



Jornal Paranaense de Pediatria

EDITOR RESPONSÁVEL

Sérgio Antônio Antoniuk

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

EDITORES ASSOCIADOS

Aristides Schier da Cruz

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica.

Eliane Mara Cesário Pereira Maluf

Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná; Mestre em Pediatria e Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Paraná; Membro do Departamento de Cuidados Primários da Sociedade Brasileira de Pediatria; Presidente da Sociedade Paranaense de Pediatria.

Donizetti Dimer Giamberardino Filho

Pediatra Diretor do Hospital Infantil Pequeno Príncipe

Gilberto Pascolat

Preceptor da Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

José Eduardo Carreiro

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

Luiza Kazuko Moriya

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina

Regina P. G. Vieira Cavalcante Silva

Professora Substituta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neonatologia.

Walid Salomão Mousfi

Professor Responsável pela Disciplina de Pediatria da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

CONSELHO EDITORIAL

Alfredo Löhr

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

Carlos A. Riedi

Professor de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia-Pneumologia Pediátrica.

Carmem Austrália Paredes Marcondes Ribas

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

César Sabbaga

Preceptor da Residência Médica em Cirurgia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Daltro Zunino

Professor Colaborador da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Nefrologia Pediátrica.

Eduardo de Almeida Rego Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina

Evanguelia Athanasio Shwetz

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Neonatologia.

Isac Bruck

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria

Ismar Strachmann

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Terapia Intensiva.

José Carlos Amador

Mestre em Pediatria

Leide P. Marinoni

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Dermatologia Pediátrica.

Lucia Helena Coutinho dos Santos

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria

Luiz Antônio Munhoz da Cunha

Chefe do Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe

Luiz de Lacerda Filho

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Endocrinologia Pediátrica

Mara Albonei Pianovski

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Hematopediatria

Margarida Fatima Fernandes Carvalho

Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina, Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo

Marina Hideko Asshiyde

Professora de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Infectologia Pediátrica.

Mário Vieira

Preceptor em Gastroenterologia da Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Milton Elias de Oliveira

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel

Mitsuru Miyaki

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neonatologia.

Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia.

Nelson Itiro Miyague

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Cardiologia Pediátrica.

DIRETORIA SPP - TRIÊNIO 2007-2009

Presidente: Aristides Schier da Cruz (Curitiba)

Presidente de Honra: Eliane Mara Cesário

Pereira Maluf (Curitiba)

1º Vice-Presidente: Darci Vieira da Silva Bonetto (Curitiba)

2º Vice-Presidente: Milton Macedo de Jesus (Londrina)

3º Vice-Presidente: Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

4º Vice-Presidente: José Carlos Amador (Maringá)

Secretária Geral: Regina Paula Guimarães Vieira
Cavalcante da Silva (Curitiba)

1º Secretário: Tony Tannous Tahan (Curitiba)

2º Secretário: Renato Tamehiro (Cascavel)

Tesouraria

1º Tesoureiro: Gilberto Pascolat (Curitiba)

2º Tesoureiro: Dorivâm Celso Nogueira (Curitiba)

Conselho Fiscal: Diether H. Garbers (Curitiba), Álvaro Luiz de Oliveira (Londrina), Nelson Augusto Rosário Filho (Curitiba), José Carlos Michels Oliveira (Curitiba), Gilberto Saciloto (Guarapuava)

Comissão de Sindicância: João Gilberto Sprotte Mira (Curitiba), Jussara Ribeiro dos Santos Varassin (Curitiba), Claudete Teixeira Krause Closs (Curitiba), Osório Ogasawara (Paranavaí), Lúcio Esteves Junior (Maringá)

Conselho Consultivo: Donizetti Dimer Giamberardino Filho (Curitiba), Kerstin Tanigushi Abagge (Curitiba), Alléssio Fiori Sandri Junior (Umuarama), Rosângela de Fatima I. Garbers (Curitiba), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta Grossa)

Diretoria de Patrimônio: Luiz Ernesto Pujol (Curitiba)

Diretoria de Informática: Eduardo Adratt (Curitiba), Dorivâm Celso Nogueira (Curitiba)

Diretoria de Eventos Científicos: Cristina Rodrigues da Cruz (Curitiba), Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba), Marion Burger (Curitiba)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

Departamento de Adolescência

Beatriz Elizabeth Bagatin V. Bermudez

Departamento de Aleitamento Materno

Claudete Teixeira Krause Closs

Departamento de Alergia - Imunologia

Tsukiyo Obu Kamoi

Departamento de Cardiologia

Nelson Itiro Miyague

Departamento de Defesa Profissional

Álvaro Luiz de Oliveira

Departamento de Dermatologia

Kerstin Taniguchi Abagge

Departamento de Endocrinologia

Geraldo Miranda Graça Filho

Departamento de Gastroenterologia

Sandra Lúcia Schuler

Departamento de Infectologia

Cristina Rodrigues da Cruz

Departamento de Nefrologia

Lucimary de Castro Sylvestre

Departamento de Neonatologia

Gislayne Castro e Souza de Nieto

Departamento de Neurologia Pediátrica

Alfredo Lohr Junior

Departamento de Pneumologia

Carlos Roberto Lebar Benchon Massignan

Departamento de Saúde Mental

Maria Lúcia Maranhão Bezerra

Departamento de Segurança da Criança e do Adolescente

Luci Yara Pfeiffer

Departamento de Suporte Nutricional

Vanessa Yumie Salomão W. Liberalesso

Departamento de Terapia Intensiva

Sandra Lange Zaponi Melek

Referência em Genética

Salmo Raskin

Referência em Hemato-Oncologia

Leniza Costa Lima

Referência em Oftalmologia

Ana Tereza Moreira

Referência em Ortopedia

Edilson Forlin

Referência em Otorrinolaringologia

João Gilberto Sprotte Mira

Referência em Reumatologia

Margarida de Fátima Fernandes Carvalho

JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 08, NÚMERO 04.

O Jornal Paranaense de Pediatria é o órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria para publicações científicas.

Correspondência deve ser encaminhada para: SPP Rua Desembargador Vieira Cavalcanti, 550 80.510-090 Curitiba - PR

Tiragem: 2.000 exemplares

Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 3223-2570 Fax: 41 3324-7874 Curitiba-PR
Http://www.spp.org.br e-mail: spppediatria@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidelize Marketing Ltda. Telefone: 41 8816-7746 www.fidelize.com.br Curitiba-PR

O número de publicações científicas na área médica aumenta sem parar nas últimas décadas. O método científico está cada vez melhor na maioria dos países e a qualidade das publicações hoje é incomparavelmente maior do que há duas décadas. Sendo assim, quase todos os temas na área de saúde tiveram aumento do número anual de publicações. Avaliar o número anual de publicações é uma maneira interessante de quantificar a mudança do perfil epidemiológico e da importância das novidades diagnósticas e terapêuticas em vários problemas de saúde.

A esse respeito é notável o que aconteceu com a obesidade e a desnutrição. Nos últimos 20 anos houve grande queda na prevalência populacional de desnutrição e aumento da obesidade. Quanto será que isto refletiu nas publicações científicas? Basta avaliar o número de publicações anuais, indexadas no *Medline*, que citaram as palavras "obesidade" e "desnutrição", entre outros problemas de saúde. Numa avaliação de 1996 até 2006, algumas mudanças podem ser vistas na tabela abaixo:

A obesidade, portanto, quase triplicou o número de citações anuais em publicações científicas, enquanto outras doenças crônico-degenerativas aumentaram, mas não tanto. Nesta lista, a desnutrição é a que menos aumentou, refletindo talvez apenas a corrente anual de aumento global de número de publicações em saúde. É claro que algumas palavras referentes a progressos recentes, não muito publicadas no passado, aumentaram muito mais as citações. O termo "probiótico" teve 305 citações em 2006, e isto foi 27 vezes mais do que em 1996, quando havia sido apenas 11 publicações.

É difícil que algum exemplar das revistas internacionais de pediatria que publicam mais de 20 artigos por vez, não traga hoje em dia um ou mais artigos sobre obesidade. A desnutrição protéico-energética tornou-se um tema mais difícil de ser encontrado nas revistas. Este exemplar do *Jornal Paranaense de Pediatria* trás um artigo sobre desnutrição em crianças hospitalizadas, tentando demonstrar o perfil atual de causas de desnutrição moderada ou grave.

Palavra (<i>Medline</i>)*	Nº de publicações no ano de 2006	Aumento desde 1996
Desnutrição	764	41%
Deficiência de vitaminas	642	71%
Deficiência de ferro	581	76%
Hipertensão arterial	8.951	52%
Infarto	5.801	53%
Aterosclerose	3.443	122%
Diabetes	15.638	122%
Acidente vascular cerebral	6.183	145%
Obesidade	6.093	287%

* *palavras pesquisadas com o termo correspondente em língua inglesa.*

Aproveito este editorial para lembrar que em 2008 o *Jornal Paranaense de Pediatria* publicará os trabalhos que concorrem ao Prêmio Jovem Pesquisador. É um incentivo para que os graduandos de medicina e médicos jovens que realizam pesquisas em pediatria enviem seus

trabalhos para serem divulgados nesta revista científica.

O prêmio será um incentivo aos jovens pesquisadores, e um reconhecimento do corpo editorial deste periódico pelo benefício que a pesquisa trás para a pediatria paranaense.

Aristides Schier da Cruz
Presidente da Sociedade Paranaense de Pediatria

Uso do Sildenafil na Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido – Relato de 5 casos.

Sildenafil for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn – Report of 5 cases.

Mitsuru Miyaki(1), Luciana Paula de Araujo(2)

Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – Paraná.

Resumo

Objetivo: Relatar 5 casos de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, tratados com sildenafil, em uma UTI neonatal que não possui óxido nítrico inalatório.

Métodos: Estudo prospectivo, entre janeiro de 2003 e setembro de 2005, de recém-nascidos, internados na UTI neonatal do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná. Foram analisados os dados maternos e dos recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente confirmada por ecocardiografia.

Resultados: Os 5 recém-nascidos analisados apresentaram como fator de risco a aspiração de líquido meconial. Eram recém-nascidos de termo e evoluíram com sinais clínicos de hipertensão pulmonar, geralmente nas primeiras horas de vida. O diagnóstico foi confirmado por ecocardiografia e não responderam à terapêutica habitual, exceto com o óxido nítrico inalatório, que não está disponível no nosso serviço. O sildenafil foi iniciado com mediana de 2 dias de vida, mediana da dose inicial foi de 1 mg/kg (0,5 a 2,0) e mediana da dose de manutenção de 2 mg/kg a cada 6 horas, via sonda gástrica. A mediana dos dias de uso foi de 11 dias e a resposta foi satisfatória em todos os casos.

Conclusões: O sildenafil parece constituir um dos mais promissores agentes do tratamento da hipertensão pulmonar, apresenta custo mais baixo em relação ao óxido nítrico, e pode se tornar uma opção terapêutica efetiva no tratamento de recém-nascidos. Há falta de dados em relação a distribuição do medicamento nos tecidos não pulmonares do recém-nascido necessitando de mais estudos clínicos e randomizados para definir a segurança, farmacocinética e prognóstico a longo prazo em relação ao seu uso.

Palavras-chave: sildenafil; hipertensão pulmonar persistente; recém-nascido.

Abstract

Objectives: Report 5 cases of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, treated with sildenafil, in a neonatal intensive care unit where inhaled nitric oxide was not available.

Methods: Prospective study, between January 2003 and September 2005, of newborn to place in the neonatal care unit of the Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. Had been analyzed maternal facts and newborn ones with persistent pulmonary hypertension confirmed by echocardiography.

Results: The 5 neonates analyzed presented as risk factor the aspiration of meconial liquid. They were born of term and they showed signals of pulmonary hypertension, generally in the first hours of life. The diagnosis was confirmed by echocardiography and they had not answered the habitual treatment, except with the inhaled nitric oxide, that is not available in our service. The sildenafil was started with medium of 2 days of life, medium of the initial dose was 1 mg/kg (0,5 – 2,0) and medium of the maintenance dose was 2 mg/kg to each 6 hours, was given nasogastric tube. The medium the days of use was 11 days and the resulted was satisfactory in all the cases.

Conclusion: The sildenafil seems to be the most promising agents of the treatment of the pulmonary hypertension, it presents lower cost in relation to inhaled nitric oxide, and can become a effective treatment option to newborn. The distribution of the drug in nonpulmonary tissues of the newborn were not reported and randomized-controlled trials are required to determine the safety, pharmacokinetic, efficacy with sildenafil in neonates.

Key words: sildenafil; persistent pulmonary hypertension; newborn.

1. Prof. Titular do Departamento de Pediatria, Chefe da UTI Neonatal, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR; 2. Médico residente de Pediatria, Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

Introdução

A incidência da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) situa-se entre 0,48-6,8 /1000 nascidos vivos na Inglaterra e de 1,5 /1000 nascidos vivos nos Estados Unidos. Sua mortalidade está em 10 a 20% e a morbidade atinge até 46% dos casos, que inclui: atrasos no desenvolvimento, seqüelas auditivas, déficit cognitivo e alta taxa de re-hospitalização^{1,2}.

A pressão da artéria pulmonar, que no feto está em torno de 60-80 mmHg, diminui rapidamente, para 18 a 20 mmHg, nas primeiras horas de vida no recém-nascido normal. Naquele que apresenta HPPRN, esta pressão da artéria pulmonar permanece elevada, podendo ser superior à pressão arterial sistêmica, com conseqüente shunt D para E, ao nível do canal arterial ou forame oval^{2,3,4}.

A HPPRN pode ocorrer por alterações na estrutura vascular com espessamento da túnica média muscular das artérias pulmonares e extensão das camadas de musculatura lisa até as arteríolas (normalmente não musculares), o que mantém o tônus vascular alto. Outro mecanismo é um desequilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras endógenas (óxido nítrico) que leva à disfunção endotelial^{2,5,6}.

Para muitos autores a HPPRN não é considerada uma doença, mas uma síndrome, que pode ser desencadeada por várias etiologias³. São fatores de risco maternos a diabetes, hipertensão arterial e o uso de antiinflamatórios não hormonais (fechamento precoce do canal arterial). São fatores de risco do recém-nascido a aspiração de líquido meconial, a asfixia/hipóxia perinatal, o retardo de crescimento intra-uterino, policitemia, pneumonia, sepse, hipoglicemia, hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar e a displasia capilar alveolar^{2,5}.

Seu manejo consiste no tratamento da doença de base, manuseio mínimo, equilíbrio hidro-eletrolítico, oxigenação e ventilação adequadas, suporte inotrópico e drogas vasodilatadoras que visam diminuir a resistência vascular pulmonar². O óxido nítrico inalatório é o vasodilatador de escolha, que foi utilizada pela primeira vez em recém-nascidos em 1992. Age aumentando o GMP cíclico intracelular, que ativa a proteína quinase intracelular, que por sua vez promove um aumento da abertura dos canais de cálcio sensível ao potássio, resultando na hiperpolarização da membrana e conseqüente relaxamento da musculatura lisa arterial^{1,6}. Porém, seu efeito é transitório pois as fosfodiesterases tipo 5 inativam o GMP cíclico e o efeito de relaxamento da musculatura lisa⁷. Além disso, existem muitos estudos que descrevem o efeito rebote logo após tentativa de retirada da droga, podendo ocorrer falha no tratamento em até 40% dos casos^{1,8}. Outro problema que limita o seu uso é o seu alto custo, bem como, o fato de não estar disponível no Sistema SUS.

