os Inibidores da Bomba de Prótons): quando os sintomas estão associados à presença do ácido no esôfago ou em outro órgão, principalmente sintomas de dor, azia, nos casos de esofagite ou ainda, se houver sintomas respiratórios.

### 3.3.1 Agentes procinéticos

O embasamento teórico para o uso das medicações prócinéticas está no fato de elas aumentarem o tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI), melhorarem o clareamento esofágico e o esvaziamento gástrico. Entretanto, nenhuma droga procinética mostrou-se eficaz em diminuir a frequência dos relaxamentos transitórios do esôfago, atualmente considerado o mecanismo fisiopatológico mais aceito para a ocorrência de DRGE<sup>13</sup>.

Os procinéticos não são eficazes em induzir a cicatrização das lesões esofágicas e não apresentam efeito antirrefluxo comprovado, mas anti-regurgitação. De acordo com as diretrizes da NASPGHAN e ESPGHAN de 2009, não há evidência suficiente para o uso de rotina das drogas procinéticas<sup>13</sup>.

#### 3.3.1.1 Metoclopramida

A metoclopramida melhora o esvaziamento gástrico e a peristalse esofágica e aumenta o tônus no EEI, mas a estreita margem entre os efeitos terapêuticos e os efeitos no sistema nervoso central dificultam o seu uso na DRGE da criança<sup>15</sup>.

#### 3.3.1.2 Domperidona

A domperidona é um antagonista periférico do receptor da dopamina que estimula a motilidade do trato gastrointestinal superior e aumenta a pressão no EEI, mas o seu uso é limitado em pediatria por falta de estudos que mostrem sua eficácia em reduzir os episódios de refluxo gastroesofágico<sup>13</sup>. Além disso, causa efeitos colaterais ocasionais de alterações extrapiramidais. Um dos maiores efeitos colaterais é o de aumentar os episódios de cólicas em crianças. Mais recentemente, tem-se demonstrado a ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso da domperidona, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular<sup>4</sup>.

### 3.3.1.3 Bromoprida

Não existem trabalhos controlados na literatura pediátrica atual que demonstrem a utilização desta medicação de modo seguro. Apresenta efeitos colaterais neurológicos, como reações extra-piramidais<sup>13</sup>.

## 3.3.2 Inibidores da secreção ácida

### 3.3.2.1 Antagonista dos receptores H2 da histamina

Os antagonistas do receptor H2 da histamina são eficazes em diminuir a acidez gástrica, inibindo os receptores H2 de histamina nas células parietais gástricas. Uma dose de Ranitidina de 5mg/kg tem demonstrado aumentar o pH gástrico durante 9 a 10 horas, em lactentes. O pH gástrico começa a aumentar dentro de 30 minutos após a administração e esse efeito dura por 6 horas<sup>16</sup>.

A eficácia dos receptores H2 na cicatrização das lesões erosivas é muito maior nos casos leves e moderados. Estudos têm demonstrado que nos casos graves, os IBP são mais eficazes<sup>16</sup>.

A taquifilaxia ou a diminuição da resposta ocasionada pela administração dos antagonistas dos receptores H2 é um problema para o seu uso crônico<sup>16</sup>.

Não há evidência que justifique o tratamento empírico com a supressão ácida em crianças e lactentes. O uso destas drogas deve ser indicado quando o diagnóstico de esofagite é estabelecido<sup>4</sup>.

### 3.3.2.2 Inibidores da bomba de prótons

Os IBP estão indicados nos casos de esofagite erosiva, estenose péptica ou esôfago de Barrett, bem como em crianças que necessitam de um bloqueio mais efetivo da secreção ácida, como por exemplo nos pacientes portadores de doenças respiratórias graves ou problemas neurológicos<sup>13</sup>.

Os IBP atualmente aprovados em crianças são: o omeprazol, o esomeprazol, o lansoprazol, o rabeprazol e o dexlansoprazol. Eles podem causar quatro tipos de efeitos colaterais em crianças: reações idiossincráticas, interações com outras drogas, hipergastrinemia e hipocloridia induzidas por drogas. Os efeitos idiossincráticos ocorrem em cerca de 14 % dos casos. Os mais comuns são: cefaleia, diarreia, constipação e náuseas. A hiperplasia das células parietais e pólipos de fundo gástrico são anormalidades benignas causadas pelo bloqueio ácido e pela hipergastrinemia. Em adultos, os IBP podem causar nefrite intersticial aguda. Os IBP podem alterar a microbiota intestinal dos pacientes, e alguns estudos sugerem que a inibição ácida predispõe ao desenvolvimento de alergias alimentares<sup>16</sup>.

As formulações MUPS (*Multi Unit Pellets System*), por serem solúveis, podem ser usados em qualquer idade e por sondas, pois tornam possível a diluição do medicamento. Os IBP devem ser tomados em jejum, antes da primeira refeição<sup>13</sup>.

Os principais medicamentos utilizados no tratamento da DRGE estão listados na tabela 2.

## 3.4 Tratamento cirúrgico

Indicações:

1. Crianças portadoras de estenose péptica;
2. Esôfago de Barrett;
3. Pacientes que não respondem ou que respondem parcialmente ao tratamento da DRGE e que apresentam complicações graves da DRGE, como apneia, ou a esofagite erosiva grave refratária ao tratamento clínico;



4. Crianças maiores;
5. Pacientes pertencentes a grupos de risco: neuropatas, pneumopatas, pacientes portadores de hérnia de hiato ou atresia de esôfago<sup>13</sup>.

A cirurgia, quando bem indicada, previne as consequências crônicas da presença do ácido no esôfago. Dentre as várias técnicas utilizadas na faixa etária pediátrica, a mais realizada é a fundoplicatura de Nissen<sup>13</sup>.

**Tabela 2:** Drogas utilizadas no tratamento farmacológico da DRGE

|                                       |                                                                                |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Procinéticos                          |                                                                                |
| Metoclopramida                        | 0,4 - 0,8 mg/kg/dose - 4 vezes/dia                                             |
| Domperidona                           | 0,25 a 0,4 mg/kg/dose - 3 a 4 vezes/dia                                        |
| Bromoprida                            | 0,2 a 0,3 mg/kg/dose - 3 vezes/dia                                             |
| Neutralização ácida                   |                                                                                |
| Antiácidos                            | 0,5-1 ml/kg/dose – 3 a 8 vezes /dia                                            |
| Supressão ácida                       |                                                                                |
| Antagonistas dos receptores H2        |                                                                                |
| Ranitidina                            | 5 a 10 mg/kg/dia – 2vezes/dia (Máximo: 300mg)                                  |
| Famotidina                            | 0,5 mg/kg/dia – 1-2 vezes/dia (Máximo: 20mg)                                   |
| Cimetidina                            | 10 a 20 mg/kg/dia – 2-4 vezes/dia (Máximo: 800mg)                              |
| <b>Inibidores da bomba de prótons</b> |                                                                                |
| Omeprazol                             | 0,7 a 3,5 mg/kg/dia – 1 a 2 vezes/dia                                          |
| Pantoprazol                           | 0,3 a 1,2 mg/kg/dia -1 a 2 vezes/dia                                           |
| Esomeprazol                           | 5 a 10 mg /dia < 20 kg<br>10 a 20 mg/dia >20 kg<br>0,2 a 1 mg/kg/dia 1 vez/dia |
| Lansoprazol                           | 15 a 30 mg, 1 vez/dia                                                          |
| Dexlansoprazol                        | 30 a 60 mg/dia 1vez/dia                                                        |



## Referências Bibliográficas

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498---547
2. Light JR, Gremse DA. Section on Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013; 131:1684-95.
3. Carvalho E, Seixas RBPM, Franco ARM. Doença do refluxo gastroesofágico In: Manual de Gastroenterologia pediátrica, do Departamento de Gastroenterologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do DF.
4. Ferreira CT, Carvalho E, Sdepanian VL, Morais MB, Vieira MC, Silva LR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J Pediatr.* 2013;115:1-14.
5. Van der Pol R, Smite M, Benninga MA, va Wijk MP. Non-pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:56-8.
6. Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:54-6.
7. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U et al. A global evidence based on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1278-95.
8. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastroesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2004; 93:1063-9.
9. Jackson HT, Kane TD. Surgical Management of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Res and Practice* 2013; 1-8.
10. Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: natural evolution, diagnostic approach and treatment. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 1-7.
11. Jennifer R. Lightdale, David A. Gremse. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics*; originally published online April 29, 2013; DOI: 10.1542/peds.2013-0421.
12. Hegar B, Satari DHI, Sjarif DR, Vandenplas Y. Regurgitation and Gastroesophageal Reflux Disease in Six to Nine Months Old Indonesian Infants *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013 December 16(4):240-247.
13. Ferreira CT, Carvalho E. Doença do refluxo gastroesofágico.in: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT, editors. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Metha; 2012.p.91-132.
14. Koletzko S, Niggemann B, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of Cow's Milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55:221-9.
15. Hibbs AM, Lorch AS. Metoclopramide for treatment of gastroesophageal reflux disease in infants : a systematic review. *Pediatrics.* 2006; 118:746-752.
16. Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:54-6.

# Vitamina D em Pediatria

Luiz Claudio Castro

## 1. Introdução

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas derivadas do 7-deidrocolosterol (7-DHC) e abrange tanto o metabólito ativo ( $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina  $D_3$  ou colecalciferol, vitamina  $D_2$  ou ergosterol e a 25-hidroxi-vitamina D ou calcidiol). A sua forma ativa, a  $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ( $1,25(OH)_2D$ ), é reconhecida como um hormônio esteróide<sup>1,2</sup>. À vitamina D é primariamente atribuído o papel de importante regulador da fisiologia ósteo-mineral, em especial do metabolismo do cálcio. Entretanto, a  $1,25(OH)_2D$  está envolvida na homeostase de vários outros processos celulares, entre eles a síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa dos mamíferos<sup>3</sup>; modulação da autoimunidade e síntese de interleucinas inflamatórias<sup>4</sup>; no controle da pressão arterial<sup>5</sup>; e, como participa da regulação dos processos de multiplicação e diferenciação celular, é atribuído também a ela papel anti-oncogênico<sup>6</sup>. Estudos moleculares mostram que a  $1,25(OH)_2D$  tem mais de 900 genes-alvos potenciais, correspondendo a cerca de 3% do genoma humano<sup>7</sup>.

## 2. Metabolismo da Vitamina D

Nos seres humanos apenas 10 a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta. As principais fontes dietéticas são a vitamina  $D_3$  (colecalciferol, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão) e a vitamina  $D_2$  (ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis). Os restantes 80 a 90% são sintetizados endogenamente<sup>8</sup>.

Para que o processo de ativação da vitamina D na pele se inicie é preciso que o indivíduo receba a luz solar direta, especificamente a radiação ultra-violeta B (UVB) nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros. Uma variável envolvida nessa etapa inicial de ativação da vitamina D é a quantidade de melanina na pele do indivíduo. Esse pigmento também compete pelo fóton da radiação UVB, e indivíduos com pele mais escura precisam de mais tempo de exposição ao sol para sintetizarem a vitamina  $D_3$ <sup>9</sup>.

Os efeitos biológicos da  $1,25(OH)_2D$  são mediados pelo seu receptor (VDR, vitamin D receptor), um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares 1. O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar, de maneira direta ou indireta, de regulação de cerca de 3% do genoma humano<sup>10</sup>.

## 3. Ações da $1,25(OH)_2D$

A ação clássica da  $1,25(OH)_2D$  é a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo através do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização e crescimento ósseo em crianças e adolescentes e a saúde óssea global em todas as etapas da vida.

Entretanto, a quase universal distribuição do VDR nas células do organismo humano e a presença da maquinaria enzimática responsável pela ativação final da mesma em vários tecidos mostram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  está envolvida em uma ampla gama de funções envolvendo a homeostase sistêmica.

### **Ações no metabolismo ósteo-mineral:**

Entre os principais órgãos-alvo da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  estão o intestino e os rins, integrantes do sistema de controle do metabolismo ósteo-mineral, sobretudo do cálcio e fósforo.

Nas células endoteliais do intestino, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  estimula a absorção ativa de cálcio no duodeno e absorção passiva no jejuno. Nos rins, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  atua nos túbulos distais e proximais promovendo a reabsorção do cálcio e fósforo, de forma que suas concentrações séricas sejam adequadas para a mineralização óssea (10). A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  também atua diretamente nos condrócitos da placa de crescimento, regulando a diferenciação dessas células, a angiogênese e a osteoclastogênese<sup>11</sup>.

### **Ações não-calcêmicas**

As ações não-clássicas da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mais estudadas são discutidas a seguir.

**Sistema imunológico:** a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  apresenta importante papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imunológico:  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ , linfócitos T e células apresentadoras de antígenos<sup>12</sup>. Ela participa da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico e no estímulo à expressão dos genes que codificam a catelicidina e a  $\alpha$  e  $\beta$ -defensinas, antimicrobianos sintetizados pelas células do sistema imune de mamíferos<sup>3</sup>. Atua também na modulação da auto-imunidade, mantendo equilíbrio entre as respostas Th1 (celular) e Th2 (humoral). Em situações de baixas concentrações de  $25(\text{OH})\text{D}$  o sistema imunológico favorece o desenvolvimento de células T auto-reativas direcionadas contra tecidos do próprio organismo e a síntese de interleucinas pró-inflamatórias (IL-12, interferon gama), predispondo-o a um risco aumentado de desenvolver doenças auto-imunes, como o diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatóide, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais<sup>13</sup>.

**Ciclo celular e neoplasias:** o complexo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR participa do controle de várias etapas do ciclo celular através da modulação da ativação ou repressão de genes envolvidos na sinalização dos processos de parada do ciclo em G0/G1, diferenciação, multiplicação e apoptose celular. Níveis baixos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  levariam a desregulação desses processos, promovendo proliferação celular e inibindo a apoptose. Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixos níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e risco aumentado para o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres, sendo os mais estudados neste contexto os de mama, colo-retal e próstata<sup>14</sup>.

**Gônadas:** os ovários e os testículos expressam a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e o VDR e esse complexo ligante-receptor participa da regulação da esteroidogênese local. Os dados dos estudos moleculares sugerem que ele também participe do controle da foliculogênese, da espermatogênese e, consequentemente, dos processos relacionados à fertilidade do indivíduo<sup>15</sup>.

**Sistema cardiovascular:** A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  participa do controle da função cardíaca e da pressão arterial através da regulação do crescimento das células musculares lisas, do grau de contratilidade miocárdica e da inibição da renina, interferindo na dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldesterona<sup>5</sup>.

**Sistema muscular-esquelético:** estudos laboratoriais mostram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  participa da regulação do crescimento dos miócitos e do volume da massa muscular, do tônus e da força muscular<sup>16</sup>.

## 4. Avaliação da reserva de Vitamina D

Apesar da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ser o metabólito ativo, a avaliação da reserva de vitamina D de um indivíduo é realizada através da dosagem sérica da  $25(\text{OH})\text{D}$  (9,66). As principais razões para o não uso do calcitriol nessa avaliação são sua meia vida curta (4 a 6 horas, enquanto que a  $25(\text{OH})\text{D}$  tem meia vida de 2 a 3 semanas) e pelo fato de em situações de deficiência de vitamina D esse metabólito poder estar em níveis normais, uma vez que a hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D estimula a síntese de paratormônio (PTH), o qual estimula a expressão da  $1-\alpha$ -hidroxilase, consumindo e convertendo a  $25(\text{OH})\text{D}$  em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Reserva-se a dosagem da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  à investigação de situações em que se suspeita de resistência à vitamina D, como no raquitismo dependente e no resistente à vitamina D. Os valores de  $25(\text{OH})\text{D}$  podem ser expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L). A faixa de normalidade da  $25(\text{OH})\text{D}$  ainda é motivo de conflito na literatura médica. Considera-se que o nível esperado de  $25(\text{OH})\text{D}$  seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados (pelo PTH ser estimulado pela hipocalcemia causada pelos baixos níveis de calcitriol) e não permitir o aparecimento de distúrbios clínicos e metabólicos relacionados à hipovitaminose D<sup>17</sup>. Alguns estudos sugerem que o platô dos níveis de PTH e de absorção de cálcio são atingidos com valores de  $25(\text{OH})\text{D}$  próximos a 20 ng/mL<sup>18</sup>, de forma que, segundo essa interpretação, os pontos de corte que melhor definem o estado de suficiência em  $25(\text{OH})\text{D}$  são: suficiência: > 20 ng/mL; insuficiência: 12 - 20 ng/mL; deficiência: 5 - 12 ng/mL; deficiência grave: < 5 ng/mL<sup>18</sup>.

Entretanto, outros autores registram que o ponto de ruptura do equilíbrio do platô do PTH e de absorção de cálcio aconteceria com valores da  $25(\text{OH})\text{D}$  próximos a 30 ng/mL e este seria o valor mínimo desejado para se observar os benefícios da vitamina D nos diferentes sistemas, como na saúde óssea, prevenção contra cânceres, manutenção de adequada pressão arterial e menor risco de quedas<sup>19</sup>. A recente diretriz da Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos) orienta a utilizar os seguintes critérios para interpretação do grau de suficiência em  $25(\text{OH})\text{D}$ <sup>19</sup>: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21 - 29 ng/mL; suficiência: 30 - 100 ng/mL.

O limite superior da normalidade também é questão não definida. Relatos isolados na literatura mostram que intoxicação por vitamina D, baseada em hipercalcúria, estão relacionados a níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  superiores a 140 ng/mL<sup>20</sup>. Entretanto, como o primeiro sinal de toxicidade pela vitamina D não é hipercalcemia, mas a hipercalcúria, este seria um parâmetro mais adequado para se avaliar o limite superior de segurança, mas não há dados consistentes relativos a essa avaliação.

## 5. Aspectos controversos do metabolismo da Vitamina D

**Determinação do tempo de exposição ao sol** - O tempo de exposição e a proporção do corpo exposto necessários para uma adequada síntese de vitamina  $\text{D}_3$  na pele são questões difíceis de serem definidas e não podem ser tituladas como uma simples regra geral, uma vez que o nível de vitamina  $\text{D}_3$  sintetizado pelo indivíduo depende da latitude em que mora, estação do ano, cor da pele, hábitos alimentares e de vestimenta e da determinação genética. Holick, em 2001, observou que a exposição de 25% do corpo por um quarto do tempo necessário para se produzir uma lesão eritematosa mínima permite que a pele sintetize o equivalente a 1.000 unidades de colecalciferol<sup>21</sup>. A dose eritematosa mínima é a quantidade de energia necessária para produzir o primeiro eritema com bordas nítidas na pele e depende do seu grau de pigmentação. Entretanto, a extrapolação universal dessa orientação é uma situação delicada, uma vez que a localização geográfica tem influência na quantidade de radiação UVB que atinge a superfície terrestre, os habitantes de cada região e, consequentemente, na intensidade da reação fotolítica sobre o 7-deidrocolesterol, que é a etapa inicial do processo de ativação da vitamina D.

**Radiação UVB, vitamina D e câncer de pele** - Um dos pontos mais discutidos no estudo do metabolismo da vitamina D é o fato de o espectro da radiação UVB requerido para iniciar seu processo de ativação na epiderme é um reconhecido fator carcinogênico aos queratinócitos<sup>22</sup>. Por esse aspecto, não é incomum observar-se orientações rigorosas à população no sentido dos indivíduos evitarem o sol e usarem sempre protetores solares com bloqueadores UVB e reaplicações ao longo do dia. Nesse momento, em que os dados ainda são conflitantes, deve-se evitar orientações radicais, como evitar o sol em qualquer horário e usar continuamente protetores solares durante o dia em todas as faixas etárias. As recomendações devem ser no sentido de ter uma exposição solar suficiente para promover uma adequada síntese cutânea de vitamina D<sub>3</sub>, sem colocar o indivíduo em risco para o desenvolvimento de câncer de pele induzido pela radiação UVB.

## 6. Considerações Finais

A integração dos dados bioquímico-moleculares sobre a fisiologia da vitamina D e os estudos epidemiológicos sobre seu grau de suficiência e associação com doenças dos diversos órgãos e sistemas evidencia a importância desse hormônio na regulação de funções metabólicas essenciais à homeostase sistêmica, em especial nos indivíduos em fase de crescimento.

Os aspectos ainda não compreendidos e alguns controversos sobre o metabolismo da vitamina D decorrem, ao menos em parte, da diversidade de variáveis que influenciam na sua fisiologia, não apenas as ambientais (como localização geográfica, hábitos de exposição ao sol e dieta) e o grau de pigmentação da pele, mas também a interação com outros eixos metabólicos e a determinação genética que condiciona a expressão e a integração dos vários componentes desse sistema. Por ser um sistema complexo e que direta ou indiretamente parece interferir na regulação de cerca de 3% do genoma humano, é possível até mesmo que o requerimento das concentrações de 1,25(OH)<sub>2</sub>D seja diferente nos vários tecidos.

Enquanto os pontos de corte que definem suficiência/insuficiência/deficiência de vitamina D no organismo ainda não forem consensuais na literatura médica, é preciso uma análise criteriosa e personalizada na investigação de cada paciente pediátrico, para que a conduta tomada para cada indivíduo promova e assegure a saúde global e o pleno desenvolvimento de suas capacidades físicas, psíquicas e sociais.

## Referências

1. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995;16(2):200-57.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):491S-9S.
3. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(2):103-11.
4. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl.* 2005;76:11-20.
5. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90:387-92.
6. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684-700.
7. Wang TT; Tavera-Mendoza LE; Laperriere D; Libby E; MacLeod NB; Nagai Y et al. Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol.* 2005;19:2685-95.
8. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S182-94.
9. Clemens TL; Adams JS; Henderson SL; Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet.* 1982; 1:74-6.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
11. Naja RP, Dardenne O, Arabian A, St Arnaud R. Chondrocyte-specific modulation of Cyp27b1 expression supports a role for local synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in growth plate development. *Endocrinology.* 2009;150(9):4024-32.
12. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374:334-8.
13. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):365-79.
14. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684-700.
15. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010;25:1303-11.
16. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5766-72.
17. Holick MF. Vitamin D Status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19(2):73-8.
18. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):491S-9S.
19. Holick MF; Binkley NC; Bischoff-Ferrari HA; Gordon CM; Hanley DA; Heaney RP; Murad MH; Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(7):1911-30.
20. Jones G. Pharmacokinetics of Vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):582S- 6S.
21. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet.* 2001; 357(9249):4-6.
22. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:162-78.

# Noções de Dismorfologia-Defeitos Congenitos

Maria Teresinha O. Cardoso

A expressão “defeito congênito” contempla uma definição ampla, que inclui toda anomalia funcional ou estrutural, decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido.

O termo DISMORFOLOGIA foi introduzido por Smith em 1960<sup>1</sup> para descrever o estudo das malformações congênitas humanas que ocorrem em cerca de 3 a 5% dos recém-nascidos e contribui em grande parte para a mortalidade infantil<sup>2</sup>. Defeitos congênitos podem se apresentar de forma isolada ou ocorrer como defeitos múltiplos que manifestam como uma Sequencia, como a Sequencia de Robin que cursa com micro-retrognatia, microglossia e fenda palatina, uma Associação como a associação VACTERL, que associa alterações vertebrais, cardíacas, ano-retais, renais e de membros ou uma Síndrome como a síndrome de Turner e a síndrome de Down.

Os principais mecanismos envolvidos na etiologia dos defeitos congênitos são:

## 1. Deformação

Decorre de forças mecânicas que distorcem estruturas normais e limitam os movimentos fetais. Como exemplo temos oligoâmnio, determinando restrições da movimentação fetal e da expansão pulmonar.

## 2. Disruptura

Os defeitos estruturais são causados pela destruição de um tecido previamente normal. Assim bridas amnióticas envolvem estruturas fetais, impedindo o fluxo sanguíneo adequado, distorcendo a estrutura em desenvolvimento (Fig.1).

Tanto deformação quanto disruptura apresentam baixo risco de recorrência em nova gestação, uma vez removida a causa.

## 3. Malformações

São anomalias intrínsecas do desenvolvimento e implicam em uma etiologia específica decorrente de um erro na organogênese. Classificam-se em maiores e menores:

Malformação menor – defeito estético que não compromete as funções e pode ser herdada como um padrão familiar autossômico dominante. Ao exame físico dismórfico, a somatória de mais de três malformações menores sinaliza a busca de malformações maiores para caracterização de uma síndrome.



São exemplos de malformações menores:

Defeitos digitais:      Polidactilia (Fig. 2)  
                                 Polidactilia pos-axial (Fig. 3)  
                                 Polissindactilia (Fig. 4)  
                                 Oligodactilia (Fig. 5)  
                                 Polegar trifalangico (Fig. 6)

Fenda labial e/ou palatina (Fig. 7)

Micrognatia/Microglossia

Fossetas auriculares ou apêndices (Fig. 8)

Orelhas displásicas (Fig. 9)

Pé torto congênito (equinovarum) (Fig. 10)

Prega palmar única (Fig. 11)

Fosseta sacral

Manchas café com leite ou hipocrômicas (Fig. 12)

Malformação *Maior* decorre de defeito em órgãos vitais, colocando em risco a vida da criança. Sua presença sinaliza a existência de uma síndrome. São exemplos de malformações maiores, **anencefalia**, **encefalocelos** (Fig.13), **cardiopatias congênicas**, **agenesia renal**.

## 4. Displasia

O termo se refere a uma organização ou função celular anormal em um tecido específico levando a alterações estruturais. Tem como característica um curso contínuo produzindo alterações dismórficas ao longo da vida. Assim, as displasias ectodérmicas cursam com alterações de dentes, unhas, fâneros e cabelos como a Síndrome EEC de displasia ectodérmica com ectrodactilia. Entre as Displasias ósseas temos a displasia tanatofória, a displasia geleofísica entre inúmeros exemplos. E as displasias ósseas temos como Displasia Tanatofórica, Displasia Geleofísica.

## 5. Síndrome

Uma síndrome é um padrão reconhecido de anomalias e pode ser causada por alterações cromossômicas, mutações genicas e teratógenos. Podem estar presentes no recém-nascido ou manifestar ao longo da vida.

Fatores genéticos, fatores ambientais ou a combinação desses fatores podem ser a causa determinante.

## 6. Fatores ambientais

Agentes físicos, químicos e biológicos podem ser a causa de inúmeros defeitos congênitos. Entre esses teratógenos estão medicamentos como álcool, fenitoína, ácido valproico, ácido retinoico (isotretinoína),



misoprostol, drogas ilícitas como cocaína.

Agentes infecciosos como vírus da rubéola e protozoários como na toxoplasmose, funcionam como agentes teratogênicos interferindo na organogênese.

Diabetes mellitus materno constitui um fator de risco para vários defeitos congênitos, em especial, defeitos cardíacos, incluindo hipoplasia cardíaca, defeitos de tubo neural, defeitos gastrointestinais como atresias do tubo digestivo, agenesia ou displasia renal e defeitos esqueléticos em especial defeitos de membros<sup>4</sup>.

Para cada teratógeno, a severidade do dano está diretamente relacionada ao tempo e duração da exposição, porém todos os órgãos, em especial o sistema nervoso central, estão em formação durante a organogênese o que os tornam suscetíveis a ação de inúmeros teratógenos.

## 7. Fatores genéticos

Malformações congênitas decorrentes de fatores genéticos obedecem a padrões de herança definida, com risco de recorrência estabelecido.

O ser humano possui de 2000 a 2500 genes condensados em seus 46 cromossomos, que determinam todas as suas características, intervindo no crescimento, desenvolvimento e funções de todos os órgãos e sistemas<sup>5</sup>.

A criança herda metade dos genes de cada um de seus pais e a combinação desses genes maternos e paternos resultarão em suas características fenotípicas. Mutações em um desses genes podem causar defeitos congênitos através de mecanismos autossômico dominante, recessivo ou ligado ao cromossomo X, denominados defeitos monogênicos.

Alteração no número ou estrutura de um dos cromossomos também pode causar inúmeros defeitos congênitos. Essas alterações cromossômicas decorrem em geral de erros na gametogênese masculina ou feminina. As cromossomopatias, assim denominadas podem ocorrer em autossomos, acarretando malformações múltiplas, muitas vezes letais ou afetar os cromossomos sexuais determinando fenótipos específicos.

Alguns defeitos são causados por uma combinação de genes que interagem com o meio ambiente desfavorável, nas chamadas heranças complexas ou multifatoriais<sup>6</sup>.

## 8. Padrões de Herança

Padrões de herança podem seguir o modelo mendeliano ou apresentar padrões não convencionais. O heredograma com seus símbolos específicos delineiam caracteristicamente cada um dos mecanismos de herança (Fig.14).

### **Padrões de herança mendeliana monogenica<sup>7</sup>**

Os principais padrões de herança monogênica são: autossômico dominante (Fig.15), autossômico recessivo (Fig.16), dominante ligado ao X, recessivo ligado ao X (Fig.17) apresentando características específicas e heredogramas típicos. O efeito da idade paterna concorre para uma significativa porção de mutações “de novo” que ocorrem em frequência aumentada com a idade paterna acima de 37 anos.

- Herança Complexa ou Multifatorial é herdada como um traço que resulta da interação de fatores

genéticos e ambientais. Comumente referem-se a características que ocorrem com maior frequência entre indivíduos em uma determinada família que na população em geral, mas com frequência menor que o esperado para heranças monogênicas. O risco de recorrência é deduzido da análise populacional. O risco de recorrência é estratificado pela severidade de defeito, especificidade, origem parental do defeito e tamanho da família para parentes de primeiro grau<sup>8</sup>:

- ◆ São exemplos de herança poligenica/multifatorial os seguintes defeitos congênitos:
  - ▶ Fenda labial e palatina
  - ▶ Defeitos do Tubo neural
  - ▶ Pé torto congênito
  - ▶ Luxação congênita de quadril
  - ▶ Estenose pilórica
  - ▶ Hipospadia

## 9. Alterações cromossômicas

As cromossomopatias dividem-se em numéricas (Fig. 18) e estruturais (Fig. 19) podendo ocorrer em autossomos ou gonossomos (cromossomos sexuais) (Fig. 20). Alterações estruturais são resultantes de deleções, translocações, inversões, duplicações ou cromossomos em anel. Decorrem principalmente de alterações na gametogênese, embora possam resultar de alterações após a fecundação, levando ao mosaïcismo somático, onde coexistem em um mesmo indivíduo duas ou mais linhagens celulares.

### Herança não mendeliana

#### Impressão Genômica

De certa forma representa uma violação da herança mendeliana tradicional porque genes marcados (imprinting) não se expressam igualmente; sua expressão é determinada pela origem parental do gene.

São exemplos:

Síndrome de Prader-Willi → Dissomia uniparental do cromossomo 15 → dois cromossomos de um único parental.

Síndrome Beckwith-Wiedemann → Dissomia uniparental do cromossomo 11; dois cromossomos de um único parental, levando a malformações múltiplas.

#### Herança mitocondrial<sup>7</sup>

Em geral as doenças mitocondriais envolvem múltiplos órgãos ou sistemas e podem se manifestar em qualquer idade e tem como características a herança materna.

#### Outros mecanismos não mendelianos:

- Mosaïcismo somático
- Mosaïcismo gonadal

## ■ Microdeleções

### Relevância diagnóstica dos defeitos congênitos

Anomalias congênitas causam uma proporção significativa de perdas embrionárias e fetais, estando presente em 2 a 5% de todos os recém-nascidos.

A prevalência de anomalias cromossômicas em trabalhos americanos é de 3,6/1000 nascimentos contribuindo em 28% para o óbito fetal<sup>8</sup>.

A EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) relata uma prevalência de malformações congênitas de 23,9 por 1000 nascimentos entre 2003 e 2007<sup>9</sup>.

Cardiopatias congênitas respondem por um terço de todas as malformações congênitas, sendo sua frequência variável de país a país na dependência de fatores múltiplos. Defeitos de membros ocorrem em 3,8/1000 recém-nascidos vivos, anomalias do sistema nervoso central em 2,3/1000<sup>10</sup>.

Um estudo combinado de malformações maiores e menores, mostrou que esses defeitos menores predominam.

No Brasil, com o decréscimo na taxa de mortalidade por causa de infecções, as malformações congênitas ganharam visibilidade sendo a segunda causa de morte infantil em menores de um ano de idade. Dados do Estudo Colaborativo Latino Americano para Malformações Congênitas (ECLAMC) indicam que 2,3% dos recém nascidos apresentam algum tipo de malformação congênita<sup>11</sup>.

Malformações maiores ocorrem predominantemente no sistema nervoso central, em especial defeitos do tubo neural como espinha bífida, anencefalia e encefalocele. Esses defeitos são passíveis de prevenção como uso de ácido fólico durante o período periconcepção: pelo menos quatro semanas antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação.

Países de todo o mundo foram progressivamente implantando o uso de Ácido Fólico em alimentos como medida eficiente para atingir mulheres em idade fértil e diminuir a incidência desses defeitos. Essa estratégia mostrou-se efetiva por decrescer a prevalência de defeitos de tubo neural em 50%<sup>11</sup>.

No Brasil, a fortificação da farinha de trigo e de milho com ácido fólico tornou-se mandatório desde junho de 2004.

A FEBRASGO<sup>12</sup> através de seu guia prático de condutas de 2012, recomenda consumir 400 microgramas de ácido fólico por dia, um mês antes da concepção e durante o três primeiros meses de gestação.

Na Declaração de Nascido Vivo (DN), instrumento de coleta do SINASC, o campo referente às malformações congênitas e anomalias cromossômicas foi incluído no ano 2000, dada a importância dessa informação para o monitoramento dessas afecções. Todavia, ainda se verifica um importante sub-registro dessa informação na DN, o que limita o seu uso na formulação de políticas públicas.

## 10. Etapas da Avaliação da Criança com Defeito Congênito

A Genética Clínica é a ciência dos detalhes e a história clínica embora siga as etapas gerais, deve ser rica em detalhes. Assim a avaliação da criança dismórfica requer uma história clínica detalhada e um minucioso exame físico.

Dados pormenorizados do início das manifestações clínicas são fundamentais para o diagnóstico etiológico.

## Exame Físico Dismorfológico

O exame físico dismorfológico constitui a pedra fundamental da Genética Dismorfológica e obedece a uma sistemática propedêutica crânio-caudal onde os detalhes são preciosos e auxiliam na montagem do diagnóstico diferencial das Síndromes Dismórficas.

Deve se levar em consideração as malformações menores, defeitos estéticos que não comprometem a vida, mas somados são indicativos de defeitos maiores, sinalizando diversas síndromes.

Malformações maiores ocorrem acompanhadas dos defeitos menores e devem ser investigadas no contexto global do paciente como componentes de uma síndrome específica. Esses defeitos são passíveis de prevenção como uso de ácido fólico durante o período periconcepção.

## Exames Complementares

Na presença de mais de três malformações menores deve se avaliar a existência de defeitos maiores que implicam em risco para a criança e caracterizam uma síndrome.

O estudo cromossômico está indicado nesses casos assim como nos casos de distúrbios da diferenciação sexual.

Na investigação das causas de baixa estatura e, em crianças com deficiência mental e distúrbio de comportamento também está indicado a coleta de cariótipo. As indicações de estudo molecular para diagnóstico de síndromes específicas devem ser avaliadas caso a caso.

## Aconselhamento Genético

O Aconselhamento Genético representa um processo associado a ocorrência e recorrência de uma doença genética em uma família. É um processo que se inicia com a história clínica do paciente e abrange toda a família.

O Aconselhamento genético é não diretivo e deve ser pautado nos princípios éticos de autonomia, beneficência e não maleficência<sup>13</sup>. Não se limita a cálculos de riscos de recorrência que está na dependência do mecanismo de herança envolvido mas, auxilia o paciente e sua família na compreensão dos fatos, no entendimento das opções frente ao risco de recorrência e na obtenção de melhores ajustes frente a nova realidade.

## 11. Conclusão

Políticas públicas voltadas para o atendimento de crianças com defeitos congênitos são essenciais para monitoramento, planejamento, prevenção e entendimento das consequências desses para a família e para o país. A prevenção primária das anomalias congênitas baseia-se no controle ambiental dos fatores de risco através de políticas prioritárias que incluam cuidados preconcepção e esclarecimento da população.

## Figuras Ilustrativas



**Figura 1:** Constrição em membros por bridas amnióticas levando a processo disruptivo.





**Figura 2:** Polidactilia, defeito menor, autossômico dominante.



**Figura 3:** Polissindactilia pós-axial.



**Figura 4:** Polissindactilia com duplicação do Halux.



**Figura 5:** Oligodactilia de arco Ulnar com prega palmar única.



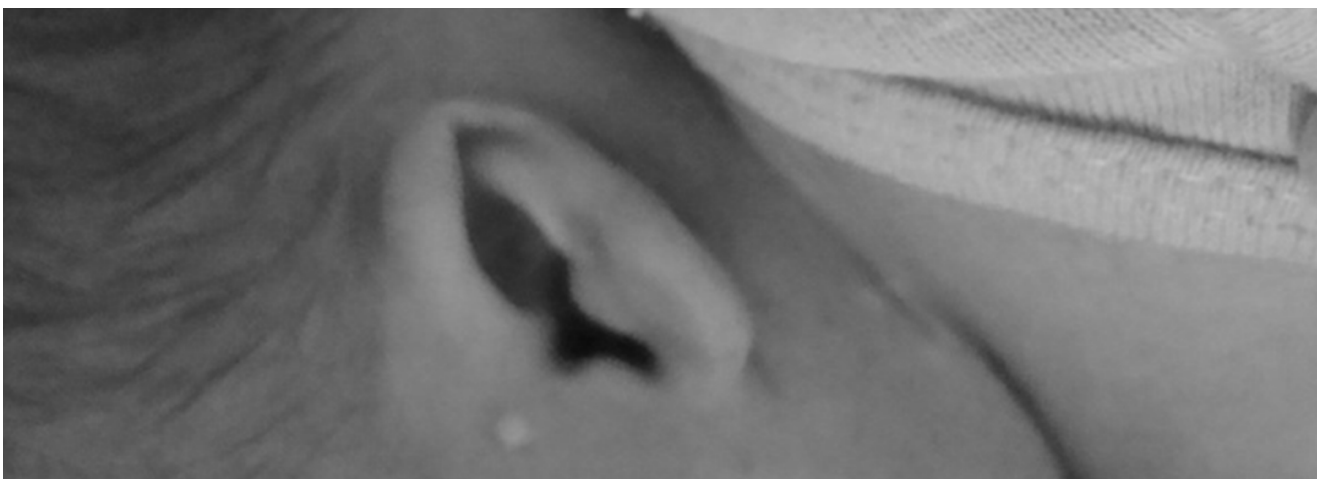
**Figura 6:** Polegar trifalangico.



**Figura 7:** Fenda lábio-palatina.



**Figura 8:** Apêndice auricular e ao longo do ramo mandibular dos arcos branquiais.



**Figura 9:** Orelha displásica e apêndice pre-auricular.





**Figura 10:** Pé torto congênito.



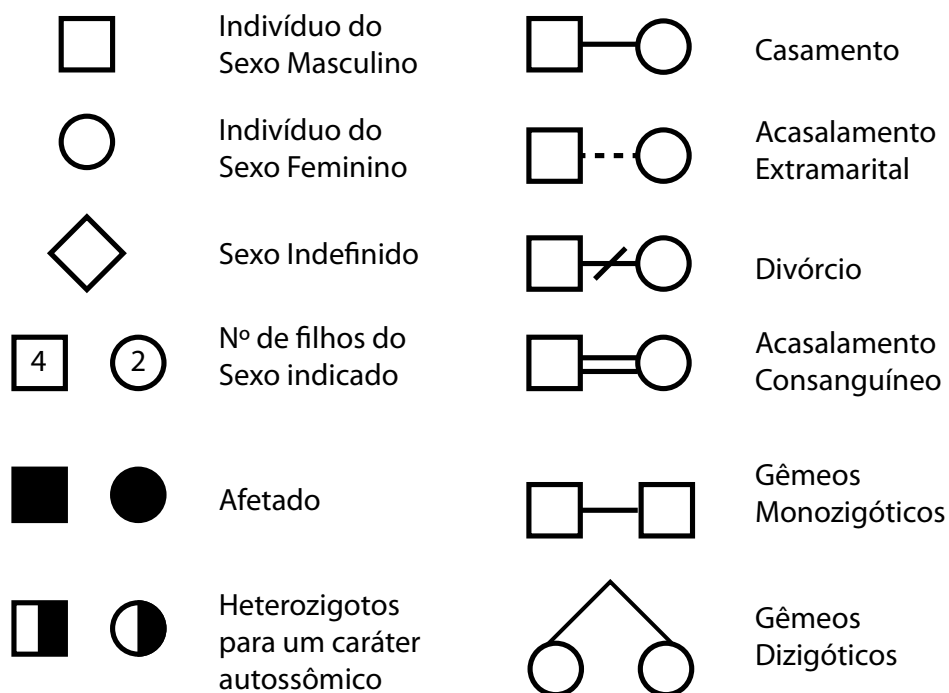
**Figura 11:** Prega palmar única.



**Figura 12:** Mancha café com leite em dorso do pé esquerdo.

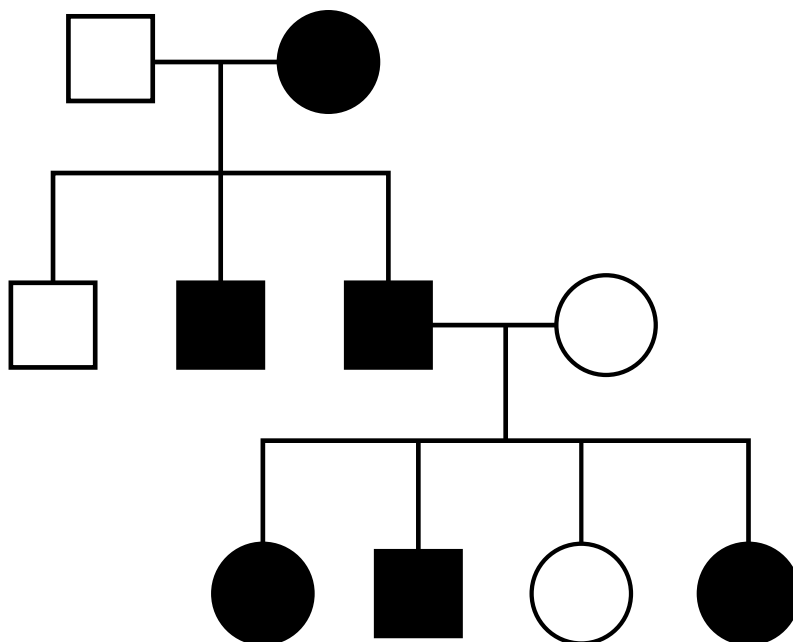


**Figura 13:** Defeito de tubo neural: Malformação Maior - Encefalocele Frontal.



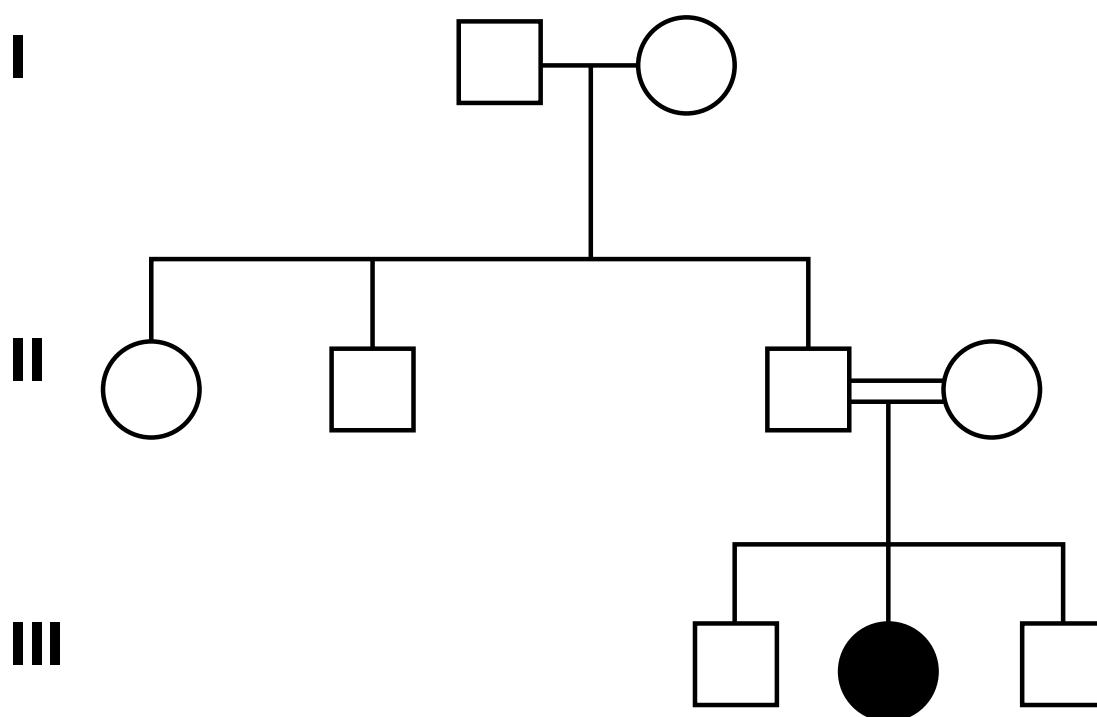
**Figura 14:** Figura demonstrando os símbolos padrões utilizados em Genética para montagem de um heredograma.

www.sobiologia.com.br em 18/11/2014.



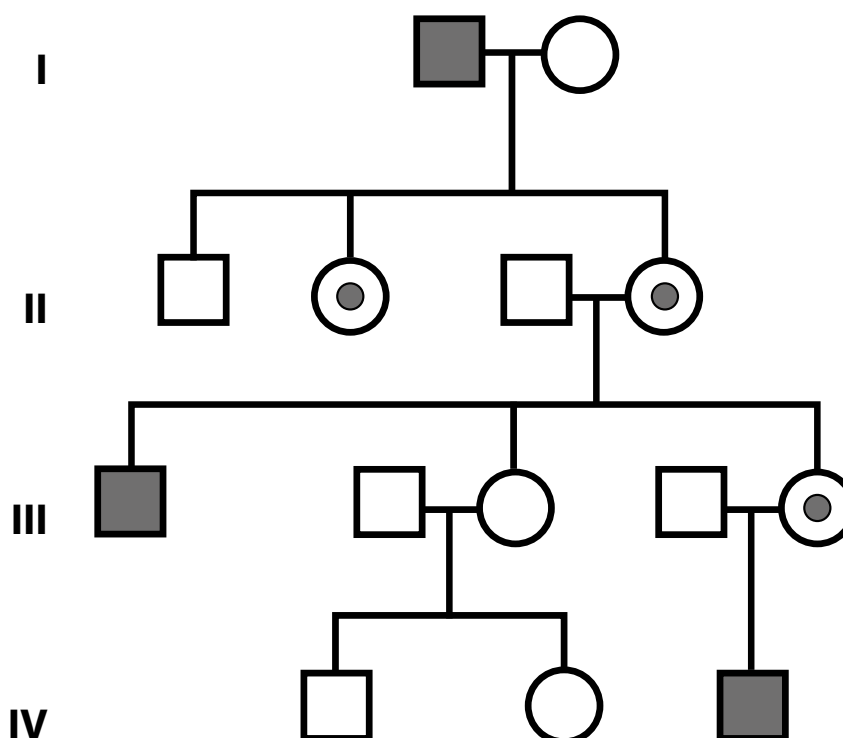
**Figura 15:** Modelo de herança autossômica dominante com penetrância completa, onde o caráter em questão, manifesta-se em todas as gerações em ambos os sexos.

www.pediatrics.uci.edu em 26/11/2014.



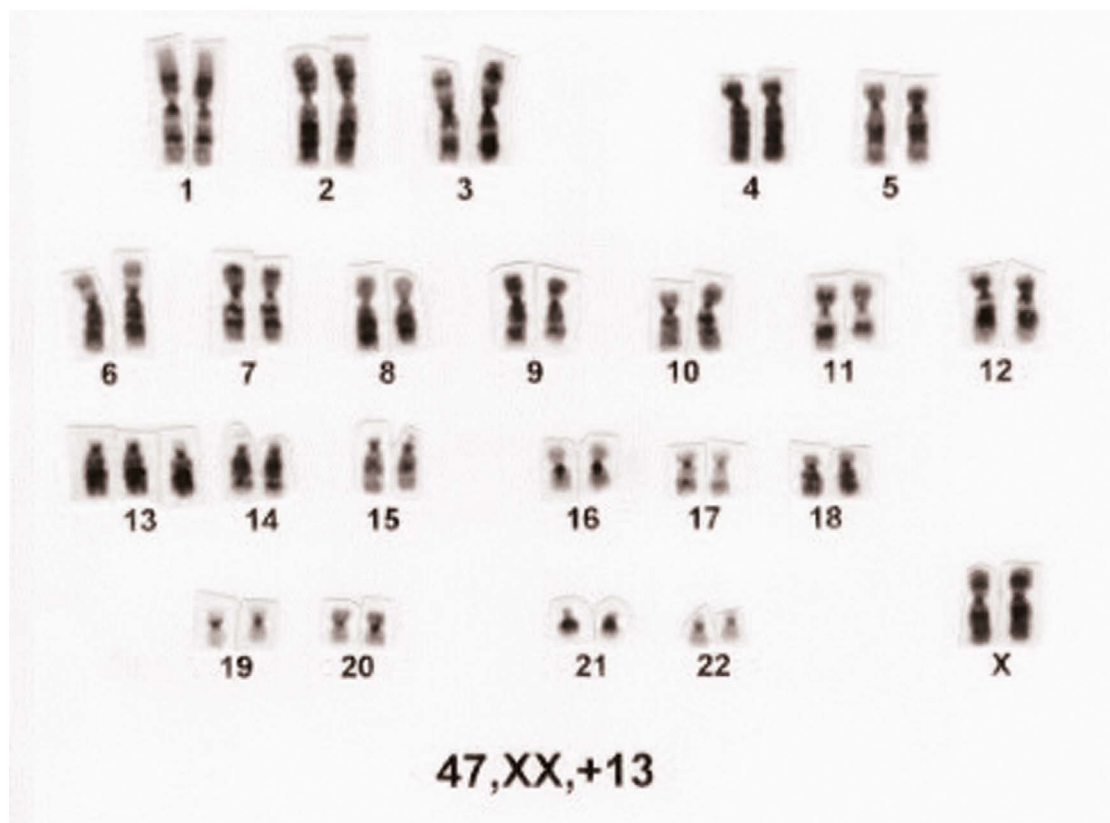
**Figura 16:** Heredograma para herança autossômica recessiva com consanguinidade envolvida.

[www.geneticavirtual.webnode.com.br](http://www.geneticavirtual.webnode.com.br) em 18/11/2014.



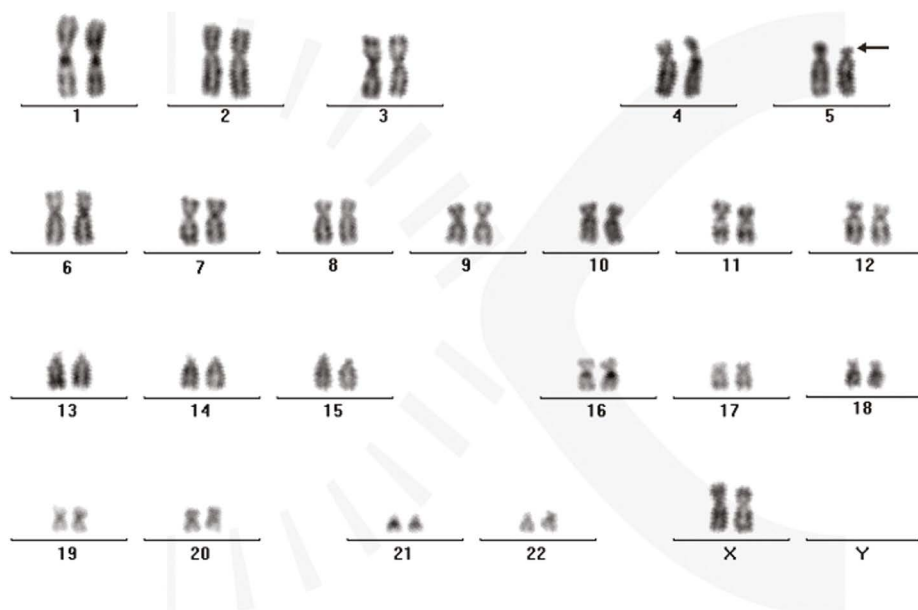
**Figura 17:** Heredograma da herança recessiva ligada ao X, em que a transmissão é via materna.

[medacad.wikispaces.com/medical genetics](http://medacad.wikispaces.com/medical+genetics) em 26/11/2014.



