

# 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 Carrero**

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

**Luiza Kazuo 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 2004-2006**

**Presidente:** Eliane Mara Cesário Pereira Maluf  
**Presidente de Honra:** Donizetti Dimer Giamberardino Filho  
**1º Vice-Presidente:** Aristides Schier da Cruz (Curitiba)  
**2º Vice-Presidente:** Milton Macedo de Jesus (Londrina)  
**3º Vice-Presidente:** José Carlos Amador (Maringá)  
**4º Vice-Presidente:** Renato Tamehiro (Cascavel)

**Secretário Geral:** Ismar Strachmann  
**1º Secretário:** Marizilda Martins  
**2º Secretário:** Eduardo Almeida Rego Filho (Londrina)

**Tesouraria**  
**1º Tesoureiro:** Gilberto Pascolat  
**2º Tesoureiro:** Dorivâm Celso Nogueira

**Conselho Fiscal:** Diether H. Garbers (Curitiba), Nelson Augusto Rosário Filho (Curitiba), João Gilberto S. Mira, Gilberto Saciloto (Guarapuava)

**Comissão de Sindicância:** Marcos P. Ceccato (Curitiba), Luis Henrique Garbers, Robertson D'Agnoluzzo, Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta Grossa)

**Conselho Consultivo:** Sérgio Antoniuk (Curitiba), Vitor Costa Palazzo, Chang Yen-Li Chain, Aléssio Fiori Sandri Junior (Umuarama), Osório Ogasawara (Paranavaí), Kerstin Taniguchi Abagge (Curitiba)

**Diretoria de Patrimônio:** Luis Ernesto Pujol

**Diretoria de Informática:** Eduardo Adratt

**Coordenadora de Eventos Científicos:** Tsukiyo Obu Kamoi

## **DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA**

**Departamento de Adolescência**  
Darci Bonetto  
**Departamento de Aleitamento Materno**  
Claudete Teixeira Krause Closs  
**Departamento de Alergia - Imunologia**  
Kennedy Long Schisler

**Departamento de Cardiologia**  
Cristiane Binoto

**Departamento de Defesa Profissional**  
Álvaro Luiz de Oliveira

**Departamento de Dermatologia**  
Leide Parolin Marinoni

**Departamento de Endocrinologia**  
Romolo Sandrini Neto

**Departamento de Gastroenterologia**  
Mário César Vieira

**Departamento de Infectologia**  
Marion Burger

**Departamento Integrado de Saúde Escolar, Pediatria Ambulatorial e Cuidados Profissionais**  
Carmem Austrália Paredes Marcondes Ribas

**Departamento de Nefrologia**  
Maria Rita Roschel

**Departamento de Neonatologia**  
Mitsuro Miyaki

**Departamento de Neurologia Pediátrica**  
Joseli do Rocio Maito de Lima

**Departamento de Pneumologia**  
Sonia Assunção Zulato

**Departamento de Saúde Mental**  
Jussara Ribeiro dos Santos Varassin

**Departamento de Segurança da Criança e do Adolescente**

Luci Pfeiffer Miranda

**Departamento de Suporte Nutricional**  
Izaura Merola Faria

**Departamento de Terapia Intensiva**  
Paulo Ramos David João

**Referência em Genética**  
Salmo Raskin

**Referência em Hemato-Oncologia**  
Mara Albonei Pianovski

**Referência em Oftalmologia**  
Ana Tereza Moreira

**Referência em Ortopedia**  
Luiz Antonio M. Cunha

**Referência em Otorrinolaringologia**  
João Gilberto Sprott Mira

**Referência em Reumatologia**  
Margarida de F. F. Carvalho

## **JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 06, NÚMERO 02.**

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: sppediatria@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Marketing Ltda. Telefone: 41 3339-2967 www.fidellize.com.br Curitiba-PR

---

## **EDITORIAL**

---

As informações na área da saúde, crescem a uma velocidade difícil de ser acompanhada. Para o pediatra, a situação não é diferente.

O perfil das doenças mudam, novas tecnologias são alcançadas, e a necessidade de trabalhar tantas horas por dia dificultam nossa atualização.

A internet é sem dúvida nenhuma, um canal de divulgação de informações importantes em nossa área atualmente.

A Sociedade Paranaense de Pediatria vem buscando proporcionar aos pediatras este acesso, através de assinaturas de periódicos cujos artigos podem ser encaminhados aos sócios, bem como a disponibilização da nossa revista, o Jornal Paranaense de Pediatria em nosso site: [www.spp.org.br](http://www.spp.org.br).

Estamos com novo diretor de informática com o objetivo de implantar novas tecnologias, facilitando nossa comunicação bem como o acesso dos pediatras a informações recentes, em pediatria geral e também nas diferentes áreas de atuação do pediatra.

Visite o site da sua sociedade, aproveite o que ela lhe oferece, e participe conosco do aprimoramento da homepage da pediatria para que possamos aperfeiçoá-lo cada vez mais.

A sua experiência pode ajudar-nos a tornar o site cada vez mais interessante e mais útil.

A revista da sua sociedade já está ficando mais perto de você!

Confira no endereço: [www.spp.org.br](http://www.spp.org.br)

### Aspectos atuais da doença celíaca

---

#### Present aspects of the celiac disease

Márcia Luiza Baptista(1), Aristides Schier da Cruz(2)

#### Resumo

**Objetivo:** revisar os novos conceitos epidemiológicos e a ampla expressão clínica, sorológica e histológica da doença celíaca, permitindo o reconhecimento de formas assintomáticas e atípicas da doença na população pediátrica geral e grupos de risco, evitando retardo diagnóstico e, conseqüentemente, complicações a curto, médio e longo prazo.

**Fonte dos dados:** Foi realizada revisão bibliográfica sobre o tema em publicações selecionadas na base de dados MEDLINE, referente ao período de 1985 a 2005, e artigos relevantes em publicações de congressos nacionais e internacionais recentes.

**Síntese dos dados:** A revisão mostra elevada prevalência da DC em vários países ocidentais e destaca o papel do glúten e fatores genéticos na fisiopatologia desta doença. As mudanças na apresentação clínica da DC devem alertar pediatras e clínicos em geral, que mediante suspeita clínica e acurados testes sorológicos podem selecionar casos para biópsia intestinal. Ressalta-se também o amplo espectro de alterações histológicas da mucosa intestinal que pode ser encontrado em pacientes celíacos, e mesmo quando não há certeza diagnóstica há necessidade de vigilância, pelo risco progressivo da inflamação intestinal bem como por achados de complicações mesmo em pacientes com alterações leves da mucosa.

**Conclusões:** Os testes sorológicos mostram-se como ferramentas valiosas para triagem diagnóstica da DC em casos suspeitos em geral e grupos de risco. Pacientes com sorologia positiva e biópsia normal podem representar celíacos latentes ou potenciais, e necessitam de acompanhamento com reavaliação periódica. O reconhecimento de novas formas clínicas da DC é fundamental para diagnóstico e tratamento precoce, com redução da morbidade e mortalidade.

**Palavras-chave:** doença celíaca, epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico.

#### Abstract

**Objective:** to review the new epidemiological concepts and the wide clinical, serological and histological expression of the celiac disease, allowing the recognition of asymptomatic and atypical forms of the disease in the pediatric general population and at-risk groups, avoiding delay in diagnosis and, consequently, short, medium and long-term complications.

**Source of data:** A bibliographic review was performed from the MEDLINE database, regarding the 1985-2005 period, and from important article publications in recent national and international meetings.

**Summary of the findings:** The review shows high prevalence of CD in many western countries and point out the role of gluten and genetic factors in the pathophysiology of this disease. The variability in the clinical presentations must alert pediatricians and general physicians, that in the case of suspicion and through serological tests, may select cases to carry on an intestinal biopsy. The wide spectrum of histological changes that may be found in celiac disease and the need for surveillance even when there is no confirmation of diagnosis is stressed due to the progressive risk of intestinal inflammation as well as complications even in patients with minor mucosal abnormalities.

**Conclusions:** The serological tests appear to be important tools for CD screening diagnosis in suspected cases in the general and at-risk groups. Patients with positive serological tests and normal biopsy may be described as having latent or potential celiac disease, and need follow-up with periodic evaluation. The recognition of the clinical forms of CD is fundamental for early diagnosis and treatment, reducing the morbidity and mortality.

**Key words:** celiac disease, epidemiology, clinical presentation, diagnosis.

---

1. Mestre em Pediatria; 2. Doutor em Pediatria. Disciplina de Pediatria do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

MLB: Rua Euclides da Cunha, 1150, CEP 80730-360 - Curitiba/PR - Fone: (41) 3335-5524 / 3336-0391.

E-mail: marcialbaptista@hotmail.com

## Introdução

A doença celíaca é uma condição auto-imune na qual ocorre lesão inflamatória crônica da mucosa intestinal, desencadeada pela ingestão do glúten, em indivíduos geneticamente susceptíveis. Atualmente, é considerada como produto de uma complexa interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos, que explicam a heterogeneidade de manifestações clínicas presentes nos pacientes<sup>1</sup>. Representa possivelmente uma das poucas condições auto-imunes na qual são conhecidos o fator ambiental desencadeante (glúten) e o auto-antígeno (transglutaminase).

A descoberta recente, em 1997, de que a transglutaminase tissular (TGt) é o principal auto-antígeno endomisial alvo envolvido na fisiopatologia da DC, permitiu esclarecer aspectos importantes da etiopatogenia da doença. Os peptídeos derivados da gliadina ou de complexos gliadina-TGt, após desamidação pela TGt, se ligam à molécula HLA-DQ2 (ou HLA-DQ8) expressas na membrana de células apresentadoras de antígenos intestinais. A mucosa intestinal de pacientes com DC apresenta uma população de células T CD4 que reconhecem estes peptídeos quimicamente modificados através de seus receptores de células T complementar (TCR) e emitem resposta do tipo Th1 e/ou do tipo Th2 com secreção de citocinas, que são consideradas como causadoras da lesão intestinal<sup>2,3</sup>.