As fosfodiesterases foram descobertas há mais de 50 anos e são constituídas de 11 famílias com pelo menos 50 subtipos. Já as fosfodiesterases do tipo 5 têm predomínio na vasculatura pulmonar, o que propicia aos seus inibidores uma ação mais seletiva e com menos efeitos colaterais. Os inibidores mais conhecidos são o zaprinast, o dipiradamol e mais recentemente o sildenafil, objeto deste trabalho¹.

Objetivos

O presente estudo teve como objetivo descrever os casos de HPPRN, atendidos e tratados com sildenafil na UTI neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR).

Casística e métodos

Trata-se de estudo retrospectivo de casos de HPPRN, diagnosticados no período de junho de 2003 a setembro de 2005, na UTI neonatal do HC/UFPR, centro de referência para recém-nascido de risco para Curitiba e Região Metropolitana, que não dispõe de óxido nítrico inalatório.

Por se tratar de tratamento experimental, o uso do sildenafil para o propósito foi aprovado pela Comissão e Ética do HC/UFPR e a medicação só foi iniciada após o consentimento esclarecido e informado dos pais.

O diagnóstico da HPPRN baseou-se no quadro clínico, caracterizado por recém-nascido de termo ou pós-termo, com hipoxemia grave, refratária a administração de oxigênio, desproporcional ao grau de lesão radiológica, cuja cianose era intensificada ao manuseio mínimo ou de forma espontânea. Este foi confirmado pela ecocardiografia com *doppler*, que estima a pressão na artéria pulmonar e evidencia a presença do *shunt* direita para a esquerda ao nível do canal arterial ou forame oval².

Após obtenção do consentimento dos pais, o sildenafil foi iniciado com 1 a 2mg/kg, via gástrica, a cada 6 horas, com máximo de 2 mg/kg/dose. Após melhora do quadro clínico, gasométrico e controle ecocardiográfico, foi iniciada a retirada gradativa da medicação.

Para a realização deste trabalho, foram incluídos somente os recém-nascidos de termo ou pós-termo e que utilizaram o sildenafil por pelo menos 24 horas.

As variáveis analisadas foram: a história materna, condições de nascimento, fatores associados, bem como, o tratamento realizado e a evolução dos recém-nascidos.

Resultados

A experiência da UTI neonatal do HC/UFPR com o uso de sildenafil no tratamento da HPPRN é de nove recém-nascidos, com idade gestacional entre 30 e 41 semanas, sendo 8 de termo e apenas um pré-termo. Quatro recém-nascidos de termo foram excluídos do presente estudo, por apresentar prematuridade ou porque evoluíram para o óbito, menos de 24 horas após o início da medicação de estudo.

A idade gestacional média dos pacientes foi de 39,8 semanas e mediana de 40 semanas (37 a 41 semanas). O peso médio de nascimento foi de 3740 e mediana de 3475g (3220g a 4555g) (tabela 1).

Tabela 1. Peso e idade gestacional.

Caso	Idade gestacional (semanas)	Peso de nascimento (gramas)
1	41	4000
2	40	3220
3	41	4555
4	37	3450
5	40	3475
Média	39,8	3740
Mediana	40	3475

Em relação aos fatores de risco para hipertensão pulmonar, os 5 recém-nascidos apresentaram síndrome de aspiração de líquido meconial.

O quadro clínico foi de cianose, insaturação, apesar de FiO₂ 1,0, e todos tiveram o diagnóstico confirmado por ecocardiografia. A idade de início dos sintomas foi nas primeiras horas de vida (4 casos) e em apenas 1 caso no 6º dia de vida.

O resultado de pH e gases arteriais, colhidas antes de iniciar o tratamento com sildenafil demonstrou shunt D → E importante, como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2. pH e gases arteriais, antes do uso do sildenafil.

Caso	pH e gases arteriais (FIO ₂ 1,0)
Caso 1	pH 7,39 / PaCO ₂ 35mmHg / PaO ₂ 33mmHg / Bicarbonato 21mEq/L / DA/aO ₂ 645
Caso 2	pH 7,44 / PaCO ₂ 36mmHg / PaO ₂ 42mmHg / Bicarbonato 24mEq/L / DA/aO ₂ 635
Caso 3	pH 7,27 / PaCO ₂ 44mmHg / PaO ₂ 72mmHg / Bicarbonato 19mEq/L / DA/aO ₂ 597
Caso 4	pH 7,27 / PaCO ₂ 31mmHg / PaO ₂ 78mmHg / Bicarbonato 14mEq/L / DA/aO ₂ 604
Caso 5	pH 7,23 / PaCO ₂ 51mmHg / PaO ₂ 54mmHg / Bicarbonato 21mEq/L / DA/aO ₂ 607

Todos os pacientes receberam a terapêutica habitual para tratamento da hipertensão pulmonar, com ventilação mecânica sob altas pressões, sedação e analgesia com midazolam, fentanil ou morfina, manuseio mínimo, vasodilatadores como nitroprussiato de sódio endovenoso ou inalatório, além de antibioticoterapia (ampicilina + gentamicina).

A idade de início do uso do sildenafil variou de 1 a 7 dias de vida (mediana de 2 dias) e o uso foi determinado pela gravidade do quadro de insuficiência respiratória hipóxica (4/5 casos com DA-aO₂ acima de 600mmHg), resultado da ecocardiografia e disponibilidade da medi-

cação. A mediana da dose inicial foi de 1mg/kg, administrado por sonda gástrica. A dose de manutenção variou de 1 a 2mg/kg de 6/6 h (mediana de 2 mg/kg/dose), dependendo da resposta do paciente. O início da retirada da droga foi determinado pela redução da FiO₂ (40% ou menos em 3 casos) e/ou melhora importante dos níveis de hipertensão pulmonar observada na ecocardiografia (5 casos). O total de dias de uso da medicação variou de 7 a 19 dias, com mediana de 11 dias. Dentre os efeitos adversos, somente um paciente apresentou bradicardia, associada ao momento da administração da medicação, que foi diminuída para 0,5mg/kg (tabela 3).

Tabela 3. Dose de início, manutenção e tempo de uso do sildenafil.

	Idade de início	Dose de início	Dose manutenção (6/6 horas)	Tempo de uso	Efeitos Adversos
Caso1	1 dia	1 mg/kg	1 mg/kg	7 dias	Não
Caso2	5 dias	1 mg/kg	1 mg/kg	11 dias	Sim
Caso3	7 dias	1 mg/kg	2 mg/kg	19 dias	Não
Caso4	2 dias	1 mg/kg	2 mg/kg	11 dias	Não
Caso5	2 dias	2 mg/kg	2 mg/kg	9 dias	Não
Média	3,4 dias	1,2 mg/kg	1,6 mg/kg	11,4 dias	
Mediana	2 dias	1 mg/kg	2 mg/kg	11 dias	

Todos os pacientes responderam ao tratamento com melhora clínica e normalização da ecocardiografia. Dos 5 casos do presente estudo, 4 pacientes receberam alta hospitalar e um foi a óbito por causa não relacionada a hipertensão pulmonar.

A seguir, para fins de ilustração, detalhamos dois dos cinco pacientes estudados.

Caso 1: sexo feminino, peso de 4000g, idade gestacional cronológica e ecográfica de 41 semanas e pré-natal sem intercorrência. O trabalho de parto evoluiu com distócia de progressão, feto alto e com taquissístolia. Realizado cesariana de urgência, recém-nascido nasceu banhado em líquido amniótico espesso, hipotônico, cianótico e em parada cardíaca. Foi aspirada grande quantidade de líquido meconial da traquéia, seguido de reanimação com massagem cardíaca, ventilação com pressão positiva e intubação traqueal. A gasometria (FIO₂ 0,9) evidenciou pH 6,98; PaCO₂ 26,9mmHg; PaO₂ 161mmHg; bicarbonato 6mEq/L; lactato de 56mg/dL e DA-aO₂ de 392,6. Foi mantida em ventilação mecânica, corrigida a acidose metabólica com bicarbonato de sódio e realizada analgesia e sedação com morfina e midazolam. Evoluiu com episódios de insaturações até 75%, movimentos tipo soluço, sendo iniciado fenobarbital EV. A radiografia de tórax mostrou infiltrado difuso grosseiro, compatível com aspiração, e a ecocardiografia hipertensão pulmonar importante. Iniciado nitroprussiato de sódio endovenoso e com 13 horas de vida, após consentimento dos pais, o sildenafil na dose de 1mg/kg, de 6/6 h, administrado via sonda gástrica. A gasometria antes do início da medicação (FIO₂ 1,0) era: pH 7,39; PaCO₂ 35mmHg; PaO₂ 33mmHg; bicarbonato 21mEq/L; lactato de 45mg/dL e DA-aO₂ 645. Com 12 ho-

ras do início do sildenafil, a necessidade de oxigênio diminuiu para 60% e sua dose foi aumentada para 1,5mg/kg. No terceiro dia de vida foi possível a extubação traqueal e a necessidade de oxigênio era de 40%. Foi iniciada a redução progressiva da dose do sildenafil, que foi interrompido no 7º dia de vida. Necessitou de oxigênio suplementar em campânula por mais 12 dias e recebeu alta com 22 dias de vida.

Caso 5: sexo masculino, peso de nascimento de 3475g, 40 semanas de idade gestacional cronológica, pré-natal sem intercorrência e nascimento por parto vaginal. O recém-nascido nasceu vigoroso banhado em líquido meconial espesso. Porém, evoluiu rapidamente com bradicardia e cianose, sendo realizado dois ciclos de ventilação com pressão positiva com recuperação da frequência cardíaca. Permaneceu com necessidade de oxigênio a 60% nas primeiras horas e foi transferido para nosso serviço com 5 horas de vida. A gasometria inicial (FIO₂ 1,0) mostrou pH 7,29; PaCO₂ 43,7mmHg; PaO₂ 52,3mmHg; bicarbonato 20,6mEq/L; lactato 18mg/dL e DA-aO₂ 617. Foi iniciada a ventilação mecânica, nitroprussiato inalatório, dopamina, dobutamina, fentanil, ampicilina e gentamicina. No segundo dia, a gasometria (FIO₂ 1,0) evidenciou pH 7,23; PaCO₂ 51,5mmHg; PaO₂ 54,2mmHg; bicarbonato 21,1mEq/L; lactato 19mg/dL e DA-aO₂ 607,3 e, a ecocardiografia com pressão na artéria pulmonar de 85mmHg. Realizada a administração e aspiração traqueal com surfactante diluído na concentração de 2,5mg/mL, seguido de 10mg/mL, sem melhora significativa. Após obtenção do consentimento da família foi iniciado sildenafil na dose de 2 mg/kg de 6/6h, via sonda gástrica. Após 24 horas, a necessidade de oxigênio diminuiu para 30%. No

4º dia de vida, por indisponibilidade, ficou sem receber o sildenafil, apresentando piora da necessidade de oxigênio para 100%. Reiniciou o sildenafil no 5º dia, obtendo rápida melhora clínica e a ecocardiografia revelou pressão na artéria pulmonar de 36 mmHg, sendo possível extubá-lo da ventilação mecânica. Com doze dias de vida foi retirado o oxigênio suplementar e recebeu alta com 17 dias.

Discussão

Zhao et al (2001) estudaram os efeitos do sildenafil em adultos submetidos a regime de hipoxia (respirando 11% de oxigênio) e observaram que o inibidor da fosfodiesterase tipo 5 provocou uma vasodilatação pulmonar sem hipotensão sistêmica⁹.

Ichinose et al (2001), num modelo de HPPRN em ovelhas, utilizando sildenafil na forma de nebulização, demonstraram diminuição da pressão da artéria pulmonar em até 26%, quando utilizado de forma isolada, e de até 43%, quando em associação com óxido nítrico inalado. Demonstraram uma vasodilatação seletiva, sem evidências de vasodilatação sistêmica¹⁰.

Shekerdemian et al (2002), em outro modelo de hipertensão pulmonar através da instilação de mecônio humano, estudaram 18 leitões, que foram divididos em 3 grupos: o primeiro recebeu sildenafil (2 mg/kg), o segundo recebeu a terapia padrão ouro, o óxido nítrico inalatório, e o terceiro como grupo controle. Observaram um aumento da resistência vascular pulmonar de 70% após a instilação de mecônio e o grupo sildenafil apresentou diminuição da resistência vascular pulmonar, após 1 hora do tratamento; o grupo que recebeu óxido nítrico reverteu em 40% a RVP após 2 horas de tratamento, enquanto que o terceiro grupo permaneceu com alta resistência vascular pulmonar. Concluíram que o sildenafil foi um vasodilatador altamente seletivo e específico, assim com o óxido nítrico inalatório⁷.

O primeiro relato da utilização do sildenafil em recém-nascido, droga então apenas regulamentada para uso em disfunção erétil e em alguns estudos no tratamento da hipertensão pulmonar em adultos, foi realizada por um médico indiano em 3 crianças que se encontravam em situação crítica de grave hipoxemia, sendo a medicação decisiva para sobrevivência desses pacientes^{11,12,13}.

Os editoriais da época salientaram que a prática do uso de medicamentos ainda não aprovados é relativamente comum na pediatria, pois as companhias farmacêuticas raramente liberam o uso de novos medicamentos para crianças. Citam que estudos controlados são necessários, porém, diante de evidências de estudos em animais, o uso de certos medicamentos seriam justificados após falha com a terapia padrão e como "último recurso"^{11,12,13}.

Erickson et al (2002), em estudo com 24 crianças, sendo 4 recém-nascidos, com recidiva da hipertensão pulmonar quando do desmame do óxido nítrico inalatório, o sildenafil permitiu sua retirada em 48 horas. Demonstraram o efeito sinérgico do sildenafil com o óxido nítrico¹⁴. Travaldi (2003) considerou o sildenafil como a mais promissora das drogas experimentais no tratamento da hipertensão pulmonar¹.

Em relação a via de administração do sildenafil, a inalatória não parece ser a mais adequada pelo fato de que a maioria dos casos em recém-nascidos é causada pela aspiração de mecônio e sua absorção estaria limitada, tanto pela presença do mecônio, como do exsudato inflamatório. Os recém-nascidos com essa doença apresentam maior risco de isquemia intestinal sendo a via gástrica também controversa. A via mais indicada seria a endovenosa; porém essa formulação não existe no mercado, e é utilizada somente para pesquisa. A farmacocinética do sildenafil no recém-nascido não está determinada, sua dose média utilizada nos trabalhos é de 1 a 2 mg/kg, a cada 4 ou 6 horas de acordo com a meia vida do medicamento^{7,15}.

Shekerdemian et al (2004), em um segundo estudo, avaliaram a interação entre o sildenafil e o óxido nítrico devido as evidências de potencialização da vasodilatação pulmonar em crianças maiores e adultos com hipertensão pulmonar primária. Esse trabalho demonstrou a ocorrência de hipotensão sistêmica, levando a profunda hipoxemia arterial após a administração do sildenafil no modelo que já havia recebido o óxido nítrico inalatório. Isso provavelmente se deve a redireção do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo óxido nítrico para áreas não ventiladas, aumentando o *shunt* intrapulmonar¹⁶.

Marsh et al (2004) demonstrou possível ação na circulação ocular, porém é ainda bastante controverso, sendo descrito um caso de retinopatia da prematuridade associada ao uso do sildenafil e Paris et al (2001) evidenciou um aumento de fluxo na circulação ocular, porém sem efeitos no calibre vascular na retina^{17,18}.