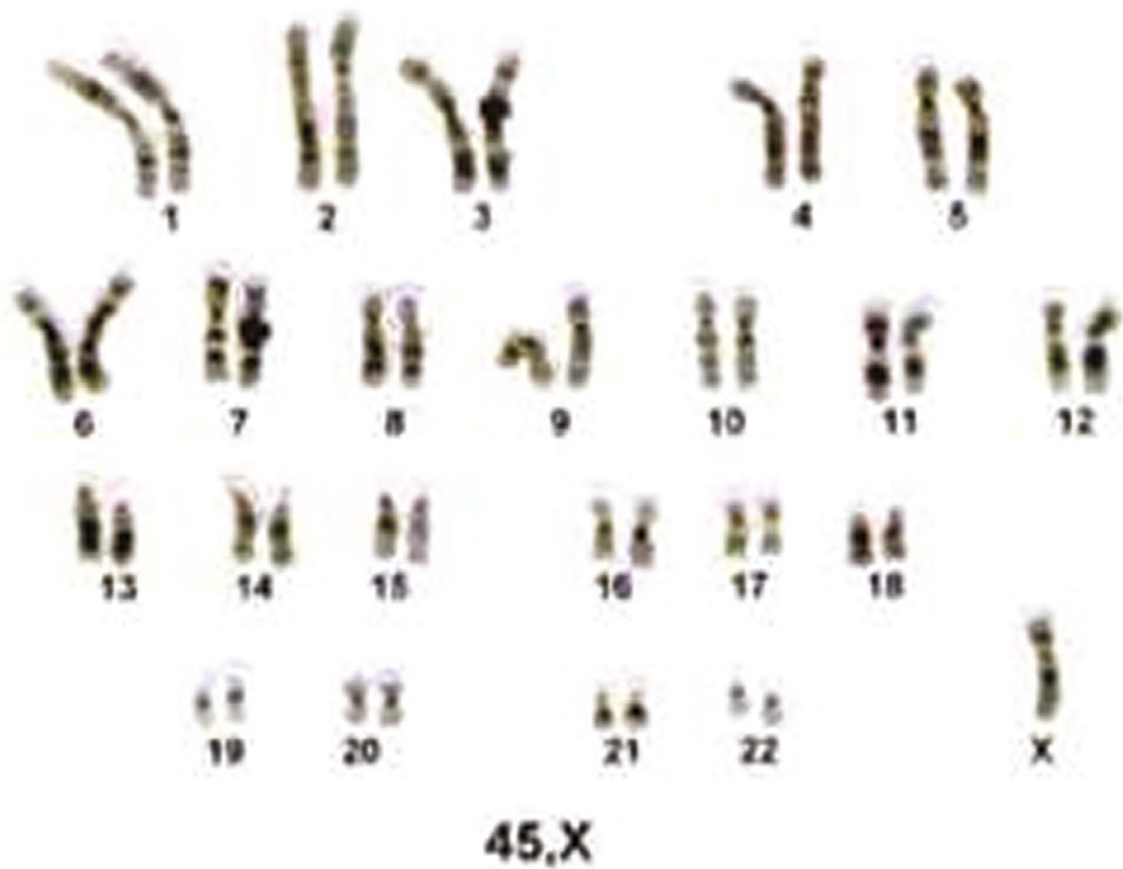
**Figura 18:** Trissomia livre do cromossomo nº13 - Síndrome de Patau

<http://www.ghente.org/>



**Figura 19:** Monossomia do braço curto do cromossomo nº 5 - Síndrome do Cri du Chat

[www.chromoscitogenetica.com](http://www.chromoscitogenetica.com)



**Figura 20:** Monossomia do cromossomo X - Síndrome de Turner

## Referências

1. Jones KL. Smith's recognizable, Patterns of human malformation. 6ª ed. Philadelphia :WB Saunders ,2008
2. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F et al . Annual summary of vital statistics:2004. Pediatrics 2006;117:168-83.
3. Aase JM. Diagnostic ,Dysmorphologic .1ªed. New York and London: Plenum Medical Book Comp, 1990.
4. National Institutes of Health .Genetics home reference. Retrieved May 2,2009.Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov>; acesso em 09 de outubro de 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Birth Defects. Retrieved March 11, 2009.Disponível em <http://cdc.gov/ncbddd/birthdefect> acesso em 09 de outubro de 2012.
6. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004;113:957-968.
7. Mueller RF, Cook J: Mendelian inheritance. In : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5ed. Vol 1 . New York, Churchill L, 2007.p129-143
8. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE.et al.Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006.Disponível em: <http://www.cdc.gov> ; acesso em 12 de setembro de 2012
9. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe Adv Exp Med Biol. 2010; 686:349-64.
10. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M et al .Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analyses.J.Am.Coll.Cardiol.2011;58(21):2241-7
11. Costa CMS, Gama SGN ,Leal MC.Congenital malformations in Rio de Janeiro,Brazil: prevalence and associated factors .Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2006;22(11):2423-2431.
12. FEBRASGO ,guia pratico de condutas 2012.Disponível em [www.brasilsus.com.br](http://www.brasilsus.com.br); acesso em 10 de setembro de 2012
13. Pina-Neto JM. Genetic counseling .Pediatr .2008;84(4 ):20-26.



# Doenças Metabólicas Hereditárias o recém-nascido doente - sinais de alerta

Maria Teresinha O. Cardoso

## 1. Como definir Doenças Metabólicas Hereditárias ou Erros Inatos do Metabolismo (EIM):

- ▶ Doenças decorrentes de mutações em genes que codificam moléculas metabolicamente ativas, determinadas alterações anatômicas e funcionais.
- ▶ Doenças metabólicas hereditárias (Inherited metabolic diseases - IMDs) compreendem um grupo diversificado de doenças genéticas metabólicas em geral progressivas com apresentação clínica e severidades variáveis<sup>1</sup>.
- Representa 10% das doenças genéticas;
- Incidência → 1/1500 a 2500 → Recém-nascidos vivos;
- RN grave → risco 20 vezes maior<sup>2</sup>;
- Doenças metabólicas hereditárias ou Erros Inatos do metabolismo (EIM) representam uma coleção vasta e diversificada de cerca de 700 doenças genéticas;
- Estudos recentes apontam uma incidência cumulativa de 1/800 recém-nascidos<sup>3</sup>.

### Classificação<sup>4</sup>

Os EIM classificam-se segundo a natureza e função das moléculas: Pequenas Moléculas e Macromoléculas.

- Grupo I - Metabolismo Intermediário (pequenas moléculas);
- Grupo II - Déficit de Energia;
- Grupo III - Síntese/Catabolismo de Macromoléculas.

### Grupo I

Compreendem defeitos de Metabolismo Intermediário tais como:

- Aminoacidopatias;
- Acidúrias Orgânicas;
- Defeitos do Ciclo da Ureia;
- Galactosemia.

São consideradas doenças de pequenas moléculas e cursam com quadro de intoxicação por acúmulo de metabólitos relacionados à dieta.



## Grupo II

Doenças do Grupo II representam defeitos no Metabolismo energético. Hipotonia é a principal manifestação e envolve múltiplos órgãos e sistemas como Coração, Fígado, Músculo, Olho, Sistema Nervoso Central. São exemplo desses defeitos:

- Doenças Mitocondriais;
- Hiperlacticemias;
- Defeitos de Beta-oxidação de Ácidos Graxos;
- Doença de Depósito de Glicogênio.

## Grupo III

Grupo III, compreende defeitos de moléculas complexas ou macromoléculas. Cursam com sintomas permanentes e progressivos, independente da ingesta. São exemplos desse grupo:

- a-Doenças Lisossomais;
- b-Doenças Peroxissomias;
- c-Defeitos Congênitos de Glicosilação (CDG);
- d-Canalopatias.

## 2. Quando suspeitar de doença metabólica no recém-nascido?

Recém-nascido a termo sem intercorrências e período livre de sintomas que apresentar sintomas agudos neurológicos no período neonatal com alterações laboratoriais de:

- Cetose;
- Cetoacidose e Hiperamonemia;
- Hiperamonemia sem Cetoacidose;
- Acidose Láctica.

## 3. Sempre pensar em doença metabólica quando houver

Sintomas agudos no período neonatal (Figura 2)

**O Recém-nascido (RN)** grave apresenta sintomas não específicos frequentemente atribuídos a quadros infecciosos como:

- Desconforto respiratório/apneias;
- Hipotonia;
- Sucção débil;

- Vômitos;
- Diarreia e desidratação;
- Letargia/coma;
- Crises epilépticas de difícil controle;
- Alterações hematológicas.

Didaticamente, o conjunto de sinais, sintomas e alterações laboratoriais presentes nas manifestações metabólicas do RN podem se resumir em 05 quadros básicos:

## 4. Distúrbios metabólicos neonatais

- Sintomas agudos no período neonatal são denominados distúrbios metabólicos neonatais e didaticamente podemos listar os pacientes em uma das cinco síndromes bioquímicas<sup>5</sup>;
- **1- Distúrbios neurológicos com cetose<sup>5</sup>.**

O RN, em geral, sem historia de intercorrências perinatais, apresenta graves alterações neurológicas, sinais de hipertensão intracraniana e alterações bioquímicas com cetose e cetonúria, muitas vezes sem acidose metabólica ou hipoglicemia. O exemplo clássico é a Doença do Xarope de bordo ou Leucinoze que após um período de 04 a 05 dias livres de sintomas o RN passa a apresentar dificuldade de sucção, hipertonia com opistótono, marcante abaulamento de fontanela, movimentos de pedalar evoluindo para o coma.

- **O Teste de Triagem Neonatal Ampliado** mostra elevação de aminoácidos de cadeia ramificada: **Leucina e Valina**;
- A dosagem de ácidos orgânicos na urina mostra presença de grande quantidade de cetoácidos de cadeia ramificada;
- **2 - Distúrbios neurológicos com Cetoacidose e Hiperamonemia<sup>5</sup>** (Figura III);
- O exemplo clássico desse grupo são as acidemias orgânicas que se manifestam entre o 1º e 4º dia de vida com recusa alimentar e queda aguda de estado geral, hipotonia truncal, hipertonia apendicular com tremores de grande amplitude;
- O RN apresenta desidratação, acidose, hipotermia evoluindo para o coma;
- O Teste de Triagem Neonatal Ampliado mostra presença de acilcarnitinas dos respectivos ácidos orgânicos; a urina apresenta corpos cetônicos e a excreção dos metabolitos derivados dos respectivos ácidos orgânicos;
- **Neutropenia e Trombocitopenia** são achados comuns simulando quadro séptico;
- **Hiperamonemia** é achado constante; alguns casos apresentam níveis tão elevado quanto nos defeitos do ciclo da ureia.

### Acidemias Orgânicas Sepsis Neonatal

- Acidúria Metilmalônica é a mais frequente das Acidúrias orgânicas sendo uma das doenças metabólicas tratáveis;

O espectro clínico dos pacientes varia da forma severa de início neonatal, com lesão cerebral e alta taxa de mortalidade, aqueles de início tardio, com atraso de crescimento e dificuldade neuromotora.

A dificuldade alimentar, crises epiléticas, letargia, apneias e lesão de pele são achados comuns na forma neonatal.

- Anemia megaloblástica, disfunção hepática, hiperamonemia e acidose metabólicas são alterações laboratoriais frequentes<sup>6</sup>.

### **3-Distúrbio Neurológico com Acidose Láctica<sup>5</sup>**

- Acidose com Anion gap elevado;
- Cetose está presente nas acidemias lácticas primárias e ausente nas secundárias por hipóxia devendo se iniciar terapia com bicarbonato nos casos primários com níveis baixos deste analito;
- Acidemias lácticas primárias formam um grupo complexo como:
  - ▶ Deficiência do Ciclo do Piruvato
  - ▶ Distúrbios de Cadeia Respiratória
  - ▶ Deficiência de Carboxilases Múltiplas responsiva a Biotina

#### **4a1-Distúrbio neurológico com Hiperamonemia sem Cetoacidose<sup>5</sup> (Figura 3).**

O exemplo clássico de Hiperamonemia primária são os defeitos do Ciclo da Ureia;

- Hiperamonemia com alcalose respiratória,  $\text{pH} > 7,40$  e ausência de cetonúria diferencia esses defeitos das acidemias orgânicas;
- Restrição proteica imediata é a conduta prioritária, devendo se avaliar pelo níveis de amônia a necessidade de administração de benzoato de sódio, exsanguíneo transfusão, dialise peritoneal ou hemodiálise.

#### **4a.2-Distúrbio neurológico com Hiperamonemia sem Cetoacidose<sup>5</sup> (Figura 2).**

Exemplo desse grupo são os Defeitos da oxidação de ácidos graxos que cursam com:

- Hipoglicemia;
- Arritmias /alterações miocárdicas;
- Alterações hepáticas;
- Alterações lipídicas;
- Alterações das enzimas musculares.

#### **4-b-Distúrbios neurológicos sem cetoacidose e sem hiperamonemia<sup>5</sup>**

Este distúrbio é típico de Hiperglicinemia não cetótica

- O EEG mostra sempre padrão de surto supressão (Figura 1)

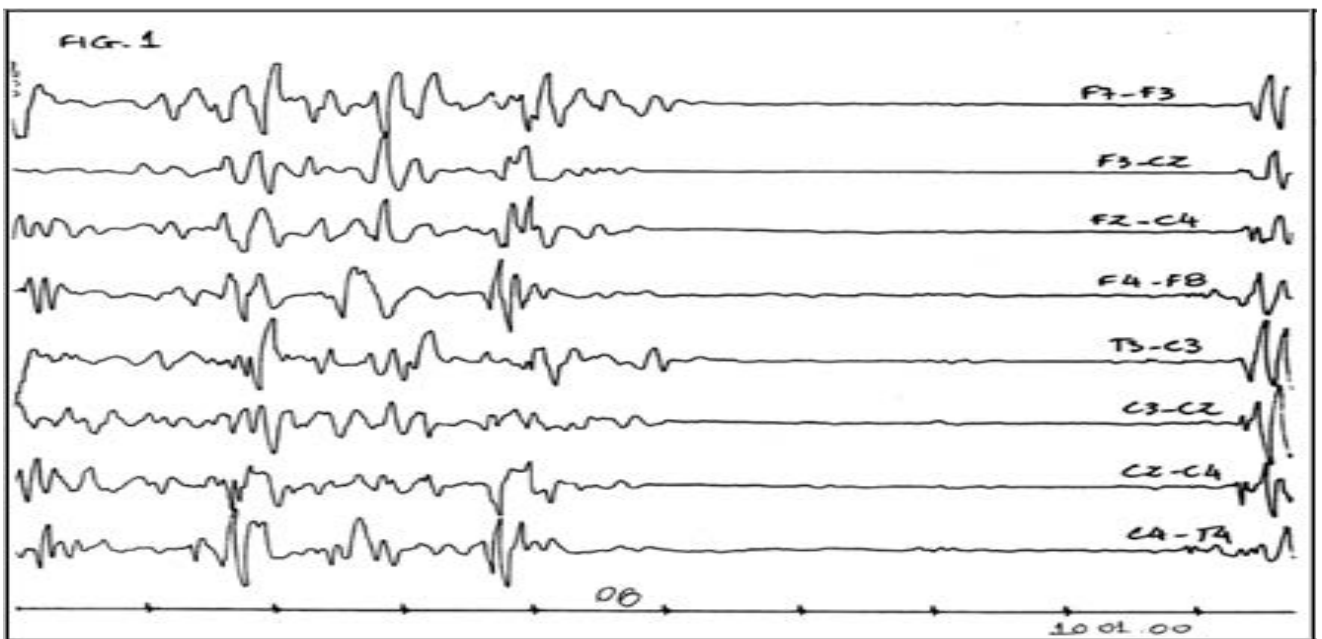


Fig 1. EEG: espícula-onda lenta difusa com supressão da atividade de base antes do tratamento.

**Figura IV:** Figura IV- EEG com espículas ondas lenta com surto supressão presente nos casos de Hiperglicinemia não cetótica

### 5-Distúrbios neurológicos sem cetoacidose e sem hiperamonemia<sup>5</sup>

Algumas Doenças lisossomais podem se manifestar no período neonatal tais como

- GM1- Gangliosidose;
- Doença de Gaucher tipo 2;
- Mucopolisacaridose VII;
- Sialidose tipo 2;
- Doença de Niemann-Pick C.

## 5. O que pensar em quadros epiléticos associados a doenças metabólicas?

O RN doente pode apresentar crises epiléticas isoladas, no contexto de síndromes dismórficas ou associadas a quadros metabólicos<sup>7</sup>

No entanto, doenças metabólicas podem cursar com dismorfias e defeitos cerebrais. Entre elas podemos citar:

- Doenças peroxissômicas

O principal exemplo é a Síndrome de Zellweger

- Defeitos de glicosilação como: Defeitos de O-glicosilação e N-glicosilação

## **Crises epilépticas de difícil controle podem decorrer de deficiências de cofatores.**

São exemplos deste grupo<sup>8</sup>:

- Deficiência de Biotinidase e Holocarboxilases;
- Crises dependentes de Piridoxina/Piridoxal Fosfato;
- Crises responsivas ao Ácido Folínico;
- Doença de Menkes.

Algumas crises decorrem de defeitos genéticos, alterando a fisiologia cerebral.

## **Deficiência na Função Neuronal**

São exemplos desse quadro:

- Doenças de depósito;
- Defeitos congênitos de Glicosilação;
- Deficiência da biossíntese de Serina;

Erros congênitos da excitabilidade cerebral → Canalopatias<sup>9</sup>;

- Defeitos nos canais de Cálcio;
- Defeitos de Canal de Potássio.

Crise epiléptica dependente de Piridoxina é uma doença associada a crises severas que podem ser controladas farmacologicamente com Piridoxina (PDE; OMIM 266100<sup>10</sup>).

Acidemia Glutárica tipo II e Deficiência de Carnitina Palmitoil transferase tipo II são doenças metabólicas hereditárias raras mas potencialmente tratáveis. A característica das formas de início precoce são anomalias renais e crises metabólicas neonatais.

## **5. Nefropatias**

Nefropatias podem sinalizar doenças metabólicas de base como Cistinúria, displasia cística renal, nefrocalcinose, acidose tubular renal nas acidemias<sup>11</sup>.

Acidemia Glutárica tipo II e Deficiência de Carnitina Palmitoil transferase tipo II são doenças metabólicas hereditárias raras mas potencialmente tratáveis. A característica das formas de início precoce são anomalias renais e crises metabólicas neonatais.

## **6. Frente ao RN grave que condutas adotar?**

- Elaborar a História Clínica relacionando o início dos sintomas;
- História familiar deve conter relato de pelo menos 03 gerações;

- Exame Físico Dismorfológico → deve ser craniocaudal avaliando, os defeitos maiores e menores. O exame neurológico é fundamental: observar movimentos oculares e de membros;
- PERÍMETRO CEFÁLICO E TENSÃO DA FONTANELA, avaliar sempre.

### **Alterações Laboratoriais<sup>4</sup>: avaliar**

- Glicemia;
- Gasometria + Na, K, CL, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> → Anion-gap (Fig.4);
- Amônia, Lactato/Piruvato, CPK/DHL, CKMB;
- Aminotransferases, Bilirrubina, Gama GT, Amilase;
- Ácido úrico, Colesterol e Triglicerídeo;
- Bioquímica urinária, corpos cetônicos.

### **Investigar:**

- Função Cardíaca, Cerebral, Renal e Hepática;
- Alterações ósseas;
- Alterações Oculares.

Dados da História sugestivos de EIM

### **Na História gestacional avaliar:**

- Movimentos fetais;
- Síndrome HELLP materna.

### **Na História Familiar obter dados de 03 gerações sobre**

- Consanguinidade;
- Outra criança com:
  - a. Hipoglicemia inexplicada;
  - b. Encefalopatia;
  - c. Aversão protéica;
  - d. Crises epiléticas;
  - e. Hipotonia.
- Óbitos perinatais ou infantis;
- Abortamento de repetição.

Frequentemente há relato de óbito infantil anterior na irmandade, falsamente atribuído à quadro séptico, insuficiência cardíaca, hemorragia intraventricular desidratação.

À história clínica e obstétrica devem se somar os achados do exame físico do recém-nascido.

As doenças metabólicas em geral não cursam com dismorfias porém em algumas **síndromes específicas** os achados do exame físico são muito sugestivos como nas:

- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz;
- CDGs -defeitos de glicosilação;
- Doenças Peroxissômicas;
- Doenças Lisossômicas.

## 7. Alterações Sistêmicas em Doenças Metabólicas

A Hepatomegalia predomina nas Doenças Lisossômicas e nas Glicogenoses

Alterações neurológicas, hepáticas e discrasias sanguíneas predominam nos defeitos de Glicosilação.

### 7a. Cardiomiopatia

Alterações cardíacas podem sinalizar EIM. Está presente nos:

- Defeitos de beta oxidação dos ácidos graxos;
- Doenças Lisossômicas;
- Glicogenoses;
- Doenças Mitocondriais.

### 7b. Nefropatias

Nefropatias podem sinalizar doenças metabólicas de base como Cistinúria, displasia cística renal, nefrocalcinose, acidose tubular renal nas acidemias orgânicas<sup>11</sup>.

Acidemia Glutárica tipo II e Deficiência de Carnitina Palmitoil transferase tipo II são doenças metabólicas hereditárias raras mas potencialmente tratáveis. A característica das formas de início precoce são anomalias renais e crises metabólicas neonatais.

### 7c. Odor

Embora nem sempre presente, odores característicos podem ser sentidos em acidemias orgânicas antes do início de qualquer tratamento.

### 7d. Sinais Neurológicos

São sinais sempre presentes nas:

- Doenças mitocondriais;
- Acidemias orgânicas;
- Defeitos de Bipterinas.

## 7e. Macrocefalia

Perímetro cefálico acima do percentil 98%, é achado marcante nas:

- Doença de Canavan;
- Doença de Tay-Sachs;
- Aciduria L-2-Hidroxiglutarica;
- Aciduria Glutarica Tipo I.

## 7f. Microcefalia

Está presente em:

- Deficiência de Sulfito oxidase;
- Filhos de mãe com fenilcetonúria não controlada;
- Hiperamonemia;
- Hipoglicemia crônica ou intermitente;
- Deficiência de GLUT-1;
- Deficiência de Serina;
- Lipofuccinose ceróide.

## 7g. Atraso no Crescimento e Desenvolvimento

Muitos EIM têm como manifestação inicial atraso no desenvolvimento como:

- Acidemias orgânicas;
- Aminoacidopatias;
- Defeitos do Ciclo da Ureia.

## 7h. Cabelos

Alterações de cabelo ocorrem de maneira característica na:

- Síndrome de Menkes;
- Aciduria argininosuccinica;
- Deficiência de Biotinidase;
- Deficiência Holocarboxilases.

## 7i. Pele

Alterações de pele ocorrem nas:

- Eritrodermia ictiosiforme/Ictioses metabólicas;



- Aciduria Metilmalônica;
- Deficiência de Biotinidase;
- Deficiência de Holocarboxilases;
- Deficiência de Prolidase.

Eczemas são achados comuns em síndromes como:

- Conradi-Hunermann;
- Deficiência de Biotinidase;
- Síndrome de Sjogren-Larsson.

## 8. Avaliar alterações metabólicas associadas a esses achados do exame físico:

- Aminotransferases e bilirrubinas;
- Hipoglicemia;
- Hipofosfatemia;
- Hipo ou hiperuricemia;
- Elevação proteínas no Liquor;
- Cetose/cetonúria;
- Acidose metabólica;
- Alcalose respiratória;
- Alteração de enzimas musculares.

## 9. O que fazer após esses resultados?

Identificar o grupo em que se enquadram as alterações encontradas<sup>12</sup>

**Se do Grupo I → Metabolismo Intermediário.**

Conduas:

1. Coleta de sangue e Urina -> Cromatografia, Espectrometria de massa;
2. Controle das alterações metabólicas;
3. Controle da ingesta proteica;
4. Proteínas naturais 0,25-0,5→1,5 mg/kg/dia;
5. Administrar Cofatores enzimáticos (Megavitaminas);

6. Introduzir Formulas e Dietas específicas complementares.

### **Se do Grupo II → Déficit de Energia**

Conduta:

1. Material para Laboratório de Referência;
2. Eletroneuromiografia (ENMG)- CPK/Biopsia Muscular e Hepática(se necessária);
3. Avaliações Cardíaca e Ocular;
4. Uso de Cofatores específicos;
5. Dieta com baixo teor de lipídeos (defeitos de Beta oxidação);
6. Dieta específica nas Glicogenoses.

### **Se for → Grupo IIIa- Doença Lisossômica de Depósito**

Conduta:

1. Coleta de sangue em papel de filtro → Laboratório de Referência;
2. Urina, Leucócitos, biópsia de pele (conforme caso específico);
3. Terapia de Reposição Enzimática -> em número crescente de doenças.

### **Se for → Grupo IIIb- Doença Peroxissômicas**

Conduta:

1. Dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa;
2. Dosagem de ácidos Ftânico/Pipecólico;
3. Dosagem de Ferro sérico;
4. Avaliar Hepatopatia;
5. Cistos renais;
6. Retinopatia;
7. Leucoencefalopatia.

### **Se for → Grupo IIIc –Defeitos de Glicosilação**

Conduta:

1. Focalização isoelétrica de transferrinas

Figuras e Gráficos

## Abordagem clínica do Recém-nascido com Cetose

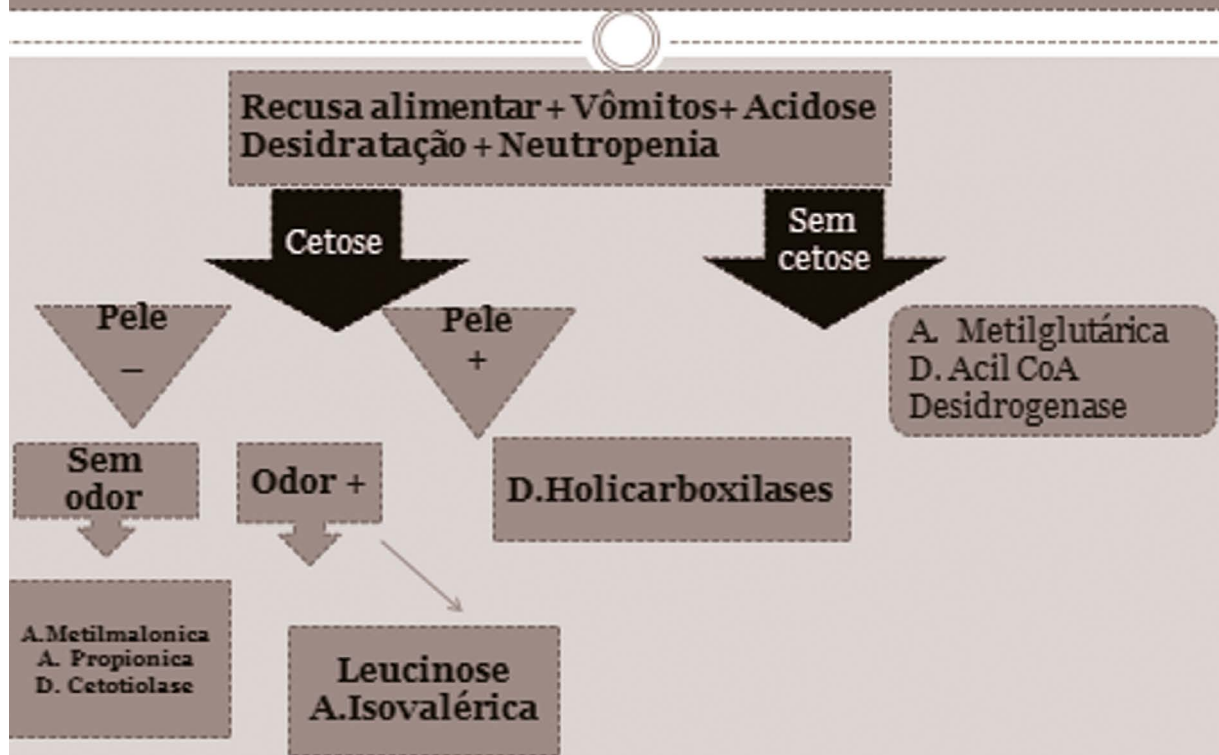


Figura 1: Sinais e Sintomas para se Pensar em Doença Metabólica.

## O QUE FAZER?? QUANTIFICAR.....

### • **Amônia**

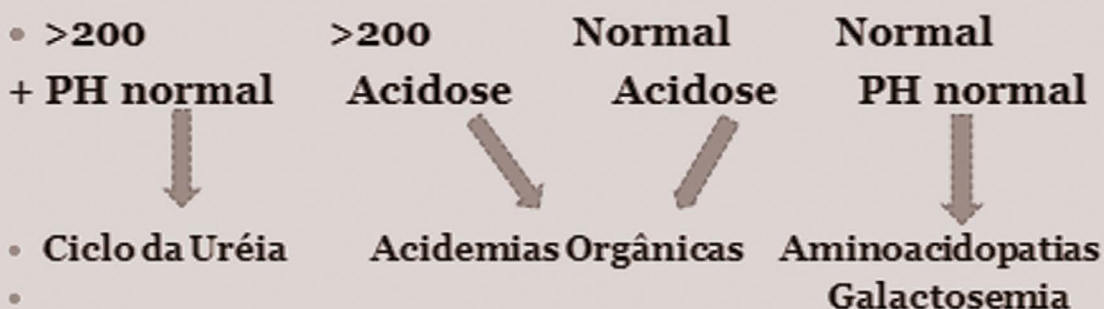
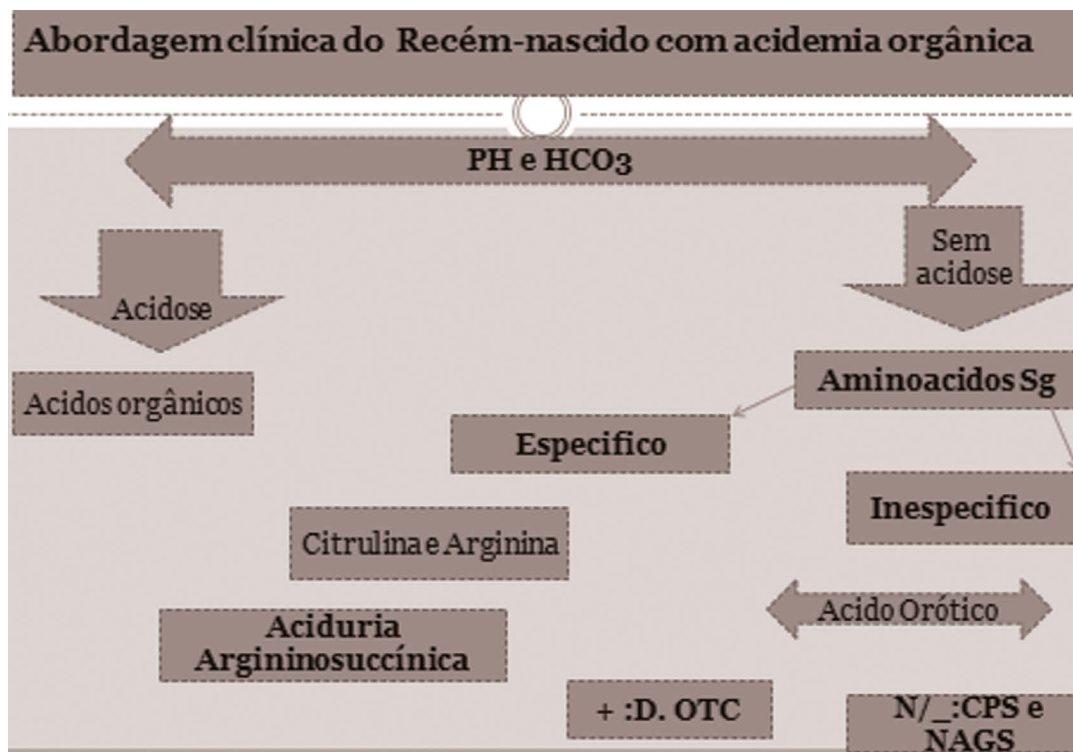


Figura 2: Determinação dos níveis de amônia para Diagnostico Diferencial dos EIM.



**Figura 3:** Gasometria Orienta os Fluxos de Diagnóstico.

## 10. Conclusão

Erros inatos do metabolismo existem com frequência elevada se considerados no conjunto.

A faixa etária predominante de manifestações dos sintomas encontram-se nos dois primeiros anos de vida.

A triagem neonatal ampliada deverá elevar o número de recém-nascidos diagnosticados precocemente, antes do aparecimento dos sintomas que levam a convulsões, hipotonia, deficiência mental e óbito no primeiros anos de vida.

Aos primeiros sintomas deve-se adotar medidas de urgência para controlar as alterações metabólicas.

Realizar de imediato a investigação diagnóstica para se determinar a etiologia do processo, o que favorece condutas adequadas para se evitar sequelas neurológicas, reduzir a mortalidade e possibilitar o Aconselhamento genético adequado às famílias desses pacientes.

## Referência

1. Arenas Hernandez et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:34.
2. Hernández D C. Rev Panam Salud Publica. 2010; 27(4):309–18.
3. Pampols T. Inherited metabolic rare disease. Adv Exp Med Biol. 2010;686:397-431.
4. Fernandes J, Saudubray JM, Vander Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases: Diagnostic and treatment .4 ed ,Alemanha, Springer ED., 2006.
5. Scriver CR, Beaudet AL, et al. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 7a Ed, New York, McGraw Hill, 1995.
6. Narayanan M P, Vaidyanathan K, Vinayan K P, Vasudevan D. M. Diagnosis of Major Organic Acidurias in Children: Two Years. Experience at a Tertiary Care Centre. Ind J Clin Biochem 2011; 26(4):347–353.
7. Asuri N. Prasad, G.F. Hoffmann. Early Onset Epilepsy and Inherited Metabolic Disorders: Diagnosis and Management. Can. J. Neurol. Sci. 2010; 37: 350-358.
8. Sidney M. Gospe, Jr Neonatal Vitamin-responsive Epileptic Encephalopathie. Chang Gung Med J. 2010; 33: No.1.
9. Gardiner M. Molecular genetics of infantile nervous system channelopathies. Early Hum Dev. 2006 ;82(12):775-9.
10. Schmitt B, Baumgartner M, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase. Developmental Medicine & Child.
11. Distelmaier F, Vogel M, Spiekerkötter U, Gempel K, Klee D, et al. Cystic renal dysplasia as a leading sign of inherited metabolic disease. Pediatr Nephrol. 2007 Dec;22(12):2119-24.
12. Zschocke J, Hoffmann G F. Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism 3rd edition, 2011, Germany.

# Coqueluche

Silvana Augusta Jacarandá de Faria

## 1. Introdução

A Coqueluche é doença infecto- contagiosa causada por um cocobacilo gram negativo, a *Bordetella pertussis*, produtora de várias toxinas, capazes de levar a uma forma grave da doença, especialmente em lactentes jovens . Desde a década de 1990, os Estados Unidos fazem uso da vacina tríplice bacteriana com a forma acelular do componente pertussis e dados do CDC (Center of Disease Control) evidenciaram 27.550 casos de coqueluche em 2010, sendo que em 2012 foram relatados 41.000 casos com 18 óbitos.

No Brasil dados do Ministério da Saúde mostram que em 2012 ocorreram 15.428 casos suspeitos, com 4453 casos confirmados, além de 74 óbitos, sendo que 85 % em menores de 6 meses .

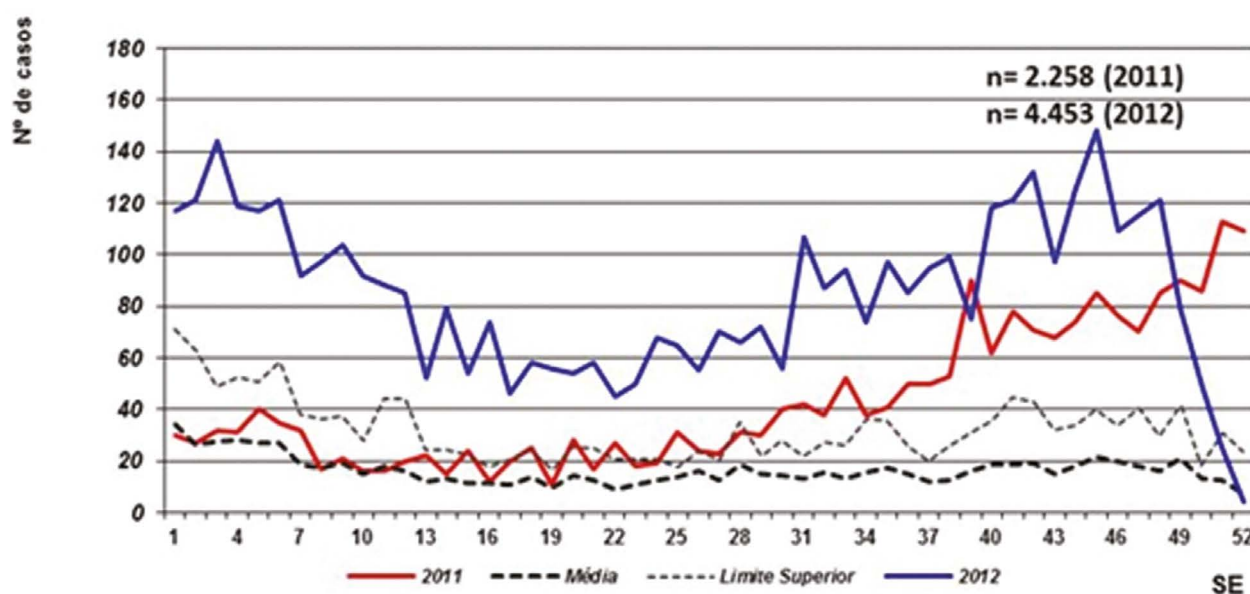


Figura 1.1:

Fonte : Ministério da Saúde

A doença então considerada controlada pelo órgãos de vigilância epidemiológica evidenciou-se como novo problema de saúde pública. Dados do CDC mostram aumento do número de casos, não só entre crianças, mas entre adultos e adolescentes (mais da metade dos casos). Esta população serve com reservatório da *B. pertussis* para crianças suscetíveis, principalmente lactentes jovens, cujo esquema vacinal ainda não foi completado. Nesta faixa etária a doença está relacionada a alta morbidade, com elevada mortalidade nos lactentes menores de 3 meses.

Acredita-se então a partir dos achados descritos acima, que ocorreu uma mudança epidemiológica. Estudos realizados em países desenvolvidos mostram que durante o período de uso da vacina acelular (Tetano-Difteria e Pertussis acelular) em substituição a tríplice bacteriana (DTP – Difteria – Tetano – Pertussis), houve uma perda da imunidade adquirida ao passar dos anos de seu último reforço. Acredita-se que, com a perda desta imunidade pelo uso da vacina acelular, houve recrudescimento da coqueluche.

## 2. Quadro Clínico

A doença caracteriza-se por apresentar um período de incubação entre 1 a 3 semanas, raramente alcançando 42 dias. Altamente transmissível em sua fase inicial, até a terceira semana da fase catarral. Nos lactentes jovens é descrito eliminação da bactéria até 6 semanas do início da tosse. A transmissão dá-se por gotículas de secreção orofaríngea eliminadas durante a tosse, espirros e ao falar.

**Classicamente é dividida em 3 fases, a saber:**

1. Fase Catarral: duração de até duas semanas, com sintomas de coriza, mal-estar, febre baixa ou ausente, culminando com o surgimento de tosse seca.
2. Fase Paroxística: a tosse torna-se frequente, evoluindo para aparecimento de acessos/paroxismos, no qual há tosse seca incontrolável, com congestão facial, inspiração forçada contra a glote parcialmente fechada, caracterizando o guincho, com exaustão logo após, acompanhado ou não de cianose e vômitos. Nos lactentes jovens pode não ocorrer o quadro acima e a criança apresentar unicamente apneias. Esta fase dura em média 2 a 6 semanas. Lembrar que nos pacientes com esquema vacinal completo o quadro pode ser frustrado, sem guincho/cianose, apenas apresentando-se como tosse prolongada. A tosse é frequentemente noturna e vai diminuindo de intensidade com o passar do tempo.
3. Fase de Convalescença: nesta fase a tosse vai evanescendo, sendo que episódios de resfriado comum podem desencadear piora clínica com reaparecimento dos acessos descritos na fase paroxística. Dura em média 6 semanas, mas há casos descritos de até 3 meses.

As crianças maiores e adolescentes com tosse crônica deve ser investigado a hipótese de coqueluche. Nos menores de 1 ano (em especial nos menores de 6 meses) lembrar que as complicações são comuns, destacando-se a pneumonia, convulsões, desidratação, apneias, encefalopatia e até o óbito. Devemos lembrar que nos lactentes jovens a presença de hipertensão pulmonar desencadeada pela *Bordetella* está relacionada a grande probabilidade de óbito.

Outras complicações descritas são: fratura de costela, incontinência urinária, perda ponderal, dificuldade para dormir, epistaxe, hérnia, prolapso retal e até hematoma subdural, devido a tosse persistente em acessos.

### 3. Propedêutica

O padrão ouro no diagnóstico de coqueluche é o isolamento bacteriano através da cultura, mas outros exames podem ajudar no direcionamento da hipótese diagnóstica, tais como o Hemograma Completo e Radiografia de tórax.

1. **Hemograma:** leucocitose com linfocitose relativa e absoluta. Nos lactentes jovens pode não haver linfocitose. Devemos atentar que a presença de hiperleucocitose é fator de gravidade, inclusive como fator prognóstico negativo na evolução desta criança.
1. **Radiografia de Tórax:** pode haver a presença do chamado coração felpudo em decorrência de opacidades em projeção das bordas cardíacas na radiografia. É útil na avaliação da presença de complicações, tais como pneumonia, pneumotórax e fratura de costela.
2. **Cultura:** altamente específica e bastante útil em casos de epidemia. Ajuda no diagnóstico etiológico, pois é comum a co-infecção com outras bactérias. O material é coletado da nasofaringe, preferencialmente até a segunda semana do início da tosse. Após este período há aumento de falsos negativos.
3. **PCR ( *polimerase chain reaction* ):** teste de rápida execução, excelente sensibilidade, realizado a partir de amostra da secreção de nasofaringe em período correspondente a partir do início da tosse até a quarta semana de evolução da mesma. A partir deste momento ocorre uma queda em sua sensibilidade. Interpretar os resultados no contexto clínico e epidemiológico do paciente.
4. **Sorologias:** o teste escolhido habitualmente é o ELISA, coletado no período de 2 a 8 semanas do início da tosse, mas pode ser coletado até 12 semanas do início da tosse. Atualmente o exame não é totalmente aceito pelos órgãos de vigilância epidemiológica pelo mundo, como o CDC americano, pois há muita variabilidade sobre a acurácia entre os laboratórios avaliados. Mais estudos são requeridos sobre o uso comercial deste teste, segundo descrição do próprio CDC.

### Tempo Ideal para os Testes Diagnósticos (semana)

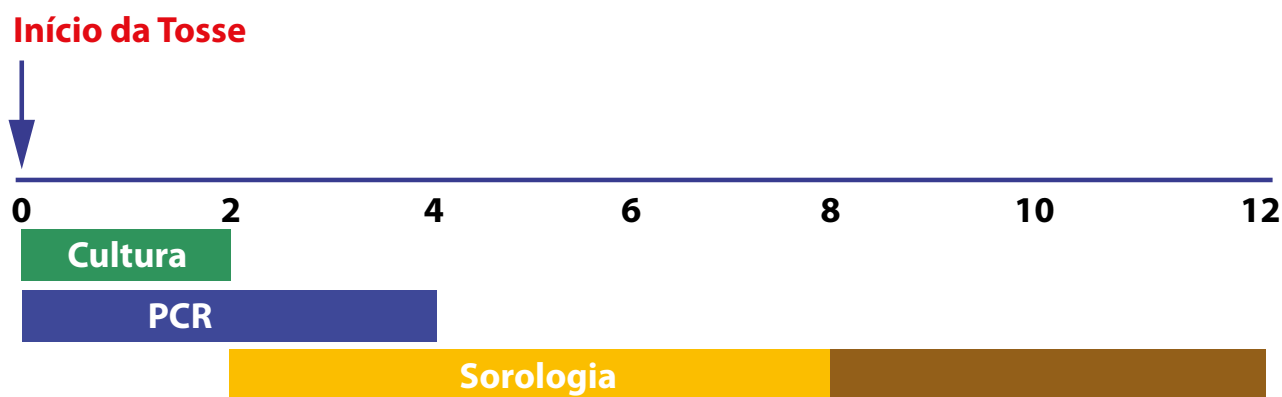


Figura 1.2:



## Definição de Caso

### Caso Suspeito:

Todo indivíduo independente da idade, situação vacinal, com tosse seca por 14 dias ou mais, associado a um ou mais dos sintomas: tosse paroxística/guincho/vômitos pós-tosse.

Todo indivíduo independente da idade, situação vacinal, com tosse seca há 14 dias ou mais e com história de contato com caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico.

### Caso Confirmado:

#### Critério Laboratorial: isolamento positivo da *B. Pertussis*

Critério Clínico – Epidemiológico: todo caso suspeito que teve contato com o caso confirmado como coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até 3 semanas após o início do período paroxístico da doença.

**Critério Clínico:** todo o caso suspeito cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>) e linfocitose absoluta, desde que sejam obedecidas as seguintes condições: resultado de cultura negativa ou não realizada; inexistência de vínculo epidemiológico (vide anterior); após realizado diagnóstico diferencial não confirmado de outra etiologia.

Fonte: Ministério da Saúde – Guia de Vigilância Epidemiológica / Caderno 3.

## 4. Coqueluche Grave

A coqueluche grave é definida pela presença de hipertensão pulmonar, leucocitose e insuficiência respiratória. É descrita mortalidade de até 75 %, sendo que a população de risco para evoluir para esta apresentação são os lactentes menores de seis meses de idade.

São descritos como fatores de mortalidade nestes casos, a situação vacinal incompleta para coqueluche, menores de 1 ano de vida, pneumonia ou convulsão e hiperleucocitose. A presença de taquicardia sinusal inexplicada é um sinal de alarme para evolução para o óbito.

É recomendável internar as crianças menores de 3 meses para observação até descartamos estes fatores descritos acima e assim uma evolução para a coqueluche grave.

## 5. Tratamento

O Ministério da Saúde preconiza o uso de antibióticos macrolídeos para o tratamento da coqueluche, lembrando que os mesmos reduzirão o período de transmissibilidade, se estas medicações forem iniciadas até a terceira semana da fase paroxística.

A Azitromicina é a medicação de escolha pois é usada em dose única diária e por um curto período – 5 dias, levando a uma boa adesão ao tratamento. A Claritromicina é a droga de segunda escolha, devendo ser utilizada por 7 dias e o Estolato de Eritromicina nos casos de indisponibilidade das medicações anteriores. Atentar que a Claritromicina não deve ser usada nos menores de um mês de vida, bem como a Eritromicina, esta por associação com a Estenose Hipertrófica de Píloro.

Crianças com fatores de risco para evoluir de forma grave devem ser internados para melhor observação clínica, tais como os lactentes jovens com tosse paroxística e/ou apneia, prematuros, cardiopatas, pneumopatas, portadores de doenças neuromusculares ou neurológicas.

Durante a internação devemos estar atentos a monitorização das frequências cardíaca e respiratória, além da saturação de oxigênio. Crises de paroxismos devem ser sempre avaliadas para afastarmos sinais precoces de gravidade, como hipoxemia persistente após resolução do paroxismo de tosse, cianose e perda de consciência.

Sinais de alarme para quadros graves, com indicação de internação em UTI:

1. Taquipnéia com frequência respiratória acima de 60 ipm;
2. Frequência cardíaca abaixo de 50 batimentos por minuto;
3. Leucocitose acima de 50.000 células/mm<sup>3</sup>;
4. Hipóxia persistente após os acessos de tosse.

## 6. Profilaxia

A profilaxia primária baseia-se na vigilância ao calendário vacinal finalizando o esquema proposto pelo Ministério da Saúde. Este órgão a partir deste ano – 2013, implementou a vacinação para gestantes com a tríplice acelular (Tdap) devido ao elevado risco de óbito nos lactentes jovens, uma vez que estes não têm seu estado vacinal completo ainda.

Naqueles países que adotaram a vacina tríplice bacteriana acelular é preconizado doses de reforço com a forma tríplice acelular adulta a partir dos 11 anos de idade e posteriormente reforços a cada 10 anos.

Quanto a profilaxia secundária o Ministério da Saúde preconiza o seguinte:

### Indicações

Comunicantes íntimos menores de 1 ano, independente da situação vacinal e de apresentar quadro de tosse (recém-nascidos devem ser avaliados pelo médico).

Comunicantes íntimos menores de 7 anos não vacinados, com situação vacinal desconhecida ou que tenham tomado menos de 4 doses da vacina DTP ou DTPa.

Comunicantes adultos que trabalham em profissões que envolvem o contato direto e frequente com menores de 1 ano ou imunodeprimidos devem, após o início do uso do anti-microbiano, ser submetidos à quimioprofilaxia e afastados das atividades junto às crianças, por 5 dias.

Comunicantes adultos que residam com menores de 1 ano.

Comunicantes íntimos que são pacientes imunodeprimidos.

A medicação de escolha também recai sobre os macrolídeos.

## 7. Conclusão

Houve uma clara modificação na epidemiologia da coqueluche em todo o mundo. Adultos e adolescentes tornaram-se reservatórios da *Bordetella*, transmitindo-a para lactentes ainda com vacinação incompleta. Neste grupo, principalmente nos menores de 6 meses, o quadro pode evoluir para formas fatais. Segundo Dra. Nicloe Guso do Instituto Pasteur de Paris a coqueluche não é uma doença pediátrica. Afeta adolescentes e adultos, podendo ocorrer várias vezes em nossas vidas.

## Bibliografia

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC) .Pertussis – United States , 1997 -2000 . MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 73.
2. Center for Disease Control and Prevention. Vaccines and Immunizations. Pertussis Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book; Course Textbooks, 12 th ed 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/per.html>.
3. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, 7 edição, Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF, 2010.
4. R.Cruces, Gonzalez M, Maldonado B, Cruces K. Coqueluche grave con hipertension pulmonary tratado con exsanguineotransfusion. Rev Chil Pediatr 2005 76 ( 5 ); 513 – 517.
5. Potin M, Cerda Jaime, Contreras Lily, Munoz A, Vergara E. Modificación en el esquema de vacunación antipertussis en Chile, vacunación en grupos especiales y estrategias de control. Comentario del Comité Consultivo de Inmunizaciones ( CCI ) de la Sociedad Chilena de Infectología. Rev Chilena Infectol 2012; 29 ( 3 ): 307 -311.

# Meningite Bacteriana

Sylvia M<sup>a</sup>. L. Freire  
Bruno Vaz da Costa  
Jefferson A. P. Pinheiro

## 1. Introdução

A meningite bacteriana é definida como o processo inflamatório das meninges (acometendo a pia, a aracnoide e o espaço subaracnoideo delimitado por elas), que ocorre em resposta à presença de bactérias e produtos bacterianos. Classicamente descrita como doença de elevada morbi-mortalidade, merece atenção especial na faixa etária pediátrica diante das maiores taxas de incidência e complicações. Juntamente com as meningites virais, torna-se importante do ponto de vista de saúde pública, diante do potencial de produção de surtos.

Fatores referentes ao status imunitário do hospedeiro, sua faixa etária, assim como sua área geográfica de procedência são determinantes na definição dos agentes etiológicos mais prováveis. Em pediatria, *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*; *H. influenzae* são os agentes tradicionalmente mais prevalentes. Importante modificação do perfil epidemiológico foi observada nos países desenvolvidos desde a introdução das vacinas conjugadas. Tal realidade pode ser observada também no cenário nacional, uma vez que desde 1999 contamos com vacina anti-*Haemophilus* do tipo B e que em 2010 as vacinas anti-pneumocócica e meningocócica foram incorporadas ao Calendário Nacional de Imunização. Desde 1990, foi registrada redução de mais de 90% no número de casos, incidência e óbitos por meningite por *H. influenzae* do tipo b no Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2011, após a inclusão da vacina conjugada 10-valente no calendário básico da criança, houve redução de 30% no número de casos de meningite pneumocócica menores de dois anos<sup>1,2</sup>.

Em neonatos e lactentes jovens, os germes que compõem a flora materna são os principais responsáveis pelas infecções bacterianas do sistema nervoso central (SNC). *S. agalactiae*, *E. coli* e *L. monocytogenes* devem ser considerados nessa faixa etária, especialmente naqueles pacientes que desenvolvem quadros de bacteremia precoce. Nas infecções de início tardio, germes hospitalares e comunitários devem ser também considerados conforme demonstrado na Tabela 1.1

**Tabela 1.1:** Agentes etiológicos mais comuns segundo faixa etária

|                  |                                                                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Até 30 dias      | <i>S. agalactiae</i> ; <i>E. coli</i> e outros gram negativos; <i>L. monocytogenes</i>                                |
| 1 a 3 meses      | <i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>N. meningitidis</i> ; <i>S. agalactiae</i> ; <i>L. monocytogenes</i> |
| 3 meses a 5 anos | <i>N. meningitidis</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i>                                                  |
| 5 a 18 anos      | <i>N. meningitidis</i> ; <i>S. pneumoniae</i>                                                                         |

Em pacientes portadores de condições especiais como manipulação ou trauma recente de SNC, portadores de válvulas/shunts ventriculares e portadores de imunodeficiências agentes etiológicos distintos, discriminados na Tabela 1.2, estão envolvidos.

**Tabela 1.2:** Agentes Etiológicos e Condições Especiais

---

Pós-traumatismo craniano ou neurocirurgia: *S. pneumoniae*, *S. aureus* e coagulase negativos; bacilos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*

---

Portadores de shunt ventrículo-peritoneal: *S. aureus* e coagulase negativos; bacilos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*, *P. acne*

---

Imunodeprimidos: *S. pneumoniae* ; *L. monocytogenes*. Considerar outros patógenos: *Criptococcus*, *M. tuberculosis*.

---

Meningites bacterianas não tratadas atingem taxas de mortalidade de praticamente 100% e seu diagnóstico tardio implica em maiores taxas de sequelas neurológicas permanentes (atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alterações comportamentais, epilepsia, alterações de pares cranianos, hipoacusia, ataxia, hidrocefalia, alterações hipotalâmicas)<sup>3</sup>. Revisão sistemática da literatura estima que aproximadamente metade dos sobreviventes de meningites bacterianas na faixa etária pediátrica reportados em estudos publicados entre 1970 e 2010 apresentavam pelo menos uma sequela após cinco anos de seguimento<sup>4</sup>. Sendo assim, a suspeita clínica de uma infecção de SNC configura emergência médica. As medidas necessárias para diagnóstico específico não devem de maneira alguma atrasar o início do tratamento antimicrobiano<sup>5</sup>.

É definido como caso suspeito de meningite em pediatria a presença de febre, cefaleia intensa, vômitos em jato, rigidez de nuca e/ou demais sinais de irritação meníngea, convulsões e/ou rash petequeial ou purpúrico em crianças acima de um ano idade (MS). Em menores de um ano os sintomas clássicos referidos podem estar ausentes<sup>1</sup>.