A viabilização do uso de marcadores sorológicos de alta sensibilidade em estudos de rastreamento populacional pediátrico geral, e seguimento dos casos positivos para realização de biópsia intestinal em crianças assintomáticas, trouxe uma mudança radical no conceito da DC ante no que se refere ao conhecimento da história natural da doença como da sua prevalência<sup>1</sup>.

Estudos epidemiológicos em países ocidentais têm mostrado alta prevalência da DC, o que sugere que a DC possa estar sendo subdiagnosticada. Levando em consideração que no Brasil há uma expressiva população composta por descendentes de imigrantes de diferentes países europeus, destaca-se o papel de pediatras e clínicos em geral para o reconhecimento das novas formas clínicas da DC para diagnóstico e tratamento precoce.

### A alimentação como fator determinante da doença celíaca

O glúten está presente em todos os alimentos que contêm trigo, centeio, cevada e aveia, constituindo 90% das proteínas destes cereais. Estas proteínas podem ser fracionadas em prolaminas (solúveis em etanol) e gluteninas (insolúveis em etanol). A porção tóxica para os pacientes celíacos é predominantemente a de prolaminas, também denominadas de gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio) e avenina (aveia). O alto conteúdo dos aminoácidos glutamina (>30%) e prolina (>15%) nestes cereais confere-lhes uma toxicidade que não se observa com as prolaminas do arroz e milho, nas quais predominam os aminoácidos alanina e leucina. Atualmente há contestação da toxicidade da aveia (avenina) pois apresenta um teor intermediário destes aminoácidos, e somente uma ingestão excessiva deste cereal poderia causar problemas<sup>4</sup>.

Estudos tanto *in vivo* quanto *in vitro* têm proposto algumas seqüências de peptídeos da  $\pm$ -gliadina como

possíveis responsáveis por uma resposta imune específica das células T. Recentemente, Lu Shan et al (2002) mostraram que o peptídeo 33-mer pode ser um importante candidato aos efeitos tóxicos na DC pois contém epítomos críticos (ricos em glutamina e prolina), apresenta resistência à digestão no lúmen, penetra a barreira epitelial, e produz elevada estimulação antigênica às células CD4<sup>5,6</sup>. Este peptídeo tem sido sugerido para estratégias futuras na produção de variedades não tóxicas de glúten, bem como para preparação de uma vacina oral<sup>7</sup>.

Segundo o Codex Alimentarius Commission da Organização Mundial de Saúde e Organização de Alimento e Agricultura (WHO/FAO), a quantidade máxima de gliadina permitida para os alimentos serem considerados isentos de glúten, é 200 ppm de glúten, equivalente a 10 mg de gliadina/100g<sup>8</sup>. Na prática, esta recomendação permite a inclusão nos alimentos considerados isentos de glúten, de até 0,03% de proteína derivado de grãos que contém glúten, principalmente sob forma de amido de trigo e malte<sup>9</sup>. No entanto, parece que esta quantidade supera os limites que atualmente se aceita para a população celíaca, uma vez que pode haver diferenças de sensibilidade individual de cada paciente para o glúten, além do que a questão da dose mínima de glúten suficiente para causar alterações inflamatórias e morfológicas em pacientes celíacos necessita ser esclarecida<sup>8</sup>.

Pacientes com diagnóstico firmado de DC necessitam da dieta isenta de glúten por toda vida. A exclusão do glúten na dieta, não cura a DC, mas sim a controla, de modo que os pacientes e familiares devem ser alertados quanto a transtornos clínicos e histológicos mesmo com o consumo esporádico de glúten. Tem sido relatado que 7% a 55% dos pacientes não aderem a uma rigorosa dieta isenta de glúten<sup>10</sup>.

### Fatores genéticos

A susceptibilidade para o desenvolvimento da DC está associada aos genes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), em particular, aos antígenos leucocitários humano HLA-DR3, DR5/DR7. No entanto, a base comum para a DC é a associação com o heterodímero HLA-DQ2, presente em 90 a 95% dos pacientes com a doença. Na maioria dos casos, pacientes com DC que apresentam DR3 ou que são heterozigotos para DR5/DR7 podem expressar a mesma molécula DQ, DQA1\*0501/DQB1\*0201. Estes genes estão localizados na posição *cis* (no mesmo cromossomo) em indivíduos DR3, enquanto estão localizados na posição *trans* (em diferentes cromossomos) em indivíduos heterozigotos DR5/DR7. O HLA-DR4 associado ao alelo DQB1\*0302, conhecido como antígeno HLA-DQ8, pode ser encontrado nos pacientes restantes (5-10%)<sup>9,11-13</sup>.

Estudo de correlação entre o genótipo da DC com suas diferentes formas de apresentação clínica, tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos, concluiu que apesar do HLA ser essencial para a presença da doença, não está relacionado com apresentações clínicas específicas da doença. Todos os portadores de DC, independente da manifestação clínica, compartilham a mesma forma de identificação do antígeno. Portanto, fatores individuais e ambientais e outros genes fora da região do HLA devem modular a expressão clínica da doença<sup>14</sup>. A concordância de 30% entre gêmeos monozigóticos com HLA idêntico, e o fato de que só um de cada cinco portadores do HLA-DQ2 ou DQ8 desen-

volem a doença, sugere a presença de outros genes na apresentação clínica da doença<sup>15</sup>.

### **Epidemiologia da doença celíaca**

A DC tem sido encontrada em todos os continentes, não só na raça branca, mas também tem ocorrido em indivíduos procedentes da Índia, Paquistão, China, Japão e região do Saara<sup>16,17</sup>. Estudos populacionais têm mostrado diferenças regionais importantes na distribuição da DC e fatores genéticos e ambientais podem exercer influência na prevalência em cada região.

Embora a DC seja encontrada com alta prevalência na Europa, há variações de 1:1000 na Irlanda, 1:300 na Suécia, 1:200 na Itália, e 1:99 na Finlândia<sup>18-21</sup>.

Nos EUA a DC era considerada pouco comum, no entanto, estudos recentes mostram que a ocorrência da doença está de acordo com a maioria dos estudos europeus, o que sugere que a DC tenha sido subdiagnosticada. Fasano et al (2003), em estudo multicêntrico nos EUA, investigaram a prevalência de DC em 13145 pacientes da população geral, subdividindo-os em grupos de risco e não risco, e encontraram nos grupos de risco uma prevalência de 1:22 em parentes de primeiro grau, 1:39 em parentes de segundo grau, e 1:56 em pacientes sintomáticos, enquanto que, em grupos de não risco foi 1:133<sup>22</sup>.

No Brasil, Patresi et al (2003), em Brasília, estudaram um grupo de 4405 pacientes sem suspeita clínica prévia, tendo encontrado prevalência de 1:169 em crianças e 1:474 em adultos, a maioria com a forma atípica da DC<sup>23</sup>. Este estudo mostra que a DC não é rara no Brasil e que a maioria dos casos está sendo subdiagnosticada, a semelhança de outros países.

Apesar de as características epidemiológicas da DC na América Latina ainda permanecerem obscuras, outros estudos como o de Gómez et al (2001) relataram prevalência de 1:167 ao avaliarem 2000 indivíduos adultos na região de La Plata, Argentina<sup>24</sup>, enquanto que Araya et al (2000) encontraram prevalência elevada, de 1:21, em população de risco constituída por índios chilenos parentes de celíacos<sup>25</sup>.

### **Apresentação clínica**

Durante as duas últimas décadas tem sido observada ampla variação nas formas de apresentação clínica da DC. A forma *clássica* que conhecemos, na qual há sintomas gastrointestinais típicos (diarréia crônica, desnutrição e distensão abdominal), constitui apenas a parte visível de um "iceberg", enquanto a parte oculta abrange a maioria dos pacientes que apresentam a DC nas suas formas *silenciosas* e/ou *atípicas* ou seja, DC não diagnosticada<sup>26</sup>.

A DC *silenciosa* refere-se a indivíduos assintomáticos, que apresentam sorologia positiva e padrão histológico idêntico à forma clássica com atrofia parcial ou subtotal da mucosa intestinal, e que respondem à dieta isenta de glúten. Estudo multicêntrico com triagem sorológica em 17201 crianças italianas escolares saudáveis mostra que a frequência de DC *silenciosa* é cinco vezes mais alta do que a DC *sintomática*<sup>20</sup>.

As formas *potencial* e *latente* da DC apresentam-se com testes sorológicos positivos e biópsia intestinal normal. Estudos de triagem populacional têm permitido a detecção e o conhecimento destas formas clínicas da DC. O encontro dos marcadores sorológicos e a pre-

sença do HLA DQ2 ou DQ8 nestas formas clínicas pode ser útil, pois torna muito provável o desenvolvimento posteriormente de lesões histológicas na mucosa intestinal compatíveis com DC<sup>27,28</sup>. Os conceitos de DC *potencial* e *latente* representam termos relativamente recentes de entidades clínicas da DC, e observa-se que ainda não há um consenso por parte de alguns autores no uso destes novos termos em um mesmo contexto em algumas publicações. Troncone et al (1996) descreveram a forma *potencial* referente à indivíduos que apresentam sorologia positiva para o anticorpo antiendomísio e que podem apresentar anormalidades imunológicas na mucosa intestinal, como aumento de linfócitos intraepiteliais expressando receptor gama delta, porém, não apresentam alteração na arquitetura vilositária da mucosa. Não se sabe ainda se todos os indivíduos com DC *potencial* desenvolverão alterações histológicas típicas na mucosa intestinal ou tornar-se-ão sintomáticos. A forma *latente* refere-se à indivíduos que são assintomáticos com uma biópsia normal sob dieta regular com glúten, mas que já apresentaram em algum momento de suas vidas alterações histopatológicas características da DC que normalizaram mediante dieta isenta de glúten<sup>28</sup>. Hill et al, 2002, pondera que uma biópsia "normal" nesta situação poderia representar um falso diagnóstico em virtude da natureza focal das lesões (*em patchy*) da mucosa intestinal em estágio precoce. É também reconhecido que após à recuperação da mucosa intestinal com a dieta isenta de glúten alguns indivíduos com DC podem tolerar alguns anos antes do desenvolvimento de uma recidiva histológica<sup>29</sup>.