Os resultados relatados neste trabalho, embora com número limitado de casos, vêm de encontro com os anteriormente descritos da literatura pesquisada e traz uma esperança no tratamento desta grave doença, especialmente para os locais que não disponibilizam do óxido nítrico inalatório, como ocorre em grande parte das UTIs neonatais brasileiras.

Concluimos que os resultados obtidos com o sildenafil refletiram melhor resposta, quando comparado ao período anterior (1997 a 2000), quando utilizávamos vasodilatadores de ação sistêmica e inespecífica, como o nitroprussiato de sódio e sulfato de magnésio endovenoso (28 casos, mortalidade de 57,2%, resultados não publicados). Apresentou custo muito mais baixo em relação ao óxido nítrico, maior facilidade de uso e é facilmente disponível em nosso meio.

Conclusão

Nossa atual experiência confirmou que o sildenafil parece constituir um dos mais promissores agentes do tratamento da HPPRN. Porém, há a necessidade urgente de mais pesquisas para estabelecer fatores relacionados com boa ou má resposta à medicação, sua dose mais eficaz, seus efeitos colaterais, etc.. Há falta de dados em relação à distribuição do medicamento nos tecidos não pulmonares do recém-nascido e, portanto, necessita de mais estudos clínicos para definir sua segurança.

Referências Bibliográficas

1. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36: 529-535.
2. Boden G, Bennett C. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Current Paediatrics.* 2004; 14: 290-297.
3. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 492-503.
4. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 1995; 126:853-864.
5. Suguihara C. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 2001; 77: 17-24.
6. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351:1425-34.
7. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny D J. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 165:1098-102.
8. Aschner J. New Therapies for pulmonary hypertension in neonates and children. *Pediatr Pulmonol. (Suppl)* 2004, 26 : 132-5.
9. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
10. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh W, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2001; 29:1000-5.
11. Lewin S. Viagra neonatal experimentation - the Pandora's box! *Indian Pediatr.* 2002; 39: 894-5.
12. Oliver J, Webb DJ. Sildenafil for "blue babies". Such unlicensed drug use might be justified as last resort. *BMJ.* 2002; 325: 1174.
13. Kumar S. Indian doctor in protest after using Viagra to save "blue babies". *BMJ.* 2002; 325: 181.
14. Erickson S, Reyes J, Bohn D, Adatia I. Sildenafil (Viagra) in childhood and neonatal pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. (Suppl).* 2002; 39:402.
15. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child.* 2003; 88:827-8.
16. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 2004; 55:413-18.
17. Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88: 306-7.
18. Paris G, Sponse WE, Sandoval SS, Elliott WR, Trigo Y, Sanford DK, et al. Sildenafil increases ocular perfusion. *Int Ophthalmol.* 2001; 23:355-8.

EVENTOS 2008

II Jornada Multidisciplinar de Doenças de Inverno

10 a 12 de abril

Local: Sociedade Paranaense de Pediatria
Curitiba-PR

Informações: (41) 3022-1247

XI Congresso Paranaense de Pediatria

05 a 07 de Junho

Local: Sociedade Paranaense de Pediatria
Curitiba-PR

Informações: (41) 3223-2570

II Simpósio Brasileiro de Urgências e Emergências em Pediatria

14 a 16 de agosto ou 21 a 23 de agosto

Curitiba-PR

Informações: (41) 3223-2570

Jornada Paranaense de Terapia Intensiva

Outubro

Londrina-PR

III Curso de Imersão em Alergia, Imunologia e Doenças Respiratórias

Tema: Nutrição, Imunidade e Infecção

21 de Novembro

Local: Sociedade Paranaense de Pediatria
Curitiba-PR

Informações: (41) 3223-2570

II Simpósio Internacional de Neonatologia e Neurologia Neonatal

27, 28 e 29 de Novembro

Local: UNICENP – Alfiteatro do Bloco Azul
Curitiba-PR

Informações: (41) 3223-2570

EVENTOS 2009

IV Congresso Internacional de Neonatologia

28 a 30 de Maio

Local: ExpoCuritiba
Curitiba-PR

Etiologia da desnutrição moderada e grave em crianças hospitalizadas pelo Sistema Único de Saúde em Curitiba.

Ethiology of moderate and severe malnutrition in children hospitalized through the Sistema Único de Saúde (Public Healthcare System) in Curitiba.

Aristides S. da Cruz(1), José L. Zindeluk(1), Gilberto Pascolat(1), Manuel M. Vasquez(1), Arnaldo Beraldi(1), Paulo F. Spelling(1), Daltro Zunino(1), Zuleica B. Bassi(2), Gislene B. Coelho(2), Nilton Willrich(3)

Disciplina de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

Resumo

É provável que nas regiões do Brasil com melhores condições sócio-econômicas predomine desnutrição protéico energética (DPE) moderada e grave de causa secundária e não primária (fome).

Objetivo: determinar as causas predominantes de DPE moderada e grave em crianças internadas pelo Sistema Único de Saúde na enfermaria geral de pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Método: Foi avaliado prospectivamente o estado nutricional das 413 crianças de 0 a 14 anos internadas de março a setembro de 1999, tendo o padrão do NCHS como referência. Utilizou-se o critério de Gomez (índice peso/idade) para classificar DPE moderada e grave. Nesses casos buscou-se diagnosticar a causa básica da DPE.

Resultados: Dos 413 pacientes avaliados, DPE leve ocorreu em 118 casos (28,6%), DPE moderada em 48 casos (11,6%) e DPE grave em 30 casos (7,3%). As causas básicas de DPE moderada e grave predominantes foram baixo peso de nascimento (16 casos), encefalopatias (10), enteropatias e hepatopatias (11), doenças genéticas e cromossômicas (7) e enfermidades pediátricas menos prevalentes (18). Causa indeterminada ocorreu em 16 casos, sendo 15 (31%) no grupo DPE moderada e 1 (3%) no grupo DPE grave ($p < 0,02$). Nenhum caso de DPE primária foi comprovado. Na maioria dos pacientes a complicação clínica que motivou o internamento não era a causa básica da DPE.

Conclusões: desnutrição moderada ou grave de causa primária é rara na região sul do Brasil. Diante de crianças hospitalizadas com DPE moderada ou grave, devemos procurar uma enfermidade crônica de base.

Palavras-chave: desnutrição, avaliação nutricional, crianças, etiologia.

Abstract

It is probable that, in the Brazilian regions with good socio-economical conditions, moderate and severe protein-energetic malnutrition (PEM) due to secondary cause predominate over the one due to primary cause (hunger).

Objective: To determine the predominant causes of moderate and severe PEM in children hospitalized through the Sistema Único de Saúde (Public Healthcare System) in the pediatric nursery at the Evangélico University Hospital of Curitiba.

Method: The nutritional state of 413 children from 0 to 14 years of age, hospitalized from March to September 1999, was evaluated, having the National Center For Health Statistics (NCHS) pattern as reference. The Gomez criterion (age/weight ratio) was used to classify moderate and severe PEM.

Results: Of the 413 evaluated children, minor PEM occurred in 118 cases (28.6%), moderate PEM in 48 cases (11.6%) and severe PEM in 30 cases (7.3%). The predominant basic causes for moderate and severe PEM were low weight at birth (16 children), encephalopathies (10), enteropathies and hepatopathies (11), genetic and chromosomal diseases (7) and less prevalent pediatric diseases (18). Indeterminate cause was present in 16 cases, 15 (31%) in the moderate PEM group and 1 (3%) in the severe PEM group ($p < 0.02$). No case of primary PEM was confirmed. For most of the patients, the clinical reason for hospitalization was not the PEM basic cause.

Conclusion: Moderate and severe malnutrition due to primary cause is rare in the Southern Region of Brazil. When facing hospitalized children with moderate or severe PEM, we should look for a basic chronic disease.

Key words: malnutrition, nutritional evaluation, children, etiology.

1. Professores da Disciplina de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR; 2. Residentes de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba; 3. Coordenador do Sistema de Vigilância Nutricional (SISVAN) de Curitiba.

Introdução

Nas regiões Norte e Nordeste do Brasil a desnutrição protéico-energética (DPE) em crianças era, em 1989, quatro vezes mais prevalente do que nas regiões Sul e Sudeste¹. Pobreza, má distribuição de renda, contaminação ambiental e carência quantitativa de nutrientes devem ser os principais motivos da pior condição nutricional das crianças naquelas regiões. É provável que nas regiões do país que possuem melhores condições sócio-econômicas a fome não seja a causa mais freqüente de DPE, predominando a desnutrição secundária a outras doenças.

De fevereiro de 1996 a fevereiro de 1998, o Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba avaliou 32 crianças hospitalizadas na Enfermaria de Pediatria, com idade de zero a cinco anos, portadoras de DPE moderada ou grave, e procurou definir a etiologia da desnutrição. Dos 32 pacientes, apenas dois eram portadores de desnutrição primária, dois ficaram com a causa indeterminada e 28 tiveram diversas doenças orgânicas responsabilizadas pela DPE: diarreia persistente (8 casos), doença celíaca (3), encefalopatia crônica (3), enteropatia ambiental (2), alergia à proteína alimentar (2), citomegalovirus congênito (2), AIDS (1), acrodermatite enteropática (1), giardíase (1), doença de Crohn (1), enteropatia perdedora de proteínas (1), pseudo-obstrução intestinal (1), galactosemia (1), neuroblastoma (1). Apesar do vício de amostragem nesta observação, pois o serviço em questão atende a crianças com problemas específicos, nutricionais e gastrointestinais, ficou evidente a necessidade de reavaliar o preconceito causal de que a desnutrição moderada e grave está em geral relacionada à falta de alimentos (desnutrição primária).

O objetivo deste estudo observacional transversal foi determinar as causas predominantes de DPE moderada e grave em crianças hospitalizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em Curitiba.

Pacientes e Métodos

Foi avaliado o estado nutricional de 413 crianças de 0 a 14 anos de idade hospitalizadas consecutivamente na Enfermaria Geral de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba no período de 10 de março a 10 de setembro de 1999. Todas as crianças estavam internadas pelo SUS, pertenciam às classes sociais média-baixa ou baixa e residiam em Curitiba, região metropolitana e interior do Paraná.

O estado nutricional foi determinado a partir da idade exata, gênero e peso, analisados no programa EPI-INFO 6, que adota a referência antropométrica para crianças e adolescentes do Nacional Center for Health Statistics (NCHS)². O peso dos pacientes foi medido em balança pediátrica mecânica (Filizola) com sensibilidade de 10g, ou em balança de adulto mecânica (Filizola) com sensibilidade de 100g.

Os pacientes foram classificados, de acordo com o critério de Gomez³, como não desnutridos (índice P/I superior ou igual a 90%), DPE leve (P/I entre 75 e menos de 90%), DPE moderada (P/I entre 60 e menos de 75%) e DPE grave (P/I menor que 60%). Nos casos de DPE moderada e grave foi rastreada a presença de uma causa básica provável para a deficiência de peso.

Aplicou-se o teste do Qui-quadrado ou o exato de Fisher para comparar a freqüência das causas básicas entre os grupos DEP moderada e DPE grave. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Resultados

Dos 413 pacientes hospitalizados nos seis meses de estudo, 240 (58%) eram do gênero masculino. A idade variou de 15 dias a 14 anos, com média de 32 meses e mediana de 14 meses. De acordo com o critério de Gomez, 217 (52,5%) foram classificados como não desnutridos, 118 (28,6%) como DPE leve, 48 (11,6%) como DPE moderada e 30 (7,3%) com DPE grave. Nos pacientes com DPE moderada a média de idade foi 45 meses e 44% deles eram do gênero masculino. Nos pacientes com DPE grave a média de idade foi 24 meses e 60% deles eram masculinos.

A tabela 1 apresenta as causas básicas prováveis para a desnutrição encontradas nos 78 pacientes (19%) portadores de DPE moderada ou grave. Alguns grandes grupos de causas básicas de DPE moderada e grave se destacaram, e estão listados na tabela 2.

As causas de DPE moderada e grave estão listadas nas tabelas 1 e 2 acima, na maioria dos casos a causa da desnutrição não foi o motivo da hospitalização. Os motivos de hospitalização nos 78 pacientes foram diversos, destacando-se pneumonia (23 casos), bronquiolite ou broncoespasmo (8 casos), diarreia aguda e desidratação (11 casos), diarreia persistente (4 casos), sepse, crise convulsiva, disfagia, vômitos (3 casos cada), entre outras, tais como meningite, hepatomegalia, abscesso cervical. Em sete casos o motivo do internamento foi desnutrição, sendo seis deles com DPE grave e um com DPE moderada.

Discussão

Este estudo foi realizado em um momento em que a pandemia da obesidade já havia se difundido pela maior parte dos territórios mundiais habitados e a prevalência de desnutrição protéico-energética em crianças tornara-se menor do que a prevalência de obesidade^{1,4} avaliou o estado nutricional de acordo com o critério de Gomez em centenas de crianças e adolescentes de zero a 14 anos internadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em Curitiba e residentes no estado do Paraná. Revelou que apenas 53% deles não possuem deficiência de peso para a idade, e que 19% possuem desnutrição moderada ou grave. Esta porcentagem não é muito maior que a encontrada em Paris em 1997, onde uma pesquisa encontrou 14% das crianças hospitalizadas com índice P/I menor do que 75,0%, todas elas portadoras de desnutrição secundária⁵. Obviamente este perfil nutricional, o de crianças hospitalizadas, não representa a distribuição encontrada na população da região sul do Brasil na época em que o estudo foi realizado, a qual possuía porcentagem de desnutridos muito menor do que a encontrada nesta pesquisa¹. Se neste estudo 19% das crianças estavam com desnutrição moderada ou grave pelo critério de Gomez (P/I < 75% - equivalente à posição abaixo do percentil 2 de peso na referência do NCHS), outro estudo do mesmo período histórico mostrou que menos de 3% das crianças abaixo de quatro anos de idade na região sul do Brasil possuía desnutrição pelo critério P/I inferior a -2,0 desvios-padrão (equivalente à posição abaixo do percentil 2,5 na curva do NCHS)⁶.

Desnutrição primária, ou seja, fome, certamente é uma causa incomum de desnutrição moderada ou grave na região sul do Brasil, uma vez que nenhum caso foi encontrado nos 78 pacientes rastreados para a causa da desnutrição. Isto não quer dizer que a desnutrição primária não exista, pois, na semana seguinte à interrupção do

TAabela 1. Causas básicas prováveis de desnutrição nos pacientes portadores de DPE moderada e grave.