## 2. Abordagem Diagnóstica

### Manifestações Clínicas

A maioria dos pacientes com diagnóstico de meningite bacteriana apresenta quadro febril, associado a sinais e sintomas indicativos de inflamação das meninges. Tais achados variam porém de acordo com fatores inerentes à resposta imune do hospedeiro, sua faixa etária e o tempo de evolução da doença<sup>5</sup>. Apesar dos diversos sinais e sintomas contemplados pela definição de caso suspeito, ressalta-se não haver qualquer achado patognomônico entre eles. O uso prévio de antimicrobianos pode modificar apresentação clínica.

Os seguintes achados devem ser valorizados em pacientes sem um foco infeccioso aparente:

- Febre elevada, persistente;
- Cefaleia intensa, de localização variável, pouco responsiva aos analgésicos comuns;
- Vômitos em jato;
- Sinais de irritação meníngea: Kernig, Lasègue, Brudzinsk, rigidez de nuca e posições antálgicas;

- Convulsões – ocorrem precocemente em 20 a 30% das crianças. Nos primeiros quatro dias de evolução geralmente não se relacionam com pior prognóstico. Quando persistem, podem estar relacionadas a prognóstico reservado e sequelas permanentes;
- Rash petequial ou purpúrico (associado principalmente à doença);
- Comprometimento sensorial, irritabilidade, sinais de choque e CIVD – formas graves.

→ Em lactentes e neonatos pode haver abaulamento da fontanela, irritabilidade, gemência, inapetência, letargia e apneia, associados a febre/hipotermia e vômitos, sem a apresentação dos demais sintomas clássicos.

## Exames Complementares

Após realização de história clínica e exame físico minuciosos exames complementares inespecíficos como hemograma, leucograma e provas de atividade inflamatória mostram-se úteis na realização do diagnóstico diferencial.

A despeito dos achados dos exames complementares citados acima, a suspeita consistente de infecção do SNC faz imperiosa a avaliação do líquido, estando portanto indicada punção lombar.

Controvérsias no que se refere à indicação de exames de neuroimagem precedendo a punção lombar têm sido amplamente debatidas na literatura. Faz-se necessária a realização de estudo por meio de tomografia computadorizada de crânio quando houver relato recente de traumatismo crânio-encefálico, diagnóstico estabelecido de imunodeficiência associada, presença de sinais neurológicos focais e histórico de isquemias ou lesões compressivas<sup>6</sup>.

Cabe ressaltar ainda que são contraindicações absolutas à realização da punção lombar a presença de infecção no sítio de punção, instabilidade hemodinâmica (sob o risco de parada cardiorrespiratória durante posicionamento para o procedimento) e plaquetopenia. Em nenhuma dessas situações porém o início da antibioticoterapia deve ser, postergado, assim como quando há a necessidade de exames de imagem.

As seguintes avaliações devem ser realizadas com a amostra do líquido obtida, levando em conta os valores de referência expressos na Tabela 1.3:

- citologia e citometria;
- dosagem de proteína C reativa no líquido;
- bioquímica: proteinorraquia, glicorraquia e dosagem de cloretos;
- bacterioscopia e cultura;
- pesquisa de antígeno bacteriano: látex ou contra imunoeletroforese – útil quando houver histórico de uso prévio de antimicrobianos e bacterioscopia inconclusiva.

**Tabela 1.3:** Achados no Líquor.

|                                            | LCR normal      | Meningite bacteriana                |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Gram                                       | -               | Descrição conforme germe específico |
| Contagem de leucócitos                     | < 5             | > 1.000                             |
| Diferencial                                | ausência de PMN | predomínio de PMN                   |
| Glicorraquia                               | > 40 mg/dl      | < 40 mg/dl                          |
| Relação glicose no LCR/ glicose plasmática | > 0,4 mg/dl     | < 0,4 mg/dl                         |
| Proteinorraquia                            | < 50 mg/dl      | > 100 mg/dl*                        |
| Pressão                                    | < 170 mm H2O    | > 200 mm H2O                        |

\* Na meningite neonatal é valorizada proteinorraquia acima de 200 mg/dl.

### 3. Abordagem Terapêutica

O tratamento antimicrobiano é iniciado de maneira empírica com base na idade do paciente, no conhecimento da prevalência dos agentes no meio e seu perfil de sensibilidade. São aspectos fundamentais na escolha do agente antimicrobiano a avaliação do seu espectro de ação e sua capacidade de atingir níveis adequados no SNC em vigência ou não de atividade inflamatória. Os esquemas empíricos atualmente utilizados no nosso serviço, definidos conforme atributos acima, estão demonstrados na Tabela 1.4.

O uso da vancomicina compondo esquema terapêutico empírico é rotina justificável em contextos em que a cepas de *S. pneumoniae* definidas como penicilina não susceptíveis têm elevada prevalência.

A duração da terapia antimicrobiana deve ser definida de acordo com o agente etiológico isolado:

- ▶ *N. meningitidis*: 5 – 7 dias
- ▶ *S. pneumoniae*: 10 – 14 dias
- ▶ *H. influenzae*: 7 – 10 dias
- ▶ *S. agalactiae*: 14 a 21 dias
- ▶ Bacilos gram-negativos: 21 dias
- ▶ *L. monocytogenes*: > 21 dias

**Tabela 1.4:** Tratamento Antimicrobiano.

| <b>Faixa etária</b>                       | <b>1ª escolha</b>                      | <b>Esquema alternativo</b>     |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| Até 30 dias                               | Cefotaxima + ampicilina                | Ampicilina + gentamicina       |
| 1 a 3 meses                               | Ceftriaxona ou cefotaxima + ampicilina | Ampicilina + gentamicina       |
| 3 meses a 5 anos                          | Ceftriaxona ou cefotaxima              | Ampicilina + sulbactam         |
| 5 a 18 anos                               |                                        |                                |
| <b>Condições Especiais</b>                | <b>1ª escolha</b>                      | <b>Esquema alternativo</b>     |
| Traumatismo craniano ou neurocirurgia     | Cefepime + vancomicina                 | Ceftazidima + vancomicina      |
| Portadores de shunt ventrículo peritoneal | Cefepime + vancomicina                 | Ceftazidima + vancomicina      |
| Imunodeprimidos                           | Ceftriaxona + ampicilina               | Considerar agentes específicos |

Diante da potencial gravidade da infecções do SNC medidas inespecíficas de suporte fazem-se necessárias. São elas:

- a) controle das crises convulsivas - derivados benzodiazepínicos são as drogas de escolhas nas crises agudas
- b) controle do edema cerebral:
  - ▶ medidas neuro protetoras: mínima mobilização, elevação da cabeceira
  - ▶ restrição de líquidos (80 a 100 ml/dikg/dia – se não houver desidratação)
  - ▶ considerar o uso de drogas: furosemda (1mg/kg) ou manitol (0,5 a 1 mg/kg - 6/6 horas), conforme avaliação periódica
  - ▶ monitorização rigorosa dos sinais vitais

O tratamento adjuvante com corticoesteroides é associado a menores taxas de perda auditiva e sequelas neurológicas. A avaliação do uso da dexametasona nos diversos subgrupos de agentes etiológicos evidencia redução significativa das sequela auditivas naqueles em que o *H. Influenzae* foi isolado, sendo observada redução variável quando o agente é o *S. pneumoniae*<sup>7</sup>.

Dessa forma, a dexametasona na dose de 0,6 mg/kg/dia (fracionada em 4 doses) é recomendada no tratamento das meningites por *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, devendo ser mantida por dois dias. A primeira dose deve ser administrada 15 a 20 minutos antes da primeira dose do antimicrobiano e o seu uso está contraindicado em casos “parcialmente tratados”.

O uso prévio de qualquer antibiótico no quadro vigente, mesmo que por via oral, impossibilita o seu potencial mecanismo de ação baseado na minimização da reação inflamatória potencializada pela lise bacteriana quando do início da antibioticoterapia.



O uso de terapia adjuvante está também contraindicado em pacientes menores de seis semanas; portadores de anormalidades congênitas ou adquiridas do SNC e meningite tratada com vancomicina como monoterapia.

Estudos recentes propõem o uso de agentes osmóticos como terapia adjuvante no sentido de reduzir morbiletaliade por meio da redução do edema cerebral induzida pela fuga de líquido do parênquima para o intravascular. O único diurético osmótico testado em estudos randomizados foi o glicerol<sup>8</sup>. Faltam porém estudos controlados, especialmente na faixa etária pediátrica, que recomendem o seu uso rotineiro.

Em pacientes que apresentaram resposta clínica adequada, não há indicação rotineira de nova coleta de liquor para comprovar esterilização do mesmo.

Diante do potencial de disseminação e aspectos relativos à transmissão está indicada quimioprofilaxia nas meningites causadas por *H. influenzae* e por *N. meningitidis*<sup>1</sup>:

- *H. influenzae*: Todos os contatos domiciliares - adultos e crianças - devem receber a quimioprofilaxia quando houver criança menor de quatro anos, com esquema vacinal incompleto, entre os mesmos.
- *N. meningitidis*: Deverão receber a quimioprofilaxia os contatos domiciliares e os contatos de escolas ou creches. Profissionais de saúde que tiveram contato com secreções orais do paciente sem proteção também deverão ser medicados.

A profilaxia deverá ser também indicada para o paciente índice nos dois casos acima, se o mesmo não tiver sido tratado com cefalosporina de 3ª geração.

A droga de escolha para realização da quimioprofilaxia é a rifampicina, conforme doses discriminadas na Tabela 1.5. A ceftriaxona e a ciprofloxacina podem ser consideradas como drogas alternativas.

**Tabela 1.5:** Quimioprofilaxia com Rifampicina.

| Agente Etiológico             | Dose                              | Intervalo | Duração |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------|---------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Adultos – 600mg/dose              | 12/12h    | 2 dias  |
|                               | > 1 mês a 10 anos – 10 mg/kg/dose |           |         |
|                               | < 1 mês – 5mg/kg/dose             |           |         |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Adultos – 600mg/dose              | 24/24h    | 4 dias  |
|                               | > 1 mês a 10 anos – 20 mg/kg/dose |           |         |
|                               | < 1 mês – 10 mg/kg/dose           |           |         |

## Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6a edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF 2005
2. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010. 1a edição. Brasília – DF 2011
3. Somand D, Meurer W. Central Nervous System Infections. *Emerg Med Clin N Am* 27 2009; 89–100
4. Chandran A, Hebert H, Misurski D, Santosham M. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (1): 3
5. Kim K. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 32–42
6. Fitch M, Abrahamian F, Moran G, Talan D. Emergency Department Management of Meningitis and Encephalitis. *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22: 33–52
7. Brower M, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 8; 9
8. Wall E, Adjdukiewicz K, Heyderman R, Gamer P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Mar 28; 3

# L

## eishmaniose Visceral

Sylvia M<sup>a</sup>. L. Freire  
Bruno Vaz da Costa

### 1. Introdução

A leishmaniose visceral, também denominada calazar, é primariamente uma zoonose, podendo acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasita, configurando então uma antroponose. É considerada endemia prioritária pela Organização Mundial de Saúde e também classificada como doença emergente após o início da epidemia de HIV/AIDS, que ocasionou aumento das taxas de incidência em pacientes adultos<sup>1,2</sup>.

Tem ampla distribuição no mundo sendo documentados casos na Ásia, Europa, Oriente Médio, África e Américas, sendo a América Latina responsável pela maioria dos casos nesse continente<sup>1,2,3</sup>.

No Brasil, a leishmaniose visceral ocorria classicamente em áreas rurais. Nos últimos anos porém foi observada mudança na distribuição da doença, com reforço do seu caráter urbano em cidades de médio e grande porte. Fatores como migração humana, urbanização e desmatamento parecem ter contribuído de forma determinante. A presença do cão como reservatório da doença no ambiente urbano tem nesse contexto importância fundamental<sup>1,2</sup>.

Em áreas urbanas e periurbanas o cão é o principal reservatório e infecção dos animais costuma preceder a ocorrência em humanos. Em áreas silvestres, raposas e marsupiais são os principais reservatórios.

Nos últimos anos a doença apresenta taxas de incidência elevadas nas regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste. Até o final da década de 1990, o Nordeste concentrava 90% dos casos registrados. Em 2009, 47,5% dos casos ocorreram na região<sup>1,4</sup>.

De 1984 a 2002, foram registrados 48.455 casos no país, sendo que 54,4% deles ocorreram em menores de 10 anos. No Distrito Federal, a leishmaniose visceral é considerada doença tropical endêmica, diante das taxas de incidência sustentadas. No primeiro semestre de 2013 foram confirmados 19 casos, sendo 12 deles em pacientes menores de 10 anos<sup>1,4,9</sup>.

O agente etiológico da Leishmaniose visceral é um protozoário da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* e espécie *donovani*. Três subespécies causadoras de doença em humanos são definidas a partir de critérios genotípicos e fenotípicos: *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*, sendo a última delas a responsável pela ocorrência da doença no Brasil. Trata-se de parasita intra-celular obrigatório sob a forma aflagelada ou amastigota capaz de parasitar as células do sistema fagocítico mononuclear. A infecção pela leishmânia é definida como protótipo de disfunção imunológica resultante do parasitismo dos macrófagos, produzindo amplo espectro de manifestações clínicas que podem variar desde a forma assintomática até doença crônica sistêmica, passível de evolução para óbito quando não tratada<sup>2</sup>.

Pequena parcela dos pacientes infectados desenvolve a doença. Após a infecção, o hospedeiro pode responder de forma eficaz controlando o parasita ou o mesmo pode escapar da resposta imune inicial permitindo o curso da doença. É sabido que resposta humoral pode ser detectável nestas situações porém com pouca efetividade no sentido de resolver a infecção. O padrão de resposta celular deflagrado parece ser determinante na progressão/resolução do processo infeccioso. A produção de citocinas tipo Th1 está envolvida na resistência à infecção. Em pacientes que desenvolvem a doença, padrão distinto de citocinas - Th2 - é descrito com maior frequência. A maior incidência da doença em crianças, idosos e pacientes infectados pelo HIV, justifica-se portanto pelo padrão de resposta celular apresentado<sup>2,3</sup>.

A transmissão da leishmaniose visceral ocorre por meio da picada de vetor infectado pela *L. chagasi*, o flebotomíneo *Lutzomya longipalpis*, conhecido popularmente como mosquito palha. A espécie *Lutzomya cruzi*, de hábitos semelhantes, também pode estar envolvida. Outras formas de transmissão como transfusões sanguíneas, transmissão transplacentária e o compartilhamento de seringas foram também descritas pela literatura em casos isolados.

A presença de quadro febril prolongado, associado à hepatoesplenomegalia volumosa, emagrecimento e palidez cutânea compõe o quadro clássico da doença. Formas subclínicas ou oligossintomáticas, caracterizadas por sintomas inespecíficos como febrícula, adinamia, diarreia, tosse seca, podem ocorrer em fases iniciais em pacientes com melhor condição nutricional. Crianças desnutridas têm risco relativo nove vezes maior de desenvolver calazar<sup>2,3</sup>.

Quando não instituído o tratamento adequado, a leishmaniose visceral em sua forma clássica evolui para o óbito em cerca de 90% dos casos. As complicações mais frequentemente relacionadas são de natureza infecciosa e associadas à hemorragias induzidas pela plaquetopenia. A coinfeção com HIV é fator complicador, resultando em pior prognóstico e maior risco de recidivas.

A identificação de pacientes de maior risco é fundamental para definição de condutas capazes de minimizar desfechos desfavoráveis. Dados do Ministério da Saúde informam que de 2001 a 2008, entre os casos confirmados de leishmaniose visceral, maior letalidade foi observada em pacientes menores de um ano e maiores de 50 anos. São também fatores relacionados ao óbito icterícia, fenômenos hemorrágicos, desnutrição, edema, albumina < 2,5mg/dl e a presença de comorbidades<sup>1</sup>.

## 2. Abordagem Diagnóstica

É definido como caso suspeito todo indivíduo com febre e esplenomegalia proveniente de área com transmissão de leishmaniose visceral. Também são definidos como suspeitos aqueles pacientes com febre e esplenomegalia provenientes de áreas sem ocorrência de transmissão, após exclusão dos diagnósticos diferenciais mais frequentes na sua área de procedência<sup>1</sup>.

Brucelose, tuberculose, malária e mononucleose infecciosa podem simular quadros compatíveis com leishmaniose visceral. A história clínica e epidemiológica é fundamental na definição diagnóstica. Na faixa etária pediátrica as neoplasias hematológicas devem ser consideradas como importante diagnóstico diferencial.

Os casos suspeitos serão definidos como casos confirmados a partir de testes laboratoriais específicos, assim como pela resposta terapêutica adequada naqueles procedentes de áreas endêmicas sem confirmação laboratorial. Procedimentos invasivos para obtenção de material biológico não devem ser realizados rotineiramente em pacientes com diagnóstico clínico evidente e história epidemiológica compatível.

Alterações laboratoriais inespecíficas, porém características, podem colaborar para definição do diagnóstico. São elas:

- Hemograma: anemia, plaquetopenia, leucopenia com ou sem neutropenia;
- Eletroforese de Proteínas: hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia (Inversão albumina/globulina);
- Transaminases: elevação das enzimas hepáticas. AST em geral maior que a ALT;
- EAS: pode haver piócitos, cilindros e proteinúria<sup>8</sup>.

As provas laboratoriais específicas baseiam-se em testes sorológicos e exames parasitológicos e testes de biologia molecular.

## Testes Sorológicos

Baseiam-se na pesquisa de anticorpos anti-leishmania que pode ser realizada por hemaglutinação, contraímunoeletroforese, fixação de Complemento, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático (ELISA), sendo os últimos dois métodos os mais utilizados no país<sup>4</sup>.

Recentemente foi disponibilizado o teste imunocromatográfico, conhecido como “teste rápido”, capaz de identificar anticorpos contra antígenos recombinantes específicos - proteína rK39. A presença de anticorpos contra rK39 indica doença em atividade e torna-se negativa em pacientes assintomáticos<sup>10</sup>.

## Exames Parasitológicos

A identificação do parasita em materiais biológicos consiste no padrão ouro para diagnóstico em humanos. A avaliação é considerada positiva quando é possível visualizar por exame direto a forma amastigota do parasita, após colorações específicas. A pesquisa é habitualmente realizada em material obtido a partir de aspirado de medula óssea, atingindo sensibilidade de até 70%. O aspirado esplênico possui sensibilidade de até 95%, porém consiste em técnica pouco utilizada devido à morbidade inerente ao procedimento<sup>2,3</sup>.

Culturas de material biológico, apesar de possuírem elevada especificidade, são pouco aplicáveis à prática clínica rotineira em decorrência da demora em fornecer resultados. Os meios NNN são os mais apropriados.

## Técnicas de Biologia Molecular

A amplificação do DNA do parasita por métodos de reação de cadeia de polimerase (PCR) é útil na identificação da leishmânia em diversos materiais biológicos. O uso da técnica para detecção do parasita em sangue periférico tem sido utilizado, reduzindo a realização de procedimentos invasivos. Para utilização em larga escala porém a PCR necessita de ajustes e padronização para se tornar mais simples e menos dispendioso<sup>6</sup>.

# 3. Abordagem Terapêutica

O tratamento específico para leishmaniose visceral é classicamente realizado pelos antimoniais pentavalentes, atingindo taxas de cura de até 90%. Em pacientes pediátricos, a N metil glucamina é considerada a droga de escolha sendo utilizada na dose de 20mg/kg/dia do sal (Sb+5) habitualmente por 20 dias, podendo o tratamento ser estendido por até 40 dias<sup>1</sup>.

Os antimoniais pentavalentes possuem toxicidade cardíaca e hepática, sendo recomendada monitorização durante o tratamento. Na presença de elevação significativa das transaminases (valores duas a três vezes maiores que os documentados inicialmente), a administração da N metil glucamina pode ser administrada em dias alternados, devendo ser mantido porém o número de doses programado inicialmente. Diante da elevação persistente das enzimas hepáticas, a substituição pela anfotericina B é recomendada.

A toxicidade cardíaca pode ser avaliada por meio de eletrocardiogramas seriados, sendo infrequente em crianças.

Para pacientes que apresentam toxicidade aos antimoniais, resposta clínica incompleta ou mesmo recidiva, a anfotericina B está indicada. É indicada ainda como droga de primeira escolha em pacientes com critérios de gravidade, entre eles pacientes menores de seis meses, portadores de toxemia e fenômenos hemorrágicos. Estudo realizado no Piauí evidencia maior risco de resposta insatisfatória aos antimoniatos em pacientes menores de um ano <sup>5,7</sup>.

O desoxicolato de anfotericina e a formulação lipossomal da anfotericina apresentam eficácias semelhantes, possuindo a segunda menor toxicidade. Em decorrência do seu elevado custo, a indicação da forma lipossomal está restrita àqueles pacientes portadores de insuficiência renal, transplantados renais e pacientes que tenham respondido inadequadamente ou apresentado sinais de toxicidade ao uso da anfotericina desoxicolato<sup>1</sup>.

O desoxicolato de anfotericina e anfotericina em sua formulação lipossomal apresentam eficácias semelhantes, possuindo a segunda menor toxicidade. Em decorrência do elevado custo, a indicação da forma lipossomal está restrita aos pacientes portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca, transplantados renais, cardíacos ou hepáticos, infectados pelo vírus HIV, portadores de imunodeficiências, pacientes que apresentem prolongamento do intervalo QT em exame eletrocardiográfico anterior ao início do tratamento, gestantes e pacientes que tenham respondido inadequadamente ou apresentado sinais de toxicidade ao uso da antorecina desoxicolato.

Ressalta-se a importância do tratamento de suporte desde o início da investigação diagnóstica, uma vez que distúrbios hemorrágicos e infecção são as principais complicações associadas. Tratamento empírico com antibiótico de amplo espectro deve ser iniciado quando for identificada neutropenia, levando-se em conta faixa etária e sítio provável da infecção. Em nosso serviço ampicilina com sulbactam tem sido utilizada como primeira escolha em pacientes pediátricos sem foco infeccioso determinado, sendo reservado o uso de drogas anti-pseudomonas para aqueles previamente hospitalizados e portadores de comorbidades. O suporte hemoterápico deve ser individualizado.

Pacientes assintomáticos portadores de teste sorológico reagente não devem ser tratados ou notificados com portadores de leishmaniose visceral <sup>4</sup>.

Os critérios de cura são essencialmente clínicos. A melhora da febre ocorre habitualmente entre o segundo e o quinto de dia de tratamento. Até o final do tratamento específico espera-se redução do volume do fígado e do baço em torno de 50%. A melhora dos parâmetros hematológicos ocorre após a segunda semana. Após o término do tratamento o paciente deve ser acompanhado por pelo menos seis meses<sup>3</sup>.

## Bibliografia

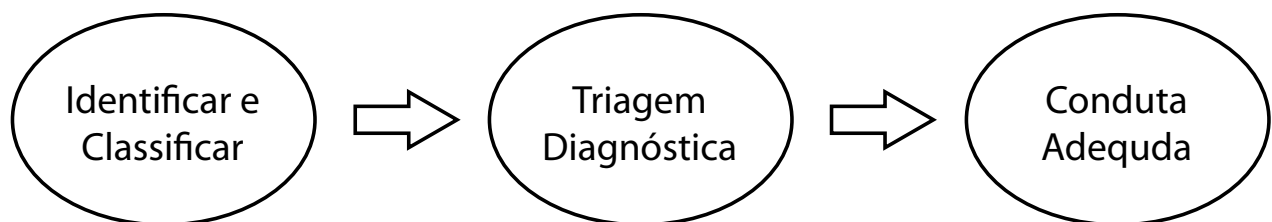
1. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília 2006.
2. Duarte M, Badaró. Leishmaniose Visceral (Calazar). In Foccacia, R. Veronessi-Focaccia – Tratado de Infectologia. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2009, p. 1707 – 1736.
3. Lindoso J, Luz Kleber. Leishmaniose Visceral (Calazar). In Farhat C, Carvalho L, Succi R. Infectologia Pediátrica. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2008, p. 891 – 899
4. Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. Protocolo de Vigilância Epidemiológica, Manejo Clínico e Aspectos Laboratoriais para a Leishmaniose Visceral. Versão I. Santa Catarina 2010.
5. Santos M, Marques R, Farias C, Vasconcelos D, Stewart J, Costa D, Costa C. Indicadores de resposta insatisfatória ao antimônio pentavalente no tratamento da leishmaniose visceral americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2002; 35 (6): 629-633.
6. Marques L, Gomes L, Rocha I, Silva T, Oliveira E, Morais M, Rabelo A, Carneiro M. Low Parasite Load Estimated by qPCR in a Cohort of Children Living in Urban Area Endemic for Visceral Leishmaniasis in Brazil. PLOS Neglected Tropical Disease 2012; 6.
7. Oliveira J et. Al. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2010 ; 43 (2): 188-193.
8. Costa B, Ribeiro T, Conceição V, Seixas M. Rotinas de Atendimento em Pediatria: Leishmaniose Visceral (Calazar). HMIB 2004.
9. Diretoria de Vigilância Epidemiológica do DF. Informativo Epidemiológico de Leishmanioses no DF. Ano 5, no 3. Brasília, 2013.
10. AssisT et. Al. Validação do Teste Imunocromatográfico Rápido IT-Leish para o Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Humana. Epidemiol. Serv. Saúde 2008; 17 (2) 107 -116.

# A criança com Anemia: investigação laboratorial e tratamento

Silvana Fahel da Fonseca

## 1. Introdução

Define-se anemia como a redução da massa eritrocitária total do organismo; concentração de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) abaixo do limite inferior de normalidade para idade, sexo e localização geográfica. A anemia representa um “marcador de doença”, não uma entidade patológica propriamente dita e neste enfoque, a determinação precisa da causa da anemia é fundamental para se estabelecer o fator patogênico da mesma e se instituir um tratamento adequado. Além da história clínica e do exame físico do paciente, é o hemograma completo quem mais acrescenta no raciocínio diagnóstico diferencial das anemias. Saber extrair todas as informações pertinentes deste exame, tão simples, é fundamental para os médicos de todas as especialidades (Figura 28.1)



**Figura 28.1** Roteiro para tratar adequadamente as anemias.

## 2. Identificando, Classificando Diagnosticando e Tratando a Anemia

Após a realização de anamnese e exame físico detalhados, devemos tentar responder as seguintes perguntas:

- O paciente está anêmico?
- A história e exame físico sugerem que a anemia é aguda ou crônica?
- Quanto a síndrome anêmica repercute no estado geral e hemodinâmico do paciente? Há risco de descompensação cardíaca? Há necessidade de conduta de emergência?
- A história e exame físico sugerem que a anemia é por diminuição de produção, aumento de destruição dos glóbulos vermelhos ou perda sanguínea?



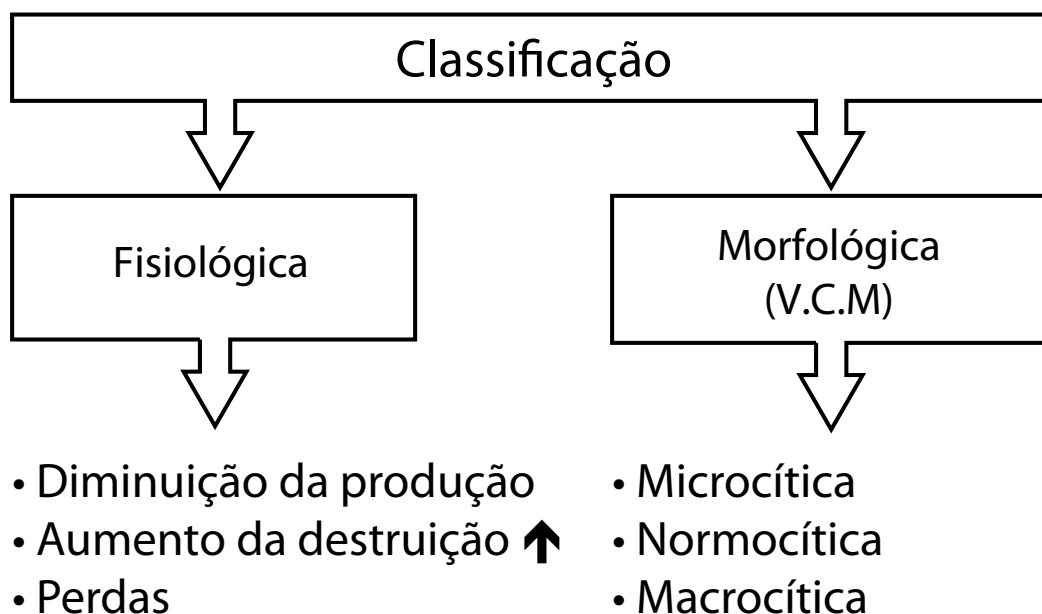
- Se for hemolítica que grupo de doenças devo pesquisar (hemoglobinopatia? defeito de membrana da hemácia? eritroenzimopatia? autoimune? etc) e que exames devem ser feitos para caracterizar alguma destas doenças?
- Se não for hemolítica que grupo de doenças (deficiência de ferro? aplasia de medula?) devo pesquisar e que exames devem ser feitos para caracterizar alguma destas doenças?

A avaliação diagnóstica inicial do paciente com anemia inclui uma história e exame físico detalhados, e um mínimo de exames laboratoriais.

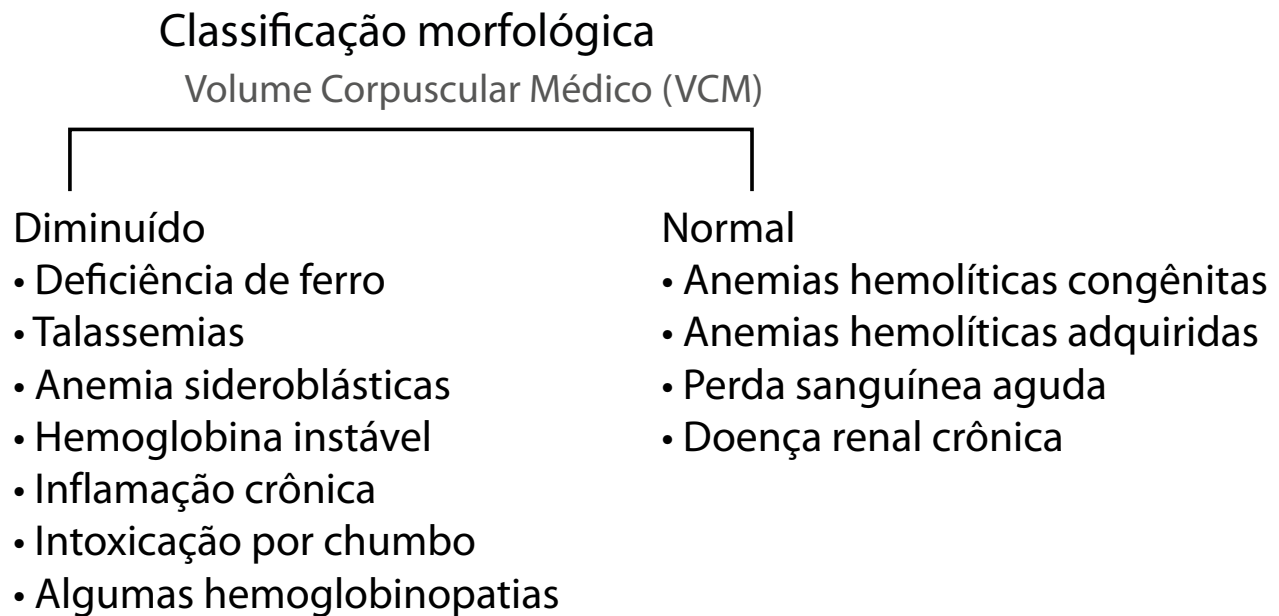
O exame físico cuidadoso, rastreando possíveis sinais de descompensação cardíaca, é o melhor definidor da necessidade de conduta de emergência (ex: transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos). Preocupe-se com a realização de uma boa ausculta cardíaca, pesquisa de hepatomegalia, edemas, etc, muito mais que com o grau de palidez cutâneo mucosa.

O primeiro exame a ser solicitado é o hemograma, ele confirma a presença ou não da anemia. Toda vez que nos deparamos com um paciente apresentando uma síndrome anêmica devemos inicialmente classificá-la em hipo ou hiperregenerativa - devemos definir a causa da anemia como secundária a diminuição de produção ou aumento de destruição ou perda dos glóbulos vermelhos, daí a importância de sempre pedirmos o hemograma com a contagem de reticulócitos (Figura 28.2).

Na interpretação do hemograma, atenção especial deve ser dada ao número de eritrócitos, valores de hemoglobina, hematócrito, assim como aos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM), uma vez que com eles poderemos classificar a anemia, de acordo com o Volume corpuscular médio (VCM) em normocítica, microcítica e macrocítica, e de acordo com a Hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina média (CHCM) em hipocrômica e normocrômica e vislumbrar as possibilidades diagnósticas (Figura 28.3).



**Figura 28.2** Classificação das anemias.



**Figura 28.3** Classificação morfológica da anemia.

A identificação de um estado de anemia requer o conhecimento dos valores hematológicos de normalidade obtidos em estudos populacionais (Tabela 28.1). Com base nos intervalos de referência para a criança nas diversas faixas etárias podemos confirmar a presença de anemia e classificá-la. Consideramos que os valores de hemoglobina que se encontram nos limites inferiores da normalidade devam ser investigados antes de serem considerados normais para determinadas crianças. Por exemplo: Atendemos um paciente, pela primeira vez, que apresenta hemoglobina no limite inferior para normalidade na sua faixa etária, mas não sabemos que em exame anterior a sua hemoglobina era 2g/dl maior.

Devemos lembrar que na criança os valores dos índices hematimétricos também variam nas diversas faixas etárias (Tabela 28.1).

**Tabela 28.1:** Valores de média e Limite Inferior da normalidade para Hb, Ht e VCM de acordo com a idade e sexo<sup>8</sup>.

| Idade (anos)       | Hemoglobina (g/dl) |                 | Hematócrito (%) |                 | VCM ( $\mu^3$ ) |                 |
|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                    | Média              | Limite Inferior | Média           | Limite Inferior | Média           | Limite Inferior |
| 0,5-1,9            | 12,5               | 11,0            | 37              | 33              | 77              | 70              |
| 2-4                | 12,5               | 11,0            | 38              | 34              | 79              | 73              |
| 5-7                | 13,0               | 11,5            | 39              | 35              | 81              | 75              |
| 8-11               | 13,5               | 12,0            | 40              | 36              | 83              | 76              |
| 12-14              | 13,5               | 12,0            | 41              | 36              | 85              | 78              |
| Feminino Masculino | 14,0               | 12,5            | 43              | 37              | 84              | 77              |
| 15-17              | 14,0               | 12,0            | 41              | 36              | 87              | 79              |
| Feminino Masculino | 15,0               | 13,0            | 46              | 38              | 86              | 78              |
| 18-49              | 15,0               | 12,0            | 42              | 37              | 90              | 80              |
| Feminino Masculino | 16,0               | 14,0            | 47              | 40              | 90              | 80              |

O exame hematoscópico detalhado da lâmina de sangue periférico é tão, se não mais, importante que o resultado automatizado do hemograma para o diagnóstico das anemias. Leia com atenção estes dados: valorize as alterações morfológicas. A avaliação da forma das hemácias é, frequentemente, o principal auxílio no diagnóstico diferencial das anemias hemolíticas. Desta forma:

- a fragmentação de hemácias é sugestiva das anemias hemolíticas microangiopáticas;
- a presença de drepanócitos sugere o diagnóstico de uma síndrome falciforme;
- a presença de microesferócitos sugere a esferocitose hereditária, deficiência de G6PD e anemia hemolítica autoimune;
- hemácias em alvo podem sugerir o diagnóstico das síndromes talassêmicas e hemoglobinopatia C;
- a presença de pontilhado basófilo, presente no traço beta talassêmico; presença de acantócitos nos quadros de hemólise intravascular, etc.

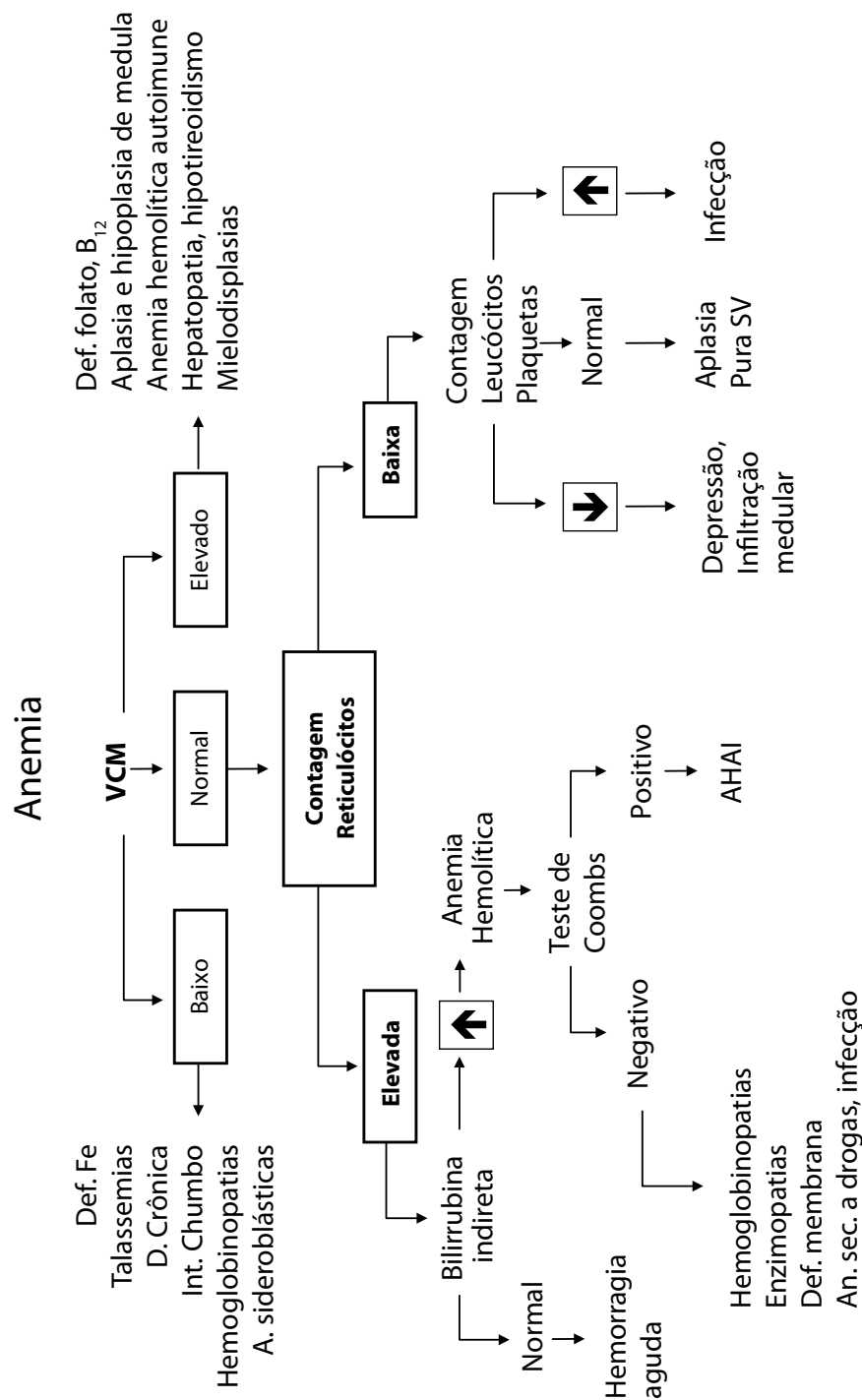
O RDW, índice que avalia o grau de anisocitose (diferença entre o tamanho das hemácias), tem sido referido como de grande importância na diferenciação entre os quadros de anemia hipocrômica microcítica secundários à deficiência de ferro (RDW alto) e traço beta talassêmico (RDW normal ou levemente aumentado).

Após classificarmos a anemia de acordo com os aspectos fisiológicos e morfológicos, poderemos, na maioria das vezes, com apenas um novo exame complementar, estabelecer a causa da anemia (Figura 28.4).

## 2.1 O tratamento da anemia pode ser dividido em duas etapas:

**Tratamento Sintomático:** baseado na necessidade de melhorar a oxigenação dos tecidos. Não existem regras matemáticas! Pese os riscos e benefícios. A prescrição de hemotransfusão deve ser guiada pelo bom senso. Devem ser avaliadas as repercussões da anemia no organismo. Utilize concentrado de glóbulos vermelhos. Não corrija a hemoglobina rapidamente para o valor esperado pela idade. Avalie de forma individual o caso, principalmente nas anemias crônicas.

**Tratamento Específico:** dependente da causa da anemia (ex: anemia ferropriva – correção da causa da deficiência de ferro; reposição de ferro; anemia falciforme – protocolos específicos de tratamento, etc).



**Figura 28.4** Guia para investigação das anemias de acordo com a classificação morfológica.

### 3. Anemia ferropriva. O que precisamos saber?

A deficiência de ferro na infância constitui um grave problema de saúde pública, com alta prevalência e significativas repercussões no desenvolvimento físico, motor, psicológico, comportamental, cognitivo e de linguagem.

Os sinais e sintomas da carência de ferro são inespecíficos. Os principais sinais e sintomas são: fadiga generalizada, anorexia (falta de apetite), palidez de pele e mucosas (parte interna do olho, gengivas), menor disposição para o trabalho, dificuldade de aprendizagem nas crianças, apatia.

Na avaliação clínica inicial é importante investigar: antecedentes gestacionais, como história de sangramentos maternos, prematuridade, gemelaridade; história dietética e tendência a perda sanguínea.

A deficiência de ferro apresenta três estágios (Figura 28.5). A anemia é o último estágio da deficiência de ferro, e atenção especial deve ser dada para os casos de carência leve de ferro, onde o nível de hemoglobina, assim como a morfologia dos eritrócitos, ainda pode ser normal.

| Primeiro Estágio       | Segundo Estágio                                                                                  | Terceiro Estágio   |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Ferritina sérica baixa | Ferro baixo; TIBC alta; Saturação de Tansferrina baixa; PEL alta; RDW alto; VCM baixo; HCM baixo | GV, Hb e Ht baixos |
| Deficiência de ferro   | Deficiência de ferro                                                                             | Anemia ferropriva  |

**Figura 28.5** Estágios de deficiência de ferro.

**O primeiro estágio:** consiste na depleção do estoque de ferro e é caracterizado pelo decréscimo apenas na concentração de ferritina sérica. A ocorrência da depleção de ferro nos estágios iniciais é substancialmente maior que a da anemia propriamente dita.

**O segundo estágio:** há um decréscimo no transporte de ferro, que é caracterizado pelo declínio na concentração de ferro sérico e um aumento na capacidade de transporte do mesmo (TIBC).

**O terceiro estágio:** o suprimento e o transporte de ferro decrescem suficientemente para restringir a produção de hemoglobina, caracterizando-se pela elevação da protoporfirinaeritrocitária livre e o gradual desenvolvimento de anemia e microcitose.

#### 3.1. Diagnóstico laboratorial a deficiência de ferro

##### 3.1.1 Hemograma

O exame mais simples para a investigação da anemia é o hemograma com a contagem de reticulócitos. Na anemia ferropriva encontramos queda do hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb), com níveis de volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e contagem de reticulócitos abaixo do valor de referência para a idade. Na criança, existe uma variação dos valores normais de Hb/Ht, VCM/HCM de acordo com a idade, por isto devemos ter sempre acessível os valores de referência para cada faixa etária.

### 3.1.2 RDW

A amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos (red-cell distribution width) consiste em índice de variação do tamanho dos glóbulos vermelhos e pode ser utilizada para identificar anisocitose. Os valores de RDW, fornecidos por equipamentos automatizados, oscilam entre 11,5 e 14,5%. Valores superiores a 14,5% podem ser encontrados em indivíduos com deficiência de ferro, sendo úteis para este diagnóstico.

### 3.1.3 Ferritina sérica

É o parâmetro bioquímico mais específico, pois se correlaciona com o estoque de ferro corporal. As baixas concentrações indicam depleção do depósito de ferro. Não deve ser colhida durante quadros inflamatórios ou infecciosos. Consideramos que o estoque de ferro encontra-se depletado quando a ferritina sérica é menor que 15ng/dL

### 3.1.4 Dosagem de ferro sérico

Não é um bom exame para diagnóstico de deficiência de ferro, porque embora reflita o equilíbrio entre a entrada e saída do íon na circulação, está sujeito a variações circadianas e em estados hipermetabólicos como febre ou infecções agudas, principalmente as virais, apresenta quedas importantes. Por isto não deve ser solicitado isoladamente, ou no curso de doenças agudas. Não dosar o ferro sérico durante o uso deste, mesmo com o objetivo de profilaxia.

### 3.1.5 A capacidade de fixação do ferro (TIBC) e Saturação da transferrina sérica

Reflete a avidéz da transferrina, proteína transportadora do ferro na ligação ao íon. Quando o estoque de ferro está depletado, a TIBC encontra-se aumentada. Dessa forma, a medida da saturação da transferrina sérica (% da relação do ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro) é considerada importante indicador do status de ferro no organismo, quando não dispomos da ferritina sérica (na deficiência de ferro, saturação de transferrina <16%).

### 3.1.6 Protoporfirina Eritrocitária Livre

O penúltimo estágio da formação do heme, logo antes da incorporação do ferro, se acumula nas células vermelhas, quando existe depleção de ferro. Tem ainda como característica distinguir as causas de anemia microcítica, estando normal na talassemia minor, aumentado na anemia ferropriva, e bastante aumentado na intoxicação por chumbo.

## 4. Tratamento

A administração do ferro tem como objetivo restaurar o valor normal de Hb e Ht, e os estoques de ferro do organismo. A via preferencial de administração é a via oral, por representar a via fisiológica de absorção do ferro, devendo as vias intramuscular e endovenosa serem reservadas para situações especiais, nas quais a via oral não possa ser utilizada (doença celíaca, doença de Crohn, outras causa de diarreia crônica, vômitos incoercíveis, etc).

O sulfato ferroso apresenta a melhor relação custo/benefício, sendo consagrado seu uso no meio médico. A dose usual de administração do sulfato ferroso é 3-5 mg/Kg. Deve ser administrado 30'-1h antes das refeições, devido à melhor absorção do sal no estômago vazio, e menor efeitos colaterais de intolerância gástrica, quando usado próximo às refeições. São divididas em duas tomadas/dia, durante

três meses. A absorção do sulfato ferroso, que contém 20% de ferro elementar, pode ser facilitada pela administração conjunta de fonte de vitamina C, como o suco de laranja. Outra recomendação é que o medicamento não seja administrado conjuntamente a suplementos polivitamínicos e minerais. Existem interações importantes do ferro com cálcio, fósforo, zinco e outros elementos que podem reduzir sua biodisponibilidade. Outros fatores inibidores da absorção do ferro, como chá-mate ou preto, café e antiácidos, devem ser evitados durante ou logo após a ingestão do medicamento.

Nos lactentes, cuidado especial com o uso de leite próximo à medicação, uma vez que o cálcio do leite quela o ferro, dificultando a sua absorção! O ideal é estabelecer um intervalo entre leite e ferro de pelo menos duas horas.

Devemos iniciar o tratamento de reposição sem esquecer de eliminar a causa desta carência para que o tratamento de reposição não seja transformado em uma medida apenas paliativa e temporária. É importante destacar a necessidade do tratamento durante três meses, tendo em vista que são necessários um mês para normalização da Hb/Ht, e mais dois meses para restauração do estoque.

## 5. Acompanhamento da reposição de ferro

### **Após um mês de reposição:**

- avaliar adesão e resposta ao tratamento.
- realizar hemograma: se houver aumento significativo ou normalização da hemoglobina manter o tratamento por mais dois meses. Não é necessário a realização de contagem de reticulócitos, uma vez que este deverá estar normal. O pico de reticulócitos costuma ocorrer com uma semana de tratamento.

### **Uma a duas semanas após suspensão do tratamento:**

- realizar hemograma e ferritina (avaliar reposição de estoque).

## 6. Tratamento da Causa da Anemia Ferropriva

No nosso meio, sem dúvida, a causa mais comum de anemia ferropriva é a BAIXA INGESTA de ferro. Na maioria dos casos, não existe falta absoluta de acesso ao alimento, e sim, falta de orientação quanto a alimentação adequada, na qual o ferro apresenta alta biodisponibilidade. Assim, devemos estar sempre atentos e não perder oportunidades de corrigir os erros alimentares e orientar corretamente os pais e cuidadores.

## Referência

1. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):1040-50.
2. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*. 2010 Nov 1;193(9):525-32.
3. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9.
4. Machado, RR. Anemias Carenciais. *Hematologia Pediátrica*. 1ªd. São Paulo. Manole; 2008. p 40-63.
5. Santos, MV. Anemias: diagnóstico diferencial. Carneiro, JDA. *Hematologia Pediátrica*. 1ªd. São Paulo. Manole; 2008. p 29-39.
6. Braga, JAP & Campoy, FD. Anemia Ferropriva. Braga, JAP, Tone, LG & Loggetto, SR. *Hematologia para o Pediatra*. 1ª Ed. São Paulo. Atheneu; 2007. p 23-35.
7. Campanaro, CM. Anemias. *Investigação e Diagnóstico Diferencial*. Braga, JAP, Tone, LG & Loggetto, SR. *Hematologia para o Pediatra*. 1ª Ed. São Paulo. Atheneu; 2007. p 17-21.
8. Fonseca, PBB. Interpretação do Hemograma. Braga, JAP, Tone, LG & Loggetto, SR. *Hematologia para o Pediatra*. 1ª Ed. São Paulo. Atheneu; 2007. p 473-482.
9. Alvim L, Freire L, Lopes R, Fonseca SF, Carvalho CN. Anemia ferropriva: por que e como diagnosticar, tratar e prevenir. *Boletim Informativo da Sociedade Baiana de Pediatria Sobape*, v. jan/ma, 2003. p1-2.



# Protocolo de Infecção Urinária

Maria do Carmo Scher  
Luciano Máximo  
Amélia Trindade

## 1. Introdução

A Infecção do Trato Urinário (ITU) se caracteriza pela multiplicação de patógenos em qualquer segmento do trato urinário e é uma das infecções bacterianas mais frequentes na faixa etária pediátrica.

Ocorre com maior frequência em meninas do que em meninos em uma proporção de 3:1. Em recém-nascidos e lactentes menores de três meses, a prevalência é maior no sexo masculino e a ITU deve sempre ser uma hipótese diagnóstica a ser considerada em caso de febre sem sinais de localização.

Os fatores de risco para primoinfecção e recorrência da ITU são: lactentes febris menores de três meses, sexo feminino, presença de fimose ou prepúcio excessivo, parentes em primeiro grau com história de ITU, alterações anatômicas do trato urinário que causam estase urinária (refluxo vesicoureteral, estenoses, ureteroceles, litíase, etc.), síndrome da disfunção das eliminações (incontinência, urgência e retenção fecal e urinária) e atividade sexual.

A maioria das ITU se desenvolve a partir da via ascendente, em que o microorganismo proveniente da flora intestinal se desloca para a região periureteral ascendendo para trato urinário. A via hematogênica é mais frequente no período neonatal ou no contexto de uma urosepse, principalmente se houver anomalias obstrutivas do trato urinário. RN filhos de mães portadoras de bactérias uropatogênicas, e nascidos por parto vaginal, têm chance quatro vezes maior de apresentar ITU.

A *Escherichia coli* é o agente mais frequente de ITU, destacando-se como a principal bactéria uropatogênica em ambos os sexos e em todas as idades. Outros organismos comuns incluem *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* e *Enterobacter*. Em adolescentes são mais frequentes o *Streptococcus do grupo B* e *Staphylococcus saprophyticus*. Infecção por *Pseudomonas* sp e *Candida* pode ocorrer em imunodeprimidos, em pacientes com manipulação do trato urinário ou portadores de cateter de demora. As alterações que levam a estase e resíduo pós-miccional selecionam patógenos não habituais (não coli) e cepas multirresistentes, dificultando a erradicação da ITU.

### Definições:

1. **Bacteriúria assintomática:** crescimento significativo de um microorganismo (>100.000 UFC/ml) em amostra de urina coletada adequadamente, sem piúria e ausência de sintomas clínicos.
2. **Infecção urinária atípica:** devem ser observadas as seguintes situações: a criança gravemente doente ou com sepse; diminuição do fluxo urinário; aumento da creatinina sérica; palpação de massa abdominal ou da bexiga; falha em responder ao tratamento em 48-72 horas; microorganismo diferente da *E. coli*.
3. **Infecção urinária recorrente:** a criança apresenta dois ou mais episódios de pielonefrite, um episódio de pielonefrite e um ou mais de cistite ou três ou mais episódios de cistite.

A ITU é um desafio diagnóstico em razão das manifestações clínicas serem amplas e muitas vezes inespecíficas. O diagnóstico pode ter grau elevado de falso-positivo devido ao emprego de métodos inadequados de coleta de amostra urinária para exames. Em resposta à invasão bacteriana o organismo libera citocinas e outras substâncias pró-inflamatórias que favorecem a morte da bactéria, mas são tóxicas para o tecido renal. Diante de uma criança com febre e suspeita de infecção do trato urinário, o diagnóstico rápido é de extrema importância, pois permitirá que a introdução precoce do tratamento antimicrobiano cure a infecção e evite o desenvolvimento de cicatrizes permanentes.

## 2. QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é variável e depende do local da ITU, da intensidade do processo inflamatório e da faixa etária.

**Recém-nascidos e lactentes menores de três meses:** os sintomas urinários são pobres, o que dificulta o diagnóstico nestas faixas etárias. É imprescindível manter um elevado índice de suspeição nessas crianças, pois há a possibilidade de evoluírem com urosepsis. Os sintomas gerais são: febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou hipotermia, hipoatividade, anorexia, regurgitação ou vômitos, distensão abdominal, íleo adinâmico, crescimento deficiente, hematúria e icterícia (hiperbilirrubinemia direta).

**Lactentes maiores de três meses:** além dos sintomas gerais, podem apresentar: urgência miccional, disúria, dor abdominal, dor em flanco, incontinência urinária, retenção urinária e hematúria.