O conhecimento da mudança do padrão de apresentação clínico da DC por pediatras e clínicos em geral torna-se muito importante uma vez que formas *oligossintomáticas* começaram a exercer um protagonismo maior sobre a forma clássica da doença. Observa-se que em muitos países o início dos sintomas tem sido geralmente na idade escolar, adolescência, ou na vida adulta, e os sintomas gastrointestinais são geralmente leves ou intermitentes, enquanto que na forma gastrointestinal de início precoce os sintomas se manifestam entre quatro e vinte e quatro meses, gradualmente após a introdução do glúten na alimentação<sup>29-31</sup>. Possivelmente, fatores como tempo de aleitamento materno mais prolongado, introdução mais tardia do glúten na dieta, e sobretudo variações quantitativas e qualitativas na ingestão do glúten têm influenciado na mudança da apresentação clínica da DC<sup>32</sup>.

Nas *formas atípicas* da DC ocorre predomínio das manifestações extradiigestivas. A DC tem sido encontrada em 10 % das crianças que fazem investigação para baixa estatura isolada e em 6 a 12% de casos com anemia ferropriva inexplicada. Defeitos do esmalte dentário e estomatite aftosa recorrente podem estar presentes em 10 a 40% das crianças com DC e triagem sorológica em crianças com osteoporose tem identificado 2% de casos de DC<sup>31</sup>.

Um número significativo de complicações sérias estão relacionadas com a DC não tratada, tais como distúrbios no metabolismo ósseo (osteopenia/osteoporose), problemas relacionados ao sistema reprodutivo (puberdade atrasada, infertilidade, abortos, neonatos de baixo peso, menopausa precoce), distúrbios neurológicos e psiquiátricos (depressão, epilepsia, calcificações cerebrais) e neoplasias<sup>33,34</sup>. Estudos mostram que linfoma intestinal pode ocorrer em pacientes celíacos assintomáticos<sup>35,36</sup>.

**Tabela 1 - Manifestações clínicas da DC<sup>31</sup>****1- Manifestações gastrointestinais**

*Início precoce* - Idade < 2 anos. Características: diarreia/esteatorreia, pouco ganho de peso/desnutrição, distensão abdominal, edema, anemia, apatia/irritabilidade, hipotrofia muscular, hipotonia.

*Início tardio* - Idade variável (infância, adolescência ou vida adulta). Características: diarreia(variável/intermitente), náuseas/vômitos, dor e/ou desconforto abdominal, perda de peso, flatulência, constipação.

**2- Manifestações músculo-esqueléticas**

Baixa estatura  
Osteopenia/osteoporose  
Artrite  
Miopatia  
Defeito do esmalte dentário

**3- Manifestações mucocutâneas**

Dermatite herpetiforme  
Estomatite aftosa recorrente  
Vasculite

**4- Manifestações hematológicas**

Anemia inexplicada/deficiência de ferro, folato, vitamina B12  
Leucopenia, trombocitopenia  
Deficiência de vitamina K

**5- Manifestações do sistema reprodutivo**

Infertilidade  
Aborto de repetição  
Puberdade atrasada  
Irregularidade menstrual

**6- Manifestações neurológicas**

Epilepsia com calcificação cerebral  
Ataxia cerebelar  
Neuropatia periférica  
Demência

**7- Manifestações diversas**

Deficiência de cálcio e vitamina D  
Elevação de enzimas hepáticas  
Perda de peso inexplicada  
Fraqueza  
Linfoma intestinal  
Alopecia areata

**Condições associadas**

A DC tem sido encontrada em diversas doenças auto-imunes, tanto em crianças quanto em adultos, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidites auto-imunes, dermatite herpetiforme, doença de Addison, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa e doenças do colágeno<sup>37-44</sup>.

A associação da DC com o DM 1 em estudos de triagem populacional pediátrica em vários países tem variado de 1,1% a 16,4%, com predomínio da forma silenciosa da DC<sup>45-57</sup>. No Brasil foi encontrada prevalência da DC com o DM 1 de 6,52% em São Paulo, 4,8% no Paraná, e 15,8% em Pernambuco<sup>58-60</sup>.

A hipótese de um fator glúten-dependente que possa parcialmente contribuir para o desenvolvimento de doenças auto-imunes tem sido defendida por alguns autores pelo encontro de muitos auto-anticorpos em soro de pacientes com DC não tratada. Também tem sido observado que uma dieta isenta de glúten em pacientes celíacos com doenças endócrinas auto-imunes associ-

adas leva a uma diminuição ou desaparecimento dos auto-anticorpos órgãos específicos<sup>61,62</sup>.

Várias outras condições clínicas têm sido associadas à DC, como a síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Sjogren e deficiência de IgA. A prevalência de DC em pacientes com síndrome de Down tem variado de 4% a 6%, e aproximadamente 3% dos pacientes com deficiência de IgA apresentam DC<sup>31</sup>. As freqüentes associações entre estas doenças podem ser explicadas parcialmente por alguma alteração similar no sistema imune e/ou através de base genética comum<sup>63</sup>.

Tem sido recomendável a realização de testes de triagem sorológica de rotina para DC em crianças assintomáticas que pertencem a grupos específicos de risco bem como proposta de tratamento para aquelas com alterações comprovadas da biópsia intestinal. Os grupos de risco recomendáveis para testes de triagem são pacientes com DM 1, síndrome de Down, síndrome de Turner, Síndrome de Willians, indivíduos com deficiência de IgA, e parentes de primeiro grau de indivíduos com DC confirmada. É recomendável testes sorológicos de rotina em crianças assintomáticas que pertencem a grupos de risco após os três anos de idade na vigência de dieta adequada de glúten por período não inferior a um ano. Os pacientes com testes sorológicos negativos poderão apresentar soroconversão após período de alguns anos, desta maneira orienta-se que estes testes sejam repetidos em fase posterior<sup>64</sup>.

**Marcadores sorológicos**

Inúmeros estudos têm evidenciado, de forma crescente, a aplicabilidade de testes sorológicos na seleção de pacientes para biópsias do intestino delgado, para rastreamento de pacientes assintomáticos dos grupos de risco, como familiares de celíacos e pacientes com doenças associadas, e ainda para controle à dieta isenta de glúten<sup>65-67</sup>. Os principais testes sorológicos para DC são:

**Anticorpo Antigliadina**

Os AAG foram os primeiros marcadores sorológicos descritos na DC e representam anticorpos contra a proteína cereal absorvida pela mucosa intestinal. São detectados por meio da técnica imunoenzimática (ELISA) e são predominantemente das classes IgA e IgG. Apesar de apresentarem vantagem, por ser de fácil execução e baixo custo, possuem sensibilidade e especificidade um pouco baixas e não são peculiares da DC<sup>68,69</sup>. Níveis elevados destes anticorpos podem ser encontrados em pacientes com outras doenças gastrointestinais e também podem ser detectados em indivíduos normais.

**Anticorpo anti-endomísio (AAE)**

A pesquisa do AAE representa importante teste de triagem para DC. Este anticorpo foi descrito originalmente por Chorzelski et al em 1983, que encontraram uma forte correlação entre o anticorpo AAE com dermatite herpetiforme, sendo posteriormente também encontrado em pacientes com DC<sup>70</sup>. Pertence primariamente à classe IgA e é detectado por método de imunofluorescência indireta. O AAE reage contra o tecido conectivo de reticulina ao redor das fibras de músculo liso<sup>71</sup>. Os estudos de Ladinser et al (1994) e Volta et al (1995) usando o cordão umbilical humano como substrato, rico em fibrilas de reticulina (endomísio), permitiram solucionar tanto o aspecto econômico como o

de disponibilidade de substrato que até então era feito somente com cortes criostáticos de esôfago de macaco<sup>64,72</sup>. O AAE tem sido considerado por muitos autores como sendo o marcador de eleição para triagem da DC apresentando sensibilidade de 90% e especificidade de 100% em estudos realizados em diversas populações. É reconhecido que a presença dos AAE é preditiva de progressão para atrofia de vilosidades<sup>73</sup>, provando ser inclusive um efetivo teste de triagem para as formas atípica, latente e potencial da DC<sup>46,66,71,72,74-79</sup>.

#### Anticorpo anti-transglutaminase (AATGt)

Recentemente foi introduzido o AATGt, que também demonstrou ser um importante marcador sorológico para o rastreamento da DC. Este marcador pode ser detectado por ELISA utilizando-se de proteína de porco *guinea* (primeira geração) ou recombinante humano (segunda geração), comercialmente disponível. De acordo com a literatura, o AATGt tem demonstrado ser um importante recurso para triagem populacional, por representar um ensaio quantitativo, independente da variação do observador, além de ser de fácil execução<sup>80</sup>. Apresenta alta sensibilidade e especificidade mostrando ser um valioso teste para detecção da DC silenciosa<sup>21,47,51,52</sup>.

Atualmente, diversos centros têm se voltado para estudos comparativos entre a pesquisa dos AAE e AATGt, por imunofluorescência indireta e ELISA respectivamente. Maki et al (2003) pesquisaram a DC por meio dos AAE e AATGt em 3654 estudantes (idade variou de 7 a 16 anos) na Finlândia, e observaram que o AATGt foi confiável e sensível como o AAE, o qual é amplamente utilizado na Europa para identificar DC não tratada<sup>21</sup>. Tem sido evidenciado uma excelente correlação entre estes marcadores e, conseqüentemente, ambos apresentam confiabilidade para o rastreamento diagnóstico e a monitorização da doença<sup>47,52,81</sup>. Alguns autores consideram vantagem no AATGt por ser um teste ELISA de maior objetividade de execução, enquanto que o AAE necessita de um observador experiente por ser imunofluorescência. Por outro lado, alguns trabalhos relatam maior especificidade do AAE sobre o AATGt<sup>82,83</sup>.