Causa Básica da Desnutrição	DPE moderada	DPE grave
	N = 48	N = 30
Baixo peso de nascimento*	6 (13%) ^a	10 (33%) ^a
Encefalopatia crônica**	5 (10%)	5 (17%)
Cardiopatia	5 (10%)	-
Diarréia persistente	1	1
Enteropatia ambiental	-	1
Estenose hipertrófica de piloro	2	1
Fibrose hepática congênita	1	-
Pseudo-obstrução intestinal crônica	1	-
Má rotação intestinal	-	1
Alergia à proteína do leite de vaca	-	1
Sub-occlusão por áscaris	1	-
Síndrome de Down	1	1
Deleção do braço curto do cromossomo 18	1	-
Síndrome de Seckel	-	1
Síndrome de Smith Limli Opitz	-	1
Galactosemia	-	1
Neurofibromatose	-	1
Tuberculose	1	-
Citomegalovírus congênito	1	-
Toxoplasmose congênita	-	1
Glomerulonefrite + infecções urinárias	1	-
Síndrome nefrótica tipo finlandês	-	1
Glomerulonefrite mesangial difusa	-	1
Artrite reumatóide	1	-
Lúpus eritematoso sistêmico	1	-
Atraso constitucional do crescimento	2	-
Síndrome da criança negligenciada	1	1
Depressão + anorexia	1	-
Indeterminada	15 (31%) ^b	1 (3%) ^b

* - Baixo peso de nascimento: prematuridade ou pequeno para a idade gestacional

** - encefalopatia crônica: incluem formas não progressivas (paralisia cerebral) e degenerativas: é um grupo maior, pois outros seis pacientes da tabela (fibrose hepática congênita, deleção no cromossomo 18, Seckel, Smith Limli Opitz, toxoplasmose e citomegalovírus congênicos), também eram encefalopatas crônicos.

a – p<0,05 na comparação entre os 2 grupos

b – p<0,02 na comparação entre os 2 grupos

Tabela 2. Grupos de causas básicas de DPE moderada e grave.

Grupos de Causas de DPE	DPE moderada	DPE grave
	N = 48	N = 30
Baixo peso de nascimento*	6 (13%)	10 (33%)
Encefalopatia crônica	5 (10%)	5 (17%)
Enteropatias e hepatopatias	6 (13%)	5 (17%)
Doenças genéticas e cromossômicas	2 (4%)	5 (17%)
Outras	14 (29%)	4 (13%)
Indeterminada	15 (31%)	1 (3%)

* - Baixo peso de nascimento: prematuridade ou pequeno para a idade gestacional

estudo, foi hospitalizado um lactente marasmático de dois meses, desmamado precocemente, que vinha sendo alimentado com mamadeiras de água + amido de milho, por absoluta falta de noção por parte da mãe de que esta alimentação não é nutritiva. Alguém poderia argumentar que a desnutrição grave e moderada causada pela fome é comum, mas não aparece numa amostra hospitalizada, e sim na comunidade. Este argumento não pode ser aceito, pois a morbidade, e até mesmo mortalidade, é elevada em crianças portadoras de desnutrição primária intensa, de modo que esses pacientes, caso existissem em número razoável no sul do Brasil, certamente teriam aparecido em número razoável em uma enfermaria de hospital universitário que atende a clientela do SUS na capital do estado do Paraná.

Em 97% dos pacientes do estudo com desnutrição

grave e em 69% dos pacientes com desnutrição moderada, foi encontrada alguma causa orgânica para a desnutrição. Os grandes grupos de causas orgânicas de desnutrição moderada e grave foram os de baixo peso de nascimento, encefalopatia crônica, gastroenteropatias e hepatopatias, doenças genéticas e cromossômicas e as enfermidades variadas vistas em clínica pediátrica. Um grupo que esperávamos encontrar em maior número, que seria o das doenças infecciosas crônicas, foi composto apenas por três pacientes (tuberculose, citomegalovírus e toxoplasmose). Atribuímos isto ao fato de que nossa enfermaria geral de pediatria não é referência no estado do Paraná para doenças infecciosas e parasitárias em crianças. Também não foram incluídas as crianças com enfermidades cirúrgicas, que devem formar outro grupo relativamente numeroso, mas em nosso hospital são in-

ternadas em outras duas enfermarias à parte: a de queimados e a de cirurgia pediátrica.

Todavia, não podemos descartar a possibilidade de que a fome seja uma causa não rara de desnutrição marginal, uma vez que nos pacientes portadores de desnutrição leve não fizemos o rastreamento de possíveis causas sociais e ambientais para a deficiência de peso da criança. A grande porcentagem de pacientes no grupo com desnutrição moderada cuja causa da desnutrição ficou indeterminada (31%), pode ser atribuída ao fato de que a investigação da causa básica do baixo peso nesses casos não foi exaustiva. Assim, podemos supor que, como causadores de deficiência de índice P/I entre 25 e 40%, podem estar presentes situações como: a) baixa estatura familiar (crianças geneticamente programadas para possuir baixa estatura e, obviamente, baixo peso)⁷; b) atraso constitucional de crescimento (crianças magras e de baixa estatura, com atraso de idade óssea, e que serão adultos de estatura normal)⁷; c) enteropatia ambiental (várias das crianças avaliadas viviam em situação social e ambiental precária e, caso fossem realizadas provas de função intestinal e biópsia de mucosa de intestino delgado, poderiam algumas delas se revelar portadoras de enteropatia ambiental)⁸; d) perda aguda de peso causada pelo agravo que motivou a hospitalização.

Assim, o achado de 16 pacientes com causa indeterminada para a desnutrição moderada ou grave pode ser justificado da seguinte maneira. Analisando a referência do NCHS, utilizada nesta pesquisa para o cálculo do índice P/I, as crianças possuem este índice abaixo de 75,0% quando estão aproximadamente abaixo do percentil 2. Ou seja, 2% das crianças da população geral, sem ser de fato desnutridas, ficariam classificadas como portadoras de DPE moderada ou grave. Correspondem em sua maioria a casos de baixa estatura familiar ou atraso constitucional do crescimento. Se levarmos em conta que, dos 413 pacientes avaliados naqueles seis meses 16 deles (3,9%) tinham o índice P/I abaixo de 75,0% e ficaram com a causa básica para a desnutrição indeterminada, podemos especular que metade desses pacientes deveria possuir baixa estatura familiar ou atraso constitucional de cres-

cimento, sendo estes dois fenômenos não patológicos, e a outra metade estaria com baixo peso por conta de perda aguda causada pela doença que motivou a hospitalização, ou por uma eventual enteropatia ambiental.

A enteropatia ambiental é uma condição sub-clínica que ocorre em 50 a 100% da população que vive sem saneamento básico e ingere alimentos e água contaminados⁹. Ainda hoje 2,5 bilhões de habitantes no mundo vivem em condições favoráveis para a instalação da enteropatia ambiental. No entanto, é uma enfermidade pouco conhecida e divulgada, não ensinada nas faculdades de medicina e negligenciada nos eventos científicos. Desde que foi descrita, em 1972, a enteropatia ambiental tem sido alvo de apenas uma ou duas publicações anuais indexadas no *Medline*. Com maior disponibilidade de água e alimentos não contaminados, e um ambiente mais saneado, a enteropatia ambiental sintomática deixou de ser a principal causa de diarreia crônica em crianças e tornou-se progressivamente rara na região sul do Brasil nos últimos 20 anos. A menor ingestão de bactérias coliformes permitiu redução do processo inflamatório crônico na mucosa intestinal e da síndrome de má-absorção. Há 10 anos, na Índia, a enteropatia ambiental ainda era a principal causa de diarreia crônica em crianças¹⁰. Mesmo assim, na forma assintomática, que é a predominante, a enteropatia ambiental pode ainda ser uma importante causa de desnutrição leve, muito mais importante do que a fome.

Esta pesquisa revela o perfil de causas de desnutrição moderada ou grave em crianças e adolescentes hospitalizados pelo Sistema Único de Saúde em um hospital universitário na capital do estado do Paraná. Os resultados apontam que a fome não é uma causa habitual de desnutrição no nosso meio e que o pediatra, ao se deparar com uma criança com deficiência de peso moderada ou grave, deve buscar alguma causa orgânica que justifique a desnutrição. Entre estas, parecem destacar-se baixo peso de nascimento, encefalopatia crônica, gastroenteropatias, doenças genéticas e cromossômicas, doenças infecciosas, além de um grande contingente de doenças pediátricas menos prevalentes.

Referências Bibliográficas

1. Mondini L, Monteiro CA. The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion* 1997; 47 (supl. 1): 17-21.
2. World Health Organization. Use and interpretation of anthropometrics indicators of nutritional status. *Bulletin of WHO* 1986; 64: 929-41.
3. Gomez F. Desnutrición. *Bol Med Infant Mex* 1956; 3: 543-51.
4. Maffei C. Childhood obesity: potential mechanisms for the development of an epidemic. In: Lucas A, Sampson HA: Primary prevention by nutrition intervention in infancy and childhood. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 57: 31-50.
5. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 64-70.
6. Rodrigues EM, Taddei JAAC, Sigulem DM. Overweight and obesity among mothers of malnourished children – Brazil – PNSN – 1989. *Rev Paul Med* 1998; 116: 1766-73.
7. Maggion A, Lifshitz F. Nutritional management of failure to thrive. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 791.
8. Fagundes Neto U, Martins MC, Lima FL, Patrício FR, Toledo MR. Asymptomatic environmental enteropathy among slum-dwelling infants. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 51-6.
9. Kelly P, Menzies I, Crane R, Zulu I, Feakins R, Mwansa J, Mudenda V, Katubulushi M, Greenwald S, Farthing M. Responses of small intestinal architecture and function over time to environmental factors in tropical population. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 412-9.
10. Rastogi A, Malhotra V, Uppal B, Aggarwal V, Kalra KK, Mittal SK. Aetiology of chronic diarrhoea in tropical children. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 45-9.

Síncope na infância e adolescência: diagnóstico e tratamento.

Syncope in infants and adolescents: diagnostic and treatment.

Sérgio A. Antoniuk

Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas. Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná. Curitiba / Paraná / Brasil

Resumo

Objetivo: Revisar a Síncope na infância e na adolescência, sua etiologia, manifestações clínicas, fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamento.

Desenvolvimento: A Síncope é uma entidade clínica caracterizada por perda súbita e transitória da consciência e do tônus postural, com recuperação rápida e completa. A síncope é freqüente em crianças e adolescentes. A causa mais freqüente é a neurocardiogênica (vasovagal), que apresenta evolução benigna. As doenças cardíacas, que podem ser graves e potencialmente letais, são raras. Episódios de perda de consciência de causa neurológica, metabólica, psicológica ou psiquiátrica e intoxicações devem ser considerados no diagnóstico diferencial. A avaliação da síncope é baseada, principalmente, na história clínica atual e exame clínico detalhado. Exames complementares básicos podem ajudar na formulação do diagnóstico, como estudos metabólicos, hematócrito, dosagem de hemoglobina e eletrocardiograma. Ecocardiograma, registro Holter, prova de esforço e exames eletrofisiológicos são testes complementares especiais. O Teste de Inclinação é o teste por excelência para confirmar o diagnóstico de Síncope Neurocardiogênica. De acordo com a suspeita clínica, exames de imagens do crânio e eletroencefalograma devem ser realizados. O tratamento é indicado nas síncopes com episódios recorrentes ou com risco de lesões físicas. Prevenção e medidas educativas são indicadas para todos os pacientes. Tratamento específico deve ser indicado para cada paciente, individualmente. No caso da Síncope Neurocardiogênica com recorrência freqüente, falha nas medidas preventivas ou risco de lesões em razão das quedas, são utilizados fármacos como os beta-bloqueadores, estimulantes alfa-adrenérgicos, inibidores da recaptção de serotonina e fludrocortisona, bem como marcapasso para os casos graves que não respondem a tratamentos farmacológicos.

Abstract

Objective: To review the syncope in infants and adolescents as well as its etiology, clinical manifestations, physiopathology, diagnostic methods and treatment.

Development: The syncope is a clinical entity characterized by sudden and transient loss of consciousness and postural tone, with a quick and complete recovery. The syncope is frequent in children and adolescents. The most common cause is neurocardiogenic (vasovagal), which has a benign evolution. Other causes may be neurological, cardiac and metabolic diseases, with a variable prognosis, which may come to be severe and potentially lethal. Evaluation of the syncope is mainly based on present clinical history, and on a detailed clinical examination. Basic complementary exams may help on the diagnosis, as a glycemia test, determination of electrolytes (sodium, potassium, magnesium), a hemmogram and an electrocardiogram. Echocardiography, 24 or 48 hours Holter register, effort test and electrophysiological studies are special tests. The Tilt Test is "the" test to confirm the neurocardiogenic syncope. Depending on the clinical suspicion, brain images and an electroencephalogram should be required. Treatment is indicated in syncopes with recurrent episodes or with risk of physical lesions. Prevention and education are indicated for all patients. Specific treatment should be individually given to each patient. In the frequently recurrent neurocardiogenic syncope, when preventive measures fail and there is risk of lesions because of the falls, beta-blockers, alpha-adrenergic stimulants, serotonin reuptake inhibitors, and fludrocortisone are used, as well as a pacemaker for severe cases unresponsive to pharmacological treatment.

Conclusão: A Síncope é uma entidade clínica freqüente na infância, com evolução benigna, mas potencialmente letal em casos de origem cardíaca. É importante o diagnóstico da etiologia para indicação de tratamento específico e precoce.

Palavras-chave: Síncope. Síncope Neurocardiogênica. Teste de Inclinação. Vasovagal. Crianças e Adolescentes. Eventos não-epiléticos.

Conclusion: The syncope is a frequent clinical entity in infancy and adolescence, with benign evolution but potentially lethal in cases of cardiac background. Diagnosis and correct etiology are important for the implementation of specific and early treatment.

Key words: Syncope. Neurocardiogenic Syncope. Tilt Test. Vasovagal. Children and Adolescents. Non-epileptic events.

Introdução

A Síncope é uma entidade clínica freqüente na clínica pediátrica e do adolescente, causando grande ansiedade para os pais, professores, irmãos e amigos. É definida como um quadro repentino e espontâneo de perda da consciência e do tônus postural, com recuperação rápida e completa^{1,2}. Se houver instabilidade sem perda completa de consciência, é chamada de Pré-síncope. A Síncope é uma situação de emergência médica com potencial para causar lesões físicas ou psíquicas, podendo evoluir para crises tônicas ou tônico-clônicas. Por essa razão, é necessário um diagnóstico imediato, visando o tratamento e a prevenção da recorrência de outros episódios. O objetivo deste trabalho é a revisão da Síncope na infância e na adolescência, sua etiologia, manifestações clínicas, fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamento.

Epidemiologia

A Síncope ocorre pelo menos uma vez antes da adolescência em até 15% das crianças^{3,4}. Estudo epidemiológico na população de Rochester, Minnesota (USA) mostrou que somente 0,7 a 1,3/1000 de crianças e adolescentes (1 a 22 anos) procuraram atendimento médico para a Síncope⁵. A Síncope é mais freqüente entre os 15 e 19 anos e apresenta uma incidência um pouco maior em mulheres. A idade média de início dos sintomas é 17 anos para as mulheres e 12 anos para os homens⁵. Em um Ambulatório de Emergência, 0,4% dos atendimentos (0-16 anos) foram devido à Síncope, com predomínio de meninas em idade média de 10,8 anos⁶.

A evolução é benigna na maioria dos casos, mas é uma entidade potencialmente letal⁷. Mesmo os episódios benignos podem causar lesões, desde contusões leves até fraturas graves⁸. Síncopes recorrentes podem causar limitações psicossociais e físicas similares a outras enfermidades crônicas, como artrite reumatóide e doença pulmonar obstrutiva crônica⁹. No estudo de Rochester, dos 194 pacientes, apenas um estava relacionada à Síncope⁵.