**Pré-escolares, escolares e adolescentes:** em caso de cistite os sintomas urinários são mais específicos, tais como: disúria, dor abdominal baixa, urgência miccional, polaciúria, retenção, enurese, febre baixa ou até mesmo ausência de febre. A pielonefrite caracteriza-se pelo acometimento sistêmico com sintomas como febre elevada, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, sinais de má perfusão periférica, dor abdominal, lombar ou em flancos. Os sintomas específicos do trato urinário inferior podem ou não estar presentes.

## 3- DIAGNÓSTICO

Anamnese: Idade, sintomas urinários, presença de febre, e outros sintomas associados, presença de leucorreia, fimose, hábito miccional, hábito intestinal, verminoses/prurido anal ou vulvar, aceitação de dieta, medicamentos já utilizados ou em uso, história de ITU anteriores, (interrogar sobre o modo de coleta da urina e realização de urocultura), história gestacional materna de ITU e alterações presentes na ultrassonografia antenatal. Se adolescente do sexo feminino avaliar vida sexual ativa.

**Exame físico:** Dados vitais, antropométricos, exame segmentar completo, exame dos genitais (malformação, fimose, balanopostite, vulvovaginite) e da coluna vertebral, principalmente a lombo-sacra (hemangiomas, tufo de pelos, lipoma, fosseta sacral, sulco interglúteo curto, agenesia sacral).

## 4- EXAMES COMPLEMENTARES:

### Exames complementares

- **Exame e Análise do Sedimento urinário (EAS):** *piúria* é considerada significativa se o número de leucócitos em urina não centrifugada for  $> 10$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ . A criança pode ter leucócitos na urina em várias outras situações: febre, vulvovaginite, balanopostite, virose, reação pós-va-cinal, gastroenterite, desidratação e doença sistêmica. O teste do nitrito e esterase leucocitária são realizados por fita reagente e juntos ou isolados são apenas sugestivos de ITU sendo sempre

necessária a confirmação do diagnóstico por urocultura. O teste do nitrito, quando positivo, indica alta probabilidade de ITU, e, quando negativo, não afasta o diagnóstico. Testes falso-negativos são comuns porque a urina necessita permanecer por, no mínimo 4 horas para que o nitrito seja detectado. Lactentes que mantem a bexiga frequentemente vazia pelo número elevado de micções podem ter o teste do nitrito negativo;

- **Urocultura:** padrão-ouro para diagnóstico. A confiabilidade depende da coleta adequada. Após a coleta, a urina deverá ser imediatamente semeada em meio de cultura ou resfriada (0°C-4°C) até no máximo por 24 horas. Se o paciente estiver toxemiado, desidratado ou com sinais de sepse, a antibioticoterapia empírica pode ser iniciada logo após a coleta dos exames, não sendo necessário aguardar o resultado da urocultura.

## Métodos de coleta da urina:

- **Punção supra-púbica ou sondagem vesical:** indicada em crianças sem controle esfincteriano, na presença de vulvovaginite/balanopostite, fimose importante ou urocultura duvidosa;
- **Jato médio: indicado para crianças com controle esfincteriano.** A coleta da urina por este método pode ser realizada em crianças menores desde que a mãe seja corretamente orientada quanto a técnica. Após lavar a região genital com água e sabão e secar, aguardar a emissão da urina e coletar o jato intermediário em frasco estéril;
- **Saco coletor plástico:** é necessário a assepsia genital com água e sabão, com troca do coletor a cada 20 minutos e nova assepsia caso não ocorra diurese. Esse método é pouco confiável, pois permite a coleta do jato inicial da urina, que em geral não é estéril, com grande incidência de falso positivos.

## Critérios para o diagnóstico de ITU:

(de acordo com a técnica de coleta da urina)

- **Punção supra-púbica:** qualquer número de colônias;
- **Sondagem vesical:**  $\geq 50$  mil UFC/ml;
- **Jato médio:**  $\geq 100$  mil UFC/ml;
- **Saco coletor plástico:**  $\geq 100$  mil UFC/ml. Se positivo, repetir a coleta da urina por outra técnica.

## Outros exames complementares:

Em caso de suspeita de pielonefrite ou em RN e lactentes febris: hemograma, PCR, ureia, creatinina e eletrólitos. A hemocultura deverá ser colhida quando houver suspeita de sepsis. Estudos recentes encontraram melhor correlação entre a procalcitonina e presença de pielonefrite.

## Exames de diagnóstico por imagem:

Após a confirmação da ITU, as crianças devem realizar investigação por imagem do trato urinário (Figura 1.). Contudo, não há consenso sobre o protocolo ideal de investigação. A principal finalidade é diagnosticar malformações ou disfunções do trato urinário

- **Ultrassonografia (US):** exame não invasivo que avalia o tamanho, a forma dos rins, a presença de anomalias congênitas, hidronefroze, abscesso, resíduo vesical, cálculo renal. Recomenda-se a sua realização em toda criança após o primeiro episódio de ITU. O momento para a sua realização vai depender da situação clínica do paciente. Se doença grave ou ausência de melhora após início da antibioticoterapia, solicitar o mais breve possível, durante a fase aguda da doença. Para lactentes

com boa evolução, a US poderá ser solicitada após a fase aguda. Se houver sinais de disfunção miccional, a US deverá ser realizada com a bexiga cheia e vazia; informar a medida da espessura da parede vesical da capacidade vesical e do resíduo miccional.

- **Cintilografia renal com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio (DMSA):** avalia pielonefrite aguda ou presença de cicatrizes renais. Não é necessário realizar de rotina na fase aguda da ITU, exceto se houver dúvidas no diagnóstico. Realizar 3 a 6 meses após o diagnóstico de ITU, para avaliar a presença de sequelas ou cicatrizes no parênquima renal.
- **Uretrocistografia miccional (UCM):** exame invasivo que implica em sondagem vesical; é utilizado para detecção de refluxo vesicoureteral, ou outras malformações da bexiga e uretra. A Academia Americana de Pediatria (APP), em normatização de conduta para ITU (2011), não recomendou a realização rotineira de UCM após a primeira ITU em lactentes menores de dois anos, especialmente em crianças com US normal, e com ITU não complicada. Atualmente, a UCM é indicada para crianças que apresentem a US com anormalidades ou se houver recorrência da ITU. Quando há ITU de repetição, mas a US e a cintilografia com DMSA são normais, deve-se refletir sobre a possibilidade de contaminação ou bacteriúria assintomática antes de indicar a UCM. Deverá ser realizada após quatro semanas do término do tratamento da ITU, com a criança assintomática e com urocultura negativa. É conveniente usar antibiótico em dose plena no dia que antecede o exame, no dia do exame e no dia posterior ao exame, para evitar a possibilidade de contaminação bacteriana do trato urinário pela sondagem.
- **Cintilografia renal com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio (DTPA):** avalia perfusão, capacidade de concentração e de excreção de cada rim (nefrograma). Sempre indicada quando há suspeita de obstrução do trato urinário, seja da JUP – junção pieloureteral ou da JUV- junção ureterovesical. Contraindicado em menores de 30 dias e na insuficiência renal moderada e grave. Não está indicada para investigação rotineira da ITU.

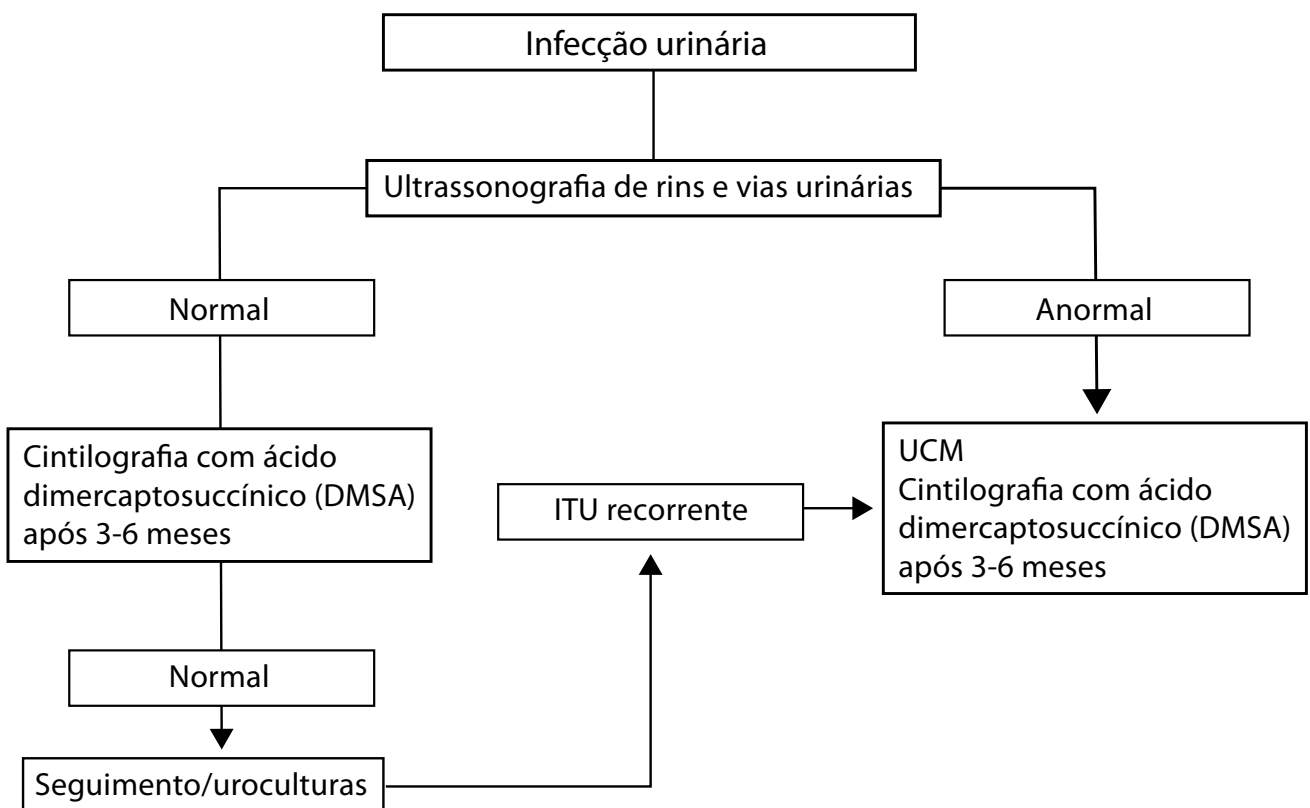


Figura 1. Esquema de investigação por imagem em crianças portadoras de ITU

**Importante:** o médico deve estar ciente das opções disponíveis de imagem renal e individualizar

a investigação, que depende da idade do paciente, da gravidade do quadro clínico, da presença ou ausência de cicatriz renal e da frequência da ITU.

## 5- TRATAMENTO:

A abordagem da criança com ITU requer diagnóstico e tratamento precoces para reduzir a possibilidade de cicatrizes ou agravamento do dano renal preexistente. A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada logo após a coleta adequada da urocultura e a duração do tratamento é de 7 a 14 dias. O antibiótico poderá ser administrado por via oral, intramuscular ou endovenosa, a depender do estado clínico da criança.

- Neonatos e lactentes menores de três meses, sepse, criança gravemente enferma, desidratação, vômito, intolerância ao medicamento oral e impossibilidade social para a administração correta da medicação são situações que indicam hospitalização e utilização da via endovenosa ou intramuscular. Após 48 horas de apirexia, se a criança estiver em bom estado geral, a via de administração poderá ser trocada para via oral. É recomendável fazer uma avaliação da função renal se o antibiótico escolhido for um aminoglicosídeo, por causa da sua nefrotoxicidade.
- Crianças maiores de três meses, em bom estado geral e sem vômitos poderão receber o tratamento por via oral.

Não é necessário fazer urocultura ao término do tratamento se a criança tiver tido boa resposta clínica.

### 5.1. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Manter a criança bem hidratada. Tratar a constipação intestinal se houver e disciplinar as micções quando a criança tiver controle esfinteriano (orientar micções a intervalo mínimo de três horas, pés apoiados, uso de redutor de assento no vaso sanitário, joelhos afastados e roupa íntima abaixada até os pés). Orientar a correta higiene perineal após cada troca de fraldas.

### 5.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

**Tabela 1:** Tabela 1 Antibióticos utilizados para tratamento da ITU

| <b>Droga</b>               | <b>Via</b> | <b>Dose (mg/kg/dia)</b> | <b>Frequência (horas)</b> |
|----------------------------|------------|-------------------------|---------------------------|
| Nitrofurantoína            | VO         | 3 a 5                   | 6/6                       |
| Acido nalidíxico           | VO         | 30-50                   | 6/6                       |
| Cefalexina                 | VO         | 50 a 100                | 6/6                       |
| Ceftriaxona                | IM ou IV   | 50-100                  | 24                        |
| Cefuroxima                 | VO ou IV   | 10-15                   | 12/12                     |
| Cefadroxila                | VO         | 30                      | 12/12 ou 8/8              |
| Ciprofloxacina             | VO ou IV   | 30                      | 12/12                     |
| Sulfametoxazol-trimetoprim | VO         | 40                      | 12/12                     |
| Amicacina                  | IV         | 15                      | 24                        |
| Gentamicina                | IV         | 7,5                     | 24                        |

## Observações:

**Nitrofurantoína e Sulfametoxazol-trimetoprim (SMT)** são indicados acima dos seis meses. Ampicilina e Amoxicilina apresentam baixa sensibilidade antimicrobiana para a *E. coli* comunitária e elevada capacidade de criar resistência bacteriana.

**Nitrofurantoína e Ac. Nalidíxico** tem excreção urinária, mas não atingem concentrações séricas terapêuticas. Usar com cautela no tratamento da ITU aguda.

**Ciprofloxacino e outras quinolonas** não tem segurança estabelecida em crianças. Seu uso deve ser limitado a ITU complicada ou associada à bexiga neurogênica. Tem boa atividade contra *E. coli*, *Klesiella sp*, *Pseudomonas sp* e *Proteus sp*, sendo também efetivo contra *Staphylococcus sp*.

Solicitar dosagem de creatinina sérica antes e após o uso de um aminoglicosídeo. Observar o ajuste da dose de um antimicrobiano em caso de insuficiência renal.

Outros antibióticos como Piperacilina-Tazobactam, Cefazolina e Ceftazidima poderão ser utilizados a depender da gravidade da ITU, da sua capacidade em atingir concentração elevada no tecido renal, da ação bactericida para a bactéria isolada e da sensibilidade ao antibiograma local.

## Tratamento profilático

O uso de antibiótico profilático (Tabela 2) não está indicado rotineiramente, mas deve ser reservado para lactentes com ITU grave; crianças com ITU sintomática recorrente; crianças que apresentam uma cintilografia renal alterada após uma ITU febril; e nos portadores de refluxo vésico ureteral dilatado (graus III, IV e V). Após quatro anos, a chance de uma criança apresentar cicatriz renal é pequena e o uso de antibioticoprofilaxia nessa idade é controverso. A cefalexina é recomendada para crianças em menores de 6 meses.

**Tabela 2:** Tabela 2 Antimicrobianos recomendados na profilaxia da ITU

| Droga                      | Dose (mg/kg/dia) | Frequência (horas) |
|----------------------------|------------------|--------------------|
| Nitrofurantoína            | 1                | 12 a 24            |
| Àc. Nalidíxico             | 20               | 12 a 24            |
| Sulfametoxazol-trimetoprim | 10               | 12 a 24            |
| Cefalexina                 | 25               | 12 a 24            |

Orientar a família para a possibilidade de recorrência da ITU. Recomendar que a urocultura seja coletada caso a criança tenha febre sem causa definida ou sintomas urinários.

## Referência

- 1- Shaik N, Monrone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
- 2- Antonyrajah, Mukundan D. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):96-102.
- 3- Subcommittee on Urinary Tract Infection and Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for diagnosis and management of initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-609.
- 4- Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27:611-615.
- 5- Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infection: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr*. 2009; 155:875-81.
- 6- Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in evaluation of infant with first urinary tract infection. *J Urol*. 2010; 183:1984-8.
- 7- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Review). *The Cochrane Library*. 2010, Issue 3.
- 8- Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol*. 2012 27:611–615.
- 9- Vasconcelos MMA, Lima EM, Vaz GB, SilvaTHS. Disfunção do trato urinário inferior - um diagnóstico comum na prática pediátrica. *J Bras Nefrol* 2013;35(1):57-64.



# R

## animação Neonatal

Karinne Cardoso Muniz

### 1. Introdução

Procedimentos de reanimação no recém-nascido (Rn) remontam aos primórdios da civilização, com relatos no Velho Testamento e no Talmude (1). Na adaptação biográfica de São Lucas feita por Taylor Caldwell em Médico de Homens e Almas verifica-se um interessante relato de reanimação neonatal:

“Tinha a carne fria e pálida, o rosto azulado, a cabeça balouçante. Lucano abriu à força os lábios do menino, meteu-lhe o dedo na garganta, arrancando dali um coalho de sangue e muco. Ninguém lhe prestava atenção quando apanhou uma coberta quente e envolveu nela a criança. Abriu de novo a boca incrivelmente pequena, segurou a criança contra o seu rosto, e forçou profundas expirações sobre sua garganta e pulmões. Concentrou toda a sua atenção, todo o seu desejo, no recém-nascido (...). Seus dedos delicados, mas firmes, rodeavam o tórax do bebê, comprimindo e rapidamente soltando aquele peito, enquanto mantinha e continuava a respirar profundamente dentro da garganta dele<sup>2</sup>”.

Em 1985, a American Heart Association em conjunto com a Academia Americana de Pediatria desenvolveu o Programa de Reanimação Neonatal e, em 1987, foi publicado o primeiro Manual do Programa de Reanimação Neonatal, que reuniu um consenso das opiniões de neonatologistas para práticas na sala de parto. Concomitantemente, outros países estabeleceram grupos visando estabelecer melhores condutas na reanimação neonatal, como o Resuscitation Council no Reino Unido<sup>3</sup>.

Em 1992, foi criado o ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) reunindo as principais organizações voltadas para reanimação, o que resultou na publicação em 1997 de um primeiro consenso internacional. Desde então, o subcomitê neonatal do ILCOR mantém revisões constantes da literatura internacional para garantir a melhor prática na sala de parto, lançando com periodicidade de cerca de 5 anos recomendações baseadas nas melhores evidências.

O Brasil também tem representantes no ILCOR e, a partir de suas recomendações, são feitas atualizações periódicas no âmbito do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Recentemente, com a publicação do livro Reanimação Neonatal: Diretrizes para profissionais de saúde, o Programa de Reanimação Neonatal atualizou condutas com base nas particularidades do cuidado do recém-nascido no Brasil e nas evidências científicas publicadas pelo ILCOR em 2010<sup>4,5</sup>.

A constante vigilância quanto a novas evidências e a atualização de condutas visa assegurar a melhor orientação quanto aos procedimentos da sala de parto, tendo em vista que o manejo menos agressivo e mais criterioso geralmente é o mais benéfico para o recém-nascido.



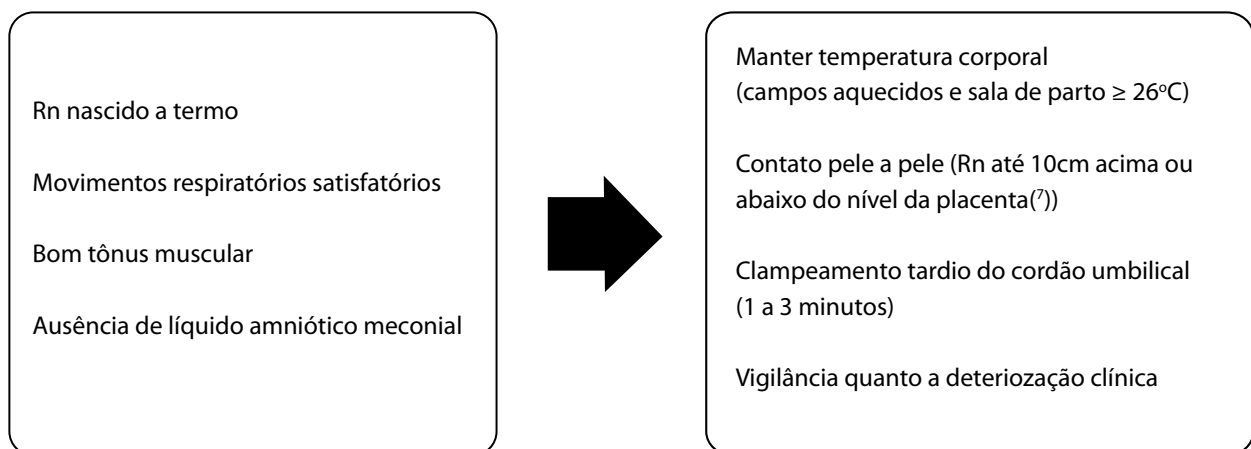
## 2. Abordagem do Recém-nascido na sala do parto

A grande maioria dos recém-nascidos não necessita de cuidados específicos de reanimação no momento do nascimento. Aproximadamente 10% das recém-nascidas recebe algum tipo de assistência para iniciar movimentos respiratórios, e menos de 1% requer procedimentos mais invasivos de reanimação<sup>4</sup>.

Durante a assistência na sala de parto é importante determinar quais serão os recém-nascidos que se beneficiarão dos procedimentos de reanimação. Recém-nascidos que não assumem imediatamente um padrão respiratório adequado, na maioria das vezes, necessitam apenas de uma intervenção menos invasiva para completar a transição de troca gasosa placentária para pulmonar<sup>6</sup>.

A triagem inicial do recém-nascido considera a idade gestacional, o padrão respiratório, o tônus muscular e a presença de líquido amniótico meconial. Portanto, a criança nascida a termo, com movimentos respiratórios satisfatórios, bom tônus muscular e ausência de líquido amniótico meconial requer intervenção mínima e, inicialmente, não necessita de procedimento de reanimação. Para este grupo de recém-nascidos, dá-se ênfase ao contato pele a pele, clameamento tardio do cordão umbilical (entre 1 e 3 minutos) e amamentação durante a primeira hora de vida. Deve-se prover cuidados básicos de suporte para evitar deterioração clínica, o que inclui prevenir a redução da temperatura corporal com uso de campos aquecidos e manter o ambiente da sala de parto em pelo menos 26°C<sup>4</sup> (figura 31.1).

Quando ao nascer, a criança não apresenta qualquer dos quatro parâmetros citados em condições satisfatórias, antecipa-se a necessidade de procedimento de reanimação e este recém-nascido é encaminhado para a sala de reanimação.



**Figura 31.1:** Triagem inicial: recém-nascido em boas condições clínicas.

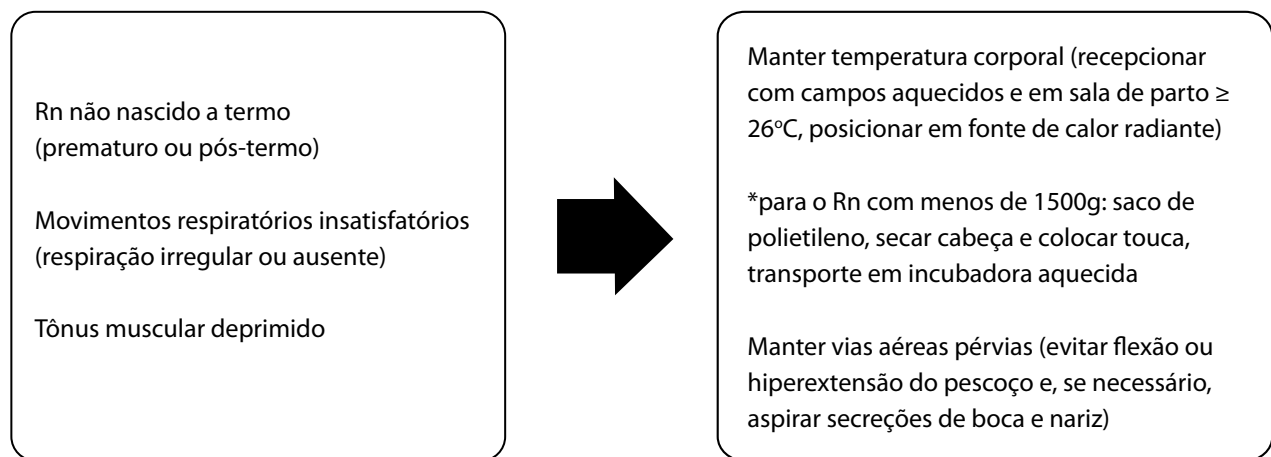
Na presença de líquido amniótico meconial, apenas o recém-nascido sem boa vitalidade deve ser submetido à aspiração traqueal, ou seja, quando não há movimento respiratório satisfatório, quando o tônus muscular é inadequado ou quando a frequência cardíaca avaliada no cordão umbilical pelo método palpatório está abaixo de 100 batimentos por minutos (bpm). Os recém-nascidos considerados "vigorosos" ao nascer não devem ser intubados para aspiração traqueal, pois não há benefício comprovado e trata-se de procedimento invasivo com risco de complicações<sup>4,5</sup>.

Para uma aspiração traqueal eficaz, esta deve ser realizada sob visualização direta, com cânula endotraqueal conectada ao dispositivo adaptador para aspiração de mecônio. Aspirações repetidas não são recomendadas. O procedimento de intubação-aspiração deve ser feito uma única vez e de forma

eficaz, visando o início rápido das manobras de ventilação, caso sejam necessárias.

Após a triagem inicial, o recém-nascido que foi encaminhado à sala de reanimação por ser prematuro ou pós-termo, ter tônus muscular alterado ou não apresentar padrão respiratório satisfatório deve receber cuidados básicos imediatos e ser avaliado quanto à necessidade de ventilação (figura 31.2).

Em relação aos cuidados básicos de suporte, permanece a necessidade de manter a temperatura corporal, com ênfase no recém-nascido prematuro com menos de 1500 gramas, que é mais vulnerável à hipotermia. Neste último caso, recomenda-se envolver o recém-nascido em um saco transparente de polietileno, imediatamente após o nascimento, dos pés ao pescoço sem secá-lo e, posicioná-lo sob fonte de calor radiante, mantendo-o envolto desta forma durante todo o procedimento de reanimação<sup>4,5</sup>. Na sala de reanimação, o recém-nascido deve ser avaliado após receber os cuidados iniciais, uma vez que pode haver melhora das condições clínicas após aquecimento e liberação das vias aéreas (posicionamento do pescoço em leve extensão).



**Figura 31.2:** Triagem inicial: recém-nascido conduzido à sala de reanimação para avaliação.

A avaliação deve ser rápida e sucinta, considerando-se apenas padrão dos movimentos respiratórios e frequência cardíaca (FC) por meio de ausculta do precórdio. Assim, o recém-nascido que apresente movimentos respiratórios irregulares/apneia ou menos de 100bpm deve ser submetido a ventilação com pressão positiva (VPP) sob máscara facial.

A avaliação da cor na indicação de oxigênio inalatório, não é mais recomendada. Primeiramente, deve-se considerar que o recém-nascido pode apresentar cianose no processo normal de transição para a vida extrauterina. Além deste aspecto, estudos demonstraram que a coloração de pele e mucosas não é confiável para determinação de cianose, mesmo entre neonatologistas experientes. Citando como exemplo o trabalho de O'Donnell *et al*, verificou-se alto grau de discordância quanto à coloração do recém-nascido (corado ou cianótico) e, quando houve concordância, o valor estimado para a saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) variava amplamente<sup>9</sup>. Desta forma, a cianose não deve ser considerada na tomada de decisão durante a reanimação na sala de parto, recomendando-se o uso de aparelho de oximetria para a avaliação objetiva da  $SpO_2$ .

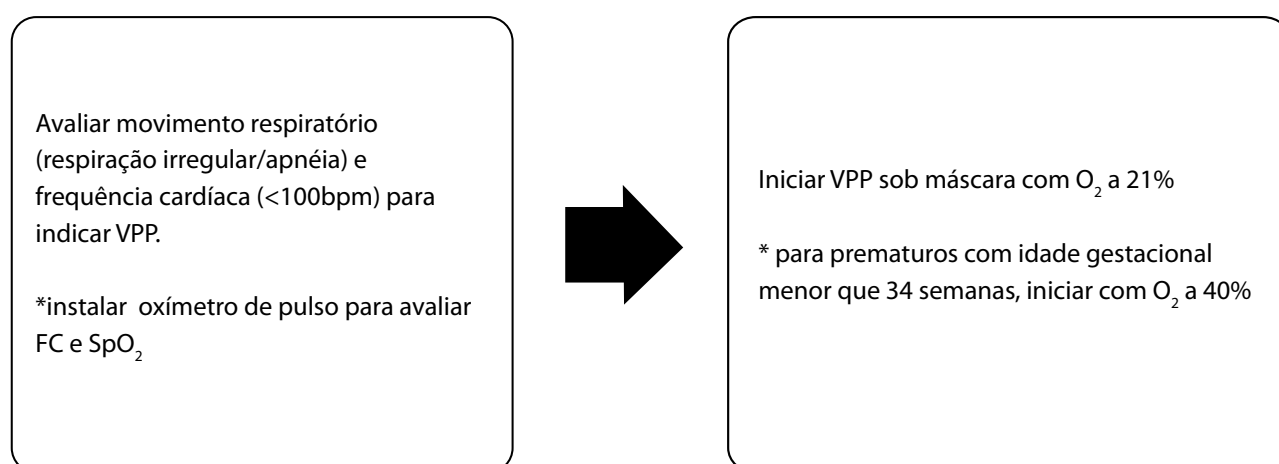
O oxímetro de pulso deve ser instalado sempre que houver a indicação de ventilação com pressão positiva. Para seu uso adequado, o sensor é posicionado na palma da mão direita ou região do pulso radial à direita (pré-ductal) e a  $SpO_2$  aferida deve ser comparada com os valores esperados no processo de transição para a vida extrauterina<sup>5</sup> (Tabela 31.1).

**Tabela 31.1:** Valores esperados de SpO<sub>2</sub> na reanimação do recém-nascido na sala de parto.

| Minutos de vida | SPO <sub>2</sub> pré-ductal |
|-----------------|-----------------------------|
| Até 5           | 70 a 80%                    |
| 5 a 10          | 80 a 90%                    |
| > 10            | 85 a 95%                    |

Uma vez indicada a ventilação com pressão positiva, deve-se determinar a concentração de oxigênio a ser utilizada, lembrando que tanto a oxigenação insuficiente quanto a oxigenação excessiva pode ser prejudicial ao recém-nascido<sup>9</sup>.

Recomenda-se o uso de um misturador de oxigênio (*blender*) para o controle mais preciso da concentração de oxigênio a ser ofertada. Assim, inicia-se a VPP em ar ambiente (21% de oxigênio) e, caso não haja melhora da frequência cardíaca, a concentração de oxigênio é aumentada. No caso de recém-nascido com idade gestacional menor que 34 semanas, recomenda-se iniciar a VPP com 40% de oxigênio<sup>5</sup> (Figura 31.3).

**Figura 31.3:** Indicação de ventilação com pressão positiva e concentração de oxigênio a ser ofertada.

Atualmente, os principais dispositivos de ventilação utilizados na sala de parto são o balão auto inflável e o ventilador manual em T. Este último possui vantagens, como o controle mais apurado das pressões e a possibilidade de pressão expiratória positiva (PEEP), o que o torna o mais adequado, principalmente, na ventilação do recém-nascido prematuro<sup>4,5</sup>.

A ventilação com pressão positiva permanece sendo o aspecto mais importante para a melhora clínica durante a reanimação do recém-nascido na sala de parto. Quando não há resposta satisfatória com aumento da frequência cardíaca após VPP sob máscara, a causa mais comum é uma falha na técnica de ventilação (na maioria das vezes, má adaptação da máscara), portanto, a VPP sob máscara é suficiente na maior parte dos casos<sup>10</sup>.

Na situação em que é confirmada a ineficácia da VPP sob máscara com oxigênio a 100%, está indicada intubação endotraqueal para ventilação por meio de cânula (veja outras indicações de intubação na figura 31.4)<sup>5</sup>.

**Indicações de intubação traqueal do recém-nascido na sala de parto:**

- ventilação com máscara facial ineficaz ou prolongada;
- necessidade de aspiração traqueal de mecônio em recém-nascido não vigoroso;
- suspeita ou diagnóstico pré-natal de hérnia diafragmática (contraindicada a VPP sob máscara);
- indicação de massagem cardíaca.

**Figura 31.4:** Indicações de intubação traqueal do recém-nascido na sala de parto.

Ainda que a ventilação seja a conduta mais efetiva na reanimação, permanece a indicação de massagem cardíaca para os recém-nascidos que apresentam frequência cardíaca menor que 60 bpm, apesar de VPP adequada com oxigênio a 100%. A necessidade de massagem cardíaca é uma indicação independente para intubação do recém-nascido, pois só deve ser realizada se houver garantia de ventilação efetiva concomitante. A ventilação por meio de cânula endotraqueal deve ser sincronizada com a massagem cardíaca na razão de uma ventilação para três compressões<sup>5</sup>.

Em relação ao uso de medicações durante a reanimação neonatal, está indicado o uso da epinefrina e de expansores de volume quando não há resposta adequada à massagem cardíaca.

A epinefrina pode ser administrada por via traqueal ou endovenosa, porém a via traqueal é menos efetiva e modelos animais sugerem que é necessária dose maior para atingir uma resposta hemodinâmica equivalente<sup>4</sup>. Desta forma, a recomendação é que seja administrada uma única dose por via traqueal (0,5 a 1 ml/kg) e as doses subsequentes sejam administradas pela veia umbilical (Tabela 31.2)<sup>5</sup>.

O uso de um expansor de volume está indicado para os recém-nascido com suspeita de perda sanguínea, quando não respondem às manobras de reanimação. Considerando que a perda de sangue pode não ser evidente, recomenda-se o uso nos recém-nascidos refratários às medidas anteriores<sup>4</sup>. A tabela 31.3 mostra detalhes do uso de expansores de volume na reanimação da sala de parto<sup>5</sup>.

A falha na resposta às manobras de reanimação (VPP, massagem cardíaca e uso de medicações) deve levar à suspeita de outras afecções associadas, como malformação das vias aéreas, hérnia diafragmática, pneumotórax e malformações cardíacas.

No caso de reanimação prolongada, uma vez realizados todos os procedimentos de forma adequada, a recomendação é de interromper a reanimação após 10 minutos de frequência cardíaca não detectada. Não há evidência científica suficiente para recomendar a interrupção ou a continuidade da reanimação quando a FC persiste menor que 60 bpm após 10 a 15 minutos da reanimação<sup>4</sup>.

**Tabela 31.2:** Recomendações para uso de epinefrina na reanimação do recém-nascido na sala de parto.

|               | <b>Adrenalina endotraqueal</b>                                                  | <b>Adrenalina endovenosa</b>                                                                            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diluição      | 1:10000<br>1 ml de adrenalina (1:1000) em 9 ml de SF                            |                                                                                                         |
| Preparo       | 5 ml                                                                            | 1 ml                                                                                                    |
| Dose          | 0,5 a 1 ml/kg                                                                   | 0,1 a 0,3 ml/kg                                                                                         |
| Administração | Infundir diretamente na cânula traqueal e ventilar a seguir<br><b>Uso único</b> | Infundir rápido na veia umbilical, depois, infundir 0.5 a 1 ml de SF<br><b>Repetir de 3 a 5 minutos</b> |

SF= Soro Fisiológico

**Tabela 31.3:** Recomendações para uso de expansor de volume na reanimação do recém-nascido na sala de parto.

|               | <b>Expansores de volume</b>                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| Solução       | SF ou Ringer lactato                                               |
| Dose          | 10 ml/kg                                                           |
| Administração | Infundir o expansor de volume na veia umbilical, em 5 a 10 minutos |

## Bibliografia

1. O'Donnell CPF, Gibson AT, Davis PG. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief history of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; 91:F369-F373;
2. Caldwell T. Médico de homens e de almas. 37a ed. Rio de Janeiro. Editora Record; 2005. 188-189;
3. Wyllie J. Recent changes to UK newborn resuscitation guidelines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97:F4-F7;
4. Perlman MP, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010; 122:S516-S538;
5. Almeida MFB, Guinsburg R, Anchieta LM. Reanimação neonatal: diretrizes para profissionais de saúde. 1a ed. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012;
6. Morley CJ, Davis PG. Advances in neonatal resuscitation: supporting transition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008; 93: F334-336;
7. Chaparro CM, Lutter C. Além da sobrevivência: práticas integradas de atenção ao parto, benéficas para a nutrição e a saúde de mães e crianças. 1a ed. Brasília. Organização Pan-Americana de Saúde; 2007;
8. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122: S909-919;
9. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92: F465-467;
10. Allwood ACL, Madar RJ, Baumer JH, Readdy L, Wright D. Changes in resuscitation practice at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F375-379.

# Epilepsia na Infância

Cristiane Low

## 1. Introdução

A crise epiléptica é desencadeada pela presença de uma descarga neuronal síncrona, excessiva e anormal, gerando uma manifestação clínica. Esta manifestação clínica pode variar conforme a localização desta descarga anormal. Por este motivo existem crises epilépticas do tipo sensitivas ou motoras ou simplesmente com sintomas experienciais – como alucinação visual ou auditiva. A crise epiléptica é um evento com início e fim bem definidos. Quando a crise epiléptica tem manifestação motora denomina-se convulsão. As crises convulsivas representam o quadro neurológico mais frequente em pediatria.

A presença de uma crise epiléptica isolada não caracteriza o indivíduo como portador de uma Síndrome Epiléptica. Define-se, portanto, Epilepsia como um grupo de condições neurológicas diversas que têm como manifestação comum a presença de crises epilépticas recorrentes e não provocadas.

A Epilepsia costuma ter seu início na infância e adolescência. Existe uma elevada incidência nos primeiros anos de vida, com um platô na idade adulta e novo aumento da incidência na população idosa. A prevalência de epilepsia durante a vida, na população geral, gira em torno de 2 a 5%.

Ao avaliar uma criança com crise epiléptica é sempre importante fazer alguns questionamentos tais como: Faixa etária da criança, presença de fator externo como possível desencadeador do evento (febre, hipoglicemia), desenvolvimento neurológico da criança até o momento, duração da crise, semiologia da crise, história familiar de epilepsia. Isso porque na faixa etária pediátrica predominam as epilepsias idiopáticas, cujas manifestações clínicas e eletrográficas são bem definidas, sendo muitas vezes possível estabelecer o diagnóstico sindrômico e, conseqüentemente, a melhor abordagem terapêutica e prognóstica do quadro.

A semiologia da crise epiléptica é importante na condução do diagnóstico e tratamento.

A Classificação Internacional das Crises Epilépticas de 1981 considera três tipos de crises: as parciais ou focais, as generalizadas e as não classificáveis. Nos últimos anos novas propostas de classificação das crises epilépticas estão em discussão, valorizando-se cada vez mais a semiologia e a etiologia destes eventos.

O Eletroencefalograma (EEG) é uma importante ferramenta tanto no diagnóstico como no seguimento destes pacientes. Diferentes síndromes epilépticas cursam com alterações eletrográficas características, auxiliando, inclusive, na escolha da droga com melhor perfil para aquele paciente.

## 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico deve ser definido a partir dos seguintes aspectos:

### 1- Anamnese:

Em que situação a crise ocorreu. Presença ou não de fatores externos associados (febre, trauma). Descrição semiológica da crise. Tempo de duração da crise. Presença de fenômeno pós-ictal. É importante abordar antecedentes neonatais e gestacionais, desenvolvimento neuropsicomotor e história familiar para epilepsia.

### 2- Exame clínico geral:

### 3- Exame neurológico:

Fazer avaliação conforme a sequência:

**Nível de consciência:** Observar se paciente está vigil ou não, se colabora, se está consciente reconhecendo seus familiares, o local em que se encontra no momento. Importante pedir para a criança falar, perguntar seu nome, nomear alguns objetos ou figuras.

- **Marcha e equilíbrio:** observar se o paciente consegue deambular e se a marcha está normal ou alterada.
- **Motricidade:** Testar força muscular, simetria, observar se tônus e trofismo, estão adequados.
- **Coordenação:** Fazer provas índice - nariz ou índice - índice. Descrever caso haja alteração. Observar se existe simetria na execução das provas.
- **Reflexos profundos:** Observar a intensidade da resposta e se existe simetria entre eles.
- **Reflexos superficiais:** O principal a ser testado é o Cutâneo Plantar, que, quando em extensão, pode definir a presença de alteração encefálica. Importante lembrar que este pode se apresentar em extensão, como resposta fisiológica, até por volta dos 18 meses de vida. Sendo fundamental, nesta faixa etária, observar se existem outros sinais de liberação piramidal associados a esta resposta.
- **Nervos cranianos:** Testar a simetria na face pedindo para a criança sorrir ou fazer caretas, testar sensibilidade, movimentação dos olhos, reflexos e simetria pupilar. Se reflexo do vômito presente e, sempre que possível, realizar fundo de olho.
- **Checar se existem sinais de irritação meníngea.**
- **Se criança com exame neurológico normal e, além disso, colaborativa, deve-se fazer o teste de hiperventilação (soprar um papel por aproximadamente três minutos), com o objetivo de provocar crises do tipo ausência. Se não houver resposta, ou seja, criança não apresentar eventos de parada comportamental ou ausência, afasta-se, em grande porcentagem, este tipo de crise.**

### 4- Exames complementares:

- **Hemograma/eletrólitos:** Somente se suspeita de associação com distúrbio infeccioso ou metabólico.
- **Tomografia de crânio:** Na fase aguda, somente se suspeita de trauma, ou evento vascular.
- **Ressonância Magnética:** Importante em alguns casos na investigação do diagnóstico etiológico. Descartar defeitos relacionados à formação cerebral (displasia), lesão por insultos (vascular, anóxico), processo expansivo.



- EEG: Fundamental no diagnóstico e seguimento dos pacientes com história de epilepsia. O EEG deverá ser feito após alguns dias do evento e irá auxiliar na classificação sindrômica da epilepsia e no seu tratamento. Algumas síndromes epiléticas apresentam alterações eletrográficas bem características, como por exemplo, a Epilepsia do tipo ausência da infância, a Síndrome de West ou a Epilepsia Benigna da Infância com paroxismos centro – temporal.

Aproximadamente 70% das síndromes Epiléticas da Infância são idiopáticas, ou seja, não apresentam uma causa definida. Destas, 75% apresentam uma boa evolução do quadro epilético, sendo enquadradas dentro dos critérios de benignidade: Boa evolução clínica, fácil controle medicamentoso, ausência de déficit cognitivo associado, exame neurológico normal e EEG com atividade de base bem organizada e simétrica.

#### **Relacionamos abaixo algumas Síndromes Epiléticas da Infância:**

- a. Epilepsia Ausência Infantil: Faixa etária 3 a 12 anos, compreende 8% das epilepsias na idade escolar. Caracteriza-se, semiologicamente, por parada comportamental rápida com perda total da consciência tendo duração aproximada de 5 a 20 segundos. O início e término são bem definidos. Geralmente a criança volta a fazer exatamente o que fazia antes do evento. Não existe sonolência no pós – ictal. Esta crise é desencadeada pela hiperventilação. Apresenta boa evolução.
- b. Epilepsia Benigna da Infância com Paroxismo Centro – Temporal (Epilepsia Rolândica): Faixa etária 3 a 13 anos. Início somatossensorial, geralmente sensação de parestesia em face associado a uma incapacidade de falar, sem perda inicial da consciência. Pode evoluir para convulsão clônica, tônica ou tônico-clônica. Bom prognóstico.
- c. Epilepsia Ausência Juvenil: Faixa etária 6 a 25 anos. Como manifestação mais frequente presença de abalos mioclônicos ao despertar. Pode apresentar crises do tipo tônico-clônico generalizadas ou crises de ausência.
- d. Síndrome de West: Faixa etária 4 a 7 meses. Caracteriza-se pela presença da tríade: Espasmos infantis (crises tipo susto), geralmente ocorrem em salvas e ao despertar; involução do desenvolvimento neuropsicomotor e presença de hipsarritmia no EEG. Prognóstico reservado.

## **3. Abordagem Terapêutica**

Algumas questões são frequentes diante de um paciente epilético:

### **1- Deve-se iniciar tratamento após uma primeira crise?**

A resposta a este questionamento envolve alguns fatores: Inicialmente deve-se considerar a duração da crise, a semiologia e a existência ou não de fatores externos associados. Sendo assim, uma primeira crise com duração prolongada, configurando um Estado de Mal Epilético, necessita de investigação e tratamento medicamentoso imediato. Ainda em uma unidade de emergência é importante tirar o paciente da crise. Para isto a droga de escolha inicial é o Diazepam, podendo ser administrada pelas vias IV ou IO na dose de 0,3 a 0,5mg/Kg/dose ou IR (retal) 0,5 a 0,8mg/Kg. Dose máxima 10mg/dose. Esta medicação deve ser feita lenta e sem diluição. O Diazepam pode ser repetido após aproximadamente dez minutos, porém, como seu efeito é rápido, entre 20 a 30 minutos, deve-se considerar, caso haja necessidade, a utilização de drogas com efeito anticonvulsivante mais duradouro. Esta segunda droga deverá ser feita neste intervalo. A terceira dose do Diazepam não é indicada pelo risco de depressão respiratória além de pouca resposta terapêutica. Como segunda droga sugere-se a Fenitoína (Não usar em crises do tipo mioclônica ou ausência). Esta deverá ser administrada por via IV na dose de 20mg/Kg (ataque), em infusão lenta de 1mg/Kg/minuto, seguida de manutenção de

5 a 10mg/Kg/dia a cada 8 ou 12 horas. O Fenobarbital é uma droga potente, com efeito antiepiléptico longo. É indicada quando não existe controle com as medicações anteriores. É a droga de escolha em neonatos, nas crises pós-anóxia e na convulsão febril. A dose de ataque é de 15 a 20 mg/Kg IV com manutenção de 5mg/Kg/dia a cada 12 a 24h.

Uma crise rápida e isolada, em um paciente previamente hígido, com exame clínico normal, permite uma abordagem mais conservadora, com investigação eletrográfica e seguimento ambulatorial. Geralmente nestes casos, após um segundo evento e associado à presença de um EEG anormal, o tratamento medicamentoso já apresentaria uma indicação melhor estabelecida.

Crises com semiologia bem definidas como os espasmos infantis, característicos da Síndrome de West, ou crises do tipo mioclono – astáticas, sugestivas de quadros epiléticos graves, já definem a necessidade de uma avaliação neurológica e terapêutica específica.

## 2- Qual a melhor medicação?

Conforme abordado anteriormente, a semiologia e as alterações eletrográficas irão auxiliar no direcionamento da droga ideal para o perfil de cada paciente.

As Crises generalizadas do tipo ausência (parada comportamental) e mioclonia (crise lembra um choque) apresentam boa resposta ao Acido Valpróico, Topiramato e Lamotrigina. Os benzodiazepínicos podem funcionar em associação.

As Crises generalizadas do tipo tônico-clônica, clônica ou tônica apresentam boa resposta ao Fenobarbital e Acido Valpróico.

As Crises focais respondem melhor à Carbamazepina e Fenitoína. O Clobazam apresenta boa resposta em associação ou como droga única.

Os espasmos, característicos da Síndrome de West, podem responder à Vigabatrina, Acido Valpróico, Prednisona e ACTH.

Síndromes Epiléticas graves muitas vezes apresentam refratariedade ao tratamento medicamentoso, sendo necessária a associação entre os anticonvulsivantes.

Na tabela abaixo seguem as principais drogas utilizadas, indicação e dose.

| <b>Droga</b>         | <b>Dose</b>                       | <b>Indicação</b>                                                             |
|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fenobarbital         | 3 a 5mg/Kg/dia<br>24/24h          | Crise do recém nascido, Crises generalizadas                                 |
| Difenilhidantoína    | 5 a 7mg/Kg/dia<br>a cada 8 ou 12h | Crises focais. Estado de Mal Epilético. Não usar nas ausências e mioclonias. |
| Valproato de Sódio   | 30 a 60 mg/Kg/dia 8/8h            | Crises generalizadas. Boa resposta nas crises do tipo ausência e mioclonias. |
| Carbamazepina        | 15 a 20mg/Kg/dia<br>8/8h          | Crises focais. Não usar nas ausências e mioclonias.                          |
| Oxcarbazepina        | 20 a 40mg/Kg/dia<br>12/12h        | Crises focais. Não usar nas ausências e mioclonias                           |
| Divalproato de Sódio | 30 a 60 mg/Kg/dia 12/12h          | Crises generalizadas. Boa resposta nas crises do tipo ausência e mioclonias  |
| Topiramato           | 5 a 7mg/Kg/dia<br>a cada 8 ou 12h | Crises do tipo mioclônica. Epilepsia refratária                              |
| Lamotrigina          | 5 a 7mg/Kg/dia<br>a cada 8 ou 12h | Crises generalizadas e crises focais                                         |
| Vigabatrina          | 50 a 150mg/Kg/dia a cada 8 ou 12h | Síndrome de West Sintomática                                                 |

## Bibliografia

1. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. 2.ed. New York: Raven Press; 1994.
2. Casella E.B.; Mânguia, C.M.F. Abordagem da crise convulsiva aguda na criança e estado de mal epilético em crianças. *Jornal de Pediatria*, v.75, p.S197-S206, 1999. Supl.2.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
4. Manreza MLG, Grossmann RM, Valério RMF, Guilhoto LMFF. *Epilepsia na infância e adolescência*. São Paulo: Lemos Editorial; 2003.
5. Yacubian EMT, Garzon E, Sakamoto AC. *Video-eletroencefalografia. Fundamentos e aplicação na investigação da epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.
6. Yacubian EMT. *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. 2.ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2004.

# Transtorno do Déficit de Atenção e/ou Hiperatividade/Impulsividade (TDAH)

Renata Brasileiro Reis Pereira

## 1. Introdução

O encaminhamento de crianças para avaliação neurológica com queixa de baixo rendimento escolar secundário a agitação e/ou desatenção é bastante frequente ao longo dos últimos anos, porém essa não é uma situação nova. Em 1900, Still descreveu pela primeira vez uma criança com características de déficit de atenção e hiperatividade. Os estudos e observações prosseguiram ao longo dos anos e o Transtorno do Déficit de Atenção e/ou Hiperatividade/Impulsividade (TDAH) foi mais bem definido. O TDAH é considerado um distúrbio do desenvolvimento que se inicia na primeira infância, entretanto pode continuar na idade adulta e caracteriza-se por sintomas classificados em três categorias principais: Desatenção, Hiperatividade e Impulsividade, porém é interessante ressaltar que tais manifestações são relativamente comuns na população pediátrica, portanto para o diagnóstico de TDAH, faz-se necessário que juntamente com a falta de atenção e/ou hiperatividade/impulsividade exista um significativo comprometimento funcional do indivíduo em diversas áreas, como por exemplo: escola/social/família/trabalho (no caso adulto).

## 2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico é baseado nos dados clínicos, levando em consideração os critérios estabelecidos pelo CID 10 (World Health Organization, 1993) ou DMS-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) e mais recentemente DMS-V (American Psychiatric Association, 2013) (ver tabela 2.1) e a apresentação clínica varia de acordo com a fase de desenvolvimento da criança (ver tabela 2.2).

A utilização de escalas e questionários pode ser um bom complemento da entrevista e são úteis para uma orientação inicial, apesar de que não se pode confirmar o diagnóstico exclusivamente pela avaliação desses questionários.

Em geral, o diagnóstico é feito entre os seis e sete anos de idade, mas desde os primeiros anos já há indícios de que a criança possa ter esse transtorno.

Devido à falta de atenção as crianças cometem erros nas atividades escolares ou domésticas, têm dificuldade em organizar, planejar tarefas, perdem seus objetos de uso pessoal, como o material escolar e são descritas como pessoas que vivem no mundo da lua.

A hiperatividade se caracteriza pela incapacidade da criança em permanecer quieta em situações onde esse comportamento seria esperado. São crianças que também falam demais e não conseguem manter o foco em atividades que exijam esforço mental.

A impulsividade se manifesta pela dificuldade em esperar a vez.

O TDAH pode ser classificado em subtipos de acordo com o quadro clínico apresentado nos últimos seis meses. O tipo hiperativo-impulsivo causa um desajuste social e escolar e é mais facilmente reconhecido, no tipo desatento o diagnóstico é feito mais tardiamente e, por fim, o tipo combinado que é o mais comum em crianças e adolescentes.

**Tabela 2.1:** Critérios diagnósticos do DSM-IV e do CID 10**TDAH**

Comparação entre os critérios de diagnósticos do DSM-IV e do CID-10 para TDAH

|                                                   | DSM-IV                                                                                               | CID-10                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de sintomas necessários para o diagnóstico | 6 ou mais dos 9 sintomas de desatenção e/ou 6 ou mais dos 9 sintomas de hiperatividade/impulsividade | 6 ou mais dos 9 sintomas de desatenção e 3 ou mais dos sintomas de hiperatividade e pelo menos 1 dos 4 sintomas de impulsividade |
| Idade de início dos sintomas                      | Antes dos 7 anos de idade*                                                                           | Antes dos 7 anos de idade                                                                                                        |
| Duração mínima dos sintomas                       | 6 meses                                                                                              | 6 meses                                                                                                                          |
| Presença dos sintomas                             | Sintomas presentes em dois ou mais ambientes (ex.: escola, trabalho, casa)                           | Sintomas na escola são necessários se aplicáveis para a idade e nível de desenvolvimento da criança.                             |

\*Em recente publicação pelo DSM-V/2013, modificou o critério de idade de início dos sintomas para antes dos 12 anos, alterou terminologia subtipo para apresentação, sugerindo a transitoriedade dos sintomas, permitiu a classificação em leve, moderado ou grave, e possibilitou o uso do termo TDAH com remissão parcial, além associação entre TDAH e Autismo.