Com o surgimento destes testes de rastreamento para DC, baseados primariamente na determinação de anticorpos da classe IgA, é recomendável a investigação de deficiência de IgA com determinação prévia da IgA sérica a fim de se evitar resultados falso-negativos<sup>84</sup>. Em situações de deficiência de IgA pode se determinar AAE e AATGt da classe IgG. Observa-se também que em crianças menores de dois anos de idade há menor sensibilidade e especificidade do AAE e AATGt, sendo uma faixa etária onde o AAG poderia ser mais vantajoso.

#### Tipagem de HLA

Atualmente, os marcadores genéticos têm sido um critério importante em casos de diagnóstico difícil, podendo ter indicação nos casos de DC latente com sorologia positiva e biópsia normal. É conhecido que mais de 90% dos pacientes com DC são portadores do HLA-DQ2, e menos freqüentemente do DQ8, comparado com 20-30% da população geral. A ausência destes marcadores torna muito improvável o desenvolvimento da DC<sup>15</sup>.

Apesar dos marcadores sorológicos serem de grande utilidade para rastreamento de DC, não fazem por si só diagnóstico de DC, pois pode haver risco de resultados falso-positivos e falso-negativos. Assim sendo, a análise morfológica da mucosa intestinal, por meio da

biópsia intestinal é imprescindível para o diagnóstico.

#### Diagnóstico da doença celíaca

Por mais de 40 anos o diagnóstico da DC tem tradicionalmente sido baseado no encontro de alteração estrutural da mucosa duodeno-jejunal quando sob dieta com glúten, considerando o achado da atrofia vilositária e hiperplasia de criptas os aspectos morfológicos característicos da mucosa intestinal celíaca<sup>85</sup>.

No entanto, a interpretação das biópsias baseada somente por meio do encontro de atrofia da mucosa intestinal pode suscitar problemas, uma vez que os estudos de Marsh, 1992, demonstraram que a alteração da mucosa celíaca é um processo dinâmico que apresenta vários estágios ou tipos de lesões, variando desde aumento de linfócitos intra-epiteliais (LIE) até completo achatamento da mucosa<sup>86,87</sup>. A lesão infiltrativa, caracterizada pelo aumento do número dos linfócitos intraepiteliais (LIE) é o primeiro e o mais sensível índice que traduz os efeitos imunológicos desencadeados pelo glúten na mucosa do trato gastrointestinal (Figura 1). Os linfócitos são encontrados no interior do epitélio intestinal normal, via de regra na base das células, com uma densidade de 6 a 40 LIE para 100 células epiteliais, enquanto que em pacientes celíacos é significativamente maior que no intestino normal, freqüentemente alcançando um número maior que 40 LIE por 100 células epiteliais<sup>88</sup>. A *lesão hiperplástica*, caracterizada pela hiperplasia de criptas, representa o segundo estágio proposto por Marsh, e finalmente a *lesão destrutiva*, com atrofia de vilosidades, representa a lesão mais grave da mucosa intestinal.

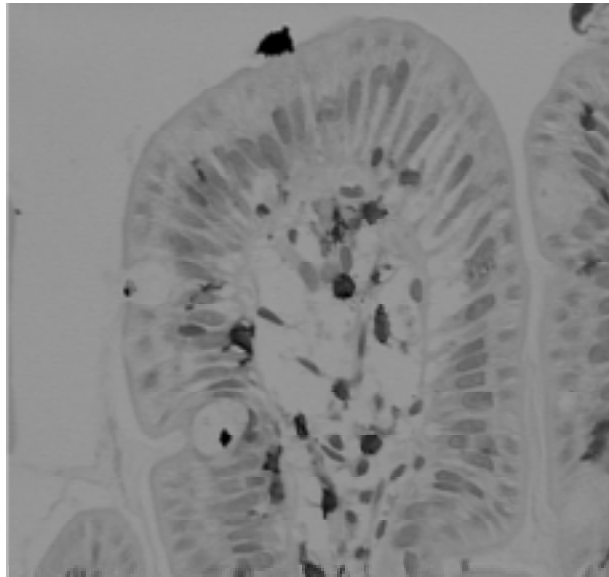


Figura 1. Número de LIE normal em epitélio de vilosidade intestinal.

Muitos autores têm reconhecido que sintomas consideráveis relativos à sensibilidade ao glúten podem estar associados ao aumento dos LIE, sem todavia haver alteração na arquitetura vilositária<sup>86,89</sup>. Kaukinen et al (2001), avaliaram 10 pacientes adultos com suspeita de DC, evidenciando somente alterações inflamatórias leves da mucosa e aumento de LIE sem presença de atrofia vilositária. O AAE foi encontrado em 8/10 pacientes, AGA em 7/10, AATGt em 9/10, e tipagem do HLA DQ2 foi encontrado em todos os pacientes. Apesar de não ter sido encontrado alteração estrutural da mucosa intestinal nestes pacientes, foi observado osteopenia em 8/10



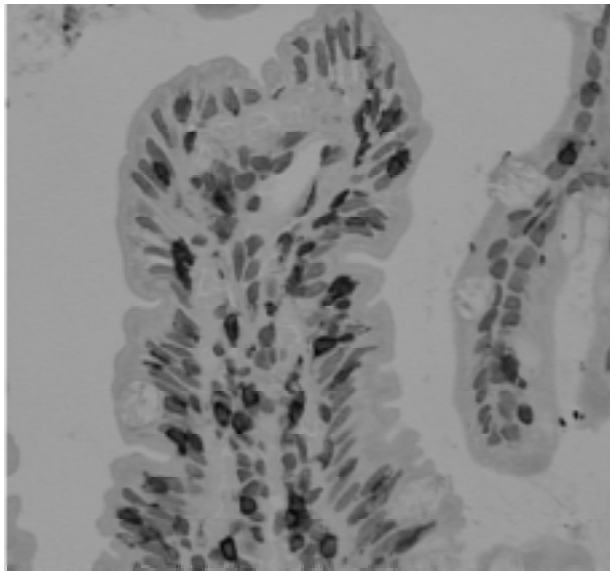


Figura 2. Número elevado de LIE em epitélio de vilosidade intestinal.

pacientes. Todos os pacientes mostraram melhora clínica, histológica e sorológica com a dieta<sup>89</sup>.

A utilização de alterações da mucosa descritas qualitativamente em termos de graus de atrofia vilositária, pode ser um sistema de terminologia inapropriado frente as bases imunopatológicas da resposta ao glúten<sup>90</sup>.

Atualmente se reconhece a necessidade de um novo critério diagnóstico para a DC que possa incluir indivíduos com sorologia positiva e sem a típica lesão da mucosa intestinal<sup>10</sup>. A indicação da dieta isenta de glúten para estes indivíduos parece suscitar controvérsias, não só por não haver um critério diagnóstico adequado mas também pela dificuldade de adesão à dieta isenta de glúten em indivíduos assintomáticos.

### Conclusões

Conhecer a verdadeira prevalência da DC não é fácil, pela ampla variação na apresentação clínica e histológica da doença. Observa-se que a DC mesmo na sua forma sintomática ainda pode passar subdiagnosticada em muitos serviços médicos do nosso país, no entanto, o desafio diagnóstico parece ser maior diante da ampla expressão fenotípica que a DC apresenta, com formas silenciosas e atípicas. Ressalta-se a necessidade de pediatras e clínicos em geral terem em mente a DC, mesmo quando não parece tão provável.

É recomendável triagem sorológica de rotina para familiares de pacientes celíacos e indivíduos com condições de risco associadas. Pacientes com sorologia positiva e biópsia normal necessitam de acompanhamento devendo ser periodicamente reavaliados pois podem constituir o grupo de celíacos latentes ou potenciais, com risco de lesão progressiva da mucosa intestinal.

Também enfatizamos que a conduta pediátrica de prescrever dieta isenta de glúten a pacientes com suspeita de DC é uma prática freqüente e equivocada pois pode comprometer à interpretação dos testes sorológicos e da biópsia intestinal, dificultando na confirmação diagnóstica. Assim sendo, salientamos a importância do diagnóstico preciso por meio da avaliação histológica da mucosa intestinal antes da adoção de tal medida terapêutica.