Etiologia e Fisiopatologia

A Síncope é um sintoma, não uma doença, e suas causas são variadas, podendo ser de origem neurocardiogênica ou cardíaca. Os episódios de Síncope são relacionados com um aporte inadequado de oxigênio ao cérebro (hipoperfusão cerebral). A maioria das síncopes é do tipo neurocardiogênico (SNCG), também denominado de síncope reflexa ou vasovagal. Ocorre em até 75% dos pacientes^{6,10}, como resultado de uma resposta automática exagerada a vários estímulos, sendo os mais comuns os emocionais, físicos e posturais. A causa cardíaca é mais rara, atingindo de 2 a 25% dos pacientes^{6,10,11}. O diagnóstico etiológico é muito importante em virtude de

quadros potencialmente graves, que deixam seqüelas graves ou levam à morte. Existem várias doenças que apresentam o sintoma da Síncope, mas os mecanismos são diferentes da hipoperfusão cerebral, e devem ser consideradas como diagnóstico diferencial. São as causas psicogênicas, de origem psicológica ou psiquiátrica: (histeria, crises conversivas, simulação, ansiedade, hiperventilação); as neurológicas: (enxaquecas, crises epiléticas, vertigens); os transtornos metabólicos: (hipoglicemia, hipóxia, hipocalemia, hipocalcemia) e as intoxicações^{2,12,13}.

Síncope Neurocardiogênica (SN): associada a fatores desencadeantes emocionais, como estresse emocional (dor, medo, ansiedade, emoção) ou físicos, como defecação, micção, tosse, espasmo do soluço, reflexo do seio carotídeo, calor extremo, jejum e fome. Entre outras situações relatadas, temos uma doença associada (infecção viral), o ortostatismo prolongado em locais quentes e fechados, a aglomeração de pessoas, como em igrejas, exercícios exagerados e estados de hipovolemia associados à desidratação, anemia, restrição de sódio na dieta alimentar e uso de medicamentos como diuréticos e sedativos^{2,6,10,12,14-16}. Inicialmente, a Síncope é precedida de pródromos como cansaço, cefaléia, zumbidos, alterações visuais (borrões, vista nublada, escura ou em branco), enjôos, náuseas, ou dor abdominal, sensação de frio ou calor, parestesias, fraqueza nas pernas, audição de vozes ao longe ou sensação de desmaio iminente. Segue-se uma instabilidade, com diminuição parcial ou total da consciência. A queda ao solo é, geralmente, lenta e progressiva. É rara a perda de consciência súbita e rápida sem a presença de pródromos. Depois do episódio, o paciente pode se sentir cansado^{2,6,10,12,14,15}.

A Síncope, principalmente quando resultante de bipedestação, exercícios, dor e medo, está associada a uma resposta vasomotora anormal, que provoca hipotensão (resposta vasodepressora), bradicardia (resposta cardioinibitória) ou resposta mista². Em 50 a 80% dos casos, a forma é mista, vasodepressora em 12 a 35% e cardioinibitória em 5 a 15%¹⁷. Várias teorias apresentam explicações para essas anormalidades. Uma das mais aceitas é a teoria ventricular, associada ao reflexo de Bezold-Jarisch^{2,10,12,15,18}. Normalmente, a diminuição do retorno venoso ao ventrículo direito e do volume sistólico causa uma redução no estímulo dos barorreceptores e mecanorreceptores localizados na artéria pulmonar nas paredes do átrio e dos ventrículos que enviam sinais para os centros cardiovasculares do talo encefálico. Dessa forma, há um reflexo central, que causa uma reação simpática com maior inotropismo e cronotropismo cardíaco e com vasoconstrição periférica, mantendo a pressão arterial sistêmica e a perfusão cerebral¹⁸. A hipotensão inicial também ativa os barorreceptores do seio carotídeo, re-

sultando em taquicardia. Nos pacientes com síncope neurocardiogênica, logo após essa resposta simpática inicial ocorre uma resposta paradoxal, com aumento da atividade parassimpática (vasovagal), causando vasodilatação periférica, hipotensão e síncope. A contração miocárdica vigorosa causa uma resposta vasovagal devido a uma excessiva ativação dos mecanorreceptores intramiocárdicos (fibras C vagais) localizados no ventrículo esquerdo e artéria pulmonar, causando hipotensão e bradicardia.

Outros mecanismos responsáveis pela Síncope são os aumentos de mediadores químicos, como a epinefrina, endorfinas, adrenalina, serotonina, óxido nítrico endógeno e adenosina^{12,19}. A serotonina tem uma grande participação na regulação do simpático, do parassimpático e na integração neuro-humoral com o sistema cardiovascular. Estudos com animais mostram que a administração intraventricular ou intracerebral de serotonina causa inibição simpática, bradicardia e hipotensão²⁰.

Uma outra teoria sobre a causa da Síncope refere-se à hipotensão sistêmica, que causa redução do fluxo sanguíneo cerebral devido à vasoconstrição^{20,21}.

Os episódios associados a determinados gatilhos situacionais como defecações, tosse e micções estão relacionados a uma resposta anormal a estímulos nos receptores geniturinários, gastrintestinais e pulmonares¹³.

Síndrome do Seio Carotídeo (SSC): ocorre uma estimulação mecânica dos seios carotídeos¹³. Estímulos como massagem do seio, barbear, uso de colares apertados, elevação dos braços e rotação da cabeça podem desencadear os episódios¹⁶. Duas hipóteses tentam explicar a fisiopatologia da SSC: uma lesão dos receptores do seio carotídeo ou uma disfunção central do sistema nervoso autônomo²².

Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática: esse quadro pode ser considerado uma variante da Sincopada e é caracterizado por taquicardia nos primeiros 10 minutos da adoção da posição de bipedestação e hipotensão leve associada a sintomas de Síncope ou Pré-síncope. Cessa com o decúbito²³. Essa resposta está relacionada a uma disfunção autonômica, com incapacidade de aumento da vasoconstrição periférica que ocorre na bipedestação, seguida de taquicardia compensatória²³.

Síncope de Causa Cardíaca: pouco freqüente, mas relacionada a um prognóstico grave, podendo ser fatal em até 50% dos casos²⁴. Pode ser associada a uma doença cardíaca ou, mais freqüentemente, a uma arritmia cardíaca. Síncope em pacientes com cardiopatia resulta de uma diminuição da contratilidade cardíaca (isquemia ou miocardiopatia), obstrução do fluxo cardíaco (estenose aórtica, pulmonar ou hipertensão pulmonar) ou arritmia cardíaca (bradicardia ou taquicardia)^{2,12,26}. As crises, geralmente, não estão associadas a sintomas premonitórios e se relacionam com exercício físico ou estresse emocional. Fadiga, palpitações e dor precordial podem preceder a síncope. O episódio pode requerer ressuscitação cardiopulmonar. A anamnese familiar é positiva, com episódios de síncope, morte súbita precoce e inexplicada ou infarto do miocárdio em jovens^{2,6,12}. Dentre as doenças estruturais, podemos citar a estenose aórtica, estenose pulmonar grave com hipertensão pulmonar. Miocardiopatias dilatadas e hipertróficas, lesões isquêmicas e malformações coronarianas devem ser consideradas ao se fazer um diagnóstico²⁶. Como mencionado anteriormente, a Síncope associada a estresse ou exercício pode ter como causa uma arritmia cardíaca.

Taquicardia e palpitações associadas a sintomas vegetativos indicam essa possibilidade. Entre as taquiarritmias, pode-se citar a Síndrome de QT Prolongado, a Síndrome de Brugada, a Síndrome de Wolf-Parkinson-White e a Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica, que apresenta um eletrocardiograma normal em repouso e a arritmia é facilmente reproduzida durante o exercício. Se não forem tratadas e diagnosticadas, são fatais^{25,26}. Entre as bradiarritmias, encontra-se o Bloqueio Atrioventricular total, que pode ser congênito ou adquirido, a prolongação do espaço PR e a doença do seio sinusal^{25,26}.

Condições não-síncopes: Esses quadros clínicos são similares à Síncope, mas o mecanismo é diferente da hipoperfusão cerebral. As etiologias são distintas:

1) Causa Neurológica: as crises epiléticas estão associadas a uma descarga neuronal e não exatamente a alterações do fluxo cerebral. Durante a crise, há atividade epilética no monitor eletroencefalográfico (EEG). Na Síncope, o EEG mostra lentificação²⁷. Na Epilepsia, os fatores desencadeantes são raros, os pródromos estão relacionados a sintomas sensoriais, psíquicos e motores, o início é súbito, a duração do episódio é mais longa, com um período pós-crítico prolongado caracterizado por confusão, sonolência e cefaléia. Na Síncope, os sintomas convulsivos são tardios, associados à hipotensão e assistolia prolongada, os fatores desencadeantes são freqüentes, os pródromos caracterizados por náusea, zumbidos, enjôos, alterações visuais típicas, cefaléia, o início do episódio é lento, flácido, a duração geralmente menor^{28,29}. Uma grande confusão ao se fazer diagnóstico é que crises podem ser causadas por episódios de Síncope, fato relatado em até 11,6% de adolescentes com Teste de Inclinação positivo³⁰. Drogas antiepiléticas podem diminuir a contratilidade cardíaca, causando sintomas cardiovasculares com episódios de Síncope, que podem ser interpretados como epilepsia refratária²⁹. Crises epiléticas podem causar parada cardíaca, com possibilidade de morte súbita³¹. Na enxaqueca, encontra-se relato de episódios de cefaléia associados a náuseas, vômitos, enjôos, sintomas visuais, sensoriais e sensitivos. Pródromos de luz são característicos. Antecedentes familiares de enxaqueca são relatados. A Síncope Neurocardiogênica pode estar associada à enxaqueca e pode ocorrer durante os vômitos^{32,33}.

2) Outras Causas: origem metabólica (hipoxemia, hipoglicemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), origem psicológica ou psiquiátrica (histeria, crises conversivas, crise de pânico, depressão maior, Síndrome de Munchausen por Poder, abuso sexual) e intoxicações (cocaína, álcool, monóxido de carbono, diuréticos, antiarrítmicos)^{2,12,13}.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

A maioria das causas da Síncope é benigna, mas uma causa cardíaca pode ser fatal. Assim, o objetivo inicial da avaliação de uma criança com Síncope é diferenciar causas benignas de uma causa cardíaca potencialmente grave e tratável¹. Uma anamnese minuciosa, associada ao exame clínico, permite o diagnóstico em 50 a 60% dos casos¹. A suspeita clínica ocorre quando um paciente apresenta perda total ou parcial da consciência de forma lenta e prolongada. Durante o episódio, o paciente apresenta pulsação fraca ou ausente, palidez ou cianose, pele fria, pupilas dilatadas e sudação. Pode ocorrer incontinência

fecal ou urinária e movimentos tônicos ou clônicos. A duração é rápida, menos de um minuto. Segue-se, depois, uma fase pós-crítica (5 - 30 minutos), em que o paciente apresenta cefaléia, fadiga e náuseas. O exame físico deve ser completo, com atenção especial aos sinais vitais, exame cardiovascular e neurológico. É importante avaliar a frequência cardíaca (FC) e medir a pressão arterial na posição deitada, sentada e de pé (aos dois, cinco e dez minutos)². Ao auscultar o coração, artérias carótidas, subclávias e fossas supraclaviculares, procurar sopros e identificar anormalidades do ritmo cardíaco. Deve-se realizar exame neurológico completo^{2,6,10,12,34,35}.

Estudos Complementares

Depois da minuciosa avaliação clínica (histórico, antecedentes, exame físico, exame cardiovascular, exame neurológico), vários exames complementares básicos devem ser solicitados, como exames de laboratório (glicemia, eletrólitos - dosagem de sódio, potássio, magnésio, cálcio, hematócrito e hemoglobina) e um eletrocardiograma.

Testes Cardíacos:

Eletrocardiograma (ECG): Um ECG deve ser sempre realizado, para afastar a hipótese de arritmia cardíaca e também para ajudar no diagnóstico de doenças cardíacas estruturais. O ECG, junto com a avaliação clínica, permite identificar até 96% das causas arritmicas. É indicado para todos os pacientes que apresentam o primeiro episódio de síncope.

Monitoramento eletrocardiográfico contínuo (Holter de 24 ou 48 horas): Indicado para estudar arritmias cardíacas. O problema é que as arritmias podem ser assintomáticas e os episódios poucas vezes são vistos na monitoração. Cerca de 4% dos pacientes apresentam sintomas com o episódio de arritmia e 17% apresentam sintomas sem arritmias, excluindo, teoricamente, as arritmias como causa da Síncope. Em 79% dos pacientes que não apresentaram sintomas durante o monitoramento, arritmias estavam presentes em 13%. Assim, a ausência de sintomas durante o monitoramento, a presença de arritmias leves ou ausência de arritmias não afasta o diagnóstico de arritmia^{36,37}.

Ecocardiografia: Na ausência de evidência clínica de doença cardíaca (história clínica, auscultação, ECG, radiologia), a ecocardiografia não ajuda a esclarecer a etiologia da Síncope, não sendo, portanto, recomendada como exame de *screening* para Síncope^{36,38}.

Teste de Inclinação (TI): Pode ser realizado em crianças de 3 a >18 anos de idade para o diagnóstico de SNCG. A sensibilidade varia de 26% a 80% e a especificidade é de cerca de 90%¹. O TI apresenta uma positividade entre 41,6% a 60% crianças e adolescentes^{39,40}. Para alguns autores, esse exame deve ser restrito aos casos com episódios recorrentes, apresentações atípicas ou graves, que não respondem ao tratamento inicial⁴¹. O TI é contra-indicado em doenças cardíacas graves, como estenose aórtica, estenose mitral e doenças coronarianas⁴². O teste consiste em colocar o paciente em uma mesa basculante, na posição supina, conectado a registro contínuo de ECG e pressão arterial. Nos primeiros cinco a dez minutos, devem ser verificados os valores basais da pressão, o registro do ECG e a frequência cardíaca (FC). Em seguida, inclina-se a mesa em ângulo de 60 a 90 graus durante 10 a 60 minutos^{12,36,39,43,44}. Um tempo menor é recomendado (20 a 30 minutos) para crianças e adolescentes^{39,45}. Substâncias químicas, como o

isoproterenol, podem ser utilizadas desde o início do exame com as técnicas basais (inclinação)^{36,39,46}. O teste é considerado positivo quando se reproduzem os sintomas de Síncope ou Pré-síncope, como náuseas, alterações visuais, palidez, enjôo, com ou sem alterações de pressão arterial, FC e EC. São considerados os seguintes padrões anormais: 1) SN (vasovagal), hipotensão sem ou com bradicardia, 2) Hipotensão ortostática com taquicardia, aumento da frequência cardíaca (30 bpm até o máximo de 120 bpm) nos primeiros dez minutos do teste, associada a leves alterações da pressão arterial, 3) Disfunção autonômica, hipotensão com alterações da pressão arterial sistólica e diastólica, sem mudanças significativas na frequência cardíaca, 4) Resposta psicogênica, pacientes apresentam Síncope sem alterações de FC, ECG ou pressão arterial³⁶. Especificamente, considera-se anormal: 1) pressão arterial sistólica < de 80 mmHg ou diminuição de 15 mmHg e/ou pressão arterial diastólica <50 mmHg, 2) bradicardia de <75 batidas por minuto (bpm) para crianças de 4 a 6 anos de idade, < 65 bpm de 7 a 8 anos, <60 bpm para 8 anos ou crianças maiores⁴³. Se o paciente permanece assintomático durante o TI com estimulação basal, a maioria dos investigadores usa isoproterenol, um estimulante beta-1, para aumentar a contratilidade miocárdica (estimulação das fibras C)⁴⁷. Um estudo demonstrou que o teste com isoproterenol induziu a Síncope mais freqüentemente que o estudo basal (56% versus 32%)⁴⁸. O TI é mais freqüentemente positivo no sexo feminino, em adolescentes mais velhos (12-20 anos) e está relacionado com a presença de fatores desencadeantes (levantar rápido de manhã, ortostatismo prolongado ou estresse emocional) e pródromos (náuseas, alterações visuais, zumbidos)⁴³.