**Tabela 2.2:** Manifestações clínicas de acordo com as fases do desenvolvimentos

| Pré-escolar                                                                                                                                                                                  | Escolar                                                                                                                                                                | Adolescência                                                                                                                                                | Vida adulta                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DESATENÇÃO</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• É desatento mesmo em jogos de sequência curta (&lt; 3min.)</li> <li>• Deixa atividades incompletas</li> <li>• Parece não estar escutando</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• É desatento em atividades breves(&lt;10 min.)</li> <li>• Não conclui as atividades</li> <li>• Esquecido, distraído</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos persistente que os colegas</li> <li>• Desatento a detalhes</li> <li>• Dificuldade de planejamento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco detalhista</li> <li>• Esquece compromissos</li> <li>• Imprevisível</li> </ul>                                     |
| <b>HIPERATIVIDADE</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitado</li> </ul>                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inquieto quando deveria estar calmo</li> </ul>                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inquieto</li> </ul>                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incansável</li> </ul>                                                                                                   |
| <b>IMPULSIVIDADE</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atitudes intempestivas</li> <li>• Sem noção de perigo</li> </ul>                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompe a vez dos outros e dá respostas precipitadas</li> <li>• Dificuldade para aguardar a sua vez</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-controle inadequado</li> <li>• Se expõe em atividades de risco</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidentes automobilísticos e outros</li> <li>• Toma decisões prematuras e precipitadas</li> <li>• Impaciente</li> </ul> |

Fonte: Taylor E, Sonuga-Barke E (2008), "Disorder of attention and activity" In Rutter et al (eds), Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, p. 522. Adaptado.

### 3. Abordagem terapêutica

O tratamento é multidisciplinar, individualizado e tem por objetivo reorganizar a criança e viabilizar um comportamento funcional.

A decisão do tratamento não farmacológico versus o farmacológico deverá levar em consideração alguns fatores como a idade do paciente, severidade dos sintomas, existência de comorbidades, efeitos colaterais da droga, etc. Tabela 3.1 e Tabela 3.2.

**Tabela 3.1:**

#### Medicamentos estimulantes disponíveis para o tratamento de TDAH

| Metilfenidato         |               |                             |                            |              |                        |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|------------------------|
| Tipo de duração       | Nome da marca | Horário de dosagem          | Duração aproximada de ação | Dose inicial | Dose diária máxima(mg) |
| Curta duração         | Ritalina      | 2-3 vezes ao dia            | 3 a 5                      | 5            | 60                     |
| Duração Intermediária | N/D*          | 1-3 vezes ao dia            | 3 a 8                      | 10           | 60                     |
| Duração prolongada    | Ritalina LA   | Uma vez ao dia              | 8 a 10                     | 10           | 60                     |
|                       | Concerta      | Uma vez ao dia              | 12                         | 18           | 72                     |
| Anfetaminas           |               |                             |                            |              |                        |
| Tipo de duração       | Nome da marca | Horário de dosagem          | Duração aproximada de ação | Dose inicial | Dose diária máxima(mg) |
| Curta duração         | N/D*          | De uma a duas vezes por dia | 4                          | 5            | 30                     |
| Duração Intermediária | N/D*          | De uma a duas vezes por dia | 10                         | 5            | 40                     |
| Duração prolongada    | Venvanse      | Uma vez ao dia              | 13                         | 30           | 70                     |

\* Não disponível no Brasil

**Tabela 3.2:**

#### Medicamentos não estimulantes

| Drogas        | Doses                |
|---------------|----------------------|
| Atomexitina*  | 1,2 - 1.9mg/kg/dia   |
| Amitriptilina | 0,5 - 2,0mg/kg/dia   |
| Nortriptilina | 1-3mg/kg/dia         |
| Clonidina     | 0,04 – 0,05mg/kg/dia |

\* Não disponível no Brasil

## Bibliografia

1. Fernando Arita. Distúrbios de Aprendizagem. Sérgio Rosenberg. Neuropediatria. 2ª edição. São Paulo. Sarvier, 2010. p.187-201.
2. Newra Tellechea Rotta. Transtorno da atenção: aspectos clínicos. Newra Tellechea Rotta, Lygia Ohlweiler e Rudimar dos Santos Riesgo. Transtornos da Aprendizagem abordagem neurobiológica e multidisciplinar. 1ª edição. Porto Alegre. Artmed; 2006. p.301-313.
3. Tais S. Moriyama, Aline J.M. Cho, Rachel E. Verin, Joaquin Fuentes e Guilherme V Polanczyk. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Textbook of child and adolescent mental health – Externalizing disorders. Geneva: International Association for child and adolescent Psychiatry and Allied professions 2012. p. 1-22.
4. Saul Cypel. A Criança com Déficit de atenção e hiperatividade. Aron Diamant, Saul Cypel e Umbertina Conti Reed. Neurologia Infantil. 5ª edição. São Paulo. Atheneu; 2010. p. 1721-1734.
5. DSM-V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2013.
6. DSM-IV-TR Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2000.



# Transtorno do Espectro Autista

Christian Muller

## 1. Introdução

Muito tem surgido sobre o tema Autismo na mídia. Essa exposição iniciou-se, particularmente, ainda na década de 80, com o filme *Rain Man* (1988, de Barry Levinson, com Dustin Hoffman e Tom Cruise). Em nossa cultura, séries em programas de abrangência nacional e novelas, em horário de alta audiência, também fazem menção aos Transtornos do Espectro Autista (TEA). Por outro lado, não só no meio leigo ocorre maior evidência sobre os TEA, as publicações científicas aumentaram 600% na última década.

### 1.1 Histórico

Os TEA surgiram no início do século passado, em 1912, com Eugen Bleuler, na revista *American Journal of Insanity*, ainda sob um cunho próximo da Esquizofrenia, como descrição de fuga da realidade. Bleuler descreveu pela primeira vez o termo Autismo, advindo do grego “Autós”, significando um paciente voltado para si mesmo.

Leo Kanner, em 1943, descreveu a inabilidade para estabelecer contato afetivo e interpessoal, utilizando a expressão distúrbio autístico de contato afetivo.

Durante este um século de evolução desta patologia, muito se aventou, principalmente sobre causas e tratamentos disponíveis. Como não há um marcador claro para o diagnóstico, nem terapêutica específica, ampliaram-se as pesquisas, gerando certa confusão para população leiga.

Os pais, ávidos por uma conduta “resolutiva”, popularizaram tratamentos sem evidências científicas claras, como as não comprovadas: dieta sem glúten, relação com vacina Tríplice Viral ou falha parental (“as mães geladeira”).

## 2. Abordagem Diagnóstica

### 2.1 Características

Basicamente o diagnóstico dos TEA posicionam-se nos seguintes sintomas:

1. Déficit de interação e comunicação social
2. Sintomas comportamentais, com padrão repetitivo e estereotipado de comportamento

O prejuízo na comunicação verbal pode ser evidenciado desde a época esperada para sua obtenção ou, há relatos, de palavras iniciais (ex. ma-má, pa-pá), com posterior perda deste marco. A comunicação não-verbal também tem significativa diferença em relação ao padrão esperado para idade. O gesto de apontar os objetos de interesse é, frequentemente, substituído por levar os pais pela mão e, literalmente, encostá-los no seu objetivo de interesse. Por vezes a linguagem verbal está presente, mas surge em atraso e, comumente, a troca verbal e social, o diálogo, inexiste. As palavras surgem de forma desconexa com o contexto.

Ainda em relação a fala, observa-se uma dificuldade muito maior no pragmatismo dos diálogos e conversações. Um paciente com TEA grau 1 ou 2 (conceituado em Classificação, item 2.2), é capaz de falar, principalmente, quando das suas necessidades básicas. Somente nos TEA grau 3 é comum a inexistência de uma fala inteligível, ocorrendo apenas emissão de sons ininteligíveis.

Em relação a interação social, o fato mais popularmente conhecido é o de evitar o contato visual. Pode ocorrer um olhar bastante “inexpressivo” ou com um interesse particular, como, um brinco ou um óculos. A restrição ao contato pode ser leve, não impedindo atividades sociais ou escolares, como pode ocorrer uma dificuldade importante de se colocar em ambientes “hostis”, sendo estes, barulhentos, coloridos, com muitas pessoas ou, simplesmente, fora do seu padrão e rotinas conhecidos.

O padrão de comportamento repetitivo e estereotipado baseia-se em rotinas de atividades, como, por exemplo, alinhar carrinhos e brinquedos, predileção especial por água ou objetos que giram, rodas dos carrinhos, ventiladores. Em relação as estereotipias, as mais comuns, em graus mais intensos, são o balanceio e o flapping, mas podem ser quaisquer maneirismos, que tendem a aumentar em momentos de ansiedade ou euforia.

Algumas comorbidades podem estar associadas aos TEA, sejam elas componentes de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), sintomas ansiosos, incluídos ou não em Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), além de evidências demonstrarem maior número de eventos convulsivos que a população em geral.

## 2.2 Classificação

A classificação atualmente utilizada advém do recentemente publicado DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Nela simplificou-se o diagnóstico em relação à versão anterior, DSM-IV-TR (2000) e, atualmente se apresenta em 3 níveis, em um diagnóstico único:

Transtorno Espectro Autista: Grau 1, Grau 2 ou Grau 3

- a. Conforme o nível de suporte necessários;
- b. Com ou sem envolvimento cognitivo;
- c. Com ou sem envolvimento de linguagem;
- d. Com ou sem patologias associadas (TEA primário ou secundário).

Em relação ao DSM-IV-TR, o atraso de fala deixa de ser incluído no eixo principal. O atraso de fala não é específico dos TEA e, para tal, foi excluído dos critérios diagnósticos, mas segue sendo ainda importante marcador.

Deixam de existir os diagnósticos de Transtorno Desintegrativo da Infância, assim como a Síndrome de Asperger. A Síndrome de Rett, que antes se enquadrava dentro do espectro, agora é um diagnóstico isolado.

## 2.3 Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, não existindo exames complementares específicos.

A utilização de exames complementares, como neuroimagem (Tomografia computadorizada de Encéfalo ou Ressonância magnética de Encéfalo), assim como Eletroencefalograma, são indicados na suspeição de diagnósticos associados.

Diversas escalas foram traduzidas e validadas no Brasil:

- Escala de Avaliação dos Traços Autistas (ATA)
- Childhood Autism Rating Scale (CARS)
- Autism Diagnostic Interview (ADI)
- Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)
- Autism Screening Questionnaire (ASQ)
- Autism Behavior Checklist (ABC)

O autor sugere a utilização, como instrumento de triagem, da Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), de fácil execução e aplicação. Como qualquer outro instrumento de triagem, classifica-se como caso não suspeito ou suspeito, este último, com indicação de avaliação mais detalhada e adequado encaminhamento à profissional habilitado.

Considera-se suspeitos os casos onde, aplicado entre crianças de 18 a 30 meses, houver falhas em 3 itens no total ou 2 itens críticos (questões 2,7,9,13,14,15).

**Tabela 1:** Escala M-CHAT

## Anexo 1

## Versão Final do M-CHAT em Português

Por favor, preencha as questões abaixo sobre como seu filho geralmente é. Por favor, tente responder todas as questões. Caso o comportamento na questão seja raro (ex. você só observou uma ou duas vezes), por favor, responda como se seu filho não fizesse o comportamento.

|                                                                                                                                                                                        |     |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1- Seu filho gosta de se balançar, de pular no seu joelho, etc.?                                                                                                                       | Sim | Não |
| 2- Seu filho tem interesse por outras crianças?                                                                                                                                        | Sim | Não |
| 3- Seu filho gosta de subir em coisas, como escadas ou móveis?                                                                                                                         | Sim | Não |
| 4- Seu filho gosta de brincar de esconder e mostrar o rosto ou de esconder-esconde?                                                                                                    | Sim | Não |
| 5- Seu filho já brincou de faz-de-conta, como, por exemplo, fazer de conta que está falando no telefone ou que está cuidando da boneca, ou qualquer outra brincadeira de faz-de-conta? | Sim | Não |
| 6- Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para pedir alguma coisa?                                                                                                      | Sim | Não |
| 7- Seu filho já usou o dedo indicador dele para apontar, para indicar interesse em algo?                                                                                               | Sim | Não |
| 8- Seu filho consegue brincar de forma correta com brinquedos pequenos (ex. carros ou blocos), sem apenas colocar na boca, remexer no brinquedo ou deixar o brinquedo cair?            | Sim | Não |
| 9- O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar este objeto?                                                                                                | Sim | Não |
| 10- O seu filho olha para você no olho por mais de um segundo ou dois?                                                                                                                 | Sim | Não |
| 11- O seu filho já pareceu muito sensível ao barulho (ex. tapando os ouvidos?)                                                                                                         | Sim | Não |
| 12- O seu filho sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?                                                                                                                      | Sim | Não |
| 13- O seu filho imita você? (ex. você faz expressões/caretas e seu filho imita?)                                                                                                       | Sim | Não |
| 14- O seu filho responde quando você chama ele pelo nome?                                                                                                                              | Sim | Não |
| 15- Se você aponta um brinquedo do outro lado do cômodo, o seu filho olha para ele?                                                                                                    | Sim | Não |
| 16- Seu filho já sabe andar?                                                                                                                                                           | Sim | Não |
| 17- O seu filho olha para coisas que você está olhando?                                                                                                                                | Sim | Não |
| 18- O seu filho faz movimentos estranhos com os dedos perto do rosto dele?                                                                                                             | Sim | Não |
| 19- O seu filho tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?                                                                                                                      | Sim | Não |
| 20- Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?                                                                                                                              | Sim | Não |
| 21- O seu filho entende o que as pessoas dizem?                                                                                                                                        | Sim | Não |
| 22- O seu filho às vezes fica aéreo, "olhando para o nada" ou caminhando sem direção definida?                                                                                         | Sim | Não |

**Tabela 1:** Escala M-CHAT

23- O seu filho olha para o seu rosto para conferir a sua reação quando vê algo estranho?      Sim      Não

© 1999 Diana Robins, Deborah Fein e Marianne Barton. Tradução Milena Pereira Pondê e Mirella Fiuza Losapio.

### 3. Abordagem Terapêutica

Não existe cura para os TEA, entretanto, existe tratamento.

O tratamento pode ser bastante efetivo, melhorando sobremaneira a qualidade de vida e independência dos pacientes diagnosticados.

O tratamento dos TEA deve ser multidisciplinar, incluindo Neurologia ou Psiquiatria Infantil, Fonoaudiologia, Psicologia, Terapia Ocupacional, além de Educador físico e médico Geneticista. Como opção terapêutica, pode-se utilizar de musicoterapia, equoterapia ou hidroterapia além de métodos psicocomportamentais, onde cita-se: TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handcapped Children*); PECS (*Picture Exchange Communication System*); ABA (*Applied Behavior Analysis*) e o Programa Son-rise.

Todos os atendimentos devem ser consistentes, contínuos e o vínculo dos pacientes com os profissionais é fundamental para uma adequada evolução. Tratamento medicamentoso pode ser utilizado nas comorbidades associadas, sejam elas comportamentais ou em possíveis eventos convulsivos.

### 4. Conclusão

Os pacientes com TEA devem ter suporte contínuo por toda vida.

A despeito dos Graus menores de gravidade (1 e 2) poderem evoluir com reavaliação e questionamento do diagnóstico após adequado tratamento, esses pacientes são mantidos dentro do Espectro devido aos sucessivos processos ansiogênicos a que todos somos expostos ao longo da vida. Eventos depressivos são comumente presentes na evolução adulta devendo também ser monitorados.

A independência para atividades de vida diária é uma das grandes preocupações dos pais e, invariavelmente, surge em algum momento durante os anos de acompanhamento em consultas. O que deve ser trabalhado com os pacientes é o maior grau possível de independência para o paciente em questão, entretanto, essa evolução é muito variável.

Os pacientes com TEA podem evoluir substancialmente com diagnóstico e condutas adequadas e precoces, a qualidade de vida e independência podem melhorar consideravelmente e assim, obterem um melhor prognóstico e futuro.

## Bibliografia

1. Augustyn, M. Diagnosis of Autism Spectrum Disorders Diagnosis, Uptodate, 2015.
2. Augustyn, M. Terminology, Epidemiology and Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders, 2015.
3. Demichelli, V., Rivetti, A. Debalini, M.G., Di Pietrantonj, C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev, 2012.
4. DSM-5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2013.
5. Rotta, N.T. e Riesgo R.S. Autismo Infantil. In: Rotta N.T.; Ohlweiler L; Riesgo R.. Rotinas em Neuropediatria. Artmed: Porto Alegre, 2005 p. 161-172.
6. Millward, C., Ferriter, M., Calver, S. Connell-Jones, G. Gluten and case in free diets for Autistic spectrum disorders. Cochrane Database Syst Ver, 2008.
7. Gadia C.A; Tuchman R. Autismo. In: Diament A; Lypel S. Neurologia Infantil. Ed, Atheneu. São Paulo, 2005; p 1673 - 1686.
8. Losapio, M. L., Pande, M.P. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. Revista Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 2008.
9. Weissman, L; Bridgemohan, C. Autism Spectrum Disorder in children and adolescents: complementary and alternative therapies, 2014.
10. Weissman, L; Bridgemohan, C. Autism Spectrum Disorder in children and adolescents: overview of management, Uptodate, 2015.

# Doença Falciforme

Isis Maria Quezado Soares Magalhães

Raquel Alves Toscano

## 1. Introdução

A doença falciforme é patologia hereditária, na qual os pacientes herdam variante específica decorrente de mutação do gene da  $\beta$  globina, chamada hemoglobina S (HbS). A produção da HbS estruturalmente anormal decorre de uma única substituição de base no DNA do gene da hemoglobina [GTG  $\rightarrow$  GAG], que causa substituição de ácido glutâmico por valina na 6ª posição da cadeia  $\beta$  da globina com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina. A HbS em estado de desoxigenação forma polímeros no interior da hemácia com consequências em vários níveis celular e vascular: dano de membrana celular, desidratação celular, 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>1,35</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” (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1:** Diagnóstico diferencial das Síndromes Falciformes

| Doença Falciforme      | Genótipo    | Eletroforese de hemoglobina |
|------------------------|-------------|-----------------------------|
| Anemia falciforme      | SS          | HbS; HbA2<3,5%;HbF          |
| S $\beta^0$ Talassemia | S $\beta^0$ | HbS; HbA2>3,5%;HbF          |
| S $\beta^+$ Talassemia | S $\beta^+$ | HbS>HbA; HbA2>3,5%;HbF      |
| Hemoglobinopatia SC    | SC          | HbS ; Hb C(HbA2);HbF        |
| Hemoglobinopatia SD    | SD          | HbS; HbD;HbF                |

Nota: Traço Falciforme não é incluído entre as doenças falciformes

HbA > HbS; HbA2 < 3,5%; HbF.

A distribuição e frequência do gene da doença falciforme diferem nas diversas regiões do mundo e foram 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>2</sup>.

No Brasil, a frequência e distribuição dos haplótipos coincidem com as regiões de origem do tráfico de escravos. Os genótipos CAR/CAR, BEN/CAR, BEN/BEN predominam e embora estudos relacionem os haplótipos a eventos clínicos e achados hematológicos, publicação recente não encontrou diferenças significativas entre os grupos distintos de haplótipos relativas à seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral<sup>3</sup>.

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) documenta diferenças regionais em relação à incidência, sendo no estado da Bahia (BA): SS de 1: 650 nascimentos, traço AS de 1:17 nascimentos; Rio de Janeiro (RJ): SS de 1:1200 nascimentos, traço AS 1:21 nascimentos; Minas Gerais (MG): SS de 1: 1400 nascimentos, traço AS 1:21 nascimentos; São Paulo (SP) 1:4000 nascimentos, traço AS 1:35<sup>4</sup>.

No Distrito Federal o coeficiente de prevalência do traço falciforme entre 116.271 recém nascidos testados no Programa de Triagem Neonatal (PTN-DF) entre os anos de 2004 a 2006 foi de 3,23% (IC 95%:3,1-3,3%)<sup>5</sup>.

## 2. Abordagem diagnóstica

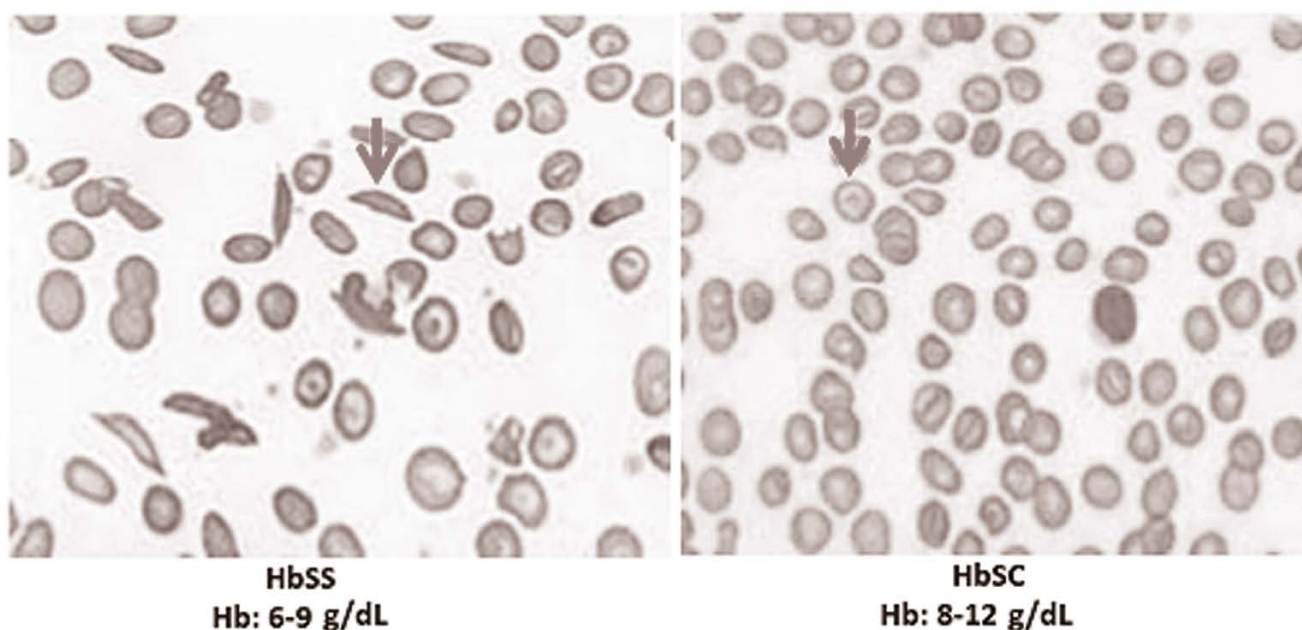
O diagnóstico da Doença Falciforme pode ser suspeitado nos achados morfológicos da série vermelha no esfregaço de sangue periférico, mas a confirmação diagnóstica ocorrerá com realização do exame chamado Eletroforese de Hemoglobina.

### 2.1 Hemograma e o exame do esfregaço

A anemia hemolítica crônica geralmente está associada a níveis de hemoglobina baixos (média 7,5g/dL; variando entre 6-9 g/dL), reticulocitose (média 11%; variando de 3% - 15%) e presença de volume corpuscular médio (VCM) em limites superiores para idade ou alto. Em casos onde os índices do VCM não estiverem aumentados, considerar a possibilidade de doença falciforme ser decorrente de dupla heterozigose HbS e  $\beta$ -Talassemia (HbS- $\beta$ Thal), a concomitância de  $\alpha$ -Talassemia ou deficiência de ferro. Achados laboratoriais adicionais de hemólise são hiperbilirrubinemia não conjugada, aumento da desidrogenase láctica (DHL) e baixos níveis de haptoglobina.

No esfregaço periférico de SS, SC (Figura 2.1) e S $\beta$ Thal pode-se visualizar hemácias em foice, hemácias em alvo, policromatofilia indicativo do aumento de reticulócitos e corpúsculos de Howell-Jolly, demonstrativo do estado de hipoesplênia. As hemácias são normocrômicas exceto se há concomitância de talassemia ou deficiência de ferro. A Tabela 2.1 apresenta aspectos relevantes da série eritróide, leucocitárias e plaquetas em cada genótipo.



**Quadro 5.4:****Figura 2.1:** Esfregaços de Doença Falciforme SS e SC.**Tabela 2.1:** Aspectos relevantes em relação à série eritróide

| Série                                           | Vermelha                                                                                                   | Leucocitária                                                                                                                                     | Plaquetária                                                                              |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença Falciforme SS                            | Há predomínio de hemácias em foice                                                                         | A contagem de leucócitos esta normalmente aumentada comparada ao normal para a idade, particularmente em pacientes menores de 10 anos de idades. | A contagem de plaquetas está normalmente elevada, particularmente nos menores de 18 anos |
| Doença falciforme HbS-βThal                     | Há presença de hemácias em foice, hemácias em alvo, com predominância de hemácias microcíticas hipocrômica | A leucometria média não tende a ser elevada.                                                                                                     | Está normal                                                                              |
| Doença falciforme SC                            | Predominam hemácias em alvo, com raras hemácias em foice                                                   | A leucometria média não tende a ser elevada.                                                                                                     | Está normal                                                                              |
| Traço falciforme (heterozigotos para HbS ou AS) | Não apresentam hemácias em foice em seu esfregaço periférico.                                              | ***                                                                                                                                              | ***                                                                                      |

## 2.2 Testes diagnósticos

Os testes de solubilidade (teste da mancha) e teste de falcização são positivos em ambos, na doença falciforme e nos indivíduos assintomáticos portadores heterozigotos de HbS (AS- ou traço falciforme) e são considerados apenas teste de triagem. Todos os pacientes requerem o diagnóstico definitivo com a Eletroforese de Hemoglobina (que separa os vários tipos de hemoglobina de acordo com sua composição de aminoácidos) ou por testes moleculares.

A eletroforese de hemoglobina em acetato de celulose em pH alcalino (pH 8.4) é o método padrão para separar hemoglobina S das outras variantes. Entretanto HbS, G e D apresentam a mesma mobilidade eletroforética por este método. Na eletroforese de hemoglobina em pH ácido em agar-citrato (pH 6,2), a HbS tem uma mobilidade diferente da HbD e G, que por esta técnica co-migram com HbA. A associação de técnicas eletroforéticas alcalina e ácida é decisiva para o correto diagnóstico principalmente nos casos de associação da HbS com outras variantes de hemoglobina, como por exemplo a HbC.

A técnica de Focalização Isoelétrica (FIE) separa as hemoglobinas pelo seu ponto isoelétrico (P.I.) em um gradiente de pH estável, com valores de pH estreitamente distribuídos sobre uma faixa de variação específica. Durante o processo de focalização, as hemoglobinas migram até a posição onde ocorra a identificação de seu P.I. com o gel, e assim a hemoglobina poderá ser visualizada como uma banda muito nítida. Como cada hemoglobina possui seu P.I. específico, as identificações de variantes menos comuns como D, E, G e outras ficam bastante facilitadas. As frações de HbS ou outras variantes em neonatos são facilmente visualizadas por este método.

Nos programas populacionais de triagem neonatal, além da FIE, a técnica de cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) é universalmente utilizada, sendo a amostra obtida de gota de sangue em papel de filtro para o transporte estável (teste do pezinho). Os testes de solubilidade são contra indicados no período neonatal devido a presença de grande quantidade de hemoglobina fetal (HbF).

A medida que o quantitativo de Hb fetal declina nos primeiros meses de vida extra uterina e a quantidade de HbS aumenta, se iniciam as manifestações clínicas da doença. Hemácias em foice podem ser visualizadas nos esfregaços de sangue periférico de crianças com doença falciforme a partir dos 03 meses de vida e em torno de 04 meses a anemia hemolítica é evidente.

Para os testes de triagem neonatal, o método deve ser capaz de distinguir Hb F, S, A e C principalmente. Os padrões presentes são descritos em ordem decrescente do quantitativo detectado. O doente falciforme SS apresenta então o padrão FS, ou seja, tem predominantemente HbF, pequena quantidade de HbS e nenhuma Hb A (normal). Mas também apresentam padrão FS os neonatos com doença falciforme S- $\beta^0$  Thal, HbS-Persistência Hereditária de Hb Fetal (HPFH), e HbS-HbD (isto é, HbD tem a mesma mobilidade eletroforética da HbS).

O neonato com apenas traço falciforme terá no resultado da triagem neonatal o padrão FAS, ou seja, ele tem predominantemente Hb Fetal, mas também tem Hb A e Hb S. A quantidade de Hb A é maior que o quantitativo de Hb S. Se o quantitativo de Hb S excede o de Hb A, o diagnóstico presuntivo será de doença falciforme S- $\beta^+$  Thal e o padrão descrito será a FSA.

Se não for possível a distinção entre o padrão FAS e FSA no período neonatal, pode-se utilizar os testes moleculares ou repetir eletroforese de hemoglobina aos 03 e 06 meses de idade. Importante lembrar que os neonatos diagnosticados como possíveis portadores de doença falciforme deverão realizar exames confirmatórios após o sexto mês de vida e o estudo familiar, quando possível, é altamente recomendado.

Principalmente na doença falciforme com associação de HbS com talassemia (*HbS-β° Thal* e *HbS-β+ Thal*) a quantificação da hemoglobina A<sub>2</sub> e hemoglobina fetal (HbF) são fundamentais para elucidar o diagnóstico. O padrão do teste do pezinho e da eletroforese de hemoglobina nos exames confirmatórios são similares na doença falciforme SS e na doença falciforme *HbS-β° Thal*, e embora a A quantificação de HbF e HbA<sub>2</sub> ajudem a distinguir este diagnóstico, a presença de microcitose ou a ausência de traço falciforme em um dos pais são indicativos do diagnóstico de *HbS-β° Thal*.

O diagnóstico de doença falciforme SC é direto, quantidades semelhantes de HbS e HbC são detectadas (duplo heterozigose de HbS e HbC).

O diferencial entre doença falciforme *HbS-β+ Thal* e traço falciforme, deve consistir numa análise ampliada: o traço falciforme não está associado a nenhum grau de anemia ou microcitose e tem a fração de Hb A maior que 50%, enquanto a doença falciforme *HbSβ+Thal* está associada com anemia, microcitose e com uma fração de HbA que varia de 5% a 30%.

Nos pacientes com doença falciforme, o nível de HbF permanece levemente ou moderadamente elevado, o grau varia entre os pacientes. O quantitativo de HbF varia em função do número de reticulócitos que contenham HbF, da duração da sobrevivência seletiva dos reticulócitos contendo HbF para se tornarem hemácias maduras contendo HbF, e da quantidades de HbF/ células com HbF<sup>6</sup>.

Métodos moleculares baseados na metodologia de PCR (*polymerase chain reaction*), aliada às endonuclease de restrição constituem um importante instrumento de análise. Diagnóstico de HbSC usam métodos moleculares específicos para detecção do gene para HbC e o diagnóstico de *HbS-β Thal* pode ser feito usando a metodologia *dot-blot* para triagem das mutações de β talassemias assim como as mutações de HbS e HbC, numa única reação de hibridização<sup>7</sup>.

### 3. Apresentação clínica e abordagem terapêutica

As manifestações clínicas se iniciam nos primeiros meses de vida com a queda dos níveis de HbF e aumento da HbS. Aos 4 meses de idade os sinais clínicos da síndrome hemolítica – anemia, icterícia, esplenomegalia são evidentes na criança com HbSS.

O conhecimento da história natural evidenciou taxa de mortalidade extremamente alta em crianças principalmente nos primeiros 5 anos de vida<sup>8,36</sup>. Atingindo uma mortalidade de 20% na primeira década de vida<sup>9</sup>. Os estudos de coorte *Jamaican Cohort Study of Sickle Cell Disease* e o *Cooperative Study for Sickle Cell Disease* identificaram como as principais causas de mortalidade precoce o sequestro esplênico agudo, a septicemia pneumocócica e como causas de mortalidade mais tardias crise aplástica, síndrome torácica aguda e acidente vascular cerebral<sup>10</sup>. Ao mesmo tempo trouxeram um melhor entendimento da patogênese e história natural dos danos agudos e crônicos e o conhecimento sobre o melhor manejo clínico destes eventos. O diagnóstico precoce e os programas de cuidados especiais desde a primeira infância contribuíram para diminuição da mortalidade<sup>11</sup>.

A despeito do acometimento multisistêmico da doença, a abordagem clínica do doente falciforme não exige condutas ou procedimentos complexos e onerosos. A inclusão nos programas de triagem neonatal populacional, o uso da penicilina profilática e da vacinação sistemática contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e a transfusão crônica para AVC, assim como seguimento do paciente em programas de atenção multidisciplinar tornaram-se as medidas médicas mandatórias<sup>12</sup>.

O estudo multicêntrico PROPS I study, randomizado, duplo cego controlado com placebo de Gaston et al 1986 traz evidência inequívoca da profilaxia com penicilina que quando instituída desde os primeiros meses reduz a morbidade e mortalidade por sepsis pneumocócica<sup>13</sup>.

### 3.1 Asplenia Funcional – Infecções

A disfunção esplênica decorrente dos fenômenos vaso oclusivos inicia-se nos primeiros 3 meses de vida e 90% das crianças com HbSS estão funcionalmente asplênicas até os 3 anos de idade. As infecções bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade na criança. Os episódios infecciosos ocorrem mais frequentemente nas crianças menores de 5 anos, principalmente nos primeiros 2 anos de vida. Os patógenos mais frequentes são as bactérias encapsuladas, sendo o pneumococo responsável por mais de 70% das infecções. Outros patógenos são: *Stafilococos*, *Neisseria*, *Mycoplasmae* *Haemophilus influenzae*. As Salmonelas podem ser causa de infecção grave alcançando a corrente sanguínea, por meio dos fenômenos de vaso-oclusão na microcirculação intestinal. Crianças com doença falciforme e idade inferior a 3 anos são particularmente propensas a desenvolverem septicemias (com mortalidade em torno de 20%) e meningites. Desta forma, episódios febris em crianças menores de 5 anos deve consistir em “Sinal de Alerta” e deve ser considerado o uso de antibioticoterapia empírica: ampicilina, cefalosporinas de 2ª ou 3ª geração visando cobertura para *S. pneumoniae* e *H. influenzae*<sup>14</sup>. Os seguintes itens indicam a necessidade de internação hospitalar imediata:

1. Estado geral comprometido, hipotensão, ou má perfusão;
2. Temperatura acima de 40 °C;
3. Leucócitos > 30.000/mm<sup>3</sup> ou < 5.000/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>;
4. Dor óssea ou infiltrado pulmonar demonstrado no RX de tórax;
5. Hemoglobina < 5 g/dL;
6. História anterior de septicemia.

Medidas profiláticas anti pneumocócicas devem ser instituídas desde o primeiro atendimento no programa de atenção ao paciente falciforme com vacinação e o uso de penicilina profilática.

Além do calendário básico de vacinação instituem-se as vacinas especiais com a seguinte orientação:

- Vacina pneumocócica 10 valente – 2 a 6 meses de idade PN 10 valente (2,4 e 6 meses) + 1 reforço 12-15 meses; 7 a 11 meses de idade PN 10 Valente 2 doses + 1 reforço 12-15m; 12-23 meses PN 10 valente 2 doses de reforço;
- Vacina Pneumocócica 23 valente – A partir de 2 anos sendo a primeira dose de 6 a 8 semanas após última dose PN10 e reforço a cada 5 anos;
- Vacina Meningococo – A partir de 2 meses de idade, sem limite de idade;
- Vacina Influenza (Gripe) – Acima de 6 meses de idade – 1 dose anual (abaixo de 3 anos, 2 doses no primeiro ano que recebe a vacina);
- Vacina de *Haemophilus influenzae* – Se não recebeu, receber até 19 anos;
- Vacina Hepatite A – Acima de 1 ano – 2 doses;
- Vacina contra Varicela – Acima de 1 ano até menores de 13 anos – 1 dose Acima de 13 anos 2 doses com 1 mês de intervalo<sup>15</sup>.

## Observações

Segundo orientação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm):

Vacina pneumocócica conjugada 13 valente - 2 a 6 meses de idade VPC 13 (2,4 e 6 meses) + 1 reforço 12-15 meses; 7 a 11 meses de idade VPC 13 2 doses + 1 reforço 12-15m; 12-23 meses PCV valente 2 doses de reforço.

Segundo orientação da *Centers for Disease Control and Previntion* (CDC):

Caso paciente tenha recebido esquema completo de vacina pneumocócica 10 valente e/ou pneumocócica 23 valente realizar 1 única dose VPC 13 até 18 anos de idade.

A profilaxia com penicilina deve ser iniciada a partir do diagnóstico e mantida até os 05 anos de idade. Podendo ser utilizado:

(1) Penicilina Oral- fenoximetilpenicilina (Pen-ve-oral® -400.000UI/5ml uso contínuo).

200.000UI 2x/dia uso contínuo – crianças de 3 meses - 3 anos;

400.000UI 2x /dia uso contínuo – crianças de 3 a 5 anos.

(2) Penicilina Benzatina, via intramuscular, de 21 em 21 dias. Para crianças até 10 kg: 300.000 UI; de 10 a 25 kg: 600.000 UI; Crianças > 25 kg: 1.200.000 UI. Nos alérgicos a penicilina, indica-se Eritromicina, 20 mg/kg/dia via oral, de 12 em 12 horas.

## 3.2 Atendimento aos Eventos Agudos

### 3.2.1 Crises Dolorosas

A dor é a insígnia da doença falciforme, e a crise dolorosa aguda a principal causa das admissões hospitalares. Cada episódio doloroso agudo está associado à inflamação que piora com episódios recorrentes, frequentemente culminando com outras complicações e danos.

A crise dolorosa aguda se desenvolve em quatro fases: prodrômica, inicial, estabelecida e resolvida. Na fase prodrômica da crise aguda três eventos fisiopatológicos operam uníssonos: vaso-oclusão, inflamação e nocicepção. Abortar o episódio agudo doloroso potencialmente durante esta fase evitará ou minimizará os danos teciduais<sup>16</sup>. A presença dos mediadores inflamatórios podem explicar alguns dos sintomas clínicos associados à crise dolorosa aguda: Febre < 38°C, edema local, náuseas, vômitos reflexos e taquicardia. A crise dolorosa aguda é de natureza imprevisível, mas pode ser precipitado pelo frio, exercício, infecção, desidratação e stress psicológico.

O tratamento inadequado da dor aguda pode levar à síndrome da dor crônica, associada à necrose avascular. Readmissões hospitalares dentro de 01 semana de um episódio de dor aguda ocorre em 16% dos pacientes no pós- alta. A dor neuropática não está bem estudada na doença falciforme, mas tem sido objeto de pesquisa nos modelos transgênicos, acredita-se que possa estar envolvida<sup>17-19</sup>. Estudos recentes<sup>20, 21</sup> relatam redução da resposta às medicações analgésicas entre o quarto e sexto dia de internação em alguns pacientes, e as possíveis causas para este achado seja manejo inadequado da analgesia, aumento dos níveis de reagentes de fase aguda que se ligam aos opióides e os deixam inacessíveis à indução do alívio da dor, desenvolvimento de tolerância aos opióides, hiperalgesia, ou alterações nos receptores opióides. O aumento na contagem de plaquetas, fibrinogênio e da viscosidade sanguínea, à medida que a crise se resolve, indicam a presença de um estado de hipercoagulabilidade que pode ser também causa de recorrência da dor.



Pacientes com crises frequentes que requeiram hospitalização parecem ter mais morbidade e mortalidade (critério de inclusão no protocolo de Hidroxiuréia).

### 3.2.1.1 Dactilite ou síndrome mão-pé

É o edema doloroso dos pequenos ossos das mãos e dos pés, por necrose avascular da medula óssea nos pequenos ossos das extremidades (mecanismo similar aos das crises dolorosas). Afeta crianças jovens desde os três meses de idade e raramente ocorre após 5-6 anos de idade quando a atividade da medula desaparece nesses ossos. As crises dolorosas em ossos longos se iniciam após os três anos, quando os episódios de dactilite normalmente desaparecem.

### 3.2.1.2 Crise Dolorosa Abdominal

Termo usado para entidade específica de dor abdominal associada a íleo paralítico, frequente em lactentes e pré-escolares. Apresenta-se com vômitos, distensão abdominal, ausência ou diminuição dos ruídos hidroaéreos.

A radiografia de abdômen evidencia dilatação de alças intestinais e presença de níveis hidroaéreos. A perda de motilidade de segmento do intestino, usualmente no intestino grosso é secundária a uma neuropatia autônoma. O tratamento é direcionado ao alívio da dor. Após a exclusão de causas cirúrgicas, está indicado tratamento conservador para o íleo com hidratação venosa e sonda nasogástrica. O íleo paralítico usualmente se resolve após 2 a 4 dias de tratamento conservador. A dor abdominal pode ser recorrente<sup>22</sup>.

### 3.2.1.3 Princípios do tratamento das crises dolorosas

O princípio do tratamento das crises dolorosas se baseia no reconhecimento de fatores desencadeantes, correção de estados de desidratação, analgesia adequada com administração dos analgésicos em intervalos fixos seguindo meia-vida plasmática do analgésico escolhido, e conforme melhora redução gradativa de 25% da dose a cada 12-24hs, mas mantendo os intervalos de administração. Repouso, calor e segurança são adjuvantes importantes.

As crianças com crises leves poderão ser tratadas no domicílio com utilização de analgésicos orais e aumento de ingestão de líquidos. As crianças com crises moderadas e graves, ou apresentando algum dos seguintes sinais e sintomas concomitantes a uma crise álgica, como febre acima de 38°C, desidratação, acentuação da palidez, vômitos recorrentes, aumento de volume articular, dor abdominal, sinais e sintomas neurológicos, dor refratária aos analgésicos comuns devem ser encaminhadas para Unidade de Urgência Pediátrica.

### 3.2.1.4 Abordagem inicial da crise dolorosa na Internação

Na unidade hospitalar, uma abordagem individualizada, considerando a experiência prévia do paciente e dos familiares deve ser avaliada e conduzida pelo profissional de saúde como uma emergência médica. A analgesia deve ser iniciada no máximo em 30 minutos após a admissão. Deve fazer parte do atendimento imediato a aferição da pressão arterial, da saturação transcutânea de O<sub>2</sub> (se  $\leq 95\%$ , oferecer O<sub>2</sub>); frequências cardíaca, respiratória e temperatura. Classificar o episódio usando escala da intensidade da dor (leve: até 2; moderado: 3 a 6; intenso: 7 ou mais) e verificar se recebeu analgésicos, se sim a dose e horário da administração.

Na dor moderada sem medicação prévia, pode ser usado analgésico não opióide (Ex.: dipirona EV) ou opióide fraco (codeína). Se a dor for intensa ou moderada que já utilizou analgésico, iniciar opióide forte (morfina) IV em bolus. Juntamente ao opióide associar dipirona endovenosa e anti-inflamatório não hormonal de horário (exceto se houver contraindicação individual). Não utilizar

Meperidina/Pentidine (Dolantina®, Dolosal®, Demerol®) pelo risco de crises convulsivas. Não utilizar corticosteroides se não houver broncoespasmo (Tabela 3.1).

A hidratação é componente crítico no tratamento e a hidratação venosa (manutenção normal) está indicada quando a aceitação por VO não está adequada, lembrando que pacientes com anemia falciforme não concentram a urina e estão em risco de desidratação quando não ingerem líquidos adequadamente.

**Tabela 3.1:** Analgésicos mais utilizados

| Medicamento            | Dose                                                                                                                                                 | Via                | Intervalo    | Observações                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|------------------------------|
| Dipirona               | Adulto: 500 mg/dose<br>Lactante: 10 mg/kg/dose<br>Pré-escolar: 15-20 mg/kg/dia (dose máx 1g)<br>Escolar: 25 mg/kg/dose ou 100mg/kg/dia (dose máx 2g) | Oral,<br>IM,<br>EV | 4-6h         | Pode ser associada a opioíde |
| Paracetamol            | Adulto: 750mg x 3 ou 4 doses/dia (dose máx. 4g/dia)<br>Criança: 10-15 mg/kg/dose x 4 (dose máx. 65mg/kg/dia ou 4g/dia)                               | Oral               | 4-6h         | Pode ser associada a opioíde |
| Diclofenaco de sódio   | Adulto: 50 mg/dose<br>Criança: 1mg/kg/dose                                                                                                           | Oral               | 8-12h        |                              |
| Ácido acetilsalicílico | Adulto: 500-1000 mg/dose<br>Criança: 10-15 mg/kg/dose                                                                                                | Oral               | 4-6h         | Pode ser associada a opioíde |
| Ibuprofeno             | Adulto: 1200-2400 mg/dia dividida em 4-6 tomadas (dose máx. 3,2g/dia)<br>Criança: 30-50mg/kg/dia dividida 3-4 tomadas (dose máx. 2,4g/dia)           | Oral               | 4-6h<br>6-8h |                              |
| Naproxeno              | Adulto: 500 mg/dose (inicial) a seguir 250 mg/dose<br>Criança: 10-20 mg/kg/dose                                                                      | Oral               | 6-8h<br>12h  |                              |
| Codeína                | Adulto: 10-30 mg/dose<br>Criança: 1,0 – 1,5 mg/kg/dose                                                                                               | Oral<br>Retal      | 4-6h         |                              |
| Morfina                | Adulto: 10-30 mg/dose<br>Criança: 0,05-0,1 mg/kg/dose (máximo 10 mg)                                                                                 | Oral<br>IV<br>SC   | 3-4h         |                              |

### 3.2.1.5 Seguimento da dor

Avaliação a cada 60 minutos durante pelo menos 4 horas, utilizando a escala de dor. Se dor persistente ou piora da dor: nova (ou primeira) dose de opioíde forte. Se houver persistência da dor: considerar outros diagnósticos. Associar à prescrição de opioíde: laxativo, observação de eventos adversos (especialmente sedação e depressão respiratória) a cada hora nas primeiras seis horas e depois a cada quatro horas.

### 3.2.1.6 Esquema de retirada dos opióides

Com a resolução da dor, reduzir a dose diária de forma lenta e progressivamente, 20 a 30% da dose total/dia, mantendo o intervalo da medicação (meia-vida da medicação). Programar alta com analgésicos não opióides orais após retirada total do opióide parenteral. Reavaliação precoce após a alta para verificar aderência às recomendações. Possíveis complicações relacionadas a crises álgicas de difícil controle: síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular cerebral (AVC), infecção (especialmente osteomielite), sequestro esplênico, isquemia de mesentério.

### 3.2.2 Sequestro Esplênico Agudo

Sequestro esplênico agudo (SEA) caracteriza-se pelo aprisionamento de sangue no baço e, acredita-se que isto ocorra devido a desvio do fluxo sanguíneo através de shunts intraesplênicos. Como consequência, ocorre o aumento de tamanho deste órgão com retenção de hemácias, ingurgitamento capilar e queda dos níveis de hemoglobina. Ocorre um rápido aumento do volume do baço com queda importante dos níveis de hemoglobina (Hb absoluta < 6 g/dL ou > 3 g/dL comparável a média basal da criança). Os reticulócitos aumentam acima da média normal da criança. Ocorre principalmente na faixa etária entre 6 meses e 3 anos de idade, quando o baço ainda não evoluiu para fibrose. O paciente pode apresentar sinais de choque hipovolêmico, e evoluir para óbito em poucas horas<sup>23</sup>.

No estudo de coorte de crianças brasileiras diagnosticadas no Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais a incidência de SEA foi de 10,2 primeiros eventos por 100 pacientes ano com letalidade de 2,9%, sendo de 1,1% no primeiro episódio e de 7,8% nos episódios subsequentes. Não foram encontrados fatores clinicamente significativos ou preditivos associados ao sequestro esplênico agudo. Os pacientes que tiveram palpação do baço abaixo do rebordo costal esquerdo durante algum momento da evolução clínica apresentaram risco aumentado de aproximadamente duas vezes de ter um episódio de SEA em relação àqueles sem esplenomegalia.

A base do tratamento é a correção da volemia e da massa eritrocitária com transfusão imediata de concentrado de hemácias. Atentar ao volume transfusional a ser indicado, porque apesar dos baixos níveis de hematócrito e hemoglobina, em geral o volume de sangue represado retorna a circulação, podendo acontecer hiperviscosidade. Sendo portanto mais indicado infundir um volume inicial de 5 ml/kg, realizar avaliação clínica, com exame físico, aferição de sinais vitais, nível de hemoglobina, 2 horas após o término da transfusão e identificar a necessidade de nova transfusão de 5 ml/kg.

Como a crise aguda de sequestro esplênico apresenta índice de recorrência de 50%, a esplenectomia está indicada após o primeiro evento. O Programa de transfusão crônica pode reduzir risco de recorrência e pode ser estratégia utilizada em crianças que sofreram sequestro antes de 2 anos de idade, até a execução da esplenectomia.

Os responsáveis pela criança precisam aprender como executar a palpação do baço e detectar rapidamente o seu aumento de volume sendo orientados a procurarem a unidade de emergência mais próxima imediatamente quando houver a suspeita de SEA<sup>24,26</sup>.

### 3.2.3 Síndrome Torácica Aguda – STA

Doença Pulmonar Aguda em paciente com Doença Falciforme. O diagnóstico pode ser feito por achados radiológicos e/ou achados clínicos. Apesar da etiologia multifatorial, o *Multicenter National Acute Chest Syndrome Study* (NACSS) usando o lavado bronco alveolar de crianças com síndrome torácica aguda (STA), identificou a infecção bacteriana como causa comum (Gram positivo, Gram negativo, bactérias atípicas mycoplasma, chlamydia), além de agentes virais não suspeitados previamente. Em 44 a 60% dos casos foi evidenciado embolia gordurosa pulmonar através da identificação da presença de gordura



em macrófagos pulmonares. STA devido à embolia gordurosa pulmonar esta associada com maior gravidade clínica e hematológica. Em adultos a mortalidade é 4 vezes maior que em crianças<sup>27</sup>.

A STA é com frequência precedida ou coexiste com episódio febril em crianças e crise vaso oclusiva óssea no adulto. Níveis séricos elevados de fosfolipase A2 secretória (sPLA2) foi detectado em pacientes admitidos com crise dolorosa vaso oclusiva 24 a 48h antes do diagnóstico clínico de STA. A fosfolipase A2 secretória aumenta ácidos graxos livres e consequentemente gera aumento da permeabilidade endotelial pulmonar. Alguns pacientes evoluem rapidamente com queda da saturação de oxigênio, podem necessitar de respiração assistida e de unidade de tratamento intensivo<sup>28</sup>.

O diagnóstico é essencialmente clínico com a presença de taquipnéia (frequência respiratória – FR > 25 irpm, indivíduo afebril e em repouso), ausculta respiratória alterada com assimetria de murmúrio vesicular, estertores persistentes e batimentos de asa de nariz. Achados radiológicos anormais não são obrigatórios para confirmação do diagnóstico. Pacientes febris devem ser cuidadosamente monitorados pois em uma frequência de 61% se constata inesperados infiltrados a radiografia (RX) de tórax. Achados laboratoriais como queda nos níveis de hemoglobina, plaquetas e queda na saturação de O<sub>2</sub> são comuns. Aproximadamente 50% dos episódios de STA ocorrem em pacientes hospitalizados decorrentes de crises álgicas ou em pós-operatórios.

Os pacientes com doença falciforme em regime de internação devem ser frequentemente e cuidadosamente examinados com atenção específica a FR, sinais de consolidação a ausculta pulmonar e monitorização de oximetria de pulso para detecção precoce de queda da oxigenação<sup>29</sup>.

O diagnóstico de STA impõe hospitalização, coleta de hemograma, contagem de reticulócitos, hemocultura, realização de RX tórax e aferição da saturação de O<sub>2</sub>. Necessário repetições destes exames, se persistência de febre ou piora do status respiratório. *Screening test* para vírus sincicial respiratório e Influenza (sazonal) e *Screening* para *Mycoplasma pneumoniae* - pesquisa rápida de crio aglutinina (boa especificidade) é recomendável. Evitar hiperidratação (pacientes em STA têm maior risco para edema pulmonar). A cobertura antibiótica recomendada é o uso de antibiótico macrolídio associado à anti-pneumocócico - cefalosporina de 3ª geração. O *Streptococcus pneumoniae* permanece sensível em nosso meio. Vancomicina pode ser adicionada para cobertura de *Streptococcus aureus* nos pacientes em estado crítico com falha terapêutica. Medicação antiviral oseltamivir até 48 horas após início dos sintomas se, critérios clínicos e epidemiológicos para Influenza (H1N1).

Atenção a hiponatremia que se constitui um achado comum nos pacientes com STA.

### 3.2.4 Acidente Vascular Cerebral – AVC

Complicações neurológicas ocorrem em 17% dos pacientes SS e 5% dos pacientes SC. Os acidentes vasculares cerebrais podem se apresentar como ataque isquêmico transitório, infarto silencioso, acidente vascular isquêmico e hemorrágico. A patogênese da vasculopatia cerebral da doença falciforme é multifatorial, relacionada a injúria endotelial pelo fluxo sanguíneo alto e turbulento, aderência aumentada das hemácias, hipóxia e depleção de óxido nítrico causado pela hemoglobina livre liberada na hemólise intravascular. O AVC isquêmico é o mais comum, ocorrem nas áreas irrigadas pelas artérias cerebrais do polígono de Willis. O AVC hemorrágico, que ocorre mais na idade adulta, tem como causa mais comum ruptura de aneurismas que normalmente são formados quando há hiperplasia íntima com diminuição do lúmen, estenose e oclusão de grandes artérias. As hemorragias podem ocorrer também devido a formação de massa de pequenos vasos friáveis em resposta a estenose ou oclusão de vasos maiores Moyamoya.

A trombose cerebral é responsável por 70 a 80% dos acidentes vasculares na doença falciforme. A distribuição dos infartos vistos nos exames de imagem (CT e RMN), e nos exames anatomopatológicos no acidente AVC sintomático, evidenciam o papel da vasculopatia arterial da artéria carótida interna,

artéria cerebral média e artéria cerebral anterior. Na avaliação de 25 pacientes com história de AVC, 41% tinha padrão de infarto consistente com oclusão de grandes vasos da circulação anterior e 31% tinha infarto “border-zone” indicando o papel da vasculopatia de grandes vasos<sup>30, 37</sup>. A ausência de doença de grandes vasos é especialmente aparente no contexto dos infartos silenciosos, que sugerem que estes AVC são devido a oclusões de artérias menores penetrantes em parênquima cerebral<sup>38</sup>.

Os sintomas clínicos mais comuns no AVC clínico são hemiparesia, afasia ou disfasia, convulsões, monoparesias, alterações de consciência, confusão mental e cefaléias de grande intensidade ou duração. A idade média de AVC clínico está em torno de 7 anos de idade. A literatura aponta 15% de mortalidade. Algumas crianças com AVC clínico apresentam recuperação significativa do déficit motor, mas espasticidade, epilepsia e déficit cognitivo de linguagem podem persistir. Os infartos silenciosos mesmo sem manifestação clínica aparente, estão associados a déficits cognitivos, nos testes neuropsicológicos.