### Referências bibliográficas

1. Pérez ES. Epidemiología de la enfermedad celíaca. *Pediatríka*. 2003;23(4):141-4.
2. Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat Med*. 1998;4(6):666-7.
3. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713-7.
4. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349(1):1755-9.
5. Shan L, Molberg O, Parrot I. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-9.
6. Mowat AM. Coeliac disease- a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet*. 2003;361:1290-92.
7. Díaz AIR, Polanco IA. Avances em el conocimiento de la patogenia de la enfermedad celíaca. *Pediatríka*. 2003;23(4):40-5.
8. Calvo C. Tratamiento de la enfermedad celíaca. *Pediatríka*. 2003;23(4):46-9.
9. Shuppan, D. Current Concepts of Celiac Disease Pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000; 119:234-42.
10. Troncone R, Bhatnagar S, Butzner D, Cameron D, Hill I, Hoffenberg E, et al. Celiac disease and other immunologically mediated disorders of gastrointestinal tract: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004;39(Suppl.2):S601-10.
11. Sollid LM, Thorsby E. HLA Susceptibility Genes in Celiac Disease: Genetic Mapping and Role in Pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105(3):910-22.
12. Houlston RS, Ford D. Genetic of celiac disease. *Q J Med*. 1996;89:737-43.
13. Penã AS, Garrote JA, Crusius JBA. Advances in the Immunogenetics of Coeliac Disease. Clues for Understanding the Pathogenesis and Disease Heterogeneity. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33,225:56-8.
14. Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, et al. Lack of Correlation Between Genotype and Phenotype in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26: 286-90.
15. Arrans E. Enfermedad celíaca: Factores genéticos. *Pediatríka*. 2003;23(4):145-8.
16. Polanco IA, Marique MLM. Enfermedad Celíaca - manual del celíaco. Federación de Asociaciones de Celíacos de España. 2ª edición. Epidemiología, p.23-8.
17. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354:647-8.
18. Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Falthmagnusson K. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for celiac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr*. 1995;84:294-98.
19. Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, Bredberg ACA, Ivarsson SA. Serological Screening for Celiac Disease in Healthy 2.5 Year-Old Children in Sweden. *Pediatrics*. 2001;107(1):42-5.
20. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, et al. The coeliac iceberg in Italy. A Multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr*. 1996;412 (Suppl):29-35.
21. Maki M, Mustalahti K, Kokknen MD, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *N Engl J Méd*. 2003;348:2517-24.
22. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States: A Large Multicenter Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
23. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of Coeliac Disease: Unexplained

- Age-related Variation in the Same Population. *Scand J Gastroenterol.* 2003;7:747-50.
24. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, Barrio S, et al. Prevalence of Celiac Disease in Argentina: Screening of an Adult Population in the La Plata Area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2700-04.
25. Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Ríos G, et al. Celiac Disease in a Chilean Population Carrying Amerindian Traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31(4):381-6.
26. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet.* 1994;343:200-03.
27. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease - active, silent, latent, potencial. *Gut.* 1993; 34:150-1.
28. Troncone R, Greco L, Mayer M, Pararo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potencial coeliac disease. *Acta Paediatr (Stockholm).* 1996;412 (Suppl):10-4.
29. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russel GJ, Troncone R, et al. Coeliac Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(suppl.2), S78-S88.
30. Fasano A. Where have all the American celiacs gone? *Acta Paediatr.* 1996 (Suppl); 412: 20-4.
31. Visakorpi JK, Maki M. Changing clinical features of celiac disease. *Acta Paediatr.* 1994 (Suppl);395:10-3.
32. Polanco I, Esteban M. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Pediatríka.* 2003;23(4), p.26-9.
33. Spencer JO, Macdonald TT, Diss TC, Walker-Smith J, Ciclitira PJ, Issacson PGI. Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in celiac disease and enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine). *Gut.* 1989;30:339-46.
34. Holmes GKT. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr.* 1996;412 (Suppl):68-7.
35. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatr.* 1996;412 (Suppl):78-81.
36. Holmes GKT. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus – the case for screening. *Diabet Med.* 2001;18(3):169-77.
37. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and celiac disease. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:137-40.
38. Conde JB. Alteraciones endocrinológicas en la enfermedad celíaca. *Pediatríka.* 2003;23(4):30-3.
39. Arvola T, Mustalahti K, Saha MT, Vehmanen P, Partanen J, Ashorn M. Celiac Disease, Thyrotoxicosis, and Autoimmune Hepatitis in a Child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(1):90-2.
40. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Jorma S. Celiac Disease and Autoimmune Endocrinologic Disorders. *Dig Dis Sci* 1999;44(7):1428-33.
41. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the Induction of Endocrine Autoantibodies and Organ Dysfunction in Adolescent Celiac Patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(7):1742-8.
42. Ventura A, Néri E, Ughi C, Leopaldi A, Cittá A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137(2):263-5.
43. Presotto F; Betterle, C. Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Constellation of Autoimmune Diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10(5):455-69.
44. Lepore L, Matelossi S, Pennesi M, Falcini F, Ermini ML, Ferrari R, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr.* 1996;129:311-3.
45. Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, Knap M, Burger W, Gruneklee D, et al. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 1988;148:113-7.
46. Fraser-Reynolds K, Butzner JD, Stephure D, Trussell RA, Scott RB. Use of Immunoglobulin A-Antiendomysial Antibody to Screen for Celiac Disease in North American Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1985-9.
47. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Muller N, Sarioglus N, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 2000;17:441-4.
48. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The Prevalence and Clinical Characteristics of Celiac Disease in Juvenile Diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:462-5.
49. Sumnik Z, Kolousková S, Cinek O, Kotalová R, Vavrinc J, Snajderová M. HLA - DQA1\*05-DQB1\*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr.* 2000;89:1426-30.
50. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Huppe A, Jager A. Screening by Anti-Endomysium Antibody for Celiac Disease in Diabetic Children and Adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:391-6.
51. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Hegedu LS, Jacobsen BB, et al. High prevalence of celiac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90:1238-43.
52. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Steward L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2001;15:297-01.
53. Sigurs N, Johansson C, Elfstrand P-O, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr.* 1993;82:748-51.
54. Cacciari E, Bianchi FB, Salardi S, Bazzoli F, De Franceschi L, Volta U. Late development of IgA antiendomysial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. *Arch Dis Child.* 1997;77(5):465.
55. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of Celiac Disease and Follow-up of EMA in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:67-71.
56. Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H, et al. The prevalence of celiac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Res Rev.* 2003;19:69-75.
57. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour FZ, Touhami M. Prevalence of celiac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr.* 1996;412(suppl):58-60.
58. Kuramochi C, Medeiros EH, Silveira M, Macedo C, Spinola-Castro A, Wehba J. Associação de Diabetes Mellitus e doença celíaca em crianças. *Rev Paul Pediatr.* 1995; suppl. Abril, p.25.
59. Gallego PH. Prevalência de doença celíaca em 149 crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 [Tese de Mestrado]. Curitiba (PR). Universidade Federal do Paraná; 2002.
60. Brandt KG, Silva GAP. Doença Celíaca em pacientes diabéticos tipo 1: prevalência em um grupo de crianças e adolescentes. XI Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica, Salvador, Bahia, 2003. p.119.
61. Ventura A, Magazzú G, Greco L. Duration of Exposure to Gluten and Risk for Autoimmune Disorders in Patients with Celiac Disease. *Gastroenterology.* 1999;7(2):297-03.
62. Ascher H. Coeliac disease and type 1 diabetes: an affair still with much hidden behind the well. *Acta Paediatr.* 2001; 90:1217-25.
63. Book LS. Diagnosing Celiac Disease in 2002: Who, Why, and How? *Pediatrics.* 2002; 109(5):952-4.
64. Hill I, Dirks MH, Litak GS, Colletti RB, Fasano A, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric

- Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
65. Volta AU, Molinaro N, Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. Anti-Endomysial Antibodies on Human Umbilical Cord Tissue for Celiac Disease Screening. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(9):1902-5.
66. Grodzinski E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Falth-Magnusson K. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for celiac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr*. 1995;84:294-8.
67. Cataldo F, Ventura A, Lazzari R, Balli F, Nassimbeni G, Marino V. Antiendomysium antibodies and coeliac disease: solved and unsolved questions. An Italian multicentre study. *Acta Paediatr*. 1995;84:1125-31.
68. Rossi TM, Tjota A. Serologic Indicators of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 26(2):205-10.
69. Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin Antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12(2):150-8.
70. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;334:325-34.
71. Ferreira M, Davies SL, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for celiac disease? *Gut*. 1992;33:1633-7.
72. Ladinsker B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994;35:776-8.
73. Utiyama SRR, Ioshii S. Doença Celíaca: uma visão atual. *RBAC*. 1998;30(3):151-4.
74. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac Disease in Children and Adolescents with IDDM: Clinical Characteristics and Response to Gluten-free Diet. *Diabet Med*. 1998;15:38-44.
75. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Celiac Disease: A Study Based on Serologic Markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:47-52.
76. Maki M, Holm K, Koskimies S, Hallstrom O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by celiac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:1137-41.
77. Rossi TM, Kumar V, Lerner A, Heitlinger LA, Tucker N, Fisher J. Relationship of Endomysial Antibodies to Jejunal Mucosal Pathology: Specificity Towards Both Symptomatic and Asymptomatic Celiacs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(6):858-63.
78. Talal AH, Murray MPH, Goeken JÁ, Sivitz WI. Celiac Disease in as Adult Population with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Use of Endomysial Antibody Testing. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(8):1280-4.
79. Kolho KL, Savilahti E. IgA Endomysium Antibodies on Human Umbilical Cord: An Excellent Diagnostic Tool for Celiac Disease in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 24(5):563-7.
80. Lazzaroto F, Basso D, Plebani M, Moscon A, Zanchetta R, Betterle C. Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):248-9.
81. Kotze LMS, Utiyama SRR, Nisihara RM, Mocelin V, Carvalho RFA, Zeni MPB, et al. IgA class anti-endomysial and anti-tissue antibodies in relation to duodenal mucosa changes in celiac disease. *Pathology*. 2003;35:56-60.
82. Utiyama SRR, Kotze LMS, Nisihara RM, Camargo VF. Correlação dos anticorpos antiendomíio e antitransglutaminase com a doença celíaca. *RBAC*. 2002;34(1):39-45.
83. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragma A, Koop H, Barthelmes H. Detection of Autoantibodies Against Tissue Transglutaminase in Patients With Celiac Disease and Dermatitis Herpetiformis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):2009-14.
84. Rittmeyer C, Rhoads M. IgA Deficiency Causes False-Negative Endomysial Antibody Results in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(4):504-6.
85. Walker-Smith JA, Guandalani S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
86. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the Small Intestine. A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity (Celiac Sprue). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
87. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biom Pharm*. 2000;54:368-72.
88. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut*. 1971;12:988-94.
89. Kaukinen K, Maki M, Patanen J, Sievanen H, Peca C. Celiac Disease Without Villous Atrophy: Revisión of Criteria Called for. *Dig Dis Sci*. 2001;46(4):879-87.
90. Goldstein NS, Underhill J. Morphologic Features Suggestive of Gluten Sensitivity in Architecturally Normal Duodenal Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:63-71.