Exames Específicos: Na dúvida sobre crise epiléptica, devem ser indicados consulta neurológica, eletroencefalograma e exames de imagens cerebrais, principalmente se houver sinais neurológicos focais⁴⁹. Uma consulta psiquiátrica é importante para os pacientes em que a causa emocional pode estar associada.

Tratamento

O tratamento da Síncope está direcionado a condutas gerais educativas, destinadas à prevenção dos fatores desencadeantes e à terapia específica para cada caso, dependendo da etiologia.

Síncope Neurocardiogênica:

Medidas gerais: além de explicar ao doente e seus familiares a natureza do problema, deve-se instruí-los para evitar as situações que predispõem ao aparecimento da Síncope, como exercícios exagerados, ambientes fechados, calor, aglomeração de pessoas, ortostatismo prolongado, dor, bem como ter cuidados na tosse, micção e defecação, por exemplo. Deve ser mantida uma hidratação adequada, com ingestão correta de líquidos e sal, assim como evitar medicamentos que alterem a regulação do volume. Medidas gerais, como levantar-se devagar, dormir em posição de 45°, o uso de meias elásticas compressivas, podem ser úteis. Vários tratamentos com manobras diferentes de posição são propostas. Pesquisa controlada mostrou que manobras físicas de compressão das pernas (cruzar as pernas) ou dos braços (segurar as mãos e tensionar os braços) são capazes de induzir um aumento significativo da pressão arterial durante a fase iminente da Síncope, permitindo evitar ou atrasar a perda da consciência.⁵⁰

Tratamento farmacológico: a maioria dos pacientes

com SNCG não necessita de tratamento farmacológico, que é indicado para casos recorrentes, ou incapacitantes, ou associados a prejuízo significativo, e que não são controlados com medidas preventivas. A seguir, apresentamos os principais medicamentos utilizados para a redução da frequência e da gravidade das síncope^{2,15,16,34,42,51-54}.

Bloqueadores Beta-Adrenérgicos: utilizados para bloquear a ativação do reflexo de Bezolde-Jarisch, diminuindo a contratilidade cardíaca. Têm-se utilizado propranolol (1 - 2mg/k/dia), atenolol (1 - 2mg/k/dia) e metoprolol (1 - 2mg/k/dia). Efeitos colaterais: fadiga, broncoespasmo, hipotensão, bradicardia e depressão⁵².

Fludrocortisona: aumenta a reabsorção renal de sódio, com conseqüente aumento do volume sanguíneo. Também aumenta a sensibilidade vascular aos efeitos vasoconstritores da norepinefrina. A dose inicial é de 0,05 a 0,1mg/dia, aumentando até 1,0 mg/dia. Efeitos colaterais: hipertensão, hipomagnesemia, hipocalcemia, depressão, edema, cefaléia e acne⁵².

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRS): inibem a recaptação da serotonina nas sinapses, com aumento da concentração de serotonina intrasináptica e diminuição nos receptores pós-sinápticos. Dessa forma, é possível obter uma diminuição na resposta à serotonina, que causa hipotensão e bradicardia durante a SNCG. Utiliza-se fluoxetina (5 - 20mg/dia), sertralina (25 - 100mg/dia) e paroxetina (10 - 20mg/dia). Efeitos secundários: anorexia, cefaléia, ansiedade, náusea, diarreia, fadiga, prurido, insônia e sonolência^{2,54}.

Teofilina: efetiva em até 80% da SN. Atua através de bloqueio da adenosina, que é um mediador da hipotensão e da bradicardia.

Estimulantes Alfa-adrenérgicos: aumentam a resistência vascular periférica (vasoconstrição) e diminuem a capacidade venosa. Já foram estudados a efedrina, a etilefrina, a dextroanfetamina e o metilfenidato^{2,15}. A midodrina, utilizada na dose de 2,5mg duas vezes ao dia, é eficaz em 75% dos pacientes⁵³. Deve-se ressaltar que pesquisas randomizadas não demonstraram diferenças estatísticas significativas entre tratamento medicamentoso e placebo na maioria dos estudos^{16,44}.

A midodrina e os IRS são medicamentos que se mostraram eficazes nos estudos controlados^{53,54}. Os estudos controlados com bloqueadores beta-adrenérgicos e fludrocortisona não mostraram eficácia^{16,55}.

Outros medicamentos, como teofilina, disopirâmida, verapamil e anticolinérgicos, podem também ser utilizados^{2,15,16,34}.

A recorrência dos episódios de SNCG em crianças tem sido pouco estudada. Scout e cols. citam uma recorrência de 52% em crianças tratadas com atenolol e fludrocortisona acompanhadas por 6 meses⁵². Em outro estudo, com acompanhamento durante 54 meses, de 15 crianças (8 meninas) com TI negativo, sem tratamento, somente 2 (13%) reincidiram, e de 25 (15 meninas) com TI positivo, tratadas com fludrocortisona, atenolol ou IRS, 52% reincidiram⁵⁶. Pesquisa com adultos e crianças mostrou uma recidiva de 59% dos episódios após a suspensão da terapia específica⁵⁷. Outros estudos com adultos referem recidiva dos episódios entre 64,8 a 72% dos pacientes seguidos por >2 anos⁵⁸. TI negativo após 6 meses de terapia está relacionado com menor probabilidade de recidiva (2% versus 36%)⁵⁹.

Marcapasso cardíaco: O uso de marcapasso ainda é

controverso. A dificuldade está relacionada com o fato de que a hipotensão precede a bradicardia na maioria dos pacientes com SNCG¹⁶. Há estudos que mostram alguns resultados favoráveis em pacientes com SNCG⁶⁰. O marcapasso é indicado para pacientes com Síncope grave, resistente ao tratamento médico, com um componente cardioinibidor predominante no Teste de Inclinação e se, no teste terapêutico com marcapasso bicameral temporal durante uma PI, mostrarem uma boa resposta⁵⁵. Em análise de cinco estudos randomizados a respeito do uso de marcapasso cardíaco em 318 pacientes com Síncope, houve recorrência em 21% dos pacientes com marcapasso e em 44% sem marcapasso ($p < 0.005$)¹³.

Em nossa rotina, começamos com medicação beta-bloqueadora na dose de 1 a 2 mg/k/dia.

Manejo Geral: Alguns critérios para iniciar o tratamento farmacológico: dois ou três episódios por ano, Teste de Inclinação Positivo e persistência dos sintomas mesmo com a aplicação das medidas gerais^{53,57}. Em nossa rotina, iniciamos com medicação beta-bloqueadora na dose de 1 a 2mg/k/dia ou fludrocortisona em doses de até 1mg/dia. Continua em nosso meio o uso de IRS. Uma vez obtida uma resposta clínica adequada (supressão dos sintomas), mantém-se o tratamento por um período variável de 3 meses a um ano. As medidas gerais devem ser mantidas sempre. O tratamento farmacológico pode ser repetido em períodos curtos.

Síncope Cardíaca e Episódios Não Sincopais:

O tratamento depende da etiologia. Por exemplo, uma malformação cardíaca necessita de tratamento cirúrgico, uma cardiomiopatia exige um transplante cardíaco e algumas arritmias, o uso de marcapasso. Os distúrbios metabólicos exigem a correção do problema, como o uso de glicose ou cálcio. Medicação profilática é indicada na enxaqueca grave e em crises epiléticas. Tratamento psicológico ou psiquiátrico é recomendado para as crises histéricas e/ou depressão.

Conclusão

A Síncope é uma entidade clínica freqüente em crianças e adolescentes que apresenta evolução benigna, mas é potencialmente grave. O diagnóstico deve ser o mais breve possível, para identificar o mecanismo fisiopatológico e provável etiologia, com o objetivo de um tratamento específico precoce. Devem ser consideradas as causas neurocardiogênicas e cardíacas, e os quadros diferenciais de origem neurológica, metabólica e psiquiátrica. A avaliação da Síncope é baseada, principalmente, história clínica atual e exame clínico detalhado. Estudos metabólicos, investigação de doenças neurológicas ou psiquiátricas são desnecessários, a menos que evidências clínicas indiquem esses procedimentos. Estudos cardiológicos complementares dependem do resultado do *screening* inicial. O Teste de Inclinação é o teste por excelência para a confirmação do diagnóstico da síncope neurocardiogênica e deve ser considerado conforme a clínica. Prevenção e medidas educacionais são indicadas para todos os pacientes. Tratamento específico deve ser indicado para cada paciente. O tratamento medicamentoso é indicado nas síncope neurocardiogênicas com episódios recorrentes, ou com risco de lesões e consiste, principalmente, em medicação beta-bloqueadora, estimulantes alfa-adrenérgicos, inibidores da recaptação de serotonina e fludrocortisona. A evolução é favorável na grande maioria dos pacientes, ainda que a recidiva de crises seja freqüente.

Referências Bibliográficas

- Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):473-84.
- Johnsrude CL. Current approach to pediatric syncope. *Pediatr Cardiol* 2000;21(6):522-31.
- Ruckman RN. Cardiac causes of syncope. *Pediatr Rev* 1987;9(4):101-8.
- Prodinger RJ, Reisdorff EJ. Syncope in children. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16(3):617-26, ix.
- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1039-45.
- Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, Comte L, Lepage P, Gerard P. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004;145(2):223-8.
- Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6 Suppl):118B-121B.
- Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, M. K. Diagnostic and prognostic Implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1997;83:700-8.
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44(10):1037-43.
- McHarg ML, Shinnar S, Rascoff H, Walsh CA. Syncope in childhood. *Pediatr Cardiol* 1997;18(5):367-71.
- Berger S, Dhala A, DZ. F. Sudden cardiac death in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:221-234.
- Pace AE, J. S. Síncope en pediatría (Parte 1): etiología, diagnóstico y tratamiento del lactante al adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:344-352.
- Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. [Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(2):175-93.
- Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1995;45(4 Suppl 5):S12-8.
- Araya-Gómez V. Síncope Neurocardiogénico. *Acta Méd Costarric* 2001;43:1-14.
- Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *Bmj* 2004;329(7461):336-41.
- Wolff GS. Unexplained syncope: clinical management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(8 Pt 2):2043-7.
- Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(1):90-102.
- Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18(4 Pt 1):716-24.
- Grubb BP, Karas BJ. The potential role of serotonin in the pathogenesis of neurocardiogenic syncope and related autonomic disturbances. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2(4):325-32.
- Abe H, Kohshi K, Kuroiwa A. Possible involvement of cerebral hypoperfusion as trigger of neurally-mediated vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(3):613-6.
- Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93(7):1411-6.
- Grubb BP, Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(5):798-810.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama* 1996;276(3):199-204.
- Massin MM, Malekzadeh-Milani S, Benatar A. Cardiac syncope in pediatric patients. *Clin Cardiol* 2007;30(2):81-5.
- Villain E. [Cardiac syncope in children]. *Arch Pediatr* 2004;11(2):169-74.
- Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Brewster P, Elliott L, et al. Cerebral syncope: loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(4 Pt 1):652-8.
- Thilenius OG, Ryd KJ, Husayni J. Variations in expression and treatment of transient neurocardiogenic instability. *Am J Cardiol* 1992;69(14):1193-5.
- Kowacs PA, Silva Junior EB, Santos HL, Rocha SB, Simao C, Meneses MS, et al. Syncope or epileptic fits? Some examples of diagnostic confounding factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3A):597-600.
- Sanmartin FM, Nunez RA, Martinon-Torres F, Puñal EJ, JM. S. Convulsive syncope: characteristics and reproducibility using the tilt test. *An Pediatr* 2003;59:441-447.
- Devinsky O, Pacia S, Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology* 1997;48(6):1712-4.
- Bandinelli G, Cencetti S, Bacalli S, Lagi A. Disease-related syncope. Analysis of a community-based hospital registry. *J Intern Med* 2000;247(4):513-6.
- Lewis NP, Fraser AG, Taylor A. Syncope while vomiting during migraine attack. *Lancet* 1988;2(8607):400-1.
- Pace AE, J. S. Síncope en pediatría (Parte 2): etiología, diagnóstico y tratamiento del lactante al adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:461-467.
- Linzer M, Yang EH, Estes III M, Wang P, Vorperian VR, N. K. Clinical Guideline: Diagnosing Syncope: Part 1: Value of History, Physical Examination, and Electrocardiography. *Ann Intern Med* 1997;126:989-996.
- Gupta AK, Maheshwari A, Lokhandwala Y. Evaluation of syncope: an overview. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2001;1(1):12-22.
- DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med* 1990;113(1):53-68.
- Ritter S, Tani LY, Etheridge SP, Williams RV, Craig JE, Minich LL. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? *Pediatrics* 2000;105(5):E58.
- Mora EC, Jaramillo CV, DA. R. Características demográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes pediátricos con prueba de mesa basculante. *Rev Col Cardiol* 2004;11:122-130.
- Wu TC, Hachul D, Scanavacca M, E. S. Diagnostic Value of the Tilt-Table Test for the Assessment of Syncope in Children and Adolescents. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:505-8.
- Massin M. Neurocardiogenic syncope in children : current concepts in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5(5):327-34.
- Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, Sakaguchi S, Fabian W, Samniah N. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 1999;100(11):1242-8.
- Qingyou Z, Junbao D, Jianjun C, Wanzhen L. Association of clinical characteristics of unexplained syncope with the outcome of head-up tilt tests in children. *Pediatr Cardiol* 2004;25(4):360-4.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70(3):339-42.
- Levine MM. Neurally mediated syncope in children: results of tilt testing, treatment, and long-term follow-up. *Pediatr Cardiol* 1999;20(5):331-5.
- Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, et al. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. *Pediatrics* 2007;119(2):e419-25.
- Almqvist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320(6):346-51.
- Shen WK, Jahangir A, Beinborn D, Lohse CM, Hodge DO, Rea RF, et al. Utility of a single-stage isoproterenol tilt table test in adults: a randomized comparison with passive head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(4):985-90.
- Gordon TA, Moodie DS, Passalacqua M, Sterba R, Rothner AD, Erenberg G, et al. A retrospective analysis of the cost-effective workup of syncope in children. *Cleve Clin J Med* 1987;54(5):391-4.
- Van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1652-7.
- Osizlok P, Allen M, Griffin M, Gillette P. Clinical features and management of young patients with cardioinhibitory response during orthostatic testing. *Am J Cardiol* 1992;69(16):1363-5.
- Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, Schaffer MS, Deal BJ, Fish FA, et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995;76(5):400-2.
- Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr* 2006;149(6):777-780.
- Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1227-30.
- Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9 Suppl):S64-9.
- Salim MA, Ware LE, Barnard M, Alpert BS, DiSessa TG. Syncope recurrence in children: relation to tilt-test results. *Pediatrics* 1998;102(4 Pt 1):924-6.
- Bastos S, Scanavacca M, Darrieux F, Ludovico AC, Sosa E, T. H. Clinical Outcome of Patients with Neurocardiogenic Syncope (NCS) After Therapy Interruption. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:256-260.
- Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol* 1997;80(5):581-5.
- Hachul D, Scanavacca M, E. S. Does a Role Exist for Tilting-Guided Therapy in the Management of Neurocardiogenic Syncope? *Arq Bras Cardiol* 2002;78:167-71.
- Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degrees tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(1):13-9.