O tratamento inicial do AVC clínico é a transfusão parcial, com intuito de reduzir os níveis de hemoglobina S e caso necessário o uso de agentes anti-edema cerebral e terapia anticonvulsivante. Em geral o risco de recorrência pós o primeiro AVC é de 70% em 5 anos e este risco pode ser reduzido a 13% com o programa de transfusão regular crônica<sup>31</sup>.

A prevenção primária hoje é possível através do exame com Doppler transcraniano – DTC que identifica as crianças de risco através da aferição da velocidade do fluxo nas artérias cerebrais médias. No caso de DTC anormal a terapêutica com execução de transfusão crônica profilática é indicada e tem reduzido a incidência de AVC de 11% para 2-3%<sup>32-34</sup>.

### 3.2.5 Dor no quadrante superior direito

Na dor no quadrante superior direito os seguintes diagnósticos diferenciais se impõem: Cálculos nos Ductos Biliares, Colecistite, Seqüestro hepático agudo e colestase hepática aguda (Tabela 3.2).

**Tabela 3.2:** Diagnósticos diferenciais

|                   | <b>Seqüestro Hepático Agudo</b>                                                                                                                      | <b>Colestase intrahepática</b>                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sintomas Clínicos | Sensibilidade, fígado grande, 4-12cm abaixo do RCD, sinal de Murphy positivo. Pode ou não ter aumento da icterícia. Palidez                          | Fígado sensível 3-6 cm abaixo do RCD, teste de Murphy positivo. Icterícia importante.                                                                                                                       |
| Investigações     | Hemoglobina baixa 4-6g/dL.<br>Reticulócitose > 15-25%<br>Linfocitose<br>Disfunção hepato celular moderada.<br>Ultrassonografia Abdomem hepatomegalia | Não há alterações hematológicas consistentes. Provas de função hepática: aumento da bilirrubina direta, enzimas moderadamente aumentadas. Moderada hepatomegalia sem evidência de obstrução extra-hepáticas |
| Tratamento        | Transfusão                                                                                                                                           | Evitar cirurgia. Tratamento conservador; transfusão de plasma pode ajudar.                                                                                                                                  |
| Prognóstico       | Usualmente resolução completa                                                                                                                        | Pode resolver completamente, tornar-se crônica ou progredir para a falência hepática                                                                                                                        |

### 3.2.6 Priapismo

Ereção persistente e dolorosa do pênis que pode ocorrer na doença falciforme em todas as faixas etárias, mais frequente após 10 anos de idade. Apresenta-se em três formas clínicas:

1. Ereção dolorosa prolongada por mais de algumas horas, que tipicamente pode permanecer por dias ou semanas e pode resultar em impotência parcial ou completa;
2. Persistente, frequentemente sem dor, com aumento do pênis ou enduração que persiste por semanas a anos, esse padrão normalmente se desenvolve após ataque prolongado e está frequentemente associado à impotência parcial ou completa;
3. Repetitivo: ereção dolorosa reversível, com detumescência ocorrendo em poucas horas.

O tratamento domiciliar: analgesia e hidratação oral. Se persistência dos sintomas indica-se hospitalização para intensificação da analgesia, hidratação venosa e avaliação urológica de urgência. Pode ser necessário o esvaziamento do corpo cavernoso ou tratamento cirúrgico. Tratamento hemoterápico para redução de HbS com exsanguíneo transfusão parcial.

### 3.2.7 Anemia de infecção

Queda moderada da Hb basal para 5-6 g/dL, e concomitante queda da contagem de reticulócitos de 2-5%. Não se observa alteração do VCM. Consequente a qualquer infecção de base, por interferência do processo inflamatório na atividade da medula óssea. A supressão da eritropoiese leva a queda rápida da hemoglobina, uma vez que a vida média da hemácia é extremamente curta na doença falciforme. Tem caráter benigno com retorno aos níveis basais de hemoglobina com o diagnóstico e tratamento da infecção, sem necessidade de transfusão.

### 3.2.8 Crise Aplástica

Queda acentuada dos níveis de Hb usualmente para 2-4 g/dL em poucos dias, contagem de reticulócitos extremamente baixas 0-1%. Parada temporária da atividade da medula óssea afetando principalmente os precursores eritróides, causada pelo Parvovírus Humano B19.

Na fisiopatologia desta infecção viral ocorre aplasia da medula óssea, predominantemente da série eritróide, mas também podendo atingir série plaquetária, com duração de 7-10 dias. A medula óssea recupera-se com o desenvolvimento da imunidade viral, mas devido à sobrevida encurtada as hemácias na doença SS, o quadro pode ser grave.

Em estudo epidemiológico em coorte 239 crianças brasileiras com doença falciforme SS e S $\beta$ -thal, Borato et al encontram uma prevalência global de 26,4% (64/239 casos; IC 95% 20,8% a 32,0%), e incidência em 51 crianças inicialmente negativas: 29,1 casos/100 pacientes-ano (IC 95% 16,3 a 41,9 casos/100 pacientes ano). Todos os casos infectados com genótipo viral tipo 1 e, em um caso, com genótipo 1 e genótipo 3<sup>39</sup>.

O tratamento é fundamentalmente com transfusão sanguínea de urgência se a contagem de reticulócitos for 0% e a Hb > 2g/dL abaixo do nível basal. Deve-se acompanhar a recuperação pela contagem de reticulócitos, dosar proteinúria e atentar para sinais de acidente vascular cerebral (AVC).

## 4. Tratamento Hemoterápico

Na última década houve aumento de uso de transfusões no tratamento da doença falciforme, porém com indicações mais precisas. Para a indicação de transfusões sanguíneas devemos definir os objetivos:

1. Reposição de volume/aumento capacidade de oxigenação como no sequestro esplênico e crise aplástica, opta-se por transfusão simples de concentrado de hemácias (10-15ml/kg);
2. Redução aguda dos níveis de HbS para diminuir a probabilidade de falcização e melhorar a perfusão na microvasculatura como no AVC ao diagnóstico, doença pulmonar aguda progressiva, priapismo agudo refratário ao tratamento convencional. Nestas situações é preferencial a troca parcial ou total do volume hemático (exsanguíneo ou eritrocitaférese);
3. Reduzir HbS em níveis inferiores a 30% por longo período com intuito de proteger a microvasculatura, a opção é o programa de transfusão crônica, com o objetivo de supressão da produção de células contendo HbS.

Transfusão simples – intervalos regulares de 2 a 4 semanas programadas.

Individualização do intervalo e do volume transfundido que pode variar de 10-15ml/kg/transfusão de hemácias fenotipadas e deleucotizadas. Monitora-se a porcentagem de hemoglobinas por HPLC para ajuste e individualização do tratamento.

A sobrecarga de ferro e a necessidade de terapia quelante normalmente ocorre no período de um ano de programa transfusional crônico.

## 5. Considerações gerais

Estudos “in vitro”: HbS > 30% - aumento abrupto da resistência relativa ao fluxo. Há uma interação viscosidade x hematócrito x níveis HbS. Importante considerar que em condições crônicas o nível de Hb = 5g/dL é bem tolerado. A maioria dos pacientes apresenta anemia crônica estável com:

1. Hb entre 6,5 – 9 g/dL e
2. Hematócrito entre 20-30% e Reticulócitos. 10-25%.

**Medidas para diminuir o risco transfusional<sup>40, 41</sup>:**

- Fenotipagem de antígenos eritrocitários menores, mas clinicamente significantes:
  - ▶ Rh: C, E, c, e
  - ▶ Kell: K
  - ▶ Duffy: Fya, Fyb
  - ▶ Kidd: Jka, Jkb
  - ▶ MNS: S
  - ▶ Doadores fenotipados;
- Participação da comunidade, “padrinhos de sangue”;
- Uso de número restrito de doadores;

- A literatura apresenta índice de 35 a 50% de aloimunização com sangue Antígeno incompatível x quase nenhuma alo imunização nos que recebem unidades Antígenos compatíveis.

Este capítulo apresenta de maneira sintética o diagnóstico e história natural da doença falciforme e descreve o manejo clínico ambulatorial assim como dos eventos agudos. As intervenções clínicas são fundamentadas no entendimento do processo fisiopatológico da doença.

Uma abordagem multidisciplinar direcionada à prevenção das crises álgicas, danos orgânicos crônicos, medidas preventivas de mortalidade precoce (triagem neonatal, vacinação e penicilina profilática), associada à abordagem efetiva das complicações agudas constitui-se como o melhor método de tratamento da doença falciforme. O fato de viver sob o estigma da dor, imprevisível em tempo e intensidade, numa condição crônica, de risco de vida, adiciona uma complexidade aos aspectos psicossociais desta doença.

Novas terapias provaram mudar a história natural: Hidroxiuréia (HU), um inibidor da redutase ribonucleotídeo e agente citotóxico que pode elevar níveis de hemoglobina fetal, transplante de medula óssea (TMO) e transfusão crônica (Tx crônica), cada uma delas com suas limitações e efeitos adversos agudos e ou tardios.

## Referência

1. Bunn, HF. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 1997; 337:763-768 [Rees D, Williams T, Gladwig M. Sickle- Cell Disease. *Lancet* 2010;376:2018-2031.
2. Gabriel, A. & Przybylski, J. Sickle-cell anemia: A Look at Global Haplotype Distribution. *Nature Education* 2010; 3(3):2.
3. Belisário AR, Martins ML, Brito AM, Rodrigues CV, Silva CM, Viana MB.  $\beta$ -globin gene cluster haplotypes in a cohort of 221 children with sickle cell anemia or  $S\beta^0$ -thalassemia and their association with clinical and hematological features. *Acta Haematol* 2010;124:162-170.
4. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29:204-6.
5. Débora Diniz, et al. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém nascidos do Distrito Federal ,Brasil,2004 a 2006. *Cad .Saúde Publica* 2009;25(1):188-194.
6. O'Brien, Mclatosh S, Aspnes AT et al. Prospective study of sickle cell anemia in infancy *J Pediatr* 1976; 89:205.
7. Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas. Protocolos. Disponível em [www.lhgdh.ibilce.unesp.br](http://www.lhgdh.ibilce.unesp.br). Acesso em 25 de setembro de 2013.
8. Powers DR Natural history of sickle cell disease: the first ten years. *Semin Hematol* 1975; 12:267-85.
9. Rodgers DW. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease *Br Med J* 1978; 1:1515-6.
10. Platt O, Brambila, Wensel F et al *N Engl J Med* 1994; 330:1639-1644.
11. Vichinsky E. New born screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81:749-55.
12. GR Serjeant. Update in Treatment of Sickle Cell Anemia Issues in Supportive Care and New Strategies Lessons from a Cohort Study, Education Book American Society of Hematology, 1996.
13. Gaston MH et al .Prophylaxis with Penicillin Protects Infants with SCA from Pneumococcal Sepsis *N Engl J Med* 1986; 314:1593-1599.
14. Willimas et al. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1993-329-472-6.
15. Centers for Disease Control and Prevention [homepage in internet]. Vaccine Information Statements (VIS). Accessed on September 25, 2013. Available in: [www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/default.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/default.htm).
16. Ballas S. Current Issues in sickle cell pain and its management Education Book American Society of Hematology 2007.
17. Ballas S, Gupta K and Adams-Graves P. Sickle cell Pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012; 120:3647.
18. Platt et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl. J Med* 1991; 325:11-16.
19. Serjeant et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease –clinical features *Br J Haematol* 1994; 87: 586-91.
20. Ballas S K, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle pain ful episodes: frequency etiology and prognostic significance *Am J Hematol* 2005; 79:17-25.
21. Jacob E, Mlaskowski C, Savedra M, Beyer J E et al. Changes in intensity location and quality of vaso occlusive pain in children with sickle cell disease. *Pain* 2003;102: 187-193.
22. Bonadio S. Clinical features of abdominal painful crisis in sickle cell anemia. *J Pediatr Surg* 1990;25:301-3.
23. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, et al. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1990; 117:194-9.
24. Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr. (Rio J).* 2009; 85:163-9.
25. Fundação Hemominas. Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde; 2002.
26. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, de Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J).* 2010; 86:279-84.
27. Vichinsky E, Williams R, Das M, et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood.* 1994; 83: 3107-3112.
28. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999; 135:416-2.
29. Miller S T. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297 -5305.
30. Powars et al. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978; 65:461.
31. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998; 91:288–94.
32. Adams RJ, Brambilla DJ, Vichinsky E, Abboud MR, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood.* 2004; 103:3689–94.
33. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, et al Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood.* 2004;104:336–9
34. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichorf, R. et al. Transcranial Doppler Screening and Prophylactic Transfusion Program Is Effective in Preventing Overt Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *J. Pediatr.* 2010; 157:479-84.
35. Rees D, Williams T, Gladwig, M. Sickle – Cell Disease. *Lancet* 2010; 376:2018-2031.
36. Leiken S.L. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84; 500-8.
37. Dowling MM, Quinn CT, Buchanan GR et al. Acute silent cerebral infarction in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood*

- Cancer. 2010;54:461–4.
38. Switzer J, Hess David, Adams R Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006;5:501-12.
  39. Furtado MSBS. Prevalência de infecção pelo eritrovírus B19 e associação clínicas em crianças com anemia falciforme proveniente da triagem neonatal acompanhadas no hemocentro de Belo Horizonte. Minas Gerais. Tese [Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente] - Faculdade de Medicina da UFMG; Jul; 2012.
  40. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, et al Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 1994 Jul; 34(7):562-9.
  41. Murao M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:675-82.



# A denomegalia em pediatria

José Carlos Córdoba

## 1. Introdução

Os gânglios linfáticos são órgãos do sistema imunológico composto por estrutura dinâmica que pode variar em tamanho, especialmente em crianças à medida que são expostas a novos vírus e bactérias ao longo da vida<sup>1,2</sup>. Estas estruturas são compostas basicamente por linfócitos B e T, em vários estágios de maturação e organizados de forma a desenvolver a resposta imune. Os linfócitos B organizam-se em folículos, cujo centro é chamado centro germinativo, em que há amadurecimento dos linfócitos B, na formação de linfócitos produtores de imunoglobulinas. A periferia dos folículos é basicamente composta por linfócitos T, que desenvolvem a imunidade celular e faz colaboração com os linfócitos B no seu amadurecimento. Há, entre os folículos, vascularização e células de sustentação, além de células histiocitárias, apresentadoras de antígeno. Estes componentes dinâmicos variam em sua composição conforme a resposta imune, ou conforme infiltração por células anormais, tumorais ou infecciosas. Os linfonodos são distribuídos em cadeias, que drenam determinadas regiões anatômicas. Os linfonodos superficiais são facilmente palpáveis, quando aumentados. Os linfonodos profundos não são facilmente palpáveis e geralmente necessitam de métodos de imagem para ser visualizados. Para os linfonodos mediastinais, muitas vezes o Rx de tórax é o método de escolha e para os gânglios abdominais método menos invasivo, como Ultrassonografia deve ser escolhido. A Ultrassonografia tem sido escolhida como método útil em avaliação de gânglios superficiais, especialmente cervicais, por avaliar presença ou não de coleções líquidas e o padrão de vascularização<sup>3</sup>. Aglomerados de linfócitos com esta mesma estrutura em folículos linfóides podem ocorrer na parede intestinal, chamadas placas de Peyer. Ao nascimento os linfonodos são, geralmente, impalpáveis. Ao longo do desenvolvimento do sistema imune, o contato com antígenos exógenos, provoca aumento ganglionar com a hiperplasia dos centros germinativos, ou adenite supurativa, quando há reação inflamatória, especialmente com crescimento de microrganismos e supuração. Com o amadurecimento do indivíduo os linfonodos são menos frequentemente palpáveis. Na maioria das vezes o aumento ganglionar é reativo, mas outras causas, não infecciosas, podem acarretar este aumento. Das causas não infecciosas, as neoplasias correspondem aos motivos de preocupação pela urgência do esclarecimento diagnóstico para início do tratamento<sup>1,7</sup>. Os linfonodos aumentados podem ser isolados ou fazer parte de doença sistêmica, podem ainda acometer algumas regiões ganglionares em separado, ou terem aumento generalizado, em várias cadeias não contíguas.

## 2. Abordagem diagnóstica

Fatores que influenciam na decisão de considerar linfonodomegalia patológica<sup>1,4</sup>:

- a) **Idade:** no nascimento os gânglios periféricos são geralmente impalpáveis. Na infância, devido ao desenvolvimento do sistema imune e das vacinações, linfonodos, especialmente cervicais (que drenam orofaringe, nasofaringe e couro cabeludo) são frequentemente palpáveis, sem representar aumento patológico. Portanto adenomegalia, de qualquer tamanho em recém-nascido merece investigação
- b) **Localização:** os gânglios cervicais, axilares e inguinais são frequentemente acometidos por processos inflamatórios e infecciosos. Nos processos supurativos o aumento é localizado, unilateral e acompa-



nam o processo infeccioso. Podem estar aumentados de maneira generalizada em infecções virais como EBV, CMV e HIV (Tabela 1). O aumento unilateral, progressivo, sem processo infeccioso concomitante, deve levantar a suspeita de infiltração neoplásica, especialmente linfoma Hodgkin. Quando há acometimento ganglionar e de outros tecidos ou órgãos, os Linfomas malignos não Hodgkin e as Leucemias devem ser suspeitadas. Aumento de gânglios epitrocleares e supraclaviculares é geralmente patológico, podendo ser por infiltração neoplásica ou não. Os gânglios supraclaviculares drenam os processos abdominais à esquerda (gânglio de Virchow) e os processos torácicos drenam nos gânglios supraclaviculares à D pela proximidade do ducto torácico.

c) **Tamanho:** aumento de até 1 cm é considerado sem significado clínico e deverá ser mantido em observação apenas (regra de 1 cm). Gânglios submandibulares, axilares e inguinais de até 1,5cm de diâmetro são geralmente reacionais.<sup>4</sup>

d) **Tempo de evolução:** adenomegalia de até 4 semanas é considerada aguda, havendo regressão ou diminuição neste período há que ser considerado reacional. Duração maior que 6 semanas é considerada crônica, devendo-se considerar a hipótese de neoplasia, especialmente linfoma Hodgkin como causa. Em adenomegalias regionais de aumento progressivo, sem quadro infeccioso associado, mesmo em tempo menor que 4 semanas, há que se considerar a hipótese de neoplasia.<sup>8</sup>

e) **Aspecto:** os gânglios inflamatórios apresentam-se dolorosos, firmes, com edema periganglionar, algumas vezes com sinais flogísticos na pele, especialmente quando há supuração, não aderentes aos tecidos vizinhos. Os gânglios indolores, firmes, coalescentes, aderentes aos tecidos vizinhos devem levantar suspeita de infiltração tumoral.

f) **Sintomas sistêmicos gerais:** a avaliação da adenomegalia requer história clínica e exame físico minuciosos, na busca de sintomas sistêmico que podem dar a pista diagnóstica. Processos inflamatórios em orofaringe, ou em membros pós-trauma, muitas vezes associado à febre, podem ser a porta de entrada de para gânglios reacionais cervicais, axilares e inguinais. Febre por mais de 1 semana, perda de peso, sinais de alterações hematológicas com palidez, equimoses e hepatoesplenomegalia devem levantar hipótese de infiltração neoplásica dos gânglios. É importante avaliar o quadro clínico na perspectiva da história natural de cada hipótese diagnóstica.<sup>9,10</sup>

Em estudo de biópsia de gânglios de 239 crianças, apenas 13% estava relacionada a neoplasia, sendo as mais frequentes Leucemias e Linfomas<sup>5</sup>. Neste estudo os fatores preditivos de malignidade foram febre acima de 38,5°C por mais de 1 semana, artralgia, linfonodomegalia supraclavicular e adenomegalia generalizada. Em um levantamento de ambulatório de referência da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, de 2000 a 2003, dos 1036 pacientes novos atendidos ao ambulatório, 90 (8,7%) foram referenciados para esclarecimento de adenomegalia, sendo 8 pacientes diagnosticados com Linfoma Hodgkin e 1 com Linfoma não Hodgkin (dados não publicados).

As causas de adenomegalias devem ser investigadas através de uma anamnese cuidadosa e de exame físico detalhado. Nem todo linfonodo palpável é patologicamente aumentado e a maioria dos linfonodos patologicamente aumentados é aumentado por doença benigna<sup>4</sup>.

O aspecto do gânglio à palpação é de extrema importância na avaliação. Os gânglios inflamatórios, são geralmente reacionais a processos infecciosos nas regiões que drenam. Um exemplo é a presença de pediculose e aumento de gânglios retroauriculares e cervicais posteriores. Podem apresentar os sinais flogísticos característicos (dor, calor e rubor), além do aumento de consistência firme, com edema periganglionar, geralmente sem coalescência, podendo ter flutuação. A Doença de Kikuchi é uma doença rara em crianças, que tem evolução aguda de linfadenite, geralmente cervical, com supuração, de causa desconhecida, mostrando em seu exame histopatológico Linfadenite Histiocitária Necrotizante<sup>11</sup>.

Nas linfonodomegalias localizadas, a pesquisa de foco infeccioso de entrada pode dar a pista diagnós-

tica de quadro infeccioso com adenomegalia reacional, ou de adenite. O *Staphylococcus aureus* é um agente frequente nestas situações, porém micobacterias devem ser consideradas em adenomegalias axilares, ipsilaterais à vacinação pelo BCG. Em países pouco desenvolvidos aproximadamente 50% das adenomegalias submetidas à biópsia, têm como causa *Mycobacterium tuberculosis*<sup>6,12</sup>.

A presença de sintomas sistêmicos como febre, dores osteoarticulares, rash/nódulos cutâneos e a presença de hepatoesplenomegalia devem lembrar as doenças do colágeno. Muitas vezes as neoplasias devem fazer parte do diagnóstico diferencial. As neoplasias que cursam com adenomegalia são geralmente as do sistema linfohemopoiético, como Leucemias e Linfomas. O linfoma de Hodgkin apresenta-se com adenomegalia indolor, unilateral, de uma ou mais regiões linfonodais, progressiva, na maioria das vezes de região cervical, podendo acometer também mediastino, bem com apresentar sintomas sistêmicos como febre prolongada, emagrecimento e sudorese. As Leucemias acarretam aumento ganglionar generalizado (mais de duas regiões linfonodais não contíguas), quase nunca isolados. Os sintomas e sinais de falência medular são geralmente evidente (palidez pela anemia, equimoses e sangramentos pela plaquetopenia e quadros infecciosos pela neutropenia). Os linfomas malignos não Hodgkin acometem cadeias específicas, mas geralmente não isoladamente, pois a infiltração de órgãos e tecidos extraganglionares é frequente, incluindo medula óssea e SNC, ao contrário do Linfoma Hodgkin, que mais raramente acomete tecidos extraganglionares.

**Tabela 1:** Causas de adenomegalias

#### Infecções

Localizada: resposta a infecção local: faringoamigdalite, piodermite (Strepto ou Staphylo)

Generalizada: resposta a infecções sistêmicas virais, bacterianas, fúngicas ou protozoários (EBV, CMV, HIV, Tuberculose, Toxoplasmose)

#### Doenças Imunológicas

Antígenos conhecidos: reações medicamentosas, doença do soro

Antígenos desconhecidos: sarcoidose

Doenças do colágeno: Artrite Reumatóide e Lupus Eritematoso Sistêmico

Outras: hiperplasia ganglionar gigante, Dermatopatias, Linfadenopatia imunoblástica

#### Neoplasias

Localizada: Linfoma Hodgkin e metástases de neoplasias: sarcomas, neuroblastoma, etc.

Generalizada: Leucemias e Linfomas malignos não Hodgkin

#### Doenças de depósito de lipídeo

Generalizada: Doença de Gaucher

#### Outras causas

Doença de Graves de Doença de Addison

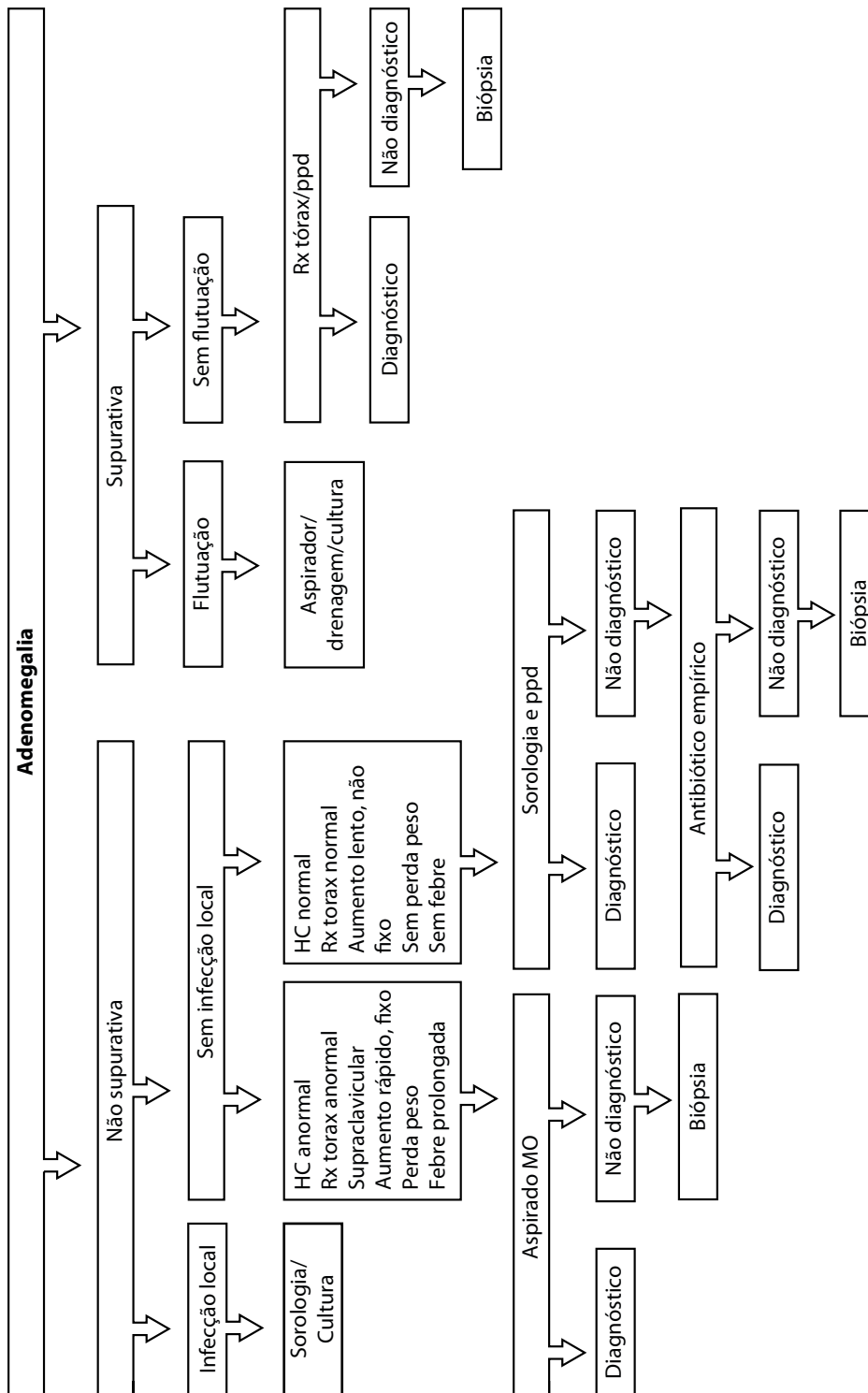
Doença de Kikuchi (Linfadenite histiocítica necrotizante)

Adaptado de Karf, 1990.

### 3. Abordagem terapêutica

O tratamento é dependente do diagnóstico correto. Na suspeita de neoplasia o encaminhamento para Centro de Referência de tratamento de câncer pediátrico é de fundamental importância, uma vez que a abordagem multiprofissional, que inclui diagnóstico de imagem, exames hematológicos, abordagem cirúrgica (Biópsia vs ressecção), exame anatomopatológico, com imunohistoquímica e eventualmente exames citogenéticos e moleculares, oferecerão a melhor abordagem terapêutica, sem o atraso diagnóstico em mãos inexperientes, garantindo a melhor chance de cura nas neoplasias

pediátricas<sup>7</sup>. Recomenda-se o encaminhamento em caso de não resposta ao tratamento clínico com antibióticos/anti-inflamatórios em adenomegalia aguda, em 4 semanas. Esquema com guia diagnóstico e terapêutico encontra-se na Fig. 1.



**Figura 1:** Fluxograma de diagnóstico e indicações terapêuticas das adenomegalias em crianças.

## Bibliografia

1. Kilburn LB, Malogolowkin MH, Quinn JJ, Siegel SE, Steuber CP. Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p123-137.
2. Karf M. Lymphadenopathy. In Walker HK, Hall WD, Hurst JW, ed. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. p.711-714.
3. Ying M, Lee YYP, Wong KT, Leung VYF, Ahuja AT. Ultrasonography of neck lymph nodes in children. *HK J Paediatr* 2009; 14:29-36.
4. Sobrinho JG, Oliveira CG. Queixas Frequentes em Ambulatório - Adenomegalias. In Lopez FA, Campos Junior D, ed. *Tratado de Pediatria*. 2a ed. Barueri, SP: Manoli; 2010. p.2026-2029.
5. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When Is Lymph Node Biopsy Indicated in Children with Enlarged Peripheral Nodes? *Pediatrics* 1982; 69:391-396.
6. Shrestha AK, Chalie PR, Shrestha ML. Lymph node biopsies: a Hospital based retrospective study. *J Nepal Med Assoc* 2009; 48(176):306-309.
7. Corrigan JJ, Ferg SA. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004;113(6):1833-1835.
8. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *New Engl J Med* 1996;334:1238-1248.
9. Pui C. Acute Lymphoblastic Leukemia. In Pui C ed. *Childhood Leukemias* 2nd ed. New York: Cambridge University Press;2006: p439-472.
10. Pui C, Reiling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 2004;350:1535-1548.
11. Reichert A, Correa T, Freitas O Almeida T, Rosado L. Doença de Kikushi e Fujimoto. *Acta Méd Port* 2005;18:231-234.
12. Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr* 1983; 22:485-487.

# Bronquiolite Viral Aguda

Lisliê Capoulade Nogueira Arrais de Souza  
Marcela Cristine da Silva  
Luciana de Freitas Velloso Monte  
Carmen Livia Faria da Silva Martins

## 1. Introdução

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a doença do trato respiratório inferior mais frequente no primeiro ano de vida, sendo uma das principais responsáveis por internações de lactentes. Cerca de 90.000 hospitalizações são realizadas por ano nos EUA em função da BVA. Estima-se que seriam gastos cerca de 700 milhões de dólares/ ano em internações, principalmente em crianças menores de 1 ano de idade<sup>1,2</sup>.

### 1.1. Definição

A BVA é um quadro de infecção aguda das vias aéreas inferiores, de etiologia viral, caracterizada por inflamação, edema, aumento da produção de muco e necrose de células epiteliais bronquiolares, levando a graus variados de obstrução das vias aéreas inferiores<sup>1,2</sup>.

### 1.2. Epidemiologia e Fatores de Risco

Segundo dados da Academia Americana de Pediatria, 90% das crianças acometidas são menores de 2 anos de idade, sendo a grande maioria menor de um ano.

São fatores de risco para BVA: exposição ao tabagismo passivo, baixa idade, prematuridade, crianças institucionalizadas ou que frequentam creches e ambientes aglomerados, vacinação incompleta, desmame precoce, desnutrição ou portadores de doenças crônicas<sup>3,4</sup>.

A BVA pode ser mais grave em lactentes menores de 6 meses, prematuros ou na presença de comorbidades preexistentes, como displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita cianótica, neuropatias, fibrose cística, anomalias congênitas e imunodeficiência<sup>3</sup>. Nessas crianças há um risco maior de hospitalização e mortalidade<sup>2,4,5</sup>.

### 1.3. Etiologia

O agente etiológico mais comum é o vírus sincicial respiratório (VSR), responsável por até 80% dos casos em períodos de sazonalidade<sup>9</sup>. Trata-se de um RNA vírus, não segmentado, envelopado, da família Paramyxoviridae. O VSR causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades. A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas a ele até o segundo ano de idade. Vale salientar que a infecção pelo VSR não garante imunidade permanente, e as reinfecções são frequentes<sup>2</sup>. Outros agentes menos comuns são metapneumovírus humano, adenovírus, influenza, parainfluenza, rinovírus e bocavírus, podendo haver co-infecção viral em 6 a 30% dos casos. O *Mycoplasma pneumoniae* também pode provocar bronquiolite aguda ocasionalmente<sup>3,6,7</sup>.

## 1.4. Sazonalidade

Apesar de certa variação entre as diversas regiões do país, estudos sobre a prevalência do VSR em crianças com doenças respiratórias agudas apontam maior circulação do vírus nos meses de outono-inverno, ou seja, entre março e junho no hemisfério sul<sup>8</sup>.

## 1.5. Fisiopatologia

A invasão do epitélio respiratório pelo agente agressor viral leva a um infiltrado inflamatório agudo nas vias respiratórias, principalmente de células mononucleares, edema, hipersecreção de muco, necrose celular e algumas vezes broncoespasmo. Esse processo gera obstrução parcial ou total dos bronquíolos, com redução do fluxo aéreo e aprisionamento de ar nos pulmões ou atelectasias. Há desequilíbrio ventilação perfusão, levando a hipoxemia e retenção de CO<sub>2</sub> em graus variados<sup>9</sup>.

## 1.6. Quadro clínico

O lactente apresenta-se inicialmente com síndrome gripal, tosse (98%), rinorreia e febre (75%)<sup>8</sup>. Após período de 2 a 3 dias, costuma aparecer sibilância (65 a 78%) e Dispnéia (73 a 95%) de intensidades variáveis, podendo evoluir para insuficiência respiratória aguda grave e morte<sup>1,3,5</sup>. Geralmente existe história de contato recente com familiares gripados.

No exame físico são encontrados taquipnéia, aumento do esforço respiratório, manifestado por retrações intercostais /subcostais, expiração prolongada ou uso de musculatura acessória, roncos, sibilos e estertores grossos<sup>2,3</sup>.

A oximetria de pulso tem-se mostrado muito útil na avaliação e acompanhamento desses pacientes. É bastante confiável na detecção de hipoxemia não suspeitada ao exame físico, tendo boa correlação com a gravidade<sup>2,10</sup>.

Lactentes jovens e especialmente aqueles com comorbidades podem apresentar sintomas de maior gravidade, como cianose e apnéia. Isso tem sido associado com aumento de risco para hospitalização prolongada, admissão em UTI e ventilação mecânica. A maioria das crianças com BVA, entretanto, evoluem com quadros leves e se recuperam completamente em cerca de duas semanas<sup>2,3,5</sup>.

# 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico de BVA é baseado na história clínica, exame físico e dados epidemiológicos<sup>2,3</sup>. Tipicamente trata-se de um lactente com síndrome gripal, que evolui com piora clínica no segundo ou terceiro dia, apresentando sibilância e dispnéia<sup>2</sup>.

Exames complementares não são necessários para o diagnóstico da BVA<sup>2</sup>, mas podem auxiliar em determinadas circunstâncias.

## 2.1. Pesquisa viral por aspirado da nasofaringe:

Os agentes etiológicos podem ser detectados principalmente por meio de reação em cadeia por polimerase (PCR), imunofluorescência direta ou indireta e cultura viral da secreção respiratória. A identificação do vírus raramente altera a abordagem clínica dos pacientes, mas é de extrema importância epidemiológica. Contribuem também para auxiliar nas medidas preventivas de controle de infecção para as crianças internadas e para a redução do uso desnecessário de antibióticos<sup>2,3,10</sup>.

## 2.2. Radiografia de tórax

Não deve ser indicada para os casos muito leves, pelo risco da exposição à radiação. A indicação inclui os casos com evolução desfavorável ou grave, onde complicações devem estar presentes, ou quando há dúvida diagnóstica, como suspeita de malformações pulmonares, pneumonia bacteriana associada etc. Nos casos de BVA, a radiografia de tórax pode evidenciar sinais de hiperinsuflação, espessamento brônquico, atelectasias e pequenas áreas de opacidades<sup>2-5,10</sup>.

## 2.3. Hemograma

Usualmente está normal ou apresenta um padrão viral, com linfocitose. Não deve ser recomendado rotineiramente, a não ser na suspeita de infecção bacteriana concomitante ou sepse<sup>2,5,10</sup>.

## 2.4. Proteínas de fase aguda

Não são indicadas de rotina. Podem ajudar na diferenciação entre a BVA e complicações bacterianas, uma vez que há uma tendência de estarem aumentados nos processos bacterianos.

## 2.5. Dosagem de eletrólitos séricos

Está indicada nos casos suspeitos de desidratação ou complicações<sup>3</sup>.

# 3. Abordagem Terapêutica

A maioria dos pacientes com BVA tem doença leve e autolimitada, podendo ser tratados em domicílio com cuidados de suporte, especialmente em relação à ingestão de líquidos e ao quadro respiratório. Deve-se sempre orientar os cuidadores e familiares para reconhecimento dos sinais de deterioração clínica<sup>11-14</sup>.

São critérios para se considerar hospitalização<sup>11,13,14</sup>:

- Pacientes com fatores de risco: prematuridade, doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica, imunodeficiência, lactentes jovens com idade inferior a 6 semanas;
- História de apneia;
- Dificuldade para mama, inclusive ingestão de líquidos, presença de vômitos ou desidratação;
- Insuficiência respiratória moderada ou grave;
- Cianose ou Saturação de O<sub>2</sub> (oximetria de pulso)  $\leq$  93% em ar ambiente;
- Fatores sociais.

As precauções de contato e gotícula estão indicadas para os pacientes hospitalizados<sup>11,12</sup>.

## 3.1. Medidas de suporte

### 3.1.1. Medidas para manter as vias aéreas pérvias

Embora a aspiração nasal superficial possa ser recomendada para melhorar a patência da via aérea, não há evidência que apoie o uso rotineiro de aspiração faríngea profunda em pacientes com BVA<sup>2,5,14,15</sup>.



### 3.1.2. Suplementação de oxigênio

A SatO<sub>2</sub> alvo, nos casos agudos de BVA, ainda é motivo de discussão. Acredita-se ser prudente indicar O<sub>2</sub> suplementar para os pacientes que apresentam SatO<sub>2</sub>  $\leq$  93%. O O<sub>2</sub> deve ser administrado na forma mais tolerada pela criança, desde que seja mantida uma SatO<sub>2</sub> aceitável. Há evidências fracas de que possa ser tolerável uma SatO<sub>2</sub> acima de 90% sem suplementação<sup>2,3,13,15</sup>.

### 3.1.3. Alimentação e hidratação

A alimentação deverá ser oferecida em pequenos volumes a intervalos mais frequentes, a depender da condição clínica da criança. Recomenda-se manter uma hidratação adequada, seja pela via oral, enteral ou venosa, a depender da gravidade do quadro. A escolha entre a via intravenosa ou nasogástrica para a hidratação necessita de mais evidências<sup>11,13-15</sup>. Cuidado deverá ser tomado para evitar a hiper-hidratação, já que, na BVA, ocorre secreção inapropriada do hormônio antidiurético, levando a retenção hídrica e potencial piora da insuficiência respiratória<sup>2</sup>.

### 3.1.4. Fisioterapia respiratória e ventilação assistida

Não há evidências para indicação de fisioterapia rotineira na fase aguda da BVA, mas pode ser indicada em casos selecionados. O uso de ventilação não invasiva no modo CPAP tem-se demonstrado eficaz em pacientes com BVA em insuficiência respiratória grave. Algumas vezes há indicação de ventilação mecânica convencional ou de alta frequência<sup>2,11,13-15</sup>.

## 3.2. Terapia farmacológica

### 3.2.1 Solução salina hipertônica (SSH) a 3%

A nebulização com SSH fluidifica a secreção respiratória, reduz o edema da via aérea e aumenta do clearance mucociliar<sup>15</sup>. Seu uso é considerado seguro e efetivo no tratamento de crianças hospitalizadas com bronquiolite, pois há redução do tempo de internação e melhora dos escores de gravidade<sup>12-16</sup>. Ainda não há padronização quanto a frequência e duração do tratamento<sup>2</sup>. Sugerimos o uso da SSH 3% inalada para os casos internados, a cada 6 ou 8h. O uso de sabutamonl spray antes da SSH ainda é controverso, mas parece ser benéfico, e por isso utilizamos no nosso serviço.

### 3.2.2. Beta-2-adrenérgicos

O uso de broncodilatadores continua controverso. Os trabalhos não têm demonstrado benefício consistente dos agentes beta-adrenérgicos<sup>2</sup>. Isso poderia ser explicado pelo fato de que nem sempre existe broncoconstricção na BVA. A sibilância, na maioria das vezes, ocorre por edema e inflamação dos bronquíolos, além da hipersecreção de muco nas vias aéreas. As recomendações atuais são de não utilizar os beta-2-agonistas<sup>2</sup>. Seu uso deve ser individualizado.

### 3.2.3. Epinefrina (alfa e beta-adrenérgico)

Embora de uso controverso na BVA, a adrenalina, quando comparada ao salbutamol, tem sido associada a uma discreta melhora do padrão respiratório. Isso provavelmente ocorre pelo efeito vasoconstritor alfa-adrenérgico que auxilia na diminuição do edema da parede das vias respiratórias, levando a certa melhora da obstrução ao fluxo aéreo<sup>8</sup>. Embora o uso da epinefrina pareça ser efetivo em reduzir a taxa de admissão hospitalar nas primeiras 24 horas nas emergências, nenhum benefício tem sido observado em pacientes internados. Além disso, diante do número limitado de trabalhos que avaliem segurança e efeitos adversos em potencial, seu uso não é recomendado para ambiente domiciliar<sup>2,15</sup>. A estratégia de inalação em livre demanda parece ser superior em relação ao uso de horário fixo<sup>17</sup>. As



recomendações atuais são de não utilizar, exceto para casos individualizados<sup>2</sup>.

### 3.2.4. Corticosteroides

Os corticosteroides sistêmicos ou inalatórios não apresentaram nenhum benefício durante no tratamento da BVA. O seu uso, portanto, não deve ser indicado rotineiramente<sup>2,13-15</sup>.

### 3.2.5. Antibióticos

Sendo uma doença de etiologia viral, os antibióticos não devem ser utilizados no tratamento da BVA, exceto se houver infecção bacteriana coexistente, identificada ou fortemente suspeita<sup>2,14,15</sup>.

### 3.2.6. Antivirais

O uso da ribavirina é bastante controverso, mas pode ter indicações altamente selecionadas, como em casos graves de BVA por VSR em lactentes imunocomprometidos ou com cardiopatia grave. Não é recomendada rotineiramente<sup>2,13,15</sup>.

Outras opções terapêuticas, como antileucotrienos (montelucaste), nebulização com furosemida, surfactante pulmonar exógeno e ventilação não invasiva com heliox requerem mais ensaios clínicos, não sendo recomendados rotineiramente<sup>13-15</sup>. Anticolinérgicos inalados não são indicados, por não haver benefícios.

## 4. Prognóstico

Em geral, a BVA tem curso autolimitado, com duração aproximada de 10 dias, de bom prognóstico e baixa mortalidade. Existe uma chance ao redor de 50% de haver quadros de sibilância recorrente nos meses subsequentes, associados a novas infecções respiratórias virais (hiperresponsividade brônquica associada a vírus). Há evidências também de que a BVA possa deflagrar asma.

Em cerca de 2% dos casos, há o risco de desenvolver a seqüela da BVA, chamada de bronquiolite obliterante (BO), quando o lactente permanece com sintomas/ sinais respiratórios (como sibilância, dispnéia e hipoxemia) após o quadro agudo, por um período  $\geq$  4-6 semanas. O diagnóstico da BO pós-infecciosa é clínico-tomográfico. Geralmente a BO é associada a quadros iniciais graves, especialmente por adenovírus.

## 5. Profilaxia

A prevenção da BVA inclui a higiene das mãos, aleitamento materno, nutrição adequada, evitar aglomerações, tabagismo e os fatores de risco descritos acima<sup>2</sup>. A higiene anti-infecciosa inclui, atualmente, a vacinação, por exemplo a anti-influenza indicada para crianças a partir dos 6 meses de idade, e o uso do anticorpo monoclonal anti-VSR (palivizumabe) em situações específicas.

Nos últimos anos, a profilaxia com o palivizumabe reduziu as taxas de hospitalização por BVA em até 78% nos grupos de alto risco nos Estados Unidos<sup>11</sup>. A imunoprofilaxia com o anticorpo anti-VSR é indicada, no período de sazonalidade, para a prevenção da BVA nas seguintes situações<sup>8, 11, 18</sup>:

- Prematuros com idade gestacional (IG)  $\leq$  28 semanas e 6 dias, com menos de 1 ano de vida;
- Portadores de displasia broncopulmonar em tratamento crônico (oxigênio, diuréticos e/ou corticoide inalatório) nos últimos 6 meses, com menos de 2 anos de idade;
- Portadores de cardiopatia congênita grave com repercussão hemodinâmica em tratamento para insuficiência cardíaca, ou com hipertensão pulmonar moderada/ grave, com menos de 2 anos de idade.

O uso de profilaxia com palivizumabe em grupos não selecionados, entretanto, resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com menor taxa de hospitalização e nenhuma redução nas taxas de mortalidade<sup>8, 11, 18</sup>.

A dose recomendada é de 15 mg/kg de peso corporal, intramuscular, administrados uma vez por mês, 5 meses, durante o período de sazonalidade do VSR previstos na região. No DF, esse tratamento é fornecido pelo SUS desde 2013, sendo o período de aplicação entre os meses de fevereiro e julho<sup>8</sup>.

Há alguns protocolos de aplicação de palivizumabe que incluem também os prematuros com IG entre 29 e 31 semanas + 6 dias que tenham menos meses de vida no período da sazonalidade<sup>19</sup>.

## Bibliografia

1. Silva FA, Amantea SL. Bronquiolite Viral Aguda - um tema ainda controvertido. *Jornal de Pediatria*, 1998; Supl1: S37-47.
2. American Academy of Pediatrics - Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e 1474 - e1502.
3. Vieira SE, Stein RT. Bronquiolite viral aguda. In: Rodrigues JC, Adde FV, Silva Filho, LVR. *Doenças Respiratórias*. Manole;2011.p.253-67.
4. Sangrador CO, Dios JG. Conferencia de consenso sobre bronquiolite aguda(IV): pronóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(5):354.e1-354.e34.
5. Caswell MD, Muncie HL. Respiratory syncytial virus infection in children. *American Family Physician* 2011;83(2):141-46.
6. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-598.
7. Pecchini R, Berezin EN, Felício MCC e al. Incidence and Clinical Characteristics of the Infection by the Respiratory Syncytial Virus in Children Admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(6):476-479.
8. Ministério da saúde. Nota técnica conjunta nº5/2015. 9/fev/2015. Disponível em: [www.portalsaude.gov.br](http://www.portalsaude.gov.br)
9. American Academy of Pediatrics. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010, 125: 342-9.
10. Sangrador CO, Dios JG. Conferencia de consenso sobre bronquiolite aguda(III): diagnóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(4):284.e1-284.e23.
11. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) 2011, P 1-33. Disponível em [http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes\\_manejo\\_infec\\_vsr\\_versao\\_final](http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final).
12. Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Bronquiolite aguda: tratamento e prevenção. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar* 2011, 1-13.
13. Eber E. Treatment of acute viral bronchiolitis. *The Open Microbiology Journal* 2011;5(Suppl 2):159-64.
14. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatric Respiratory Reviews* 2010;11:39-45.
15. Dalt LD, Bressan S, Martinolli F, Perilongo G, Baraldi E. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Human Development* 2013;89S1:S31-S36.
16. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatric Pulmonology* 2010;45:36-40.
17. Skjerven HO e al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013;368:2286-93.
18. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014. vol 134, nº2, p 415-420.
19. Núcleo de Saúde da Criança. Formulário para Solicitação de Palivizumabe. Governo do Distrito Federal. Disponível em: [www.saude.df.gov.br/programas/296-programas-saude-da-crianca.htm](http://www.saude.df.gov.br/programas/296-programas-saude-da-crianca.htm) e no Diário Oficial do DF (27/fev/2015).

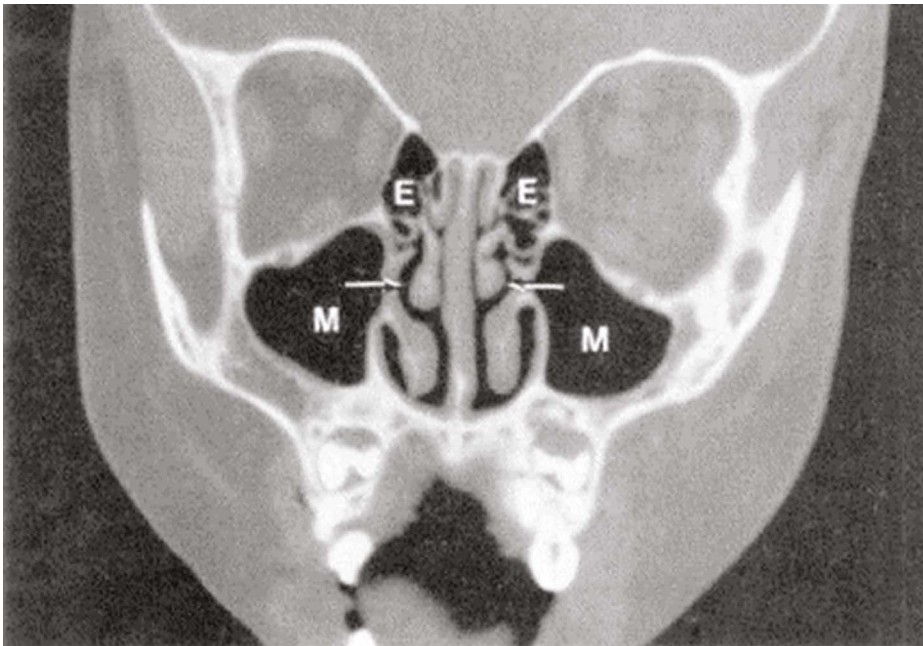
# Rinossinusites em pediatria

Cláudia Lidroneta Bernardino Costa Katz

## 1. Introdução

Rinossinusite é uma doença amplamente prevalente, afetando mais de 14% dos adultos e crianças, e apresentando uma alta propensão a se tornar crônica<sup>1</sup>.

A pneumatização dos seios maxilares é a que se dá mais rapidamente. Ao nascimento o volume dos seios maxilares rudimentares é de 6-8 cm<sup>3</sup>, a margem lateral dos seios maxilares se projeta abaixo da parede medial da órbita em torno do final do primeiro ano de vida. Eles se estendem lateralmente passando o canal infraorbital em torno de quatro anos de idade e atingem o osso maxilar por volta de 9 anos de idade.

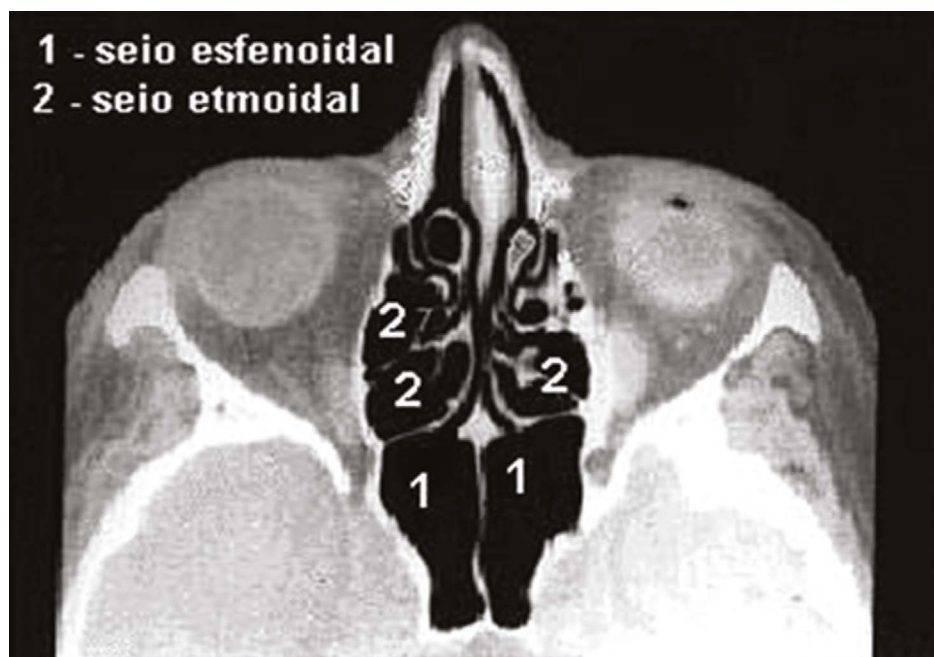


**Figura 1:**

As células aéreas etmoidais estão presentes ao nascimento e continuam a crescer até tardiamente na puberdade ou até que as paredes dos seios encontrem osso compacto. Essas células aparecem como vesículas na face lateral do osso etmoidal e se abrem no meato médio e superior. Elas variam em número de 5 a 16 e são menores antes de dois anos de idade a apresentam crescimento rápido entre seis e oito anos.

Os seios frontais estão ausentes ao nascimento, seu desenvolvimento se inicia após 2 anos de idade. A aeração dos seios frontais ocorre principalmente entre idades de 7 e 12 anos, passam a ser visíveis ao raio X em torno dos sete anos de idade, e seu crescimento se completa em torno de 20 anos de idade.

Os seios esfenoidais são rudimentares ao nascimento, aparecem apenas como protuberância da cavidade nasal, aos dois anos já estão bastante visíveis, atingem seu tamanho definitivo na adolescência e podem ter crescimento adicional na terceira idade.



**Figura 2:**

O termo combinado – rinossinusite – foi lançado na literatura em 1997, pelo comitê de Rinologia e de seios paranasais (Task Force of Rhinology and Paranasal Sinus Committee), em virtude da observação de que a sinusite está invariavelmente acompanhada de rinite<sup>2</sup>.