### **Estudo da função adrenal e corticoterapia em crianças com diagnóstico de choque séptico**

---

**Study of adrenal function and corticosteroids in children with diagnosis of septic shock – Review article**

Arnildo Linck Jr(1), Eduardo de A Rego Filho(2), Luiza K Moriya(3)

#### **RESUMO**

**Objetivo:** revisar a literatura médica, através de livros texto e publicações de artigos científicos, o assunto referente a insuficiência adrenal em pacientes com sepse severa e choque séptico, destacando a fisiopatologia, manifestações clínicas, metodologia diagnóstica e terapêutica.

**Métodos:** revisão bibliográfica via Medline, EMBASE, e análise de literatura.

**Resultados:** foi constatado que o interesse no assunto já dura várias décadas, sendo citado em estudos que envolveram desde a epidemia de cólera no início do século até em doenças mais específicas, como a gastroenterite por *E. coli* e a meningite por *N. meningitidis*. O que se buscou então foi o melhor entendimento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, tanto em situações fisiológicas, ou de normalidade, até situações envolvendo as mais diversas formas de estresse, como o choque séptico. Verificou-se então que o eixo é regulado e modulado tanto por vias neuroendócrinas como pelos chamados fatores de resposta inflamatória. A partir disso ficou mais claro o comprometimento do eixo dentro das mais variadas situações clínicas, explicando as vias fisiopatológicas que terminam no estado de deficiência endócrina. Num outro momento pode-se observar que as idéias passaram a direcionar-se para a tentativa de elaboração de metodologias diagnósticas para determinar a insuficiência adrenal. Finalmente buscaram-se métodos para tratar e reverter a insuficiência adrenal promovida pelo choque séptico, passando por protocolos que envolveram a utilização de corticóides em altas doses e outros com doses menores.

**Conclusões:** conclui-se, desta forma, que a insuficiência adrenal no paciente com choque séptico é uma entidade nosológica que exige reconhecimento precoce e que a corticoterapia é uma opção terapêutica viável e com resultados favoráveis e cientificamente comprovados.

**Palavras-chave:** insuficiência adrenal, sepse, choque séptico, eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.

#### **ABSTRACT**

**Objective:** to revise medical literature, through scientific books text and articles, the referring subject severe the adrenal insufficiency in patients with sepsis and septic shock, detaching the physiopathology, clinical manifestations, diagnostic and therapeutical methodology.

**Methods:** bibliographical revision saw Medline, EMBASE, and literature analysis.

**Results:** it was evidenced that the interest in the subject already lasts some decades, being cited in studies that had even involved since the epidemic of cholera in the beginning of the century in more specific illnesses, as the gastroenteritis for *E. coli* and the meningitis for *N. meningitidis*. What one searched then was the best agreement of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, as much in physiological situations, or of normality, until situations involving the most diverse forms of stresses, as the septic shock. It was verified then that the axis is regulated and modulated in such a way by neuroendocrine ways as for the calls factors inflammatory reply. To leave of this it was more clearly the damage of the axis inside of the most varied clinical situations, explaining the physiology ways that finish in the state of endocrine deficiency. In one another moment can be observed that the ideas had started to direct themselves for the attempt of elaboration of diagnostic methodologies to determine the adrenal insufficiency. Finally methods had searched to treat and to revert the adrenal insufficiency promoted by the septic shock, passing for protocols that had involved the use of steroids in high doses and others with lesser doses.

**Conclusions:** it is concluded, of this form, that the adrenal insufficiency in the patient with septic shock is a nosologic entity that demands precocious recognition and that the steroids is a viable therapeutic option and with results proven.

**Key words:** adrenal insufficiency, sepsis, septic shock, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis.

---

1. *Intensivista pediatra, mestrando em Ciências da Saúde;* 2. *Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde;* 3. *Professora Assistente da Disciplina Centro de Ciências da Saúde. Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica – Universidade Estadual de Londrina.*

## Introdução

A sepse, juntamente com seus desfechos, como o choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, é assunto de interesse dentro da terapia intensiva, uma vez que, além de sua alta incidência e prevalência nas diversas faixas etárias, envolve aspectos relacionados a uma elevada morbimortalidade, apesar dos avanços adquiridos no conhecimento de sua fisiopatologia.

Dentro deste conhecimento têm-se buscado alternativas para o diagnóstico precoce da disfunção de diferentes órgãos e sistemas, procurando o que se denomina de insuficiência relativa, uma vez que este estado já acarreta conseqüências diretas sobre a própria resposta inflamatória, bem como sobre o estado hemodinâmico. Assim sendo, tem sido assunto constante, dentro da literatura médica, a estudo da função adrenal no paciente gravemente enfermo, como aquele com choque séptico, procurando responder questões sobre o funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, tanto em situações de normalidade como naquelas que envolvem a chamada síndrome da resposta inflamatória sistêmica, bem como a elaboração de metodologias diagnósticas e terapêuticas, buscando, acima de tudo, uma redução da mortalidade relacionada ao choque séptico.

O presente trabalho tem como objetivo buscar informações, através de revisão literária, a respeito da insuficiência adrenal no paciente grave, sobretudo naqueles com choque séptico, e com enfoque especial para a faixa etária pediátrica. Inicialmente serão descritos aspectos relacionados à fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como as repercussões da resposta inflamatória sobre o mesmo. A seguir serão mostradas técnicas e metodologias para diagnóstico de insuficiência adrenal e, finalmente, a descrição de protocolos para tratamento e seus resultados.

## Insuficiência adrenal na sepse e sepse severa

### Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal é um complexo emaranhado neuro-endócrino cuja função básica é o controle da homeostase. Os componentes centrais estão localizados ao nível de hipotálamo e vias de conduções cerebrais.

A modulação do eixo começa com o indivíduo ainda em estado de repouso, sofrendo influências do ritmo circadiano, estímulos neurosensoriais e do sistema límbico. A atividade posterior, do ponto de vista de ativação ou inibição, sofre ainda ação de imunomediadores através de citocinas inflamatórias, como algumas interleucinas e o fator de necrose tumoral (FNT±)<sup>1</sup>.

A ativação do eixo tem origem na interação sinérgica entre o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), de origem hipotalâmica, e neurônios noradrenérgicos. Deste modo, o CRH estimula a liberação de noradrenalina, através de receptores específicos, e esta, por sua vez, estimula a liberação de CRH através da atuação sobre receptores alfa-adrenérgicos. Dentro do princípio da auto-regulação, ambas atuam, através de vias ultracurtas de "feedback" negativo, sobre suas próprias vias, sendo o CRH atuante sobre seu hormônio pré-sináptico e a Noradrenalina sobre seus receptores alfa-adrenérgicos.

Além da interação entre o CRH e as vias noradrenérgicas outros mecanismos reguladores atuam sobre o eixo, como é o caso da Serotonina e outros

sistemas colinérgicos que atuam estimulando o CRH e o sistema Arginina-Vasopressina, o Ácido Gamaninobutírico (GABA) e peptídeos opióides endógenos, sendo estes últimos com ação inibitória. Ainda com relação ao controle neuro-endócrino é importante destacar o papel da Substância P, que atua inibindo o CRH e estimulando o sistema noradrenérgico, não exercendo influência sobre a vasopressina.

O CRH é o principal fator estimulador da secreção de ACTH, uma vez que a ausência do primeiro leva a excreção mínima do último. A Arginina-Vasopressina exerce pouca influência sobre a liberação de ACTH, no entanto possui efeito sinérgico junto ao CRH. O funcionamento dos núcleos paraventriculares se dá de forma pulsátil, estando os mesmos intensificados no período matutino e em situações de estresse, levando a um aumento da liberação de ACTH e cortisol. Existe ainda um "recrutamento" de núcleos secretores em situações de estresse, como é o caso da Angiotensina 2 (AT2). Por fim o ACTH liberado pela hipófise irá atuar de maneira direta sobre a adrenal, levando a liberação de glicocorticóides, dentre eles o cortisol.

### Função endócrina do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Os principais hormônios hipotalâmicos são o CRH e a Arginina-Vasopressina, ambos com importante atividade pro-inflamatória. O CRH é detectado em grande quantidade no sistema porta-hipofisário, porém devido à sua rápida eliminação, torna-se indetectável no plasma. Os hormônios hipofisários que integram o eixo são o ACTH e as Beta-endorfinas, ambos com atividade pro-inflamatória e a última também como analgésico local<sup>1</sup>.

Os hormônios adrenocorticais, mais especificamente os glicocorticóides, apresentam importante papel como imunomoduladores, atuando principalmente como inibidores de vários pontos da resposta inflamatória. Como exemplo cita-se a capacidade de inibição sobre diversas citocinas inflamatórias, seja ao nível de sua produção ou da resistência periférica às mesmas. Atuam também inibindo grupos de linfócitos, principalmente os chamados linfócitos auxiliares do tipo 1, além de promover apoptose de eosinófilos e outros elementos circulatórios. Além disso, estabelece ligação com determinados receptores, impedindo a atuação de moléculas de adesão, controlando, deste modo, a reação inflamatória da fase aguda. Vale ressaltar ainda que os glicocorticóides atuam sobre a fosfolipase A2, ciclooxigenase 2 e a óxido nítrico sintetase, inibindo os genes responsáveis pela produção destes. A sua concentração plasmática é influenciada pelo ritmo circadiano.

### Resposta inflamatória sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Durante situações de estresse, de origem infecciosa ou não infecciosa, diversos elementos passam a atuar de maneira exacerbada. Estes elementos, antigamente conhecidos com Fator Tecidual semelhante ao CRH, são compostos por uma série de citocinas que atuam como mediadores da resposta inflamatória, sendo as três principais a Interleucina-1 (IL-1), a Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (FNT-a).