Novos antidepressivos no tratamento da Depressão Maior em crianças e adolescentes: uma revisão crítica.

New antidepressants in the treatment of children and adolescents with Major Depression: a critical review.

Saint-Clair Bahls

Departamento de Psicologia da Universidade Federal do Paraná

Resumo

Introdução: Esta revisão objetivou examinar criticamente os resultados sobre eficácia e segurança dos ensaios clínicos randomizados com novos antidepressivos empregados no tratamento da depressão em crianças e adolescentes.

Método: Foi empregado o sistema Medline e busca manual de bibliografia.

Resultados: Nove ensaios clínicos publicados e seis não publicados investigaram o efeito do tratamento dos novos antidepressivos em quadros de depressão maior em crianças e adolescentes. Os resultados alertaram para o fato de que estes medicamentos podem causar efeitos adversos graves, como aumentar o risco de pensamentos suicidas e comportamento de auto-agressão, além de não apresentarem dados suficientes sobre a eficácia na redução dos sintomas depressivos.

Conclusões: Esta revisão identificou informações negativas e controversas em relação a eficácia e dados que trazem preocupação quanto a segurança no emprego dos antidepressivos em jovens. Até o momento, as evidências não oferecem sustentação para o emprego regular de medicamentos antidepressivos nesta população. A literatura atual recomenda como primeira escolha o emprego de abordagens psicossociais e em casos graves a utilização combinada de recursos psicossociais e antidepressivos. Naqueles casos em que a utilização de medicamentos antidepressivos se faz necessária é sugerido acompanhamento freqüente e cuidadoso. Mais e rigorosas pesquisas se fazem necessárias.

Palavras-chave: Antidepressivos. Ensaio clínico. Depressão maior em crianças e adolescentes.

Abstract

Objective: To critically examine the randomized clinical trials results on efficacy and safety of the new antidepressants in depressed children and adolescents.

Methods: Literature searches were performed by Medline, with secondary-source follow-up.

Results: Nine published and six unpublished clinical trials investigated the use of new antidepressants in the treatment of major depression in children and adolescents. The results bring concerns that these products may produce severe adverse effects, including increasing the risk of suicidal thoughts and self harm, and don't provide secure information about efficacy on depressive symptoms.

Conclusions: This analysis identified negative and controversial evidence of efficacy and concerns about safety regard the utilization of antidepressants in young people. Current evidence doesn't provide support to the common use of antidepressants in this population. The actual literature recommends for the best treatment psychosocial approach and for severe cases the utilization by a combination of psychosocial approaches and medication. And if the use of medicine is necessary, caution is needed. More rigorous and serious investigations are urgent necessary.

Key words: Antidepressants. Clinical trials. Major depression in children and adolescents.

Introdução

A presença de quadros depressivos maiores em crianças e adolescentes vem representando um problema de saúde pública, seja pela alta prevalência com taxas ao longo da vida variando entre 3.3 a 9.0%, seja pelo prejuízo que costuma permanecer após a recuperação ou pelos preocupantes índices de suicídio associados¹.

A abordagem terapêutica reside primeiramente na utilização de recursos psicossociais, todavia, muitos jovens afetados pela depressão maior (DM) acabam necessitando de medicamentos antidepressivos¹⁻³. Temos acompanhado em passado recente uma polêmica sobre qual a realidade envolvida nesta específica prática clínica, assim, este artigo visa revisar de forma crítica a eficácia de novos antidepressivos tendo como base os ensaios controlados e randomizados (ECR) existentes, e oferecer dados que ajudem na orientação terapêutica dos profissionais que atendem esta população. Foram empregados o sistema Medline e a busca manual de material.

Antidepressivos em crianças e adolescentes

A literatura já apresenta um farto material quanto a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADT) em crianças e adolescentes deprimidos, tendo demonstrado através de artigos de revisão e metanálise^{4,5}, inclusive uma realizada pela *Cochrane Library*⁶, que não costumam ser superiores ao placebo. Esta condição levou ao interesse sobre os novos antidepressivos, sendo que foram publicados, até o momento, nove ECRs, quatro com fluoxetina, dois com sertralina, um com paroxetina, um com citalopram e um com venlafaxina. Ainda encontramos dados sobre seis ECRs não publicados que foram disponibilizados pela agência reguladora sobre fármacos do Reino Unido⁷ (*Medicines and Health Care Products Regulatory Agency - MHRA*), dois com paroxetina, dois com citalopram e dois com venlafaxina.

ECRs com fluoxetina

O ensaio clínico controlado pioneiro com fluoxetina foi realizado pelo grupo canadense⁸ em 1990 e investigou 40 adolescentes com DM entre 13 a 18 anos de idade. Foi unicêntrico e a fluoxetina foi empregada na dosagem de 20 a 60 mg/dia e teve a duração de oito semanas, sendo que na primeira semana todos receberam somente placebo. Foram empregadas várias escalas de avaliação e não houve diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo quanto a melhora na fase aguda e também no acompanhamento de 24 meses. Este estudo apresentou resultado negativo, com a fluoxetina não mostrando superioridade ao placebo.

Em 1997 é publicado no *Archives of General Psychiatry* o primeiro ECR norte americano com fluoxetina⁹. Foi unicêntrico, ambulatorial, e investigou 96 jovens com DM entre 7 a 17 anos de idade. A fluoxetina foi empregada na dosagem de 20 mg/dia e teve a duração de nove semanas, sendo que na primeira semana todos receberam somente placebo e foram utilizadas várias escalas de avaliação. Encontraram os seguintes resultados: melhora na escala *Clinical Global Impression* (CGI) fluoxetina 56% e placebo 33% (diferença significativa, $p = .02$), mas, entre os que concluíram o estudo não houve diferença significativa nesta mesma escala ($p = .2$). Com a escala *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R) ocorreu diferença significativa na quinta semana ($p = .03$), e em cinco outras escalas empregadas não houve diferença significativa quanto aos critérios de melhora. Na avaliação de remissão a fluoxetina alcançou 33% e

placebo 23%, sem informação sobre diferença estatística, mas consideraram que a remissão foi rara e ocorreram três casos de mania no grupo fluoxetina.

Em 2002, Emslie e cols.¹⁰ publicam no *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* novo ECR com fluoxetina. Realizado ambulatorialmente em 15 centros nos EUA, com 219 jovens com DM entre 7 a 17 anos de idade. A duração envolveu três semanas de triagem, uma semana somente placebo e oito semanas duplo-cego. A fluoxetina foi empregada na dose de 10 mg/dia na primeira semana e depois 20 mg/dia e empregaram várias medidas de avaliação. As taxas de resposta foram de 65% para fluoxetina e 53% para placebo, não significativa ($p = .093$); em relação a remissão foi de 41% para fluoxetina e 20% para o placebo, estatisticamente significativa ($p < .01$). Analisando a resposta entre a amostra até 12 anos e de 13 anos acima não ocorreu diferença estatística ($p = .371$). Em quatro outras medidas não ocorreu diferença significativa.

A agência reguladora de medicamentos norte-americana *Food and Drug Administration*¹¹ (FDA) tomando como base estes dois estudos do grupo de Dallas aprovou o uso de fluoxetina para DM em crianças e adolescentes a partir da idade de sete anos em janeiro de 2003.

A agência reguladora do Reino Unido (MHRA) através de seu comitê sobre segurança de medicamentos (*Committee on Safety in Medicines - CSM*)⁷ realizou uma reanálise destes dois estudos anteriores¹². Foram encontrados os seguintes resultados quanto à remissão: número necessário para tratamento (NNT) de 1/6 com o intervalo de confiança de 95% (IC) de 4-15, e em relação à resposta: NNT de 1/5 com IC de 4-13. Quanto aos efeitos adversos graves com fluoxetina o índice foi abaixo de 1% e com placebo 3 e 6%, e as taxas de descontinuação foram de 5 e 7% com fluoxetina e de 6 e 3% com placebo. Os artigos não trouxeram dados sobre comportamento suicida.

Observa-se que a aprovação da fluoxetina pelo FDA considerou satisfatória a redução discreta de sintomas depressivos, mesmo não ocorrendo em todas as medidas empregadas. Garland¹³ destaca que não houve resposta positiva nas medidas primárias destes dois estudos e quando foram retirados os casos de comorbidades com transtornos de ansiedade, não ocorreu superioridade ao placebo.

Mais recentemente, o *National Institute of Mental Health* dos EUA (NIMH) promoveu um amplo ECR com quatro braços procurando avaliar de maneira mais criteriosa as estratégias de tratamento da DM em adolescentes. Realizou o *Treatment for Adolescents with Depression Study* (TADS), publicado em 2004 pelo *JAMA*¹⁴. O estudo envolveu 13 centros e 439 adolescentes entre 12 a 17 anos de idade com duração de 12 semanas. Foram empregados quatro grupos: fluoxetina, terapia cognitivo-comportamental (TCC), fluoxetina mais TCC e placebo. A dose de fluoxetina variou entre 10 a 40 mg/dia, e foram empregadas várias medidas de avaliação. As taxas de resposta encontradas com a escala CGI foram de 71.0% para fluoxetina mais TCC, 60.6% para fluoxetina, 43.2% para TCC e 34.8% para placebo. As respostas comparadas, segundo outra escala (CDRS-R), foram: fluoxetina mais TCC superior ao placebo ($p = .001$), fluoxetina igual ao placebo ($p = .1$), TCC igual ao placebo ($p = .4$), fluoxetina mais TCC superior a fluoxetina isolada ($p = .02$), fluoxetina mais TCC superior a TCC isolada ($p = .001$) e fluoxetina superior a TCC ($p = .01$).

Este estudo avaliou o comportamento suicida nos participantes, tendo ocorrido melhora significativa da ideação suicida em todos os quatro grupos. Houve 1.6% de casos de tentativas de suicídio, todos nos três grupos de tratamento ativo e não houve caso de suicídio. Quanto aos efeitos adversos graves aconteceram sete casos de hipomania ou mania e oito casos de irritabilidade, porém, não foi identificada associação entre a irritabilidade e os casos de auto-agressão. Os autores concluíram que os melhores resultados em relação à eficácia foram no grupo fluoxetina mais TCC, que a TCC oferece um efeito protetor contra auto-agressões e que a fluoxetina é amplamente aplicável em jovens com DM. Porém, o uso do medicamento requer monitoramento cuidadoso.

Em relatório do CMS⁷, em novembro de 2004, o grupo de especialistas que avaliou este estudo alertou que, de forma geral, os resultados obtidos não modificam as conclusões prévias quanto à eficácia discreta da fluoxetina em DM em jovens com idade inferior aos dezoito anos.

ECRs com sertralina

Existem dois ECRs com sertralina publicados em uma única análise pelo *JAMA*¹⁵. Realizados ambulatorialmente em 53 centros de cinco países promovido pelo *Multinacional Sertraline Pediatric Depression Study Group*.

Envolveu 376 jovens com DM entre 6 a 17 anos de idade e a duração foi de duas semanas de triagem e dez semanas duplo-cego. A sertralina foi empregada na dose de 50 a 200 mg/dia e foram utilizadas várias medidas de avaliação. Relataram melhora significativa da sertralina sobre placebo ($p = .007$) considerando os escores totais da CDRS-R. Quanto à resposta, considerada como uma redução de 40% na CDRS-R, a sertralina alcançou 69% contra 59% do placebo ($p = .05$) e na CGI a sertralina alcançou 63% contra 53% no grupo placebo ($p = .05$). E em três outras escalas não ocorreu diferença estatística. Os autores afirmam que estes resultados configuram o maior ensaio psicofarmacológico positivo em DM pediátrica.

Mas, na reanálise com os dados do CSM^{7,12} encontramos os seguintes resultados, quanto à resposta com sertralina: NNT = 1/10 com IC de 5- μ e quanto à remissão: NNT = 1/34 com IC de 5- μ . Em relação aos efeitos adversos graves: sertralina 3 e 7% e placebo 3 e 3% e sobre comportamento suicida: sertralina 2 e 6% e placebo 1 e 1%. Recomendam cautela na interpretação dos resultados devido ao grande intervalo de confiança, todavia, afirmam que existe pouca sustentação para considerar o emprego da sertralina benéfico nesta população e concluem que a relação risco/ benefício é desfavorável para este medicamento.

Garland¹³ que também foi autora destes ensaios afirma que quase um em cada dez pacientes descontinuou o estudo por apresentar efeito adverso grave contrastando com a conclusão publicada no estudo de que o medicamento foi bem tolerado.

ECRs com a paroxetina

Há um ECR com paroxetina publicado em 2001 no *JAACAP*¹⁶. Realizado ambulatorialmente em 12 centros de dois países com 275 jovens com DM entre 12 a 18 anos de idade. A duração envolveu uma a duas semanas de triagem e oito semanas duplo-cego. Neste estudo a imipramina também foi comparada com o placebo. As doses de paroxetina foram de 20 a 40 mg/dia e de 200 a 300 mg/dia com a imipramina. E empregaram várias medidas de avaliação. A resposta foi avaliada pela escala

Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) em 63% para a paroxetina e de 46% para placebo, diferença significativa ($p = .02$). A imipramina com taxa de 50% não foi superior ao placebo com 46% de resposta ($p = .57$). Na escala CGI a resposta foi de 65.6% para a paroxetina e de 48.3% para placebo, diferença significativa ($p = .02$). Nesta mesma escala a imipramina com taxa de 52.1% novamente não foi superior ao placebo com 48.3% ($p = .64$).

Ocorreu um caso de mania no grupo paroxetina. Apesar da paroxetina não ter alcançado diferença significativa sobre o placebo em três outras medidas de avaliação os autores concluíram o estudo afirmando que seus "achados fornecem evidências de eficácia e segurança da paroxetina no tratamento da depressão em adolescentes" e que "os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) são os medicamentos de escolha para o tratamento da depressão maior em adolescentes". Interessante destacar que participaram deste trabalho os principais centros de pesquisa norte-americanos em depressão infanto-juvenil.

Na reanálise com os dados do CSM^{7,12} sobre o mesmo estudo anterior foram encontrados resultados diferentes. Com as seguintes taxas para a paroxetina, resposta: NNT = 1/12 com IC de 5- μ e remissão NNT = 1/7 com IC de 4-100. Quanto aos efeitos adversos graves: paroxetina com NNT de 1/10 com IC de 6-50, e taxas de 11 e 8% para a paroxetina e de 2 e 3% para placebo. Sobre comportamento suicida: paroxetina com NNT de 1/20 e IC de 10- μ , e taxas de 5 e 4% com a paroxetina e de 0% com placebo.

Dois ECRs não publicados com paroxetina foram analisados com os dados CSM^{7,12}, que avaliaram 478 jovens com idade entre 7 a 18 anos e teve duração de 8 e 12 semanas. Quanto a eficácia, não houve dados sobre remissão, e sobre resposta os resultados foram de 1/50 no NNT com IC de 7- μ . Em relação aos efeitos adversos graves ocorreram em 1/17 no NNT com IC de 8- μ , e taxas de 12 e 1% para a paroxetina e de 6 e 5% para placebo.