A integridade do complexo osteo meatal é crucial para a saúde dos seios paranasais, em geral a obstrução do óstio é o ponto de partida para a instalação da sinusite, gerando uma pressão negativa que leva ao preenchimento dos seios com líquido ou secreção. A secreção ou fluido intrasinusal constituem bons meios de cultura e se infectam facilmente<sup>1</sup>.

### Fatores predisponentes ao desenvolvimento de sinusites

Em geral os fatores que geram obstrução do complexo ostio meatal são aqueles que predispõem à sinusite:

- Anormalidades anatômicas, como desvio de septo, hipertrofia adenoideana, concha bulhosa, etc;
- Edema da mucosa por rinite viral ou alérgica, incluindo sensibilidade a aspirina;
- Rinite não alérgica (vasomotora, abuso de drogas, etc);
- Pólipos nasais;
- Corpo estranho em fossas nasais;
- Imunodeficiências que corresponde a cerca de um terço dos casos crônicos e recorrentes;
- Fibrose cística;
- Disfunções ciliares;

- Tubo nasogástrico prolongado;
- Tubo nasotraqueal;
- Tabagismo ativo e passivo;
- Diabetes;
- Granulomatose de Wegener;
- Rinite relacionada a variações hormonais (puberdade, gestação, uso de contraceptivos);
- Natação, mergulho e escalada em grandes altitudes.

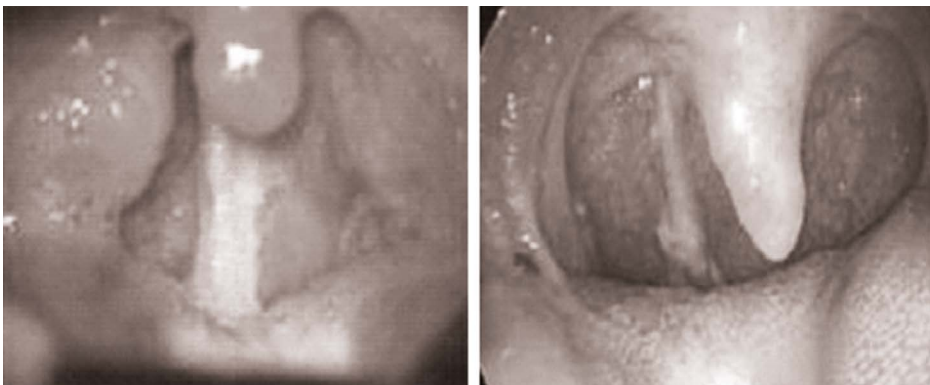
Os vírus são a causa mais comum de rinossinusite aguda. Dentro de poucos dias ocorre invasão e proliferação bacteriana, sobretudo por *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, e *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico. *Mycoplasma* e *Chlamydia* também tem sido associados a sinusite em crianças (3 – 4). Os casos de infecção polimicrobiana (sobretudo crônicos e recorrentes) apresentam como agentes importantes *Staphylococcus*, *Streptococcus* alfa-hemolíticos, anaeróbios como *peptostreptococcus*, *bateroides* e *fusobacterias*, *pseudomonas* e outros gram negativos, bactérias entéricas e fungos.

## 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico da rinossinusite é, em geral, baseado em evidências clínicas e na duração dos sintomas. Diferenciar um episódio de rinossinusite aguda de uma infecção aguda das vias aéreas superiores pode ser difícil, sobretudo nos primeiros dias de instalação da doença. A rinossinusite inicia, na maioria das vezes, com uma infecção de vias respiratórias altas que não melhora em 7-10 dias, ou que, após melhora inicial apresenta piora dos sintomas principalmente com aparecimento de rinorreia purulenta, cefaleia, mal estar e tosse produtiva.

Coriza purulenta, obstrução nasal, tosse produtiva ou alternância entre tosse seca e produtiva (mais produtiva durante a noite e pela manhã, mais seca durante o dia), são sintomas mais comuns em crianças mais jovens. Estes sintomas e ainda percepção de secreção pós-nasal, dor facial e/ou cefaleia, congestão periorbitária, e redução da percepção de odores são sintomas encontrados em crianças maiores e adultos (1-4).

Em crianças a manifestação mais comum de sinusite é tosse (80%), seguida por secreção nasal e febre<sup>7</sup>.



**Figura 3:**



A rinoscopia anterior e nasofibrosopia podem ser úteis para avaliação acurada do meato médio, avaliação da presença de sinusite bem como de fatores predisponentes como pólipos e hipertrofia de adenoides. Associação com adenoidite, corpos estranhos ou massas e tumorações nasais podem ser avaliadas pela fibrosopia. Este método pode ser usado também para coleta de material para exame bacteriológico, bem como biópsias para avaliação de integridade ciliar.

A transiluminação dos seios maxilares pode ser útil, considerando-se um examinador experiente. Um feixe de luz deverá então ser aproximado do seio maxilar e o examinador observa o palato do paciente. Uma área translúcida e avermelhada é vista no palato quando o seio está normal, quando o seio está preenchido por líquido esta translucência não é visível.

Em geral a história e o exame clínico serão suficientes para o diagnóstico e conduta nos casos de sinusite aguda.

## Exames complementares

Radiografia dos seios paranasais pode ser realizada, mas tem um valor diagnóstico extremamente limitado. Deve-se observar atentamente a idade do paciente em questão, tendo-se a cautela de não radiografar seios paranasais de pacientes em idade tão tenra que os seios não possam ser visualizados ao raio X. As tomadas de Water and Caldwell-Luc's views são utilizadas para avaliação dos seios paranasais<sup>5</sup>. Existem muitas limitações quanto à sua interpretação em crianças, pelo tamanho reduzido dos seios em menores de três anos de idade e por ser pobre para mostrar a presença ou extensão da sinusite etmoidal. Comparando-se o Rx dos seios da face com os achados de endoscopia sinusal e da tomografia computadorizada, os estudos mostram discrepâncias em 35 a 75% dos casos<sup>6</sup>.

A tomografia computadorizada dos seios paranasais fornece uma avaliação mais exata e detalhada, devendo ser considerada mais propriamente nos casos recorrentes ou crônicos, de diagnóstico duvidoso, ou em avaliação pré-operatória. Neste caso alterações da mucosa intra-sinusal, bem como cistos, alterações ósseas podem ser visualizados.

A ultrassonografia é inconsistente na avaliação dos seios paranasais.

Nos casos agudos a avaliação do hemograma, velocidade de hemossedimentação e culturas de secreção ou sanguínea podem ser úteis, mas na prática clínica têm utilização limitada. Swabs e cultura, obtidos do meato médio ou da concha nasal medial e anterior, correlacionam-se bem com culturas obtidas dos seios maxilares ou etmoidais<sup>1</sup>.

Um episódio de rinossinusite aguda é, em geral, autolimitado e exige pequena intervenção<sup>1</sup>. A etiologia viral associada a infecção do trato respiratório (ITRS) superior ou resfriado comum é a causa mais frequente de rinossinusite aguda. Estudos prospectivos realizados em crianças de 6 a 35 meses de idade revelaram que ITRS ocorre com uma incidência de 6 episódios/paciente/ano. A infecção bacteriana secundária após ITRS é relativamente incomum, estimada em 5% em crianças. A prevalência de infecção bacteriana durante uma sinusite aguda é estimada em 2-10%, enquanto que a etiologia viral corresponde a 90-98% dos casos<sup>7</sup>. No entanto os antibióticos são comumente prescritos. A distinção clínica dos quadros virais e bacterianos de rinossinusite baseia-se no aspecto da secreção (hialina e aquosa ou mucoide nas infecções virais versus espessa, esverdeada ou amarelada, purulenta, nos casos de infecções bacterianas), quadro que persiste por vários dias. Não raro porém nas infecções virais não complicadas a secreção pode passar de hialina a purulenta e retornar ao aspecto hialino e então evanescer. A febre pode estar ausente nos casos de infecção viral não complicada, mas quando presente ocorre em geral no início do quadro, tipicamente nas primeiras 24-48 horas. O aparecimento tardio de febre, principalmente depois de uma suposta melhora do quadro pode ser indicativo de infecção bacteriana secundária. O tempo da doença é importante e tipicamente a doença viral aguda não complicada tem um curso de 5-10 dias.

Três apresentações típicas da rinossinusite são enfatizadas:

1. Persistência de sintomas de uma ITRS por mais de 10 dias, ou agravamento dos sintomas após o décimo dia de evolução.
2. Quadro inicial com febre alta, secreção nasal e pós nasal purulenta, por pelo menos 3-4 dias desde o início da doença.
3. Double sickening – início dos sintomas como ITRS, melhora posterior dos sintomas respiratórios e súbita piora.

### 3. Abordagem Terapêutica

Os antibióticos utilizados no tratamento da rinossinusite aguda na criança devem ser preferencialmente eficazes contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. De maneira geral as rinossinusites podem ser tratadas inicialmente com amoxicilina; é efetiva e segura na maioria dos casos. É importante lembrar que a rinossinusite aguda na criança apresenta uma resolução espontânea em 40-50% dos casos. Em situações como a não resposta à amoxicilina, apresentação mais grave da doença, casos recidivantes e em regiões altamente prevalentes em germes produtores de beta lactamase, antibióticos de maior espectro devem ser utilizados. Entre eles incluem-se amoxicilina-clavulanato, as cefalosporinas de segunda e terceira gerações. O tempo de tratamento utilizado é em torno de 10 a 14 dias, e os índices de cura giram em torno de 90%<sup>7</sup>.

A terapia coadjuvante como anti-histamínicos, corticosteroides tópicos, descongestionantes e fluidificantes não tem sido sistematicamente estudada em crianças. Os descongestionantes tópicos ou sistêmicos são utilizados nos primeiros dias do tratamento e tem função de alívio dos sintomas obstrutivos.

A rinossinusite crônica na criança é associada a sinais e sintomas respiratórios pouco característicos que persistem por mais que 12 semanas, embora crises de agudização não sejam incomuns. Algumas crianças apresentam crises recidivantes de sinusite aguda com total resolução dos sinais e sintomas entre as crises, e, em algumas, são episódios tão freqüentes que se torna muito difícil diferenciar uma rinossinusite crônica de uma recorrente<sup>7</sup>. O exame da cavidade nasal, realizado com boa iluminação preferencialmente por endoscópios, pode mostrar secreção purulenta saindo pelo meato médio, ao mesmo tempo que permite avaliar as condições da mucosa. Em geral sinusites recorrentes ou crônicas estão associadas à presença de alterações anatômicas tais como hipertrofia das conchas nasais, da adenóide, desvios septais, tumores, etc.

A propedêutica na avaliação da rinossinusite, especialmente nos casos resistentes a tratamentos clínicos convencionais, recidivantes e crônicos deve incluir, também, investigação para alergia, imunodeficiências, fibrose cística e refluxo gastroesofágico.

O tratamento nos casos crônicos deverá se prolongar por 3-4 semanas e a escolha antibiótica deverá levar em consideração a possibilidade do desenvolvimento de flora anaeróbica como fator etiológico. Clindamicina, amoxicilina-clavulanato, metronidazol associado a um macrolídeo, fluorquinolona, aminoglicosídeos, cefalosporina de amplo espectro ou carbapenem são usualmente efetivos<sup>1,7</sup>.



## Bibliografia

1. Sukhbir K. Shahid, Rhinosinusitis in children. International Scholarly Research Network ISRN Otolaryngology Volume 2012, Article ID 851831
2. "Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996," Otolaryngology, vol. 117, no. 3 Pt 2, pp. S1–S68, 1997.
3. S. Savolainen, H. Jousimies-Somer, M. Kleemola, and J. Ylikoski, "Serological evidence of viral or Mycoplasma pneumonia infection in acute maxillary sinusitis," European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, vol. 8, no. 2, pp. 131–135, 1989.
4. A. Cultrara, N. A. Goldstein, A. Ovchinsky, T. Reznik, P. M. Roblin, and M. R. Hammerschlag, "The role of Chlamydia pneumoniae infection in children with chronic sinusitis," Archives of Otolaryngology, vol. 129, no. 10, pp. 1094–1097, 2003.
5. G. Leo, F. Triulzi, and C. Incorvaia, "Sinus imaging for diagnosis of chronic rhinosinusitis in children," Current Allergy and Asthma Reports, vol. 12, no. 2, pp. 136–143, 2012
6. Pignatary SSN, Weckx LLM, Solé D, Rinossinusite na criança. J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S31-S36
7. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr, Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):e72-e112

# Pneumonias Adquiridas na Comunidade

Luciana de Freitas Velloso Monte  
Luanne Miranda Macedo  
Cláudia Lidroneta Bernardino Costa Katz

## 1. Introdução

As infecções respiratórias agudas representam uma causa importante de morbimortalidade na infância em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma enfermidade frequente na infância, com incidência anual que varia entre 30 e 40 casos por 1000 crianças menores de 5 anos na Europa e América do Norte. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nas últimas décadas, a pneumonia foi causa de cerca de 4 milhões de óbitos por ano no mundo, sendo que 95% deles ocorreram em países em desenvolvimento, e 50% em crianças menores de um ano de vida. No Brasil, cerca de 13% dos óbitos em menores de 5 anos de idade ocorrem por pneumonia<sup>1,2</sup>.

### 1.1 Definição e fisiopatologia

Define-se pneumonia como uma infecção aguda do parênquima pulmonar. Resulta da invasão de bactérias, vírus, fungos ou outros microrganismos ou de lesão química, por falhas nos mecanismos de defesa do aparelho respiratório. Em consequência, ocorre inflamação das vias aéreas inferiores, alvéolos e espaço intersticial. Geralmente os microrganismos atingem o parênquima pulmonar por meio de aspiração de secreções das vias aéreas superiores, mas também podem chegar, menos frequentemente, pela via hematogênica ou por contiguidade. O processo causa, por fim, comprometimento da troca gasosa e distúrbio ventilação-perfusão<sup>2,3</sup>.

O termo pneumonia comunitária refere-se àquela diagnosticada em pacientes sem história prévia de hospitalização nos 14 dias anteriores ao início das manifestações clínicas. Em crianças hospitalizadas, considera-se PAC quando as manifestações clínicas surgem com menos de 4 dias de internação.

### 1.2. Fatores de risco

A pneumonia é mais frequente nos meses frios, quando há maior circulação dos principais agentes virais associados à PAC e maior nível de confinamento entre as crianças.

Os fatores de risco mais importantes são: desnutrição, baixa idade, presença de comorbidades, baixo peso ao nascer, permanência em creche ou aglomerações, episódios prévios de sibilância e pneumonia, desmame precoce, vacinação incompleta, baixas condições socioeconômicas e exposição ambiental a poluição e tabaco<sup>3</sup>.

O uso de antiácidos (incluindo antagonistas do receptor H2 e os inibidores de bomba de prótons) associa-se a aumento do risco de PAC em adultos. Há dados que sugerem esta mesma associação em crianças<sup>4</sup>.

### 1.3. Etiologia

As frequências dos diversos agentes etiológicos da PAC variam em diferentes estudos. A etiologia sofre influência da faixa etária, estado nutricional, comorbidades, fatores ambientais e vacinais<sup>1</sup>.

A etiologia viral é mais frequente, sendo responsável por cerca de 40% dos casos de PAC que levam a hospitalização, principalmente em menores de 2 anos. As bactérias, especialmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*, são importantes causadoras de pneumonia na infância e frequentemente estão relacionadas aos casos fatais da doença. Em termos gerais, o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é a bactéria mais frequente em quase todas as faixas etárias<sup>1,3,5</sup>. Aproximadamente 20 -30% das PAC são causadas por infecções mistas (vírus e bactéria)<sup>4</sup>. É possível que essa associação inicie com lesão tecidual provocada pela infecção viral, predispondo a infecção bacteriana secundária. O papel desta co-infecção é difícil de ser avaliado, embora pareça existir correlação entre a gravidade da doença e a carga viral.

Os principais agentes etiológicos das pneumonias comunitárias agudas, de acordo com a faixa etária, são demonstrados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Principais agentes etiológicos das pneumonias comunitárias agudas de acordo com a faixa etária<sup>3</sup>.

| Idade                          | Microrganismos                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RN</b><br><3 dias           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptococcus do grupo B</li> <li>• Bactérias entéricas gram-negativas</li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> </ul>                                                                        |
| > 3 dias                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• Gram-negativos</li> </ul> Outros <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citomegalovírus / Vírus</li> </ul> |
| <b>Lactente</b><br>1-3 meses   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• VSR</li> <li>• <i>Ureaplasma urealyticum</i></li> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> </ul>                                                            |
| 1 mês a 2 anos                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus: VSR, Parainfluenza, Influenza, Adenovírus, Metapneumovírus</li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> </ul>      |
| <b>Pré-escolar</b><br>2-5 anos | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus</li> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> </ul>       |
| <b>Escolar</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus</li> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>M. pneumoniae</i></li> <li>• <i>C. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> </ul>                                                  |

VSR: vírus sincicial respiratório.

## 1.4. Quadro Clínico

Com base nos sintomas e sinais clínicos pode ser muito difícil diferenciar a pneumonia bacteriana da viral, ou de outras formas de pneumonia, principalmente em lactentes e pré-escolares. Frequentemente as pneumonias são precedidas de infecção viral das vias aéreas superiores<sup>1,3</sup>.

As pneumonias bacterianas costumam provocar febre, calafrios, prostração, tosse produtiva, dor abdominal e dor pleurítica. A ausculta, que pode ser normal inicialmente, posteriormente revelará estertores finos (crépitos), eventualmente diminuição do murmúrio vesicular e sopro tubário. O meningismo pode ser encontrado na PAC de acometimento dos segmentos posteriores. A dor pleurítica, com respiração entrecortada e posição antálgica, pode ocorrer no derrame pleural (DP). A dor abdominal (15% dos casos) pode estar associado a DP, acometimento de bases pulmonares ou adenite mesentérica reacional<sup>3</sup>.

Quanto menor a criança, mais inespecíficos podem ser os sintomas. Nesses casos, sintomas como hipoatividade, dificuldades para mamar e irritabilidade, além de tosse, podem ser os predominantes.

Há também formas subagudas, de evolução mais arrastada, geralmente associadas aos germes atípicos *Mycoplasma* e *Clamidia pneumoniae*, nas quais a tosse intensa é o sintoma predominante. Pode ser acompanhada de febre baixa, cefaleia, mialgia, sibilância e dor torácica generalizada, principalmente em associação com as crises de tosse. Frequentemente se observa discrepância entre os sintomas abundantes e a pouca repercussão sobre o estado geral. Essa forma é mais comumente encontrada nas crianças acima de 5 anos de idade.

As pneumonias virais acompanham-se de um cortejo de sintomas mais amplo, com participação de outros níveis das vias respiratórias. A febre, a tosse e comprometimento do estado geral são variáveis. A ausculta é rica, tanto em sibilância, quanto em estertores difusos<sup>4,6</sup>.

Os quadros afebris são encontrados com maior frequência em menores de 3 meses, chamados de pneumonia afebril do lactente, podendo estar associados a conjuntivite. Nessas situações, a *Clamidia trachomatis* deve ser considerada como agente etiológico.

Os dados clínicos devem ser considerados apenas como um elemento a mais no contexto da identificação etiológica. A Organização Mundial de Saúde (OMS) não considera a identificação etiológica essencial para o manejo da pneumonia não complicada em menores de 5 anos.

O exame físico é bastante variável e depende da extensão e gravidade do processo pneumônico. O sinal clínico mais sensível da presença de pneumonia é a taquipnéia, com ou sem dispnéia. A contagem da frequência respiratória (FR) deve ser reavaliada após a diminuição da temperatura corporal, nos casos de febre, e após o uso de broncodilatadores nos casos de sibilância<sup>7</sup>. Os limites de normalidade da FR na faixa etária pediátrica estão demonstrados na Tabela 2. Hipoxemia, evidenciada por baixa SatO<sub>2</sub> e/ ou cianose pode ser evidenciada nos casos graves.

**Tabela 2:** Limites de normalidades da frequência respiratória na faixa etária pediátrica<sup>3</sup>.

| Idade        | Frequência Respiratória |
|--------------|-------------------------|
| 0 a 2 meses  | < 60 ipm                |
| 2 a 12 meses | < 50 ipm                |
| 1 a 4 anos   | < 40 ipm                |

ipm = incursões por minuto.

À ausculta pulmonar podem ser evidenciados diminuição de murmúrio vesicular, estertores finos e grossos, sopro tubário, pectilóquia (nas consolidações) e diminuição da ausculta da voz (nos derrames pleurais). Sibilância também pode ser encontrada, especialmente nos quadros virais ou atípicos, ou em portadores de asma.

A percussão e palpação mostram submacicez, com aumento ou diminuição do frêmito toracovocal (nas consolidações e derrames pleurais respectivamente). A macicez à percussão da coluna vertebral pode representar derrame pleural extenso (sinal de Signorelli).

O aumento do trabalho respiratório associa-se com maior gravidade, sendo evidenciado principalmente por batimento de asas de nariz, tiragens costais e gemido expiratório (recurso de compensação para aumento da capacidade residual funcional).

## 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico da PAC é clínico-radiológico, ou seja, inclui a presença de sintomas respiratórios, especialmente tosse e taquipnéia, acompanhados por imagem radiológica parenquimatosa<sup>3,8</sup>.

Com o objetivo de reduzir a frequência de mortes na infância e devido a dificuldade na realização e interpretação do exame radiológico, principalmente em menores de 5 anos nos países em desenvolvimento, a OMS desenvolveu uma estratégia baseada em sinais clínicos simplificados (tosse e taquipnéia), sem a necessidade de exame complementar, que permitem a identificação e o tratamento precoce da doença. A OMS propõe o uso de sinais clínicos para a identificação da doença:

- Tosse e/ou dificuldade para respirar, acompanhados de frequência respiratória elevada, de início agudo;
- Crepitações e/ou redução do murmúrio vesicular;
- Esforço respiratório.

Há também a classificação de gravidade, demonstrados na Tabela 3<sup>3,6</sup>.

**Tabela 3:** Classificação clínica da gravidade de pneumonia em crianças de 2 meses a 5 anos<sup>3,6</sup>

| Sinal ou Sintoma                                                        | Classificação         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Cianose central                                                         | Pneumonia muito grave |
| Dificuldade respiratória grave (ex. movimentos involuntários da cabeça) | Pneumonia muito grave |
| Incapacidade de beber                                                   | Pneumonia muito grave |
| Tiragem subcostal                                                       | Pneumonia grave       |
| Taquipnéia (Tabela 2)                                                   | Pneumonia             |
| Estertores finos (crepitantes) à ausculta pulmonar                      | Pneumonia             |
| Nenhum dos sinais                                                       | Não é pneumonia       |

O consenso britânico para o gerenciamento de pneumonia na infância acrescentou, aos parâmetros da OMS, a hipertermia (>38.5) e pontuou a frequência respiratória elevada como sinal mais sensível antes dos 3 anos de idade e após o terceiro dia de doença<sup>3,9</sup>.

## 2.1. Exames Complementares

### 2.1.1 Radiografia de tórax

É considerada padrão ouro para o diagnóstico de pneumonia comunitária aguda. Não está indicada de rotina para os pacientes bem o suficiente para ser tratados em nível domiciliar; deve ser realizada especialmente se houver sinais de gravidade ou suspeita clínica de complicações<sup>10</sup>. As radiografias obtidas nas fases mais precoces da doença podem ser normais. Radiograficamente, a pneumonia é definida como opacificação confluyente sem perda de volume, periférica, associada ou não a efusão pleural. Os agentes atípicos costumam levar, mais comumente, a um padrão intersticial, mas é importante salientar que não existe padrão radiológico patognomônico de um determinado agente etiológico. Hiperinsuflação, aumento das marcas brônquicas e atelectasias subsegmentares não são considerados sinais evidentes de pneumonia<sup>9</sup>. A radiografia ântero-posterior apresenta 100% de sensibilidade para detecção e avaliação das opacidades lobares; para as não lobares a sensibilidade é de 85%, sugerindo um diagnóstico prejudicado em 15% dos casos<sup>9</sup>. De maneira geral, não se recomenda a radiografia lateral nos casos em que já se tenha alteração evidente na incidência pósterio-anterior<sup>9</sup>. O controle radiológico não é necessário, exceto quando há deterioração clínica ou má resposta após 48-72h de tratamento. O controle também está indicado 4 – 6 semanas após a pneumonia aguda nos casos de imagens fixas<sup>10</sup>. A radiografia de tórax em decúbito lateral com raios horizontais pode auxiliar no diagnóstico de derrame pleural e sua extensão, estando indicada nessas situações<sup>1</sup>.

### 2.1.2. Tomografia de tórax

Não está indicada na PAC, exceto nos casos de complicação grave, ou nos pacientes com imagens fixas no tórax, quando malformações e bronquiectasias são suspeitados.

### 2.1.3. Ultrassonografia de tórax

Está indicada nos casos de derrame pleural, para avaliar extensão e características ecográficas, como presença de grumos, septações, lojas pleurais, podendo também servir como guia para a toracocentese.

### 2.1.4. Broncoscopia

Está indicada se houver suspeita de corpo estranho em vias aéreas, ou em casos graves, especialmente nos pacientes imunocomprometidos, para investigação etiológica.

### 2.1.5. Diagnóstico etiológico

A etiologia da PAC deve ser pesquisada em todos os casos em que a internação esteja indicada. A identificação do agente etiológico pode ser difícil. Os métodos mais comumente utilizados incluem:

- **Testes microbiológicos (cultura):** no sangue, em amostras de biópsia ou punção pulmonar, líquido pleural, lavado bronco-alveolar (LBA). A hemocultura é muito confiável, mas apresenta baixa positividade, variando de 10 a 35%. Deve ser coletada nos casos de internação, antes do início do antibiótico. A punção / biópsia pulmonar é um método invasivo associado a morbidade elevada, sendo pouco utilizado. Culturas de secreções de vias aéreas superiores (ex. escarro ou esfregaço de orofaringe) não devem ser utilizadas, pois a flora que coloniza essa região pode incluir agentes causadores de pneumonia que podem não ser os agentes causadores do quadro em questão. Nos casos de derrame pleural, a positividade da cultura pode chegar a 70% antes do início da antibioticoterapia, devendo ser solicitada sempre que for coletado. O LBA está indicado para os casos com resposta insatisfatória, especialmente em paciente imunocomprometidos. Para os microrganismos atípicos, a cultura é um método limitado<sup>2,3</sup>.

- **Testes imunológicos:** incluem sorologias, detecção de antígenos (aglutinação pelo látex, contraímuno-elektroforese e dot-ELISA) e marcadores de resposta inflamatória. A sorologia para os diversos agentes etiológicos é muito utilizada nos estudos epidemiológicos, mas com utilidade prática limitada, exceto no caso de microrganismos atípicos: as técnicas de ELISA para detecção de IgM anti-*M. pneumoniae* e a microimunofluorescência para *C. pneumoniae* representam recursos valiosos. A detecção de antígenos bacterianos é uma maneira de identificar a etiologia, de forma rápida, sem depender da viabilidade do patógeno, ou seja, não sofre influência do uso prévio de antimicrobianos. Podem ser pesquisados na urina, líquido, líquido pleural. Os marcadores de resposta inflamatória (proteína-C-reativa, interleucina 6, pró-calcitonina) podem ajudar na diferenciação dos quadros virais dos bacterianos, juntamente com o quadro clínico-radiológico, a contagem de leucócitos no hemograma e o VHS. Apesar de inespecíficos, altos valores podem sugerir infecções bacterianas<sup>1,3</sup>.
- **Métodos de amplificação de DNA:** são cada vez mais utilizados, com a simplificação das técnicas e redução dos custos. São mais valiosos no diagnóstico de patógenos de isolamento mais difícil. Independem da viabilidade do microrganismo<sup>1,3</sup>.

Vale salientar que a pesquisa etiológica no líquido pleural, com cultura e testes imunobiológicos, aumenta a chance de identificação etiológica e deve ser utilizada nos casos em que a punção pleural for realizada.

Os aspirados de nasofaringe também podem ser utilizados para a identificação dos vírus respiratórios, com reação em cadeia por polimerase (PCR), imunofluorescência e cultura.

### 3. Abordagem Terapêutica

Uma vez que foi feito o diagnóstico de PAC numa criança, é necessário decidir:

1. Local do tratamento: domiciliar ou hospitalar (enfermaria ou UTI);
2. Qual antimicrobiano vai ser indicado.

O tratamento deve ser preferencialmente domiciliar com seguimento ambulatorial. As indicações de internação estão listadas na Tabela 4. Para os casos em que o tratamento poderá ser domiciliar, as orientações gerais seguem na Tabela 5.

**Tabela 4:** Critérios de internação para crianças com pneumonias agudas comunitárias\*<sup>1,3,10</sup>.

- Lactentes < 2 meses de idade†
- Sinais clínicos e/ou laboratoriais de insuficiência respiratória aguda e necessidade de oxigenoterapia, p. ex:
  - Tiragem subcostal ou supraesternal
  - Gemência
  - Batimento de asas de nariz
  - Saturação de O<sub>2</sub> ≤ 93%
  - Cianose (manifestação grave e tardia de hipoxemia) ou palidez
  - Apneia intermitente
  - Estridor
- Comprometimento do estado geral, p. ex:
  - Toxemia, prostração
  - Alteração do sensório, convulsão
  - Recusa alimentar ou sinais de desidratação
- Pneumonia extensa e/ou presença de complicações (derrame pleural, abscesso pulmonar, pneumatoceles, pneumotórax, piopneumotórax etc)
- Doença grave concomitante (comorbidades)
- Falha da terapêutica ambulatorial por via oral ou intramuscular
- Recidiva do quadro pulmonar após a alta hospitalar
- Problemas socioeconômicos que impossibilitem a família de observar e supervisionar o tratamento da criança

\* Qualquer um dos critérios isoladamente indica internação.

† Lactentes entre 3 e 6 meses de idade com suspeita de pneumonia bacteriana provavelmente se beneficiam de internação (indicação relativa).

**Tabela 5:** Orientações gerais aos pais para o tratamento domiciliar da pneumonia aguda adquirida comunitária.

- Controle da febre com antitérmicos
- Evitar o banho frio ou esponjas com álcool
- Prevenir desidratação
- Identificar sinais de deterioração (os cuidadores devem ser minuciosamente orientados)
- Procurar serviço de saúde secundário ou pronto atendimento se houver sinais de deterioração ou complicação.

### 3.1. Abordagem geral

Condutas gerais incluem: cuidados com hidratação e dieta, oxigenoterapia suplementar, quando necessário, antitérmicos sob demanda, broncodilatadores inalados, para os casos de sibilância associada, e fisioterapia respiratória<sup>1,3</sup>.

Em relação à hidratação, a via oral é a preferida sempre que possível. Deve-se ter cuidado com líquidos pela via intravenosa (IV), pois pode levar a mais edema pulmonar. Recomenda-se usar 80% do calculado pela regra de Holliday. Usar mais volume IV apenas se houver desidratação ou sinais de choque (quando estaria indicado o protocolo específico). A dieta deve ser oferecida com cuidado. A via naso-enteral, ou até mesmo o jejum, pode ser necessária nos casos de dispnéia mais intensa.



O controle da oximetria de pulso é recomendado como um parâmetro objetivo que traduz a gravidade do quadro respiratório. Oxigênio deve ser suplementado na forma melhor tolerada pela criança em questão, quando a  $\text{SatO}_2 \leq 93\%$  e/ou sinais de dispnéia grave (gemência, batimento de asas de nariz e/ou tiragem subcostal). Há certa divergência entre autores quanto à  $\text{SatO}_2$ -alvo, mas acredita-se que esta deva ficar pelo menos ao redor de 94-95%. Há diversos dispositivos para fornecimento do  $\text{O}_2$ , como cateter nasal de silicone, máscaras simples, de Venturi, ou não-reinalantes.

### 3.2. Antibioticoterapia

A antibioticoterapia oral é segura e eficaz. A via parenteral é indicada nos casos de pneumonia grave, em pacientes impossibilitados de ingerir a medicação por via oral, ou que apresentem intolerância ao tratamento oral. Nos pacientes internados, pode ser feita a transição do antimicrobiano IV para oral após 48h de estabilização clínica<sup>3</sup>. A escolha deve-se basear no dispositivo mais tolerado pela criança, desde que a  $\text{SatO}_2$  permaneça em níveis desejáveis.

A escolha do antimicrobiano deve ser baseada no conhecimento do microrganismo mais provável para faixa etária do paciente e na gravidade da apresentação clínica. Os antimicrobianos sugeridos estão listados na Tabela 6 (tratamento domiciliar) e Tabela 7 (tratamento intra-hospitalar). As doses são as habituais, e o tempo de tratamento deve ser de 3 a 5 dias após o desaparecimento dos sintomas (em média 10 dias, a depender de cada caso), se for pneumonia sem complicações. Antiviral (oseltamivir) deve ser utilizado se houver síndrome gripal durante a sazonalidade (meses de outono/inverno), nos casos mais graves, mesmo se não for possível confirmação etiológica<sup>1,3,5,9,10</sup>.

**Tabela 6:** Antimicrobianos utilizados no tratamento domiciliar da pneumonia aguda de aquisição comunitária.

| Faixa etária     | Tratamento inicial                                                               | Tratamento opcional*                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 meses a 5 anos | Amoxicilina VO ou<br>Penicilina procaína IM                                      | Amoxicilina com clavulanato VO<br>ou<br>Cefuroxima VO                                |
| > 5 anos         | Amoxicilina VO ou<br>Penicilina procaína IM ou Claritromicina ou<br>Azitromicina | Amoxicilina com clavulanato VO<br>ou Cefuroxima VO ou Claritromicina ou Azitromicina |

\* Por falha ao tratamento inicial, ou pela gravidade clínica, ou para os não totalmente imunizados.

VO = via oral.

IM = via intramuscular.

Em crianças acima de 2 meses, internadas ou não, a cobertura inicial deve ser para o pneumococo, que é a bactéria mais frequente nessa faixa etária. Nos casos de suspeita de microrganismos atípicos (micoplasma, clamidófila ou legionela), que não têm parede celular, incluindo as *pneumonias afebris* do lactente e suspeitas de coqueluche, faz-se necessário utilizar os macrolídeos. Em crianças maiores de 5 anos, ainda que o pneumococo seja mais comum no nosso meio, existe alta frequência também de micoplasma. Nessa faixa etária, em caso de evolução arrastada, ou houver falha terapêutica com as penicilinas, há indicação do uso dos macrolídeos. Em casos mais graves com idade > 5 anos, recomenda-se a associação de cefalosporinas e macrolídeos (Tabelas 6 e 7). A levofloxacina é uma boa alternativa para adolescentes > 12 anos<sup>1,3,5,8</sup>.

Em crianças abaixo de 2 meses, o tratamento deverá ser hospitalar, e a cobertura antimicrobiana deve incluir os germes de canal de parto (gram-negativos, *Streptococcus* do grupo B e *Listeria*), além do *S. aureus*, de acordo com a Tabela 7<sup>1,3,5</sup>.

**Tabela 7:** Antimicrobianos utilizados no tratamento intra-hospitalar da pneumonia aguda adquirida na comunidade.

| Faixa etária     | Tratamento inicial ‡                                                                                                                   | Tratamento opcional*                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 2 meses        | Ampicilina ou penicilina cristalina (considerar oxacilina, se forte suspeita de <i>S. aureus</i> )<br>+<br>Amicacina ou gentamicina IV | Cefotaxima ou Ceftriaxone IV ou<br>Macrolídeos se suspeita de <i>C. trachomatis</i> ou Ureaplasma. |
| 2 meses a 5 anos | Penicilina cristalina ou ampicilina IV                                                                                                 | Cefuroxima ou Ceftriaxone IV, com ou sem oxacilina                                                 |
| > 5 anos         | Penicilina cristalina ou ampicilina IV                                                                                                 | Cefuroxima ou Ceftriaxone<br>+<br>Claritromicina ou Azitromicina                                   |

\* Por falha ao tratamento inicial, ou pela gravidade clínica, ou para os não totalmente imunizados.

‡ Nas suspeitas de germes atípicos, ou na pneumonia afebril do lactente, utilizar macrolídeos.

IV = intravenoso

### 3.3. Falha de resposta clínica

Se a criança permanecer febril ou instável após 72 horas de tratamento, deve-se suspeitar de presença de complicações ou de falha terapêutica. A complicação mais comum é o derrame pleural parapneumônico (DP), cuja frequência aproxima-se de 40% dos casos internados. O DP, portanto, é a primeira hipótese nos pacientes que não respondem ao tratamento clínico inicial, e deve ser prontamente investigado e adequadamente conduzido<sup>3</sup>.

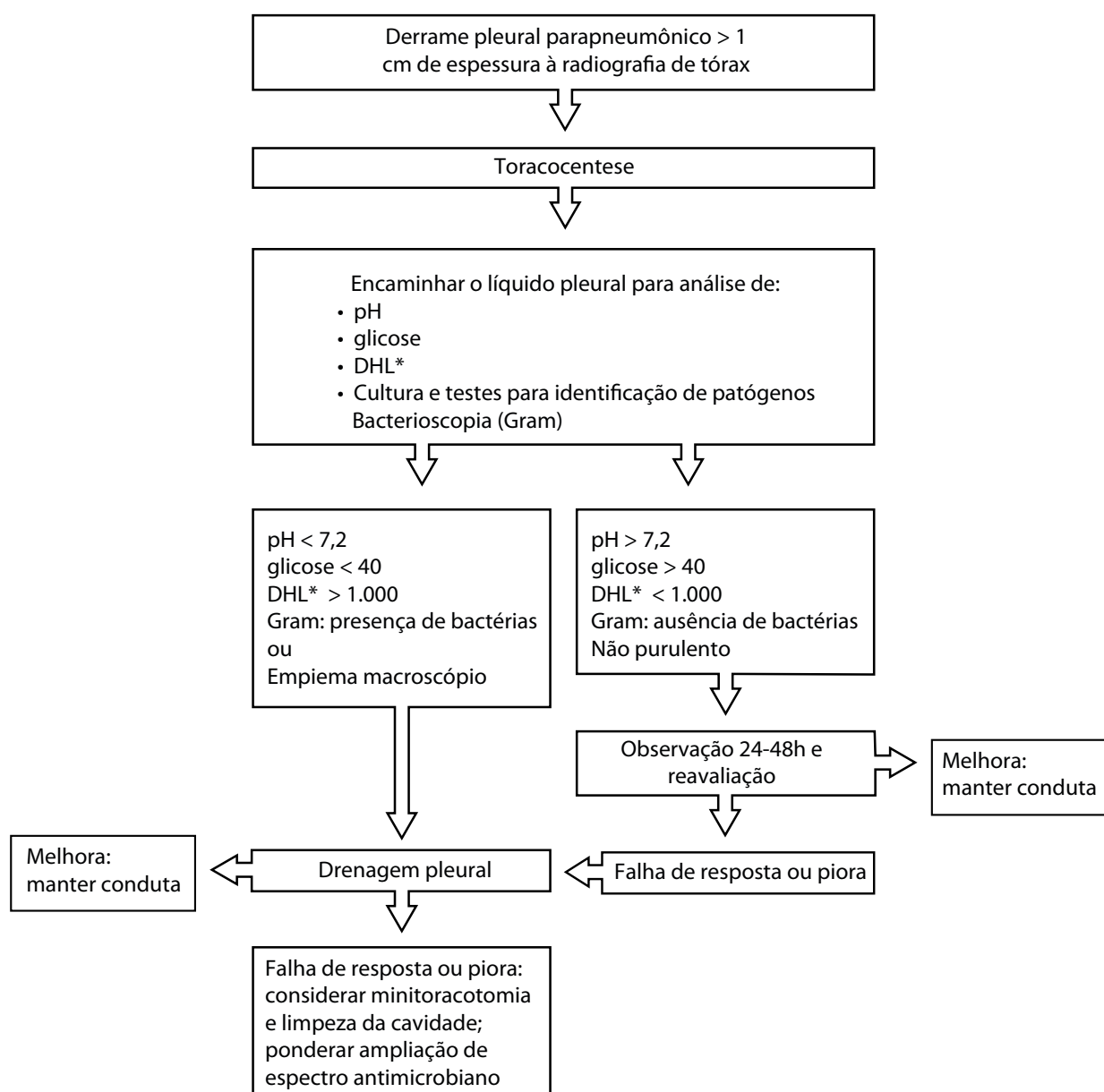
Faz-se necessário também refletir sobre os seguintes pontos:

- O diagnóstico de pneumonia está correto?
- A escolha e posologia do antimicrobiano estão adequadas?
- Seria um patógeno atípico?
- Seria um patógeno resistente? Vale salientar que as taxas de resistência das bactérias adquiridas na comunidade, especialmente de pneumococo, ainda não são altas, segundo alguns estudos brasileiros<sup>3</sup>.

### 3.4. Complicações

As principais complicações das pneumonias estão listadas na Tabela 8. O DP ocorre em cerca de 1% dos casos de PAC em geral, mas em 40% dos casos hospitalizados. A sua abordagem está resumida na Figura 1. No Brasil, o pneumococo é o agente mais frequentemente isolado<sup>3</sup>. Em caso de DP, a toracocentese está indicada se o derrame tiver mais de 1 cm de espessura na radiografia de tórax e/ou houver comprometimento respiratório significativo. O líquido puncionado deve ser testado para identificação do patógeno. A análise do líquido pleural, no DP parapneumônico, é característica de exsudato, já que decorre de inflamação pleural.

A drenagem torácica em selo d'água está prontamente indicada quando: o líquido tem o aspecto macroscópico purulento (empiema), ou pH / glicose baixos, ou desidrogenase láctica alta, ou se a bacterioscopia demonstrar a presença de bactérias. Caso haja falha de resposta clínica após a drenagem, deve-se suspeitar de derrame pleural septado. Se confirmada por métodos de imagem (ex. USG ou TC tórax), uma toracotomia (endoscópica ou aberta) deverá ser realizada para uma limpeza da cavidade pleural e recolocação do dreno. A drenagem torácica deve ser mantida até que a quantidade de material drenado seja mínima, a coluna líquida pare de oscilar na sua posição distal e não haja fístula broncopleural (borbulhamento no frasco). O uso intrapleural dos fibrinolíticos, como a uroquinase, é controverso em crianças, mas parece ter certo benefício nos empiemas<sup>1,3,11,12</sup>.



**Figura 1:** Abordagem do derrame pleural parapneumônico.

\* DHL = desidrogenase láctica

**Tabela 8:** Principais complicações das pneumonias agudas<sup>10</sup>.**Pulmonares:**

Derrame pleural parapneumônico  
Pneumotórax / Piopneumotórax  
Abscesso pulmonar  
Fístula broncopleural  
Pneumonia necrotizante  
Insuficiência respiratória aguda

**Extrapulmonares:**

Meningite  
Abscesso em sistema nervoso central  
Pericardite  
Endocardite  
Osteomielite  
Artrite séptica

**Sistêmicas:**

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica / Sepses / Choque séptico  
Síndrome hemolítico-urêmica  
Insuficiência renal

## Referência

1. Rodrigues JC, da Silva Filho LVR. Pneumonias agudas adquiridas na comunidade. In: Schwartsman BGS, Maluf Jr PT. Doenças Respiratórias. 1ª. Edição. Barueri. Ed Manole; 2008. 264-85.
2. Rodrigues JC, da Silva Filho LVR, Bush A. Diagnóstico etiológico das pneumonias – uma visão crítica. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Supl 2): S129-S140.
3. Diretrizes Brasileiras em Pneumonias Adquiridas na Comunidade 2007. *J Bras Pneumol.* 2007; 33 (Supl 1):S 31-S 50.
4. Martin AA, Moreno Perez D, Miguélez SA, Gianzo JAC, Garcia MLG, Murua JK, León MIM, Almagro CM, Santaella O, Pérez GP. Etiologia y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76 (3): 162 e-1 – 162 e-18.
5. Vieira SE. Pneumonias bacterianas na infância. In: Tatiana Rozov. Doenças Pulmonares em Pediatria. São Paulo. Ed Atheneu; 2011. 315-25.
6. WHO Bulletin – World Health Organization. Handbook IMCI. Integrated management of childhood illness. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
7. Pneumonia adquirida na comunidade na infância: diagnóstico clínico e classificação de gravidade. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Janeiro/2011.
8. Wunderink RG, Wateter GW. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;370:543-51.
9. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, Mckean M, Thomsom A. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66:ii1-ii23.
10. Bradley JS, Byington CL, Alverson B, Shah SS, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GM, Moore MR, St Peter S, Stockwell JA, Swanson JT. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Disease Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(7):e25-e76.
11. Fraga JC, Kim P. Abordagem cirúrgica da efusão pleural parapneumônica e suas complicações. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78 (Supl 2): S161-S171.
12. Rodrigues JC, Campos JRM. Derrames Pleurais. In: Tatiana Rozov. Doenças Pulmonares em Pediatria. São Paulo. Ed Atheneu; 2011. 357-72.

# Fibrose Cística

Hugo Tadashi Oshiro Távora  
Adriana Goya  
Luciana de Freitas Velloso Monte

## 1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, caracterizada como uma exocrinopatia<sup>1,2,3</sup>. Afeta de forma crônica e progressiva as glândulas exócrinas do organismo. É a doença genética letal mais comum da etnia branca<sup>2</sup>. Na população caucasiana a incidência é de aproximadamente 1:2.500 nascidos vivos<sup>1</sup>. No Brasil, sua incidência é estimada em 1:9.500 nascimentos<sup>2</sup>. O gene da FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7 e o seu produto é o CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), proteína que funciona como um canal de cloro nas células epiteliais<sup>1,2</sup>. Há mais de 1.500 mutações conhecidas, divididas em seis classes, explicando a ampla variabilidade clínica da doença<sup>1,2</sup>. Em condições normais o canal de cloro propicia o equilíbrio hidrosalino entre o meio intracelular e o interstício<sup>1</sup>. No paciente portador de FC, o CFTR mutante leva à impermeabilidade relativa ao cloro; assim as secreções das glândulas mucosas são pobres em eletrólitos e água tornando-se mais espessas e viscosas. Já as secreções serosas, como o suor, apresentam níveis elevados de eletrólitos<sup>1,2</sup>.

Os principais sinais e sintomas de FC estão demonstrados na tabela 1. Ainda que a apresentação clínica da FC reflita um acometimento multissistêmico, a doença pulmonar é o principal determinante da morbimortalidade<sup>1,2,3,4</sup>.

**Tabela 1:** Principais sinais e sintomas na fibrose cística

| Sistema respiratório    | Vias aéreas superiores | Trato gastrointestinal                  | Sistema reprodutor                                                  | Outros órgãos e sistemas                              |
|-------------------------|------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Tosse (mais comum)      | Pansinusite crônica    | Insuficiência pancreática (80 a 90%)    | Infertilidade (azoospermia obstrutiva) ou diminuição da fertilidade | Otite média crônica                                   |
| Taquipnéia              | Polipose nasal         | Esteatorreia                            |                                                                     | Suor salgado                                          |
| Baqueteamento digital   | Anosmia                | Hepatopatia                             |                                                                     | Alcalose metabólica                                   |
| Pneumonias de repetição |                        | Desnutrição                             |                                                                     | Desidratação hiponatrêmica (Síndrome da perda salina) |
| Atelectasias            |                        | Íleo meconial                           |                                                                     | Sintomas de hipovitaminose A, D, E, K.                |
| Bronquiectasias         |                        | Icterícia neonatal (colestase)          |                                                                     |                                                       |
| Sibilância              |                        | Prolapso retal                          |                                                                     |                                                       |
|                         |                        | Síndrome da obstrução intestinal distal |                                                                     |                                                       |

## 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico de fibrose cística é dado por um conjunto de critérios listados na tabela 2<sup>1,2,4</sup>.

**Tabela 2:** Critérios diagnósticos para fibrose cística

| A                                                                                                                                                                |   | B                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma característica fenotípica ou</li> <li>• História de irmão com FC ou</li> <li>• Triagem neonatal positiva</li> </ul> | + | Alteração na função do CFTR, caracterizada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dois testes do suor alterados ou</li> <li>• Duas mutações no gene CFTR ou</li> <li>• Alteração na medida de potencial nasal</li> </ul> |

OBS: Para o diagnóstico de FC, é necessário pelo menos 1 item da coluna A e 1 item da coluna B

## 2.1. Teste de triagem neonatal (TNN) – Teste do pezinho

O teste utilizado em nosso meio é a dosagem do tripsinogênio imunorreativo no sangue. A TNN positiva é uma suspeita clínica, e não um diagnóstico confirmado de FC. A triagem tem, por objetivo, identificar precocemente as crianças com maior chance e serem portadoras de FC. Isso porque o diagnóstico e acompanhamento precoces interferem positivamente na sobrevida e na qualidade de vida desses indivíduos<sup>1,2,3,4,6</sup>. No Distrito Federal, a TNN é oferecida pelo Sistema Único de Saúde desde 2012, sendo a coleta realizada ainda nas maternidades públicas, nos primeiros dias de vida. Se a primeira amostra for alterada (maior que 70 ng/ml), faz-se a segunda coleta antes dos 30 dias de vida. Se ainda assim for alterada, o lactente é encaminhado ao teste do suor.

## 2.2. Teste do suor

A técnica clássica (Método de Gibson-Cooke) consiste na dosagem quantitativa de cloretos no suor obtido pelo método de iontoforese por pilocarpina<sup>1,2</sup>. A suspeita de FC é confirmada quando os níveis de cloro no suor são superiores a 60 mmol/L em duas dosagens independentes, em amostra mínima de 75 mg de suor<sup>2,3,4,5,6</sup>.

Preferencialmente o teste do suor deverá ser realizado a partir de duas semanas de vida e com peso de pelo menos 2 kg<sup>4</sup>. Já no recém-nascido sintomático, o teste poderá ser realizado logo nas 48 horas de vida<sup>4,6</sup>. A Tabela 3 mostra os valores de referência para o teste do suor<sup>1,2,4,5</sup>.

**Tabela 3:** Valores de referência para o teste do suor (método de Gibson- Cooke)

| Idade        | Negativo    | Indeterminado  | Positivo    |
|--------------|-------------|----------------|-------------|
| Até 6 meses  | ≤ 29 mmol/L | 30 a 59 mmol/L | ≥ 60 mmol/L |
| Após 6 meses | ≤ 39 mmol/L | 40 a 59 mmol/L | ≥ 60 mmol/L |

## 2.3. Pesquisa de mutações genéticas

A identificação de duas mutações relacionadas à FC, no caso suspeito, confirma o diagnóstico. A identificação das mutações é importante, principalmente nos casos em que houver clínica compatível e teste do suor inconclusivo. Permite também o diagnóstico pré-natal em amostras de líquido amniótico e biópsia de vilo coriônico<sup>1,2,4,6</sup>. Além disso, a detecção das mutações é útil para os novos tratamentos.

## 2.4. Diferença de potencial nasal

O transporte iônico anormal através do epitélio nasal deve ser utilizado nos casos de dúvida diagnóstica<sup>4,6</sup>, mas não está acessível em todos os centros atualmente. Outros métodos de avaliação de função da proteína CFTR vem sendo desenvolvidos, mas ainda não são utilizados como rotina nos centros brasileiros.

## 2.5. Diagnóstico diferencial

Discinesia ciliar primária, imunodeficiências, bronquiolite obliterante, asma, DPOC, colestase, síndromes disabsortivas, insuficiência pancreática por outras etiologias<sup>2,4</sup>.



### 3. Abordagem Terapêutica

O tratamento é individualizado, a depender das manifestações clínicas,

#### 3.1. Manejo da doença pulmonar

##### 3.1.1. Fluidificação das secreções

- Dornase alfa: enzima inalada responsável pela quebra das cadeias de DNA de neutrófilos presentes na secreção pulmonar. Promove a redução da viscosidade e eliminação da secreção<sup>1,2,6</sup>. Está indicada a inalação de 1 ampola por dia, normalmente cerca de 1 a 4 horas antes da fisioterapia<sup>1,6</sup>. Deve ser administrada através de nebulizador específico para a medicação<sup>1,2</sup>;
- Solução salina hipertônica a 7%: é utilizada para induzir escarro por meio da fluidificação das secreções. Deve ser feita imediatamente antes da fisioterapia. Como pode causar broncoconstrição, recomenda-se que seja precedida pela inalação de broncodilatador de curta ação<sup>3,6</sup>.

##### 3.1.2. Fisioterapia respiratória

A fisioterapia é extremamente importante no tratamento da fibrose cística, sendo preconizada a sua realização em todas as faixas etárias<sup>6</sup>. Existem diversas técnicas que podem ser utilizadas, com o objetivo de promover higiene brônquica, auxiliar na mobilização e eliminação de secreção respiratória, prevenir inflamação das vias aéreas, melhorar a ventilação, dentre outros. Está contraindicada na vigência de hemoptise maciça.

A atividade física regular também deve ser estimulada, já que o exercício correlaciona-se a um melhor condicionamento do sistema respiratório e, consequentemente, a aumento de sobrevida e qualidade de vida<sup>6</sup>.

As medicações inaladas atuam melhor se utilizadas de forma adjuvante à fisioterapia. Em geral deve-se seguir a sequência: 1) Dornase alfa: 1 a 4 horas antes da fisioterapia; 2) Broncodilatador de curta ação: 10-15 minutos antes da fisioterapia; 3) Solução salina hipertônica: imediatamente antes da fisioterapia; 4) Antibióticos inalados: após a fisioterapia; 5) Corticosteroide inalado, quando indicado: após a fisioterapia<sup>6</sup>, individualizando-se caso a caso.

##### 3.1.3. Terapia antimicrobiana e anti-inflamatória

Os portadores de FC apresentam infecções pulmonares causadas por diferentes patógenos, entre eles: vírus, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Menos frequentes, porém de extrema importância para esses pacientes, estão: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e as micobactérias não tuberculosas, muitas vezes responsáveis por rápido declínio da função pulmonar. É importante coletar amostras de secreção respiratória ao menos a cada três meses, preferencialmente escarro. Nos pacientes que não conseguem escarrar, podem ser coletados *swabs* de orofaringe ou aspirados de nasofaringe posterior. Parece haver boa correlação entre as amostras de trato respiratório superior e inferior na FC. Quando a bactéria é isolada através da cultura de secreção respiratória por 3 vezes em um período de 6 meses, ou quando é detectada em mais de 50% das culturas no ano, é dito que o paciente apresenta colonização crônica para aquele patógeno<sup>1,3,6</sup>.