A primeira citocina a aparecer no plasma é o FNT-a, seguido pelas outras duas, sendo que todas elas possuem a capacidade de estimular a secreção delas próprias pelas células que as produzem. A IL-1 e o FNT-a

estimulam a liberação de IL-6, enquanto que esta atua como mecanismo de controle inibitório ("feedback" negativo) sobre as outras duas. A IL-6 atua ainda de modo sinérgico com os glicocorticóides na produção de proteínas de fase aguda. Estas três citocinas atuam, a seguir, conjuntamente sobre a estimulação do hipotálamo e do seu eixo. A IL-6 promove também aumento da concentração do ACTH e cortisol plasmáticos e, quando em altas doses, a excreção de Arginina-Vasopressina. Evidências clínicas mostram que esta última função é desempenhada pela ação das interleucinas sobre células endoteliais, células glias e também sobre a eminência mediana, localizada fora da barreira hemato-encefálica, e normalmente impermeável a estas substâncias<sup>1</sup>.

A resposta inflamatória pode ainda ativar o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal de modo indireto, através da estimulação do sistema noradrenérgico central, usando para isso as citocinas inflamatórias de vias neuronais específicas. Estas citocinas podem ainda estimular diretamente a hipófise anterior e adrenal, principalmente quando em altas concentrações. Por fim, além destas citocinas, outras também atuam sobre o eixo, tais como as listadas no quadro 1.

**Quadro 1. Citocinas e outros mediadores inflamatórios com atividade sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal**

**Citocina inflamatórias**

Fator de necrose tumoral alfa  
Interleucina 1-alfa e interleucina 1-beta  
Interleucina 6

**Outras citocinas**

Interferon alfa  
Interferon gama  
Interleucina 2

**Fatores de crescimento**

Fator de crescimento epidérmico  
Fator de crescimento transformador beta

**Mediadores lipídicos**

Prostanóides  
Fator ativador de plaquetas

**O eixo HHA em pacientes criticamente enfermos**

Doenças severas tais como a sepse, choque hemorrágico e o trauma promovem ativação de hormônios adrenocorticais. A presença do evento desencadeante (estresse), bem como a intensidade do mesmo, promove o estímulo do hipotálamo, conforme mecanismos discutidos anteriormente, levando a liberação do CRH. Este, por sua vez, atuando sobre a hipófise, promove liberação de ACTH que, atuando de modo direto sobre a adrenal, leva a um aumento na produção do cortisol, principal hormônio glicocorticóide, principal responsável pelo controle da homeostase. O cortisol será transportado então até o plasma de duas formas, sendo uma delas ligado à globulina transportadora de cortisol, responsável pela maior proporção, e em sua forma livre<sup>2</sup>.

O cortisol liberado passa então a atuar de maneira diretamente proporcional à intensidade da resposta inflamatória. Dentre suas diversas funções destacam-se a potencialização do efeito vasoconstritor das catecolaminas, através do aumento na densidade dos receptores<sup>2</sup>, bem como da menor dessensibilização dos mesmos. Atua também na manutenção da permeabilidade e integridade do endotélio, regulando, deste modo, a distribuição da água corporal total. Inter-

ferem no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios<sup>3</sup>.

Assim sendo, observa-se que a deficiência de cortisol endógeno, secundária a resposta inflamatória, correlaciona-se com a diminuição da resistência vascular periférica, diminuição da contratilidade cardíaca, choque hipovolêmico e choque hiperdinâmico semelhante ao choque séptico.

No caso específico da sepse, diversas hipóteses têm sido levantadas para explicar a depleção do cortisol. Uma das teorias sugere que os mecanismos de autorregulação do cortisol e do ACTH estariam suprimidos, levando a uma liberação contínua do ACTH, mesmo na presença de elevado nível sérico de cortisol. Tal fenômeno, por sua vez, promoveria uma depleção total nos estoques de cortisol, promovendo sua insuficiência. Outra hipótese levantada seria uma diminuição na síntese do cortisol induzida pela sepse, explicada, como visto anteriormente, pela ativação de mediadores inflamatórios, principalmente o fator de necrose tumoral (FNT- $\pm$ ) que, além disso, atuaria também inibindo a ação estimuladora do ACTH e Angiotensina 2 sobre a glândula adrenal e a resposta hipofisária perante liberação do CRH. Além destas, cita-se também, em alguns modelos experimentais, a possibilidade de produção de um mediador humoral com atividade anti-ACTH, levando conseqüentemente a uma diminuição na síntese de cortisol. Por fim, vale ainda mencionar outra teoria, com grande aceitação, que se refere a um aumento ou indução de resistência periférica ao cortisol e outros glicocorticóides. A explicação para tal encontra-se também na própria resposta inflamatória sistêmica, onde um aumento na produção e atividade de determinadas citocinas, principalmente a interleucina-1, interleucina 2 e interleucina 6, promoveria uma diminuição na atividade de determinados receptores de cortisol em células alvo<sup>4</sup>.

**Ação antiinflamatória e hemodinâmica dos glicocorticóides**

As principais ações relacionadas aos glicocorticóides encontram-se em sua capacidade antiinflamatória e imunomoduladora. Ao nível celular os glicocorticóides agem em receptores específicos, inibindo a transcrição de determinados fatores, tais como o Fator Nuclear Kappa Beta, que estão envolvidos na ativação de genes pro inflamatórios e na produção de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, proteínas de fase aguda, fatores de crescimento e imunoreceptores. A inibição do FN Kbeta relaciona-se à indução, pelos glicocorticóides, de um complexo inibidor denominado I-Kappa Beta. Esta atividade inibitória dos glicocorticóides pode ser suprimida pela ativação e maior expressão da fosfolipase A2, dos produtos resultantes da degradação do ácido aracdônico, além do FNT-alfa. Ainda em relação à atividade antiinflamatória é importante destacar o seu papel na prevenção da degradação de neutrófilos associadas à presença da endotoxina, menor formação de ácido aracdônico e Fator Ativador de Plaquetas, menor produção de Fator de Necrose Tumoral e outras citocinas inflamatórias gerados pelos monócitos ativados e menor formação de moléculas de adesão<sup>5,6</sup>.

Os glicocorticóides atuam ainda no controle hemodinâmico através da modulação e inibição de agentes vasodilatadores e pró-coagulantes, tais como o Óxido Nítrico e a Cicloxigenase 2 respectivamente. Ainda dentro desta atividade ocorre também diminuição da óxido nítrico sintetase e menor produção de radicais li-

vres pelos polimorfonucleares. E, ainda com relação ao aspecto hemodinâmico, vale lembrar da capacidade dos glicocorticóides de promoverem uma melhor sensibilidade dos receptores Beta-adrenérgicos perante as catecolaminas, endógenas ou exógenas, e revertendo inclusive o mecanismo de "down-regulation" relacionado ao uso e síntese destas aminas. O cortisol participa ainda de maneira significativa sobre a estabilidade circulatória, promovendo manutenção do tônus vascular, integridade endotelial, permeabilidade vascular e na distribuição da água corporal total em seus diversos compartimentos<sup>7,8,9</sup>.

### **Insuficiência adrenal no paciente com choque séptico**

A insuficiência adrenal é um evento comum em pacientes com doenças graves, como naqueles com choque séptico, variando de deficiências relativas e parciais de glicocorticóides até o estado de deficiência total. A insuficiência adrenal total é mais rara, ocorrendo em 2 a 3% dos pacientes criticamente doentes, tendo como principais eventos desencadeantes a hemorragia e destruição pós-traumática. Já a insuficiência relativa é mais comum e com uma intensidade variável e tendo como principal exemplo o choque séptico, relacionando-se de maneira direta com a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e com maior morbimortalidade. Além da sepse e o choque séptico, outras situações clínicas contribuem para a deficiência adrenal parcial, conforme listado no quadro 2.

#### **Quadro 2: Fatores relacionados a Insuficiência adrenal parcial**

##### **Destruição parcial do córtex adrenal**

Doenças adrenais preexistentes e não diagnosticadas  
 Adrenalite auto-imune  
 Tuberculose  
 Metástases  
 Destruição parcial aguda da adrenal  
 Hemorragia  
 Bacteremia  
 Doenças prévias do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

##### **Fatores relacionados a drogas**

Terapia com corticosteróides prévia  
 Uso de derivados de progesterona  
 Aumento do metabolismo de cortisol: fenitoína, fenobarbital, rifampicina  
 Alterações na síntese de cortisol: cetoconazol, etomidato  
 Interferência na ação do ACTH  
 Bloqueio periférico do receptor de cortisol

Com relação às manifestações clínicas, diversos são os sinais e sintomas relacionados com a insuficiência adrenal. No caso específico do choque séptico o principal sinal é a instabilidade circulatória apesar do suporte hemodinâmico adequado. Além deste, outras características clínicas podem ser citadas, tais como: febre elevada, alterações no estado mental, tais como apatia ou depressão, alterações cutâneas e de anexos, além de distúrbios metabólicos variados, tais como hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia. Além disso, alguns sintomas inespecíficos podem ser lembrados, tais como náuseas, vômitos, desidratação e dor abdominal.

Com relação à metodologia do diagnóstico de insuficiência adrenal na criança com choque séptico, diversas propostas já foram lançadas, desde o cortisol basal

até testes dinâmicos. No entanto após diversos trabalhos científicos, muitos deles multicêntricos, conclui-se que a maneira mais fidedigna de presumir o diagnóstico de insuficiência adrenal é através do teste de estímulo com ACTH, onde, além do diagnóstico em si, permite a classificação e quantificação do estado de deficiência, além de sugerir o planejamento terapêutico<sup>10,11,12</sup>.