Com as informações do CSM^{7,12} foi realizada uma análise conjunta dos dados considerando o ECR publicado e os dois não publicados. Os resultados sobre eficácia foram: resposta de 1/20 no NNT com IC de 7- μ e não houve dados sobre remissão. Em relação aos dados sobre segurança, os efeitos adversos graves foram encontrados em 1/15 no NNT com IC de 8-50, com taxas de 12% para a paroxetina e 4-4% para o placebo. Quanto ao comportamento suicida o NNT foi de 1/100 com IC de 25- μ , com taxas de 3-7% com a paroxetina e de 2-5% com placebo. Chegaram a conclusão, bastante diversa do afirmado pelos autores do ECR publicado¹⁷, de que a paroxetina não apresenta benefício em relação aos sintomas depressivos nesta população e tem um risco elevado para efeitos colaterais graves.

Esta constatação levou o MHRA⁷ a contra-indicar no Reino Unido o emprego da paroxetina em jovens com depressão maior com idade inferior a 18 anos em junho de 2003. Baseou-se na avaliação de nove ECRs com mais de mil indivíduos na faixa etária entre 7 a 17 anos, onde identificaram um risco para comportamento suicida de 1.5 a 3.2 superior ao placebo. Importante destacar que não houve nenhum caso de suicídio¹⁷. Em outubro de 2003 o FDA¹¹ também contra-indica o emprego da paroxetina em crianças e adolescentes.

ECRs com o citalopram

Em 2004 foi publicado no *American Journal of*

Psychiatry o único ECR com citalopram¹⁸. Foi realizado ambulatorialmente em 21 centros, com 174 jovens com DM entre 7 a 17 anos de idade. A duração envolveu uma semana com placebo e oito semanas duplo-cego. O citalopram foi empregado na dose de 20 a 40 mg/dia e utilizaram várias medidas de avaliação. As taxas de resposta com a CDRS-R foram de 36% para o citalopram e de 24% para placebo, estatisticamente significativa ($p < .05$), e com a CGI foi de 47% para o citalopram e de 45% para o placebo, diferença não significativa. A melhora foi relatada como ocorrendo já na primeira semana de tratamento, não houve efeitos adversos graves e nenhum caso de mania aconteceu durante o ensaio.

Dois ECRs não publicados que empregaram o citalopram foram analisados pelo CSM^{7,12} que avaliaram 422 jovens com idade entre 7 a 18 anos e com duração de 8 e 12 semanas. Os autores afirmaram que o medicamento não apresentou redução importante dos sintomas depressivos. Em relação aos efeitos adversos ocorreram em 1/12 no NNT com IC de 6-100, e taxas de 79 e 0% para o citalopram e de 70 e 1% para placebo. Quanto ao comportamento suicida o NNT foi de 1/25 com IC de 13- μ , com taxas de 7-1% com o citalopram e de 3-6% com placebo. Os autores concluem que o citalopram apresenta uma relação de risco/benefício desfavorável em depressão infanto-juvenil.

ECRs com a venlafaxina

Mandoki e cols.¹⁹ publicam no *Psychopharmacology Bulletin* o único ECR com venlafaxina. Realizado ambulatorialmente em um só centro nos EUA, com 40 jovens com DM entre 8 a 17 anos de idade. A duração envolveu seis semanas duplo-cego. A venlafaxina foi empregada na dose de 37.5 a 75.0 mg/dia e utilizaram várias medidas de avaliação. Todos os participantes receberam também TCC. Encontraram melhora em algumas escalas de avaliação, entretanto não foi superior ao placebo. Não ocorreu melhora segundo a escala Children's Depression Inventory (CDI) e foi relatado um caso de mania. Os autores consideraram que a venlafaxina não apresentou efeito significativo em nenhum sintoma ou comportamento depressivo.

Dois ECRs não publicados empregaram a venlafaxina e foram analisados pelo CSM^{7,12}. Envolveram 344 jovens com idade entre 6 a 17 anos e teve duração de 8 semanas. Quanto à eficácia destacaram que o medicamento não apresentou redução importante de sintomas depressivos. Em relação aos efeitos adversos graves ocorreram em 1/15 no NNT com IC de 9-50, e taxas de 10 e 1% para a venlafaxina e de 3 e 0% para placebo. Quanto ao comportamento suicida o NNT foi de 1/15 com IC de 10-34, com taxas de 7-7% com a venlafaxina e de 0-6% com placebo. Afirmando que o medicamento apresenta uma relação de risco/benefício desfavorável em depressão infanto-juvenil e o contra-indicam nesta população.

Discussão

Em setembro de 2004 o FDA¹¹ apresenta um relatório através de *Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee* juntamente com o *Pediatric Drugs Advisory Committee* alertando para o risco de aumento de suicidalidade em crianças e adolescentes com depressão que fizeram uso de antidepressivos. Tal resultado derivou da análise de 24 ECRs envolvendo nove medicamentos antidepressivos e 4.400 pacientes com duração de até quatro meses. Identificou a taxa de comportamento suicida de 3.8% para as substâncias ativas contra 2.1% com

placebo, diferença estatisticamente significativa. É necessário destacar que não ocorreu nenhum caso de suicídio. Em outubro de 2004 solicitou aos fabricantes dos medicamentos que acrescentassem em suas bulas um alerta sobre este risco em crianças e adolescentes.

A questão relativa à segurança dos antidepressivos em crianças e adolescentes deprimidos está ainda distante de uma conclusão satisfatória. Isto pode ser exemplificado por duas recentes publicações. Wong e cols.²⁰, da Universidade de Londres, citam a revisão promovida pelo *Centre for Paediatric Pharmacy Research* sobre os ECRs com ISRS em crianças e adolescentes onde concluem que os dados são insuficientes para confirmar a associação entre os antidepressivos e o comportamento suicida nesta população. Já em editorial do *British Medical Journal*, Ramchandani²¹, da Universidade de Oxford, afirma que a relação risco/benefício no emprego de antidepressivos em jovens com idade abaixo de dezotois anos é desfavorável para sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e venlafaxina devido à baixa eficácia e pouca segurança. Enquanto a fluoxetina seria favorável em uma minoria de casos, um em cada dez pacientes.

Em revisão²² sobre segurança e eficácia de seis ECRs publicados de novos antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina) com 477 participantes recebendo substância ativa e 464 recebendo placebo, os autores destacaram que foram empregadas 42 medidas de avaliação e em somente dez delas os medicamentos foram superiores ao placebo, todas baseadas em observação dos técnicos, nenhuma medida realizada pelos pais ou pelos pacientes foi superior ao placebo. As taxas de abandono com os antidepressivos variaram entre 17 a 32% e com placebo entre 17 a 46%. Alertam que nenhum ECR apresentou dados ou taxas sobre comportamento auto-agressivo e concluem que os autores exageraram os benefícios e/ou reduziram os perigos dos medicamentos.

Devemos lembrar que ECRs não retratam com fidelidade a realidade da prática clínica. Zimmerman e cols.²³ demonstraram que em ECRs para adultos, na medida que aplicam-se os critérios comuns de exclusão em pacientes deprimidos praticamente reduz-se a amostra a alguns poucos casos. De 346 pacientes com depressão maior que buscaram tratamento em clínica ambulatorial somente 29 restaram após a aplicação dos critérios de exclusão para ECRs.

Outras fontes de informação científica, além dos ECRs, devem nos ajudar na decisão terapêutica, na medida que oferecem outros dados. Olsson e cols.²⁴ realizaram uma ampla análise nacional sobre prescrições de antidepressivos e taxas de mortalidade por suicídio no período de 1990 a 2000, na população com idade entre 10 a 19 anos. Os resultados indicaram uma relação inversa e significativa entre o uso de antidepressivos e as taxas de suicídio, para cada aumento em 1% no emprego dos medicamentos houve uma diminuição de 0.23 suicídios para cada 100.000 habitantes. Concluíram que os antidepressivos possivelmente desempenham um papel na prevenção do suicídio em jovens. Valuck e cols.²⁵ realizaram um estudo retrospectivo longitudinal de coorte em amostra nacional avaliando uso de antidepressivos e tentativas de suicídio em 24.119 jovens com idade entre 12 a 18 anos no período de 1997 a 2003. Os resultados indicaram que o uso de antidepressivos não aumentou estatisticamente o número de tentativas de suicídio e o emprego do medicamento por um período mínimo de seis meses

diminuiu o risco deste comportamento em relação aos casos que utilizaram o antidepressivo por menos de dois meses. Concluíram que o emprego de antidepressivos não apresenta efeito estatisticamente significativo sobre o risco de tentativas de suicídio em adolescentes.

Conclusão

Na prática clínica deve-se optar pelas abordagens psicossociais como primeira escolha no tratamento da DM infanto-juvenil, reservando os medicamentos para casos especiais. Dados estes identificados em estudo de metanálise²⁶ com 38 ensaios clínicos sobre tratamento de depressão nesta população, realizados no período de 1980 até 1999, e que encontrou um efeito de moderado a bom para as técnicas psicossociais e inefetividade na maioria dos estudos com medicamentos.

Segundo a recomendação de Garland¹³ a DM em crianças e adolescentes deve ser inicialmente manejada com um bloco de abordagens que incluem: psicoeducação, higiene do sono, treinamento de habilidades, estímulo aos exercícios e intervenções familiares. Na necessidade de aplicar recursos terapêuticos mais incisivos deve-se iniciar com uma psicoterapia já consagrada quanto à eficácia

nestes casos: terapia cognitivo-comportamental ou terapia interpessoal. E o emprego de medicamentos fica reservado para os casos especiais e de forma cautelosa.

Os dados apresentados revelam uma realidade preocupante, levantando questionamento sobre a confiabilidade de centros de pesquisa, autores, periódicos e seus revisores. Oferecendo insegurança e lançando dúvidas na psiquiatria baseada em evidências. Entretanto, os resultados não nos devem conduzir a equivocada idéia de que o arsenal psicofarmacológico antidepressivo não traz benefícios aos jovens com depressão e que ainda representam uma ameaça, aumentando ou fazendo brotar comportamento suicida. A realidade é que em casos graves, nos quais as estratégias psicossociais falham ou têm um resultado parcial, os antidepressivos, tradicionais ou novos, devem ser utilizados, com cautela e prudência. Muitas vezes o seu emprego vai significar a solução para a depressão e protege o jovem dos riscos do comportamento suicida intimamente associado à patologia depressiva. Finalizando, necessário se faz mais pesquisas e com maior rigor científico que possam oferecer dados relevantes na abordagem de quadro clínico tão relevante.

Referências Bibliográficas

- Bahls SC. A depressão em crianças e adolescentes e seu tratamento. São Paulo: Lemos Edit; 2004.
- Bahls SC, Bahls FRC. Psicoterapias da depressão na infância e na adolescência. Estudos de Psicologia 2003; 20: 25-34.
- Bahls, SC. O tratamento farmacológico da depressão na infância e adolescência. JPP 2003; 1: 5-10.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. BMJ 1995; 310: 897-901.
- Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials. J Med Assoc Thai 2000; 83: 1167-74.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford, Update Software 2002; Issue 3.
- <http://www.mhra.gov.uk> (acessado em 20/07/2005).
- Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping AW. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. Progress Neuropsych Biol Psychiatry 1990;14: 791-5.
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinbreg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1031-7.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1205-15.
- <http://www.fda.gov> (acessado em 20/07/2005).
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. SSRI in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004; 363: 1341-5.
- Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. CMAJ 2004; 170: 489-91.
- TADS team coordinating center. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. Randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 807-20.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. JAMA 2003; 290: 1033-41.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RC, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 762-72.
- Varley CK. Psychopharmacological treatment of major depressive disorder in children and adolescents. JAMA 2003; 290: 1091-3.
- Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. Am J Psychiatry 2004; 161: 1079-83.
- Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. Psychopharmacol Bull 1997; 33: 149-54.
- Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. Drug Saf. 2004; 27; 991-1000.
- Ramchandani P. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. Most selective serotonin reuptake inhibitors are no longer recommended. BMJ 2004; 328: 3-4.
- Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ 2004; 328: 879-83.
- Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice: Am J Psychiatry 2002; 159: 469-73.
- Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 978-82.
- Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder. CNS Drugs 2004; 18: 1119-32.
- Michael KD, Crowley SL. How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review. Clin Psychol Rev 2002; 22: 247-69.

ATENÇÃO JOVENS PESQUISADORES

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS DE JOVENS PESQUISADORES

Já a partir da edição de dezembro de 2007 o Jornal Paranaense de Pediatria terá um espaço para publicação de artigos originais de jovens pesquisadores.

Critérios de inclusão: Poderão ser enviados trabalhos cujo autor principal seja acadêmico de medicina ou residente de Pediatria ou Especialidade Pediátrica do Estado do Paraná com idade inferior a 35 anos.

Comissão julgadora: deverá ser formada por 3 professores, sócios da Sociedade Paranaense de Pediatria e ligados a Serviços de Pediatria do Paraná.

Os 3 melhores trabalhos serão selecionados para apresentação em Congresso ou Jornada Anual da Sociedade Paranaense de Pediatria. Receberão certificados e prêmio em dinheiro patrocinado por empresas Privadas.

Os trabalhos devem obedecer as seguintes normas:

1. O artigo deve ser original com Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, e Referências Bibliográficas. A **Introdução** deverá ser breve e mostrar a importância do tema e justificativa para o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser definidos. Na seção de **Métodos** deve ser descrita a população estudada, critérios de inclusão e exclusão, definições das variáveis métodos de trabalho e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e programas de computação utilizados. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes que permitam a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração da aprovação do estudo pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição a qual se vinculam os autores. Os **Resultados** devem ser apresentados em seqüência lógica, de maneira clara e con-

cisa. Gráficos, tabelas e figuras podem ser incluídos, conforme as normas descritas abaixo. A **Discussão** deve interpretar os resultados e compará-los a dados existentes na literatura, destacando os aspectos novos e importantes do estudo, bem como suas implicações e limitações. As conclusões devem ser apresentadas no final, levando em consideração os objetivos do trabalho.

2. Os trabalhos devem ser enviados em arquivo do Microsoft Word.

3. Configuração de página: formato A4; margens: superior: 2,5cm, inferior: 2,5cm, esquerda: 3cm, direita: 3cm; cabeçalho: 1,27cm, rodapé: 1,27cm.

4. Fonte: Arial 10 normal.. Alinhamento: justificado.

5. Número de caracteres (incluindo espaços): mínimo: 4.700 / máximo: 5.500.

6. Além dos caracteres acima, incluir título em português e inglês; nome do(s) autor(es); título (acadêmico / residente,...), instituição e endereço para correspondência (endereço completo, telefone e e-mail).

7. Os artigos não devem conter fotos, nem gráficos, somente texto e subtítulos nos parágrafos (se houverem).

8. As referências bibliográficas (se houverem) devem ser citadas no máximo 10 (dez) obedecendo as normas da publicação de artigos no JPP.

Este material deve ser enviado ao editor do Jornal Paranaense de Pediatria para o endereço Rua Desembargador Vieira Cavalcante, 550 – CEP 80510-090 – Curitiba – PR.

Esta iniciativa científica tem o apoio de:



“ESTE EVENTO RECEBEU PATROCÍNIO DE EMPRESAS PRIVADAS,

EM CONFORMIDADE COM A LEI Nº 11265, DE 3 DE JANEIRO DE 2006.”

“COMPETE DE FORMA PRIORITÁRIA AOS PROFISSIONAIS E AO PESSOAL DE SAÚDE EM GERAL ESTIMULAR A PRÁTICA DO ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO ATÉ OS SEIS MESES E CONTINUADO ATÉ OS DOIS ANOS DE IDADE OU MAIS.” PORTARIA Nº 2.051 DE 08/11/2001 - MS E RESOLUÇÃO Nº 222 DE 05/08/2002 - ANVISA.