Geralmente o *S. aureus* acomete as crianças com FC nos primeiros anos de vida. Em um segundo momento, pode haver a colonização por *P. aeruginosa*<sup>1,2</sup>. Deve-se tentar erradicar a *P. aeruginosa* de forma enérgica, pois se trata de uma bactéria bastante agressiva para as vias aéreas inferiores. A *P. aeruginosa* tem a

capacidade de transformar-se em cepa mucóide, tornando a sua erradicação extremamente difícil<sup>1,2,6</sup>.

Uma vez cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*, o uso de antibióticos inalados nos portadores de FC é indicado. Essa medida diminui o número de exacerbações pulmonares e a consequente queda de função pulmonar<sup>1,2,6</sup>. Pode-se fazer o uso inalatório de colistimetato sódico, tobramicina, ampicilina dentre outros<sup>1,2</sup>. O tratamento consiste na escolha de um antibiótico – com base na cultura – a ser realizado em ciclos de 28 dias, alternando-se períodos com e sem antibiótico. Outros esquemas incluem o uso contínuo.

O uso prolongado de azitromicina está indicado nos pacientes colonizados cronicamente por *P. aeruginosa*, parece exercer um efeito antiinflamatório, embora ainda não se conheça o seu mecanismo de ação. É recomendado o seu uso por via oral 3 vezes por semana<sup>1,2,6,7</sup>.

O uso crônico do ibuprofeno é controverso. A corticoterapia sistêmica ou inalada não se mostrou benéfica ao portador de FC, exceto se por outras indicações, p. ex. asma.

### 3.1.4. Abordagem das exacerbações pulmonares

As exacerbações pulmonares consistem na piora dos sintomas e sinais do paciente, quando comparados ao seu estado crônico “basal”. São caracterizadas por: aumento da tosse; aumento da quantidade, viscosidade e alteração da cor da secreção respiratória; aumento do desconforto respiratório; piora da ausculta pulmonar; febre; perda de peso; piora do estado geral e/ou piora da função pulmonar<sup>1,6</sup>. Durante as exacerbações respiratórias está indicado o tratamento com antimicrobianos. Vale salientar que a escolha dos mesmos deve ser orientada pelo perfil de colonização de cada paciente. É importante coletar nova amostra de secreção respiratória para cultura com antibiograma antes do início (ou troca) dos antibióticos.

São indicações de internação: falha de tratamento ambulatorial, comprometimento do estado geral, sinais clínicos ou laboratoriais de insuficiência respiratória e/ou necessidade de oxigenoterapia.

As tabelas 4 e 5 listam os principais antimicrobianos utilizados para o tratamento ambulatorial e hospitalar, respectivamente<sup>6</sup>.

**Tabela 4:** Principais antimicrobianos utilizados como antibioticoterapia empírica nas exacerbações respiratórias para tratamento ambulatorial.

| Bactéria                            | Antibiótico                                                                                                                            |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | Amoxicilina/ clavulanato – 50mg/Kg/dia por 14 dias<br>Ampicilina/ Sulbactam – 50mg/kg/dia 14 dias<br>Azitromicina – 10mg/kg/dia 5 dias |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | Ciprofloxacino – 20 a 40 mg/Kg/dia 14 dias                                                                                             |
| <i>Burkholderia cepacia</i>         | Sulfametoxazol/ trimetoprim –<br>40mg/kg/dia(sulfametoxazol) 14 dias                                                                   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |                                                                                                                                        |

**Tabela 5:** Principais antimicrobianos utilizados como antibioticoterapia empírica nas exacerbações respiratórias para tratamento hospitalar.

| Bactéria                                                                                                                                | Antibiótico*                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                            | Oxacilina – 200mg/kg/dia<br>Ampicilina/ Sulbactam – 200mg/kg/dia<br>Vancomicina – 40-60mg/kg/dia<br>Linezolida – 10mg/kg/dose 8/8h                                                                                            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (associar pelo menos dois antibióticos, sendo, um aminoglicosídeo e um de outra classe preferencialmente) | Amicacina – 30mg/Kg/dia<br>Ceftazidima – 150mg/Kg/dia<br>Tobramicina – 10mg/Kg/dia<br>Meropenem – 60-120mg/Kg/dia<br>Colomicina – 20.000UI/Kg/dose 8/8h<br>Aztreonam – 150mg/Kg/dia<br>Piperacilina/Tazobactam – 360mg/Kg/dia |

\* Tempo de tratamento hospitalar mínimo = 14 dias

### 3.1.5. Oxigênio (O<sub>2</sub>)

A oxigenoterapia está indicada nos casos de hipoxemia. Não está determinado, porém, qual é a saturação-alvo de oxigênio. Acredita-se que níveis de saturação de O<sub>2</sub> entre 91 e 93% sejam aceitáveis para a criança portadora de pneumopatia crônica em geral. Na presença de *cor pulmonale*, é desejável um nível mais alto, ao redor de 95%. Na fase aguda, uma saturação de O<sub>2</sub> maior ou igual a 94% é prudente<sup>1,2,6,8</sup>.

O uso domiciliar de oxigênio está indicado para o paciente que mantém saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente em repouso por um período > 5% do tempo avaliado, mesmo fazendo uso adequado das medicações e sem apresentar sinais ou sintomas de exacerbação<sup>3,6</sup>. Sinais indiretos de hipoxemia crônica, como hipertensão pulmonar evidenciada ao ecocardiograma e policitemia, também devem ser levados em consideração para a indicação da oxigenoterapia.

### 3.1.6 Transplante pulmonar

O transplante pulmonar bilateral é uma alternativa para pacientes com doença muito avançada, quando a sobrevida esperada para 2 anos é inferior a 50%. Existe certa dificuldade em se estabelecer o melhor momento para que o transplante seja indicado. Acredita-se que um VEF1 (volume expiratório forçado) menor que 30% do previsto seria adequado, além de outros critérios, como a rápida deterioração clínica, sejam alguns dos vários critérios de indicação do transplante<sup>2</sup>. A sobrevida pós-transplante tem melhorado bastante nos últimos anos.

### 3.1.7. Vacinas

Além das vacinas do calendário habitual, estão indicadas as vacinas contra influenza anualmente nos meses de outono/ inverno e anti-pneumocócica 23 valente<sup>1,2,3,6</sup>.

### 3.1.8. Segregação padrão

Os portadores de FC devem ser segregados entre si, tanto nas internações, quanto no ambulatório, pois existe o risco de contaminação entre eles por determinados patógenos. No entanto, não há contraindicação de contato com outros indivíduos não portadores de FC, exceto com os imunocomprometidos. Se houver detecção de microrganismos multi-resistentes, devem ser seguidos os protocolos de isolamento e controle de infecção<sup>3,6</sup>.

## 3.2. Abordagem nutricional e da doença pancreática

### 3.2.1. Alimentação

Além da baixa absorção de gorduras decorrente da insuficiência pancreática, o paciente com FC apresenta maior gasto energético devido, principalmente, ao maior trabalho respiratório<sup>1</sup>. Assim é recomendada uma dieta hipercalórica entre 120 e 150% do requerimento básico diário, o que pode ser obtido com uso de suplementos alimentares hipercalóricos e adição de óleos nas refeições<sup>1,2,6</sup>. Casos selecionados podem se beneficiar com a indicação de gastrostomia para suplementação noturna com fórmulas hipercalóricas.

### 3.2.2. Enzimas pancreáticas

As enzimas pancreáticas tem a função de reestabelecer a capacidade do paciente em absorver as gorduras e nutrientes provenientes da dieta<sup>1</sup>. Devem ser administradas antes das refeições nos pacientes portadores de insuficiência pancreática<sup>6</sup>. A dose, variável de acordo com cada caso, é de 500 a 2.500 UI lipase/ Kg/ refeição, evitando ultrapassar a dose total diária de 10.000 UI lipase/Kg/ dia. Correções são necessárias à medida que indícios de baixa absorção de gorduras são observados, como esteatorréia, quantificada por exames laboratoriais ou por sintomas clínicos (fezes pastosas, brilhantes, odor intenso e que boiam na água, flatulência, dores abdominais) ou por deficiência no ganho de pôndero-estatural<sup>1,3,6</sup>. Por outro lado, doses muito elevadas de enzimas podem acarretar sintomas como constipação intestinal, colonopatia fibrosante e hiperuricosúria com formação de cálculos renais<sup>2</sup>.

### 3.2.3 Vitaminas

O paciente portador de FC com insuficiência pancreática apresentará dificuldade em absorver as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e portanto, precisam de suplementação. São utilizadas formulações especiais, onde essas vitaminas encontram-se na forma hidrossolúvel, evitando-se hipovitaminose<sup>1,3</sup>.

## 3.3. Condução da doença intestinal e hepática

O íleo meconial, manifestação mais precoce da FC, ocorre em até 10 a 20% dos pacientes e pode ser tratado com enemas de contraste ou exigir intervenção cirúrgica<sup>1,2,3</sup>. A síndrome de obstrução intestinal distal geralmente é resolvida com uso de polietilenoglicol administrado por via oral<sup>1,2,3</sup>. O prolapso retal está relacionado a quadros mais acentuados de desnutrição, a falta de terapia de reposição enzimática ou de doses insuficientes das mesmas<sup>1,3</sup>.

O uso do ácido ursodesoxicólico parece ter efeito hepatoprotetor, sendo utilizado em casos selecionados, com a "sequência" colestase-fibrose-cirrose<sup>1,2,6</sup>.

### 3.4. Manejo da Síndrome da Perda Salina

Devem ser corrigidos os distúrbios hidreletrolíticos e ácido-base, a depender da necessidade e apresentação clínica da doença. Os portadores de FC são estimulados a ingerir água, sal e isotônicos com frequência, especialmente em dias quentes e secos.

### 3.5. Terapias que modificam a proteína CFTR

Várias drogas vêm sendo desenvolvidas no sentido de corrigir o defeito da proteína CFTR (canal de cloro). Uma delas já está sendo utilizada na prática clínica e comercializada em alguns países, chamada Ivacaftor (VX-770). Esta medicação tem demonstrado bons resultados para os portadores de algumas mutações genéticas. O uso combinado do Ivacaftor associado a outras novas drogas (como Ataluren, Lumacaftor etc) tem possibilitado melhores perspectivas a um número cada vez maior de pacientes portadores de outras mutações, com minimização dos sintomas e melhora na sobrevida<sup>9,10</sup>.

### 3.6. Complicações

São complicações da FC: atelectasias, pneumotórax, hemoptise, bronquiectasias, *cor pulmonale*, aspergilose broncopulmonar alérgica, diabetes relacionado a FC, pancreatite (nos portadores de FC pancreato-suficientes), esteatose hepática e esteato-hepatite, cirrose biliar focal, cirrose multinodular, colecistite, colelitíase, síndrome da obstrução intestinal distal, impaction mucóide do apêndice, osteoartropatia hipertrófica, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia, vasculites, dentre outras. Deve-se ter alta suspeição e tratamento adequado quando presentes<sup>1,2,3</sup>.

### 3.7. Seguimento

O seguimento do portador de FC deve ser individualizado, realizado em centro especializado, com uma equipe multiprofissional constituída por médico pneumologista, médico gastroenterologista, nutricionista, fisioterapeuta, enfermeiro, assistente social e psicólogo, além de outras especialidades<sup>1,2,3,6</sup>. No Centro de Referência em FC do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, o atendimento das crianças e adolescentes portadores de FC obedece aos padrões internacionais. Os pacientes são segregados em consultórios individuais, e a equipe interdisciplinar faz um rodízio entre as salas, de modo que todos os pacientes sejam avaliados e discutidos pela equipe. No mesmo dia da consulta, são realizadas a espirometria e a coleta das culturas de secreção respiratória. Entre um paciente e outro, é realizada a desinfecção das salas. Além disso, é feita a separação por dia de atendimento de acordo com a presença ou ausência de determinadas bactérias no trato respiratório. A Figura 1 lista os exames e intervalos necessários, enquanto a Figura 2 mostra o sistema de avaliação clínica mais utilizado para determinação de gravidade da doença no portador de FC: o escore de Shwachman-Kulczycki<sup>1,2,6</sup>.

|                                                              |                                                    |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Consultas com equipe multidisciplinar/ curvas de crescimento | Trimestrais ou a depender da gravidade             |
| Cultura de escarro ou orofaringe                             | A cada consulta                                    |
| Radiografia de tórax                                         | Anual                                              |
| Ultra-sonografia de abdome                                   | Anual                                              |
| Dosagem de enzimas hepáticas                                 | Anual                                              |
| Função hepática / Coagulograma                               | Anual                                              |
| Glicemia                                                     | Anual                                              |
| Teste de tolerância oral à glicose\ Hemoglobina glicada      | Anual nos pacientes $\geq 10$ anos ou sintomáticos |
| Cálcio / Eletrólitos                                         | Anual                                              |
| Dosagem sérica de Vitaminas ADEK                             | Anual                                              |
| Hemograma / IgE                                              | Semestral                                          |
| Ureia e creatinina                                           | Semestral                                          |
| Urina I / Parasitológico de fezes                            | Semestral                                          |
| Audiometria                                                  | Semestral ou a cada consulta                       |
| Espirometria                                                 | A cada consulta                                    |
| Oximetria                                                    | A cada 2 a 4 anos                                  |
| Tomografia computadorizada de tórax                          |                                                    |

**Figura 1:** Rotina dos principais exames complementares no seguimento da FC.

\* Individualizar caso a caso

| Escore                | Pontos | Atividade geral                                                                               | Exame físico                                                                                                                                                 | Nutrição                                                                                                       | Achados radiológicos                                                                 |
|-----------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Excelente<br>(86-100) | 25     | Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai a Escola regularmente, etc.                         | Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.                                                                                             | Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.                       | Campos pulmonares limpos.                                                            |
| Bom<br>(71-85)        | 20     | Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.                             | FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.                                                                                      | Peso e altura entre percentis 15-10. Fezes discretamente alteradas.                                            | Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.                        |
| Médio<br>(56-70)      | 15     | Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui frequência à escola. | Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.                                                 | Peso e altura acima de 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular. | Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica                        |
| Moderado<br>(41-55)   | 10     | Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.                                   | Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3 +.                                    | Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.                      | Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia. |
| Grave<br>(≤ 40)       | 5      | Ortopneia. Confinado ao leito.                                                                | Tosse intensa. Períodos de Taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+ | Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.                                                      | Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.   |

**Figura 2:** Sistema de avaliação clínica de pacientes com FC- escore de Shwachman-Kulczycki.

### 3.8. Prognóstico e perspectivas

O aumento da sobrevida está relacionado ao diagnóstico e tratamento precoces, variando individualmente conforme a idade de diagnóstico, sexo, precocidade da colonização por *Pseudomonas*, estado nutricional, variações genético-ambientais e dependendo basicamente da gravidade da doença pulmonar<sup>1,3,4</sup>.

Novas perspectivas surgem com a melhora nos resultados do transplante pulmonar, pesquisa de novos medicamentos (antibióticos, antiproteases, drogas que melhoram a expressão na membrana e o funcionamento do CFTR, fluidificantes), desenvolvimento de vacina anti-pseudomonas e da terapia gênica<sup>1,2</sup>.

## Bibliografia

1. Adde FV, Silva Filho LV, Rozov T. Fibrose cística (Mucoviscidose) In: Rozov T. Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento. 2ª ed. São Paulo. Atheneu; 2011. p. 743-772.
2. Adde FV, Silva Filho LV, Damasceno N. Fibrose cística. In: Rodrigues JC, Adde FV, Silva Filho LV. Doenças respiratórias. 1ª ed. Barueri. Manole; 2008. p. 423-442.
3. Ribeiro JD, Ludwig Neto N, Ribeiro AF, Camargos PAM. Fibrose cística. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de pediatria. 1ª ed. Barueri. Manole; 2007. p. 1845- 1857.
4. Farrel PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr 2008; 153:S4-S14.
5. Adde FV. Teste do suor e da sacarina. In: Rodrigues JC, Adde FV, Silva Filho LV. Doenças respiratórias. 1ª ed. Barueri. Manole; 2008. p. 23-33.
6. Royal Brompton Hospital. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis. 6ª ed. In: [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf); 2014.p.1-274.
7. Mogayzel Jr. PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahin T, Lubsch L, Matsui J, Oermann CM, Ratjen F, Rosenfeld M, Simon RH, Hazie L, Sabadosa K, Marsahll BC, and the Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. Ann Am Thorac Soc 2014, 11(10): 1640-1650.
8. Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. J Pediatr (Rio J) 2013; 89(1):6-17.
9. Ramsey B, Davies J, McElvaney G, Tullis E, Bell S, Drevinek P, Griesse M, McKone E, Wainwright C, Konstan M, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe S, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn S. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. NEJM 2011, 365(18):1663-1672.
10. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McCone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, and Boyle MP, for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups. NEJM 2015 em [nejm.org](http://nejm.org).



# Febre Reumática

Simone de Oliveira Alves

## 1. INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é uma complicação não supurativa da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield (EBGA). Decorre da resposta imune tardia à infecção por algumas cepas desse patógeno e se desenvolve apenas em indivíduos geneticamente susceptíveis, que representam em média 3-5% da população. Caracteristicamente, a inflamação acomete os tecidos cardíaco, articular, nervoso, cutâneo e subcutâneo. É uma doença muito associada a condições socioeconômicas desfavoráveis, como más condições de higiene, desnutrição, aglomerações e acesso inadequado ao sistema de saúde, condições essas que propiciam a ocorrência de infecções bacterianas e de suas complicações. Assim, apesar da reconhecida redução da incidência da FR nas últimas décadas nos países desenvolvidos, ela permanece como um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento como o Brasil.

A FR acomete principalmente crianças e adultos jovens, na faixa dos 5-15 anos. A mais temível manifestação é a cardite, que pode evoluir para a Cardiopatia Reumática Crônica (CRC), muitas vezes incapacitante em fases precoces da vida, gerando um elevado custo social e econômico.

As infecções mais frequentemente causadas pelo EBGA são a faringoamigdalite e o impetigo. Classicamente, apenas a faringoamigdalite está associada ao surgimento da FR, embora existam alguns relatos esporádicos de FR possivelmente decorrente de impetigo em aborígenes australianos. O EBGA é responsável por 20% das faringoamigdalites e por quase todas as de origem bacteriana. Baseado em projeções da OMS estima-se que, no Brasil, ocorram 10 milhões de faringites estreptocócicas por ano, das quais 30.000 evoluem para FR e 15.000, ou seja, aproximadamente 50%, poderiam evoluir com acometimento cardíaco. Dessa forma, a FR constitui a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento.

Na patogenia da FR estão envolvidas estruturas da célula do EBGA, como a cápsula, a parede celular e produtos liberados. É na parede celular que se encontra a proteína M, o fator de virulência mais antigênico da bactéria. Atualmente há 80 sorotipos reconhecidos, sendo o M1 e M2 os mais reumatogênicos. Dentre os produtos elaborados pela bactéria destacam-se a estreptolisina O e as desoxirribonucleases. Em relação aos fatores de susceptibilidade genética, hoje se sabe que a doença está associada aos antígenos HLA da classe II e que cada população tem o seu marcador de susceptibilidade, sendo o alelo HLA-DR7 o mais frequentemente encontrado. A teoria imunológica estipula que a FR é o resultado de uma resposta imune do hospedeiro geneticamente susceptível à infecção estreptocócica. A proteína M apresenta semelhanças sequenciais e conformacionais com proteínas do tecido humano, o chamado mimetismo molecular. Essa homologia desencadeia uma resposta imune celular e humoral cruzada, quebrando a tolerância às proteínas do organismo e desencadeando a doença.

## 2. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico da FR é clínico, não existindo sinal patognomônico ou exame específico, o que o torna difícil de ser realizado com certeza. Os exames laboratoriais ajudam a atestar a inflamação e a infecção estreptocócica. Os critérios de Jones (Tabela 1), estabelecidos em 1944 e modificados em 1992, continuam sendo considerados o “padrão ouro” para o diagnóstico do primeiro surto da FR. A probabilidade de FR é alta quando há 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores na presença de infecção estreptocócica prévia. Para o diagnóstico das recorrências da FR em pacientes com CRC estabelecida são utilizados os critérios da OMS de 2004 (Tabela 2).

**Tabela 1:** Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de Febre Reumática (1992)

| <b>Critérios maiores</b> | <b>Critérios menores</b>                        |
|--------------------------|-------------------------------------------------|
| Cardite                  | Febre                                           |
| Artrite                  | Artralgia                                       |
| Coreia de Sydenham       | Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR) |
| Eritema marginado        | Intervalo PR prolongado no ECG                  |
| Nódulos subcutâneos      |                                                 |

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO); Adaptado de Dajani et al, Jones criteria 1992 Update – AHA<sup>22</sup>.

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febreureumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febreureumatica_93supl04.pdf)

**Tabela 2:** Critérios da Organização Mundial da Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseados nos critérios de Jones modificados)

| <b>Categorias diagnósticas</b>                                                                                                                                                      | <b>Critérios</b>                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primeiro episódio de febre reumática.*                                                                                                                                              | Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior. |
| Recorrência de febre reumática em paciente sem doença cardíaca reumática estabelecida.†                                                                                             | Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior. |
| Recorrência de febre reumática em paciente com doença cardíaca reumática estabelecida.                                                                                              | Dois critérios menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior.‡                           |
| Coreia de Sydenham.<br>Cardite reumática de início insidioso.†                                                                                                                      | Não é exigida a presença de outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior.  |
| Lesões valvares crônicas da CRC: diagnóstico inicial de estenose mitral pura ou dupla lesão de mitral e/ou doença na valva aórtica, com características de envolvimento reumático.§ | Não há necessidade de critérios adicionais para o diagnóstico de CRC.                                   |

\*Pacientes podem apresentar apenas poliartrite ou monoartrite + três ou mais sinais menores + evidência infecção estreptocócica prévia. Esses casos devem ser considerados como “febre reumática provável” e orientados a realizar profilaxia secundária, sendo submetidos a avaliações cardiológicas periódicas; †Endocardite infecciosa deve ser excluída; ‡ Alguns pacientes com recidivas não preenchem esses critérios; §Cardiopatia congênita deve ser excluída; Fonte: OMS 2004 ou Adaptado de WHO Technical Report Series 923, Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, Geneva 2004<sup>2</sup>.

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febreureumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febreureumatica_93supl04.pdf)

Uma vez que outros diagnósticos sejam excluídos, a coreia, a cardite indolente e as recorrências são três exceções em que os critérios de Jones não têm que ser rigorosamente respeitados. A coreia pode ser um achado isolado e tardio, sem necessidade de outros critérios associados ou comprovação de infecção prévia. Na cardite indolente as manifestações clínicas iniciais são pouco expressivas e, quando o paciente procura o médico, as alterações cardíacas podem ser o único achado, com exames de fase aguda e títulos de anticorpos para o estreptococo normais. Nos casos em que o paciente apresente CRC comprovada, o diagnóstico de recorrência pode ser baseado em apenas um sinal maior ou em dois sinais menores pelo critério da OMS.

O isolamento do estreptococo do grupo A nas vias aéreas superiores pode representar infecção ou condição de portador são, mas apenas nos casos de infecção há elevação de anticorpos como a ASLO. Apesar disso, até 20% dos pacientes com FR não cursam com elevação da ASLO. É importante ressaltar que 30% das infecções pelo EBGA são subclínicas, resultando na não procura de atendimento médico. O diagnóstico correto permite o tratamento adequado e, conseqüentemente, a prevenção primária da FR. O diagnóstico diferencial deve ser feito com as infecções virais, responsáveis por 80% dos casos de faringite. A etiologia estreptocócica é sugerida pela presença de critérios clínicos validados pela OMS, como febre elevada, vômitos, adenomegalia cervical dolorosa, petéquias e exsudato purulento. Por outro lado, a presença de coriza, tosse, rouquidão e conjuntivite sugere infecção viral.

Para a comprovação laboratorial da infecção, a cultura de orofaringe é o “padrão ouro”, com sensibilidade entre 90%-95%. O teste rápido para a detecção de antígeno é mais rápido e de alta especificidade, mas de difícil realização em nosso meio. Exames sorológicos traduzem uma infecção pregressa e não têm valor para o diagnóstico do quadro infeccioso agudo. Os mais utilizados são a ASLO e a anti-DNaseB. A elevação da ASLO se inicia no 7º dia após a infecção e atinge o pico entre a 4ª e a 6ª semana, podendo ficar elevada por até por um ano. Recomenda-se a realização de duas dosagens de ASLO com intervalo de 15 dias, para que se identifique a curva ascendente. Habitualmente são utilizados os limites de cada laboratório para a análise dos resultados, mas como em nosso meio o contato com a bactéria é muito frequente, valores mais elevados são considerados como mais significativos.

A artrite é a manifestação mais comum da FR, presente em 75% dos casos, com evolução autolimitada e sem sequelas. A diferenciação entre artrite e artralgia é clínica. Artralgia significa apenas dor articular, enquanto a artrite é definida como a presença de edema na articulação ou a associação da dor com a limitação de movimentos. Tipicamente, a artrite se inicia duas a três semanas após a faringoamigdalite e evolui de forma assimétrica e migratória, afetando preferencialmente as grandes articulações dos membros inferiores, com excelente e rápida resposta aos AINES. Em 20% dos casos ocorrem apresentações atípicas, com artrite aditiva, monoartrite ou acometimento de pequenas articulações e da coluna vertebral. O uso precoce de AINES pode ser responsável por descaracterizar a evolução da artrite. Nesses casos, a suspensão da medicação pode fazer retornar o quadro típico e permitir uma melhor avaliação do diagnóstico.

A cardite é a manifestação mais grave da FR, porque pode deixar sequelas e levar ao óbito. Ocorre em 40%-70% dos primeiros surtos, embora estudos mais recentes demonstrem uma prevalência ainda maior quando o ecocardiograma é utilizado na avaliação inicial. Tende a aparecer precocemente, normalmente nas três primeiras semanas. Caracteriza-se por uma pancardite, mas é o envolvimento endocárdico valvar que dita o prognóstico. A pericardite é incomum, não ocorre isoladamente e não causa constrição. A miocardite pode contribuir para casos que evoluem com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A valvulite envolve com maior frequência as valvas mitral e aórtica, sendo que na fase aguda a lesão mais frequente é a regurgitação mitral, seguida pela regurgitação aórtica. Já as estenoses ocorrem mais tardiamente, na fase crônica. Lesões restritas ao lado direito do coração (valvas tricúspide e pulmonar) reduzem a chance de FR. A ausência de sopro não afasta a possibilidade de comprometimento cardíaco. Cardites discretas não acompanhadas de outros sintomas podem passar despercebidas e serem evidenciadas somente depois, em exames médicos de rotina ou em surtos subseqüentes.

A cardite subclínica é encontrada em pacientes com artrite isolada e/ou coreia pura, sem sopro, mas com um padrão patológico de regurgitação ao ecocardiograma. É importante utilizar critérios rígidos para diferenciar a regurgitação patológica da fisiológica. Esses critérios levam em conta a velocidade do fluxo e a presença de espessamento da valva, notadamente da mitral posterior, com falha de coaptação, o que aumenta muito a especificidade (Tabela 3). A cardite aparente pode ser dividida em leve, moderada e grave. A leve é caracterizada por taquicardia desproporcional, sopro mitral leve e aumento do intervalo PR ao ECG; a moderada apresenta sopros mais intensos, sinais incipientes de ICC e alterações de repolarização ao ECG, enquanto na grave há sinais de ICC franca, cardiomegalia, congestão pulmonar, arritmias, pericardite, dentre outros achados.

**Tabela 3:** Critérios dopplerecardiográficos para o diagnóstico de valvite subclínica

| <b>Tipo</b>           | <b>Critérios*</b>                                                                                                                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Regurgitação mitral*  | Jato regurgitante holossistólico para o átrio esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e com extensão > 1 cm; padrão em mosaico e identificado no mínimo em dois planos. |
| Regurgitação aórtica* | Jato regurgitante holodiastólico para o ventrículo esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e identificado no mínimo em dois planos.                                     |

Adaptado de Veasy LG (1995)<sup>44</sup>; \*Espessamento dos folhetos valvares aumenta a especificidade dos achados<sup>15,34</sup>.

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febrereumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febrereumatica_93supl04.pdf)

A Coreia de Sydenham ocorre em 5-36% dos casos, principalmente em adolescentes do sexo feminino, com início insidioso de labilidade emocional e fraqueza muscular. Decorre da lesão imunomediada dos núcleos da base e se caracteriza por movimentos rápidos, involuntários e incoordenados generalizados, podendo predominar em um dimídio, que desaparecem durante o sono e se acentuam em situações de estresse. Podem acometer a face, lábios, pálpebras e língua (movimentos reptiliformes). Disartria e dificuldades na escrita são comuns. O surto dura de dois a três meses, mas pode chegar a um ano. Pode ocorrer isoladamente, mas está frequentemente associada à cardite, mesmo que subclínica. Normalmente é uma manifestação tardia, ocorrendo meses após a infecção. Quando ocorre isoladamente, outras causas de coreia, como Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, devem ser excluídas. Atualmente se sabe que muitas manifestações neuropsiquiátricas, como tiques e transtorno obsessivo compulsivo, podem começar no surto da coreia e perdurar por muitos anos, caracterizando o acrônimo PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*).

O eritema marginado é uma manifestação rara (3%) caracterizada por lesões múltiplas, indolores e não pruriginosas de bordas nítidas, centro claro, contornos arredondados ou irregulares. Localizam-se principalmente no tronco e face interna dos membros, poupando a face. Ocorrem geralmente no início da doença e são fugazes, podendo durar poucos minutos. Os nódulos subcutâneos, último critério maior de Jones, também são raros (2%-5%), mas quando presentes se associam fortemente à cardite grave. São múltiplos, arredondados, indolores, sem características inflamatórias. Tendem a se localizar sobre proeminências e tendões extensores. O aparecimento é tardio, regride rapidamente com o tratamento da cardite e raramente persistem por mais de um mês.

Em relação aos critérios menores, a artralgia isolada normalmente tem padrão poliarticular e assimétrico de grandes articulações. Se associada à artrite, não pode ser considerada como critério menor. A febre é frequente no início do surto agudo, sem padrão característico. Está mais presente na artrite do que na cardite, sendo ausente na coreia. O aumento do intervalo PR pode estar presente em pacientes

com FR mesmo na ausência de cardite e também em indivíduos normais. O aumento das provas de atividade inflamatória, também um achado inespecífico, auxilia a monitorizar o processo inflamatório e a remissão da inflamação. A VHS se eleva nas primeiras semanas de doença, podendo apresentar falso-positivo em situações como anemia. A proteína C reativa (PCR) se eleva no início da fase aguda e diminui no final da segunda a terceira semana, sendo mais fidedigna que a VHS. A alfa-1-glicoproteína ácida também se eleva no início, mas se mantém elevada por mais tempo e deve ser usada para monitorar a atividade da FR.

Exames complementares como a radiografia de tórax e o eletrocardiograma devem ser sempre solicitados e ajudam a sustentar o diagnóstico. A OMS recomenda que o ecocardiograma seja realizado em todos os pacientes, independente da presença de sopro nas regiões em que a FR é endêmica, a fim de identificar casos de cardite subclínica. A cintilografia miocárdica com gálio deve ser solicitada sempre que possível, pois ajuda a identificar e quantificar o processo inflamatório agudo do miocárdio.

### 3. Abordagem Terapêutica

Os objetivos gerais são suprimir a inflamação, erradicar o EBGA da orofaringe e aliviar os sintomas. A internação normalmente está indicada nos casos de cardite moderada-grave, artrite incapacitante e na coreia que interfere de forma importante nas atividades habituais. O repouso relativo no leito, seja ele hospitalar ou domiciliar, está recomendado na FR aguda, por 2-4 semanas, e o retorno às atividades habituais deve ocorrer gradativamente conforme melhora clínica e normalização das provas de atividade inflamatória. O controle da febre deve ser realizado com antitérmicos comuns, evitando o uso de AINES para não mascarar a evolução da artrite.

A erradicação do EBGA da orofaringe deve ser sempre realizada já na suspeita de FR, independente da confirmação, para reduzir a exposição antigênica à bactéria e a propagação das cepas reumatogênicas. A artrite da FR responde de forma excelente aos AINES, com melhora em 24-72 horas. Tradicionalmente, o tratamento deve ser feito com AAS 80-100mg/kg/dia, dividido em 4 tomadas, reduzido para 60mg/kg/dia em 2 semanas e mantido por 4 semanas. Deve ser suspenso na presença de processo viral agudo pelo risco de síndrome de Reye. Na prática, utilizam-se também outros AINES como o naproxeno, na dose de 10-20mg/kg/dia em 2 doses diárias, por apresentar a mesma eficácia e melhor posologia.

Em relação ao tratamento da cardite, uma metanálise recente demonstrou que o uso do corticoide não melhora o prognóstico da lesão valvar após um ano de acompanhamento, mas o seu uso está sempre indicado nas cardite moderadas a graves para abreviar o tempo de evolução e para controle da inflamação em geral. Já na cardite leve não existe consenso na literatura e, na prática clínica, existem três condutas que podem ser adotadas: não usar qualquer terapia anti-inflamatória, usar AINE ou usar o corticoide em doses menores e curta duração. O corticoide preconizado é a prednisona na dose de 1-2mg/kg/dia (máximo 80mg), sendo dose plena por 2-3 semanas e desmame gradual, 20% por semana, por um período total de 12 semanas, conforme controle clínico e laboratorial. A pulsoterapia endovenosa semanal com metilprednisolona 30mg/kg pode ser utilizada nos casos de cardite grave refratária ou na necessidade de cirurgia emergencial. Se ICC estiver presente, recomenda-se a restrição hídrica, o uso de diuréticos como furosemida e espironolactona e o uso de um inibidor da ECA concomitante.

O tratamento da coreia requer repouso e ambientes calmos. Nos casos leves e moderados pode-se utilizar benzodiazepínicos. O tratamento específico está indicado apenas nas formas graves, que interferem com as atividades habituais da criança, podendo ser necessária a internação. Recomenda-se o haloperidol, iniciando com 1mg/ dia, em duas tomadas e aumentando 0,5mg a cada três dias até dose máxima de 5mg/dia. Outros medicamentos, como ácido valpróico e carbamazepina, podem ser utilizados. Estudos mais recentes têm preconizado o uso da prednisona 1mg/kg por duas semanas,

com desmame progressivo, nos casos mais graves e refratários.

A profilaxia primária consiste em reconhecer e tratar as infecções estreptocócicas de orofaringe, a fim de prevenir o primeiro surto de FR. Essa é uma medida relativamente simples e eficaz, desde que realizada com um agente bactericida, que mantenha nível sérico por 10 dias e que seja iniciado até o nono dia de doença. A taxa de transmissão da bactéria em uma faringoamigdalite não tratada é de até 35% e após 24 horas do tratamento eficaz o indivíduo já é minimamente contagiante. A droga de escolha é a penicilina benzatina, na dose de 600.000UI em < 20kg e 1.200.000UI em > de 20kg. Se for optado pela via oral, pode-se utilizar a penicilina V oral ou a amoxicilina 50mg/kg/dia por 10 dias. Nos casos de alergia à penicilina as drogas de escolha são a eritromicina, clindamicina e azitromicina, sempre respeitando a dose e o tempo mínimo de tratamento (Tabela 4).

A profilaxia secundária consiste na administração contínua do antibiótico ao paciente já portador de FR prévia, para prevenir a colonização e infecção de orofaringe pelo EBGA e evitar o desenvolvimento de novos episódios da doença. Se realizada regularmente, além de prevenir recorrências, é capaz de reduzir a severidade da cardiopatia residual. Deve ser realizada com a penicilina benzatina, nas mesmas doses usadas para tratamento, numa periodicidade de 21/21 dias, necessária para manter uma concentração sérica mínima de 0.2mcg/ml (Tabela 5). Caso não seja possível a aplicação no dia correto, recomenda-se antecipar a dose, jamais atrasar. Nos casos de alergia à penicilina, a profilaxia deve ser feita com sulfadiazina em dose diária, lembrando-se da monitorização regular com hemograma pelo risco de neutropenia. A reação alérgica à penicilina é rara, acometendo 2% da população, com predomínio das reações tardias, mais benignas. As reações anafiláticas verdadeiras, imediatas, são ainda mais raras, ocorrendo nos primeiros 20 minutos após a administração. O Ministério da Saúde recomenda que após a aplicação o paciente permaneça em observação por 30 minutos e, no caso de anafilaxia, seja instituído tratamento imediato com adrenalina IM, anti-histamínicos e corticosteroides.



**Tabela 4:** Recomendações para a profilaxia primária da febre reumática

| Medicamento/Opção                       | Esquema                              | Duração    |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Penicilina G Benzatina                  | Peso < 20 kg 600.000 UI IM           | Dose única |
|                                         | Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM         |            |
| Penicilina V                            | 25-50.000 U/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h | 10 dias    |
|                                         | Adulto – 500.000 U 8/8 h             |            |
| Amoxicilina                             | 30-50 mg/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h    | 10 dias    |
|                                         | Adulto – 500 mg 8/8h                 |            |
| Ampicilina                              | 100 mg/kg/dia VO 8/8h                | 10 dias    |
| <b>Em caso de alergia à penicilina:</b> |                                      |            |
| Estearato de eritromicina               | 40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h       | 10 dias    |
|                                         | Dose máxima – 1 g/dia                |            |
| Clindamicina                            | 15-25 mg/Kg/dia de 8/8h              | 10 dias    |
|                                         | Dose máxima – 1.800 mg/dia           |            |
| Azitromicina                            | 20 mg/Kg/dia VO 1x/dia (80)          | 3 dias     |
|                                         | Dose máxima – 500 mg/dia             |            |

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febreumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febreumatica_93supl04.pdf)

**Tabela 5:** Recomendações para a profilaxia secundária

| Medicamento/Opção                          | Dose/Via de administração    | Intervalo  |
|--------------------------------------------|------------------------------|------------|
| Penicilina G Benzatina                     | Peso < 20 kg 600.000 UI IM   | 21/21 dias |
|                                            | Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM |            |
| Penicilina V                               | 250 mg VO                    | 12/12h     |
| Em caso de alergia à penicilina:           |                              |            |
| Sulfadiazina                               | Peso < 30 Kg – 500 mg VO     | 1x ao dia  |
|                                            | Peso ≥ 30 Kg – 1 g VO        |            |
| Em caso de alergia à penicilina e à sulfa: |                              |            |
| Eritromicina                               | 250 mg VO                    | 12/12h     |

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febreumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febreumatica_93supl04.pdf)

Alguns cuidados importantes a serem observados no sentido de melhorar a aderência à profilaxia com penicilina benzatina são: utilizar agulhas calibre 30 ou 25 por 8mm, fazer uma infusão progressiva, não friccionar o local após a aplicação e associar 0,5 ml de lidocaína sem vasoconstritor.

A duração da profilaxia depende da idade do paciente e da presença e gravidade da cardite no surto inicial. Em pacientes com exposição ocupacional ao estreptococo, como profissionais de saúde, trabalhadores de creches e militares, deve-se manter a profilaxia enquanto persistir a exposição, independente da categoria em que o paciente esteja inserido (Tabela 6).

**Tabela 6:** Recomendações para a duração da profilaxia secundária

| <b>Categoria</b>                                                                       | <b>Duração</b>                                                                              | <b>Nível de evidência</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| FR sem cardite prévia                                                                  | Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período <sup>82</sup> | I-C                       |
| FR com cardite prévia; insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar | Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período <sup>2</sup> | I-C                       |
| Lesão valvar residual moderada a severa                                                | Até os 40 anos ou por toda a vida <sup>2,82</sup>                                           | I-C                       |
| Após cirurgia valvar                                                                   | Por toda a vida <sup>2</sup>                                                                | I-C                       |

Copiado integralmente de: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_febrereumatica\\_93supl04.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_febrereumatica_93supl04.pdf)

Atualmente existem 12 modelos de vacinas contra o EBGA, a maioria em fase pré-clínica. Os antígenos candidatos à confecção dessas vacinas têm como base a proteína M da bactéria. A vacina derivada da região N-terminal da proteína M é sorotipo específica, multivalente, incluindo os 26 sorotipos mais prevalentes nos Estados Unidos. Outras vacinas derivadas da região C-terminal da proteína M estão sendo elaboradas no Brasil e na Austrália.

Em 2014 uma vacina foi patenteada no Brasil com o nome comercial de StreptInCor. Trata-se de um composto desenvolvido no laboratório de imunologia do InCor da USP, capaz de induzir uma resposta imune segura e duradoura contra antígeno estreptocócico. Os testes laboratoriais em animais já foram concluídos e os pesquisadores se preparam para iniciar os ensaios em humanos.



## Bibliografia

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. Arq Bras Cardiol 2009; 93(3 supl.4):1-18.
2. Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Ano XIII nº 01 Jan/Fev/Mar/Abr 2004.
3. Costa LP, Domiciano CS, Pereira RMR. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da Febre Reumática no Brasil: revisão sistemática. Rev Bras Reumatol vol. 49 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2009.
4. Peixoto A, Linhares L, Scherr P, Xavier R, Siqueira SL, Pacheco TJ, et al. Febre Reumática: revisão sistemática. Rev. Bras Clin Med. São Paulo, 2011 mai-jun;9(3):234-8
5. Guerino MT, Postol E, Demarchi LMF, Martins CO, Mundel LR, Kalil J, et al. *HLA class II transgenic mice develop a safe and long lasting immune response against StreptIncor, an anti-group A streptococcus vaccine candidate*. Vaccine. Volume 29, Issue 46, 26 October 2011, pages 8250-8256.
6. Zapitelli MC, Bordin IAS, Del-Porto JA. Aspectos psicopatológicos relacionados à coreia de Sydenham. Órgão Oficial do Centro de Estudos – Departamento de Psiquiatria – UNIFESP/EPM. Artigo baseado em tese de mestrado (Morbidade psiquiátrica em pacientes com coreia de Sydenham: um estudo descritivo) apresentada à UNIFESP/EPM em abril/2000.
7. Ministério da Saúde (BR). O uso da penicilina na atenção básica à saúde e demais unidades do Sistema Único de Saúde. Portaria No 156, de 19/01/06.
8. Febrônio MV, Sousa ROAL. Febre Reumática. Silva CAV. Doenças Reumáticas na Criança e no Adolescente. Coleção Pediatria do Instituto da Criança HC-FMUSP. 2ª Edição. Editora Manole. São Paulo, 2010. Páginas 146-164.
9. *RHDAustralia (ARF/RHD writing group), National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition)*. 2012.

# Doença de Kawasaki-rotina

Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães

## 1. Formas Típicas

### CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

#### 1-Febre com duração de 5 dias ou mais (qualquer tipo de febre)

E pelo menos 4 ou 5 dos critérios abaixo:

#### 2- Conjuntivite

#### 3- Exantema de qualquer tipo, menos vesicular ou bolhoso

#### 4- Adenomegalia cervical anterior com 1,5cm ou mais de diâmetro

#### 5- Alterações da boca (uma das alterações abaixo preenche o critério)

- ▶ Hiperemia de orofaringe;
- ▶ Edema, hiperemia e fissuras nos lábios;
- ▶ Hipertrofia e hiperemia de papilas linguais.

#### 6- Alterações de extremidades: (uma das alterações abaixo preenche o critério)

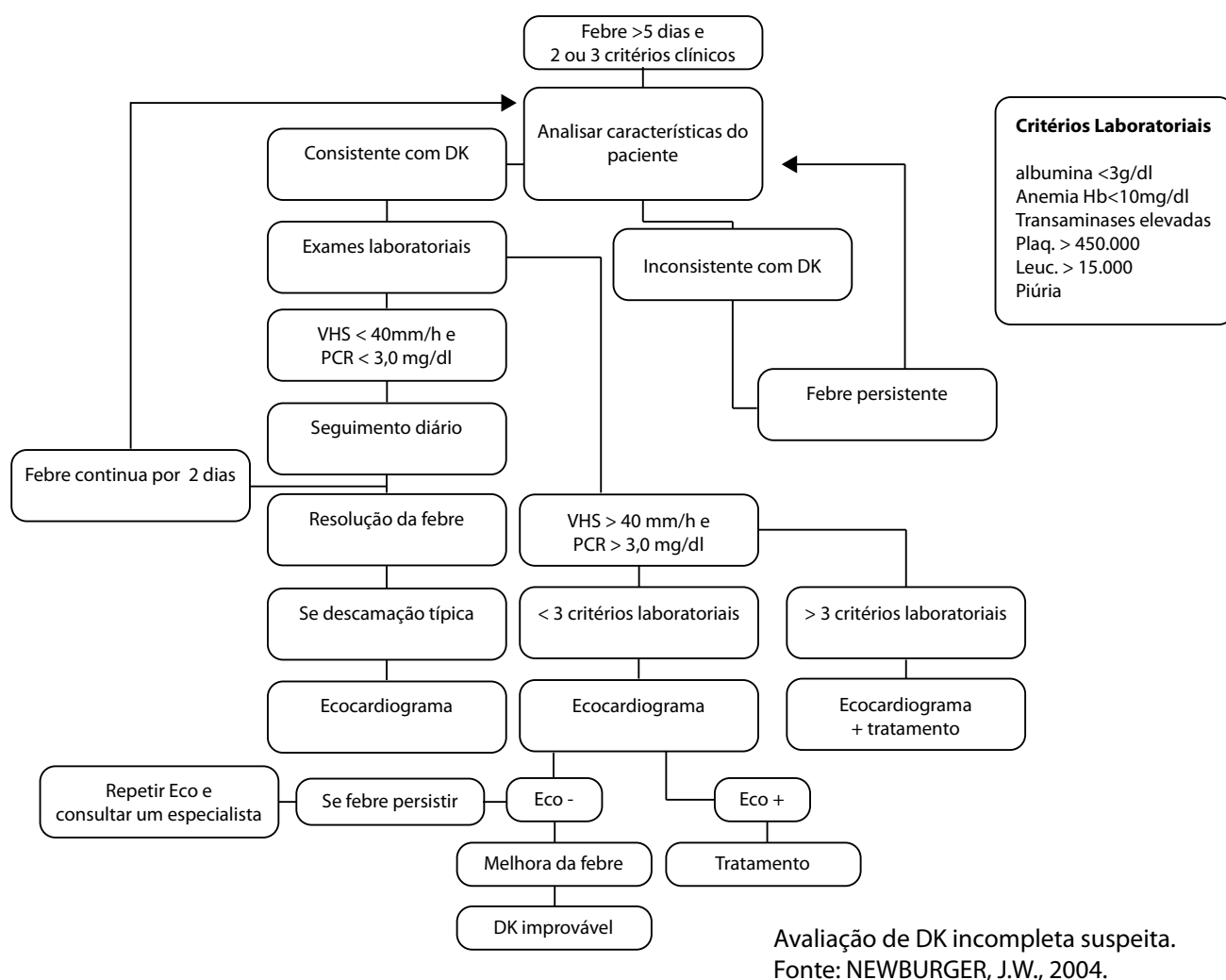
- ▶ Edema em mãos e/ou em pés;
- ▶ Hiperemia palmar e/ou plantar;
- ▶ Descamação das mãos e /ou pés em dedo de luva.

## 2. Formas incompletas

### Critérios para o diagnóstico:

Nos casos de febre com duração de 5 dias ou mais dias e mais o conjunto de 2 a 3 dos critérios acima. Considerar organograma seguinte:

**Conceito novo (2004): diagnóstico das formas incompletas**, novo algoritmo e proposta de tratamento.



### 3. Formas Atípicas

São formas da DK que inicialmente apresentam sinais e sintomas de outras doenças apesar de no curso da doença preencher os critérios para DK.

Exemplo: criança que inicia com febre por cinco dias ou mais, rush, meningismo, edema generalizado e icterícia, porém evolui com conjuntivite, eritema doloroso de mãos e pés, edema, hiperemia e fissuras nos lábios.

### 4. Fases Clínicas

**Aguda:** até aproximadamente o 10º dia de evolução ou enquanto permanecerem os sintomas inflamatórios e/ou febre (elevação PCR, VHS, TGO, TGP, leucocitose e/ou desvio para esquerda anemia, plaquetas normais ou trombocitopenia).

**Considerar sempre a presença de outros sinais e sintomas:** hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, vesícula hidrópica, meningite asséptica, artrite, pneumonite, serosite, gangrena periférica, vasculite necrosante, ataxia, inflamação da cicatriz do BCG, diarreia, vômitos, desidratação, hiperemia e descamação da região perineal, orquite, insuficiência mitral, pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca, síndrome hemolítica urêmica associada e síndrome de ativação macrofágica associada.

**Subaguda:** aproximadamente do 11º ao 25º dia

- Trombocitose (acima de 500.000/mm<sup>3</sup>);
- Descamação das mãos e pés;
- Elevação do colesterol e/ou triglicerídeos;
- Elevação da ckmb, troponina;
- Alterações de comportamento: irritabilidade, agitação, hiperatividade impaciência, agressividade, comportamento anti social.

**Covalescença:** 25º dia a 2meses

- Ectasia ou aneurisma de coronária;
- Arterite;
- Aneurisma de aorta e/ou ilíacas;
- Trombose de coronária;
- Insuficiência cardíaca;
- Infarto do miocárdio;
- Sintomas neurológicos: convulsões, paresias e parestesia, coreia, sequelas de vasculite cerebral ou cerebelar, paralisia facial;
- Uveíte, alterações no fundo de olho;
- Perda auditiva neurossensorial (comprometimento do nervo auditivo).

## 5. Tratamento

### Fase Aguda

1. AAS - 50 a 80 mg/Kg/dia em 4 tomadas;
2. Pulsoterapia de Imunoglobulina endovenosa (IGEV) 2g/Kg/dose (correr EV entre 8 e 24 horas) deve ser feita dentro dos primeiros dez dias de doença, ou após os 10 dias em caso de manutenção da febre, dos sinais inflamatórios, e das provas de atividade inflamatórias elevadas.

**Caso não desapareça a febre e os sinais e sintomas inflamatórios em 48 h após a pulsoterapia de IGEV, repetir outra pulsoterapia de IGEV na mesma dose.**

3. Caso não desapareça a febre e os sinais e sintomas inflamatórios 48h após a segunda pulsoterapia de IGEV, iniciar pulsoterapia de metilprednisolona na dose de 30mg/Kg/dia por três dias, e após fazer o desmame com prednisolona oral 2mg/kg/dia dividida em uma dose às 8h e outra às 16h (nos picos do cortisol). Caso não melhore encaminhar ao reumatologista.

## 4. Fase Subaguda

1. AAS - 3 a 5 mg/Kg/dia dose 1 vez ao dia se:

- Plaquetas acima de  $500.000/\text{mm}^3$  e/ou
- Lesão (ectasia, aneurisma ou arterite) de coronária ou outro vaso.

**OBS:** Não usar ibuprofeno junto com AAS nessa dose, pois diminui o efeito antiadesivador plaquetário do AAS.

- Se após o uso da imunoglobulina EV (IGEV) e da melhora da febre persistirem os sintomas inflamatórios, manter o paciente com prednisolona (1 a 2 mg/Kg/dia) até a melhora dos sintomas e em seguida proceder ao desmame do corticoide;
- Após o uso da imunoglobulina EV(IGEV), se o paciente, apesar da melhora da febre e dos sintomas inflamatórios persistir com provas de atividade inflamatórias aumentadas, prescrever naproxeno na dose de 10 a 20 mg/Kg/dia de 12/12h;
- Atenção: usar omeprazol sempre que iniciar corticóide ou naproxeno);
- Iniciar associação de mebendazol e tiabendazol antes de iniciar doses elevadas de corticoide (evitar disseminação de ascaris e strongiloides).

### Exames que devem ser solicitados na fase aguda:

1. Hemograma;
2. Provas de atividade inflamatória(VHS, PCR);
3. TGO TGP, amilase;
4. Ureia creatinina;
5. EAS;
6. CKMB, troponina;
7. Albumina/ globulina;
8. Ecocardiograma com avaliação das coronárias pelo z score;
9. RX de tórax;
10. ECG.

## Exames que devem ser solicitados na fase subaguda/ coalescença:

1. Hemograma;
2. Provas de atividade inflamatória (VHS, PCR);
3. TGO TGP;
4. Ureia, creatinina;
5. CKMB, troponina;
6. Lipidograma;
7. Ecocardiograma com avaliação das coronárias pelo z score;
8. ECG;
9. BERA;
10. Exame oftalmológico: biomicroscopia e fundo de olho.

**OBS:** O ecocardiograma deve ser solicitado na fase aguda, após 15 dias, após 30 dias após 60 dias, após 3 meses, após 6 meses e anual para o resto da vida. O diâmetro das coronárias deverão ser avaliados pelo z score (que mensura este diâmetro de acordo com (idade/peso/estatura). Isto para os pacientes sem lesão de coronária. Nos pacientes com lesão coronariana este intervalo é a critério médico conforme gravidade da lesão.

## Exames que devem ser avaliados na fase crônica (inicialmente 6/6 meses e após 1 vez por ano)

- ▶ Hemograma completo, lipidograma, CKMB, CPK, troponina, PCR, ecocardiograma com avaliação do diâmetro das coronárias pelo z score;
- ▶ Encaminhar ao Reumatologista para acompanhamento.

## Referência

1. Burns,JC, (2009) Kawasaki disease update. *Indian Journal of Pediatrics*, 76:71-76.
2. Conway D C, Ahluwalia R, Henry L, Michie C, Wood L and Tulloh R. (2005) Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatrics* 5:14.
3. Harada K, Kato H,Akagi T, Karasawa K, Kitamura S,Saji T.(2005) Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics International*,711-732.
4. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, et al. (2004) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110: 2747-71.
5. Saji T, Ayusawa M, Miura M, Kobayashi T,Suzuki H, Mori M, et al. (2014) Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatrics International* 56: 135–158.
6. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, et al. (2000) Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 101: 2935-41.





Qualificando o pediatra das  
**CRIANÇAS E ADOLESCENTES**  
que viverão 100 anos!