Na faixa etária pediátrica o trabalho de Hatheril<sup>13</sup> e colaboradores, publicado em 1998, foi o pioneiro na metodologia diagnóstica de insuficiência adrenal em crianças com choque séptico. Neste estudo foram estudadas 33 crianças com diagnóstico de choque séptico e avaliada a função adrenal através do teste de estímulo com ACTH. A incidência de insuficiência adrenal foi de 52% e com um índice de mortalidade geral, entre todas as crianças, de 33%. Após análise estatística observou-se que os pacientes com insuficiência adrenal eram de maior idade e necessitaram mais drogas vasoativas. E, muito embora tenha sido observado um discreto aumento na mortalidade no grupo de insuficiência adrenal, bem como maior necessidade de ventilação mecânica, estes não foram estatisticamente significativos. Outro trabalho de referência dentro da literatura médica foi o de Menon<sup>14</sup> e colaboradores, em 2002, que, utilizando metodologia semelhante, encontraram uma incidência de insuficiência adrenal entre crianças com choque séptico de 31%.

### **Corticoterapia no choque séptico**

A corticoterapia no tratamento de pacientes criticamente doentes não é novidade dentro da literatura médica. Nos últimos 30 anos diversas foram as tentativas de se estabelecer protocolos para o uso de corticoterapia, alguns com êxito, outros sem respostas ou com resultados contraditórios.

Os primeiros trabalhos experimentais e em laboratórios datam do início dos anos 80, com o uso do corticosteróide contra a endotoxina produzida pela *E. coli*. Contemporâneo a este ensaio foi a elaboração de um protocolo para o uso da metilprednisolona no choque séptico. Mais tarde os experimentos passaram a envolver doenças mais específicas, como a meningite bacteriana e algumas pneumonias intersticiais, como aquelas causadas pelo *P. carinii* e *Varicella zoster*. A discussão atual retorna novamente para os pacientes com diagnóstico de choque séptico e abre perspectivas para o uso de corticóide em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Depois de estabelecidas as indicações passou-se a discutir a dose e o tipo de corticosteróide a ser utilizado, envolvendo métodos que defendiam o uso da medicação em altas doses e outros que preconizavam doses menores, mantendo certa preferência por este último. Nos últimos anos têm-se buscado esquemas terapêuticos em doses fisiológicas<sup>13,14,15,16</sup>.

A corticoterapia em altas doses possui diversas referências dentro da literatura médica, baseado em ensaios clínicos, porém alguns deles com resultados aquém do esperado<sup>17,18,19</sup>. Como exemplo, cita-se o trabalho de Bone e colaboradores que estabeleceu o uso da metilprednisolona na dose de 30 mg/kg, ou placebo, em pacientes com diagnóstico de choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Como resultado, não foi observado diferença significativa com relação à prevenção do choque, reversão do mesmo ou diminuição de mortalidade. O mesmo pôde ser observado no grupo de estudos cooperativo para estudos em

sepsis, de 1987, que utilizou a mesma tática terapêutica e que também não obteve resultados estatisticamente significativos<sup>20</sup>.

Já a utilização de corticosteróides em doses mais baixas possui um maior número de referências e resultados mais positivos<sup>21,22,23,24</sup>. Como exemplo vale citar o trabalho de Bollaert<sup>25</sup> e colaboradores que, estudando pacientes com choque séptico, montaram um protocolo para utilização de corticosteróides em doses baixas e obtiveram resultados significativos no que diz respeito à reversão do choque e menor utilização de catecolaminas. Finalmente convém lembrar o clássico trabalho de Annane<sup>26</sup> e colaboradores que, estudando o mesmo critério, utilizaram a associação de corticóides em baixas doses com a fludrocortisona e conseguiram resultado positivo no que diz respeito ao menor tempo de catecolaminas e redução da mortalidade. Neste ensaio clínico foi observada uma menor mortalidade entre aqueles pacientes que receberam corticoterapia, numa proporção de 53%, comparado com os 63% observados no grupo placebo. O mesmo aconteceu com a necessidade de catecolaminas, atingindo uma proporção de 40% após 28 dias de seguimento no grupo que recebeu corticosteróides, comparado com os 57% do grupo placebo<sup>27</sup>.

### Conclusão

O choque tem características multifatoriais quanto etiologia, fisiopatologia, repercussão em diferentes órgãos alvo e seu principal exemplo é o choque séptico,

muito prevalente em unidades de terapia intensiva e objeto desta discussão.

Dentro da abordagem propedêutica e terapêutica é importante o conhecimento de sua fisiopatologia, o que poderá acarretar em um diagnóstico mais precoce, bem como as conseqüências deste processo sobre diferentes órgãos e sistemas. Além disso, é necessário o reconhecimento das particularidades relacionadas ao tratamento, o que, como já mencionado anteriormente, envolve aspectos multidisciplinares, desde medidas gerais, controle dos eventos desencadeantes até terapêuticas farmacológicas mais atualizadas, muitas delas ainda em fase experimental. Apesar do clássico suporte hemodinâmico baseado na utilização de catecolaminas exógenas, é crescente o interesse pelo chamado choque refratário a catecolaminas, justificando o investimento nas chamadas terapias de resgate, tendo o corticosteróide como o um de seus exemplos mais citados.

Assim sendo, o objetivo central deste trabalho foi de buscar, através de revisão literária, os diversos aspectos relacionados ao uso de corticóide no choque séptico, utilizando princípios de fisiologia, e trabalhos científicos relacionados ao assunto. Desta forma, conclui-se finalmente que a corticoterapia no choque séptico é uma modalidade terapêutica, com protocolos bem estruturados, demonstrando benefícios para estes pacientes, tanto no que diz respeito ao menor tempo de catecolaminas, bem como da potencialização das mesmas, como para diminuição da mortalidade.

### Referências bibliográficas

- Chrousos GP. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis and immune-mediated inflammations. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62.
- Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Vijay C, Tayek JÁ. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: A prospective clinical trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 1668-75.
- Nicholas K. Defining adrenal insufficiency in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 321-23.
- Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 57-62.
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-71.
- Marik P, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31(1): 141-45.
- Saito T, Takanashi M, Gallagher E, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: Hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995; 21: 204-210.
- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Care Med* 1995; 152: 838-60.
- Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 55-64.
- Streeten DHP. What test for hypothalamic-pituitary adrenocortical insufficiency? *Lancet* 1999; 354: 179-180.
- Thaler LM, Blevins LS. The low dose (1 mcg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspect central adrenal insufficiency. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 2726-29.
- Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 mcg) of ACTH. *Clinical Endocrinology* 1999; 51: 153-58.
- Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1998; 80: 51-55.
- Menon K, Clarson C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care* 2002; 3: 112-16.
- Zaloga G. Sepsis-induced adrenal deficiency syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:688-90.
- Oelkels W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-12.
- Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 287: 236-40.
- Lamberts SW, Bruining HÁ, Jong FH. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-92.
- Barclay L. Steroids reduce septic shock deaths in adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
- The Veteran Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
- Briegel J, Forst H, Haller M. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomised, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-32.
- Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-303.
- Williamson DR, Lapointe M. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis and low-doses glucocorticoids in the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 514-25.
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-50.
- Annane D, Sèbille V, Troché G, et al. Effect of Treatment with low doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on mortality in patients with Septic Shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
- Annane D, Sèbille V, Bellissant. Corticosteroids for patients with septic shock (Letters). *JAMA* 2003; 289: 43-44.



## **Encefalopatia Hipóxico-isquêmica: uma análise dos casos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Infantil Pequeno Príncipe de 1999 a 2003**

---

**Hypoxic-ischemic Encephalopathy: an analysis of the cases admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Pequeno Príncipe Children's Hospital from 1999 to 2003**

Mônica Jaques Spinosa(1), Alfredo Löhr Júnior(2)

### **Resumo**

**Objetivos:** A Encefalopatia Hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome neurológica que manifesta o sofrimento encefálico secundário a um aporte de oxigênio insuficiente para a manutenção de seu metabolismo basal que implica em altas taxas de morbi-mortalidade. Este estudo pretende determinar o perfil clínico-demográfico dos casos de EHI internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Infantil Pequeno Príncipe no período de 01 de janeiro de 1999 a 01 de junho de 2003.

**Métodos:** Os prontuários dos 50 pacientes com diagnóstico de EHI foram revisados. Dados de identificação, história peri-natal e evolução clínica foram coletados com auxílio de ficha clínica previamente elaborada.

**Resultados:** 10% dos pacientes apresentavam EHI leve, 68% moderada e 22% grave. Dezoito pacientes foram a óbito (36%).

**Conclusões:** Os índices de mortalidade observados nos graus moderado e grave em nosso estudo são comparáveis aos da literatura (35,3% e 45,5% respectivamente). Houve um óbito entre os cinco pacientes com EHI leve. Este óbito foi decorrente de enterocolite necrotizante grave e sepsis, provavelmente não estando relacionado à EHI. De acordo com estudos prévios a EHI leve tem um excelente prognóstico. A EHI compõe o quadro clínico complexo de pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de hospitais de referência. A sua classificação, sua investigação diagnóstica e a análise de fatores associados são primordiais para a alocação de recursos, o correto tratamento do paciente e a orientação dos pais.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hipóxico-isquêmica, UTI Neonatal.

### **Abstract**

**Objectives:** The Hypoxic-ischemic Encephalopathy (HIE) is a neurologic syndrome which expresses the suffering of the brain in face of an oxygen supply that is insufficient to the maintenance of its basal metabolism and that has high rates of morbimortality. This study intends to determine the clinical and demographical profile of the cases of HIE admitted at the Neonatal Intensive Care Unit of Pequeno Príncipe Hospital from January 1<sup>st</sup> 1999 to June 1<sup>st</sup> 2003.

**Methods:** The charts of the 50 patients diagnosed with HIE were reviewed. Identification, perinatal and clinical follow-up data were collected using a previously elaborated form.

**Results:** Ten percent of the patients had mild HIE, 68% had a moderate form and 22% a severe one. Eighteen patients died (36%).

**Conclusions:** The mortality rate of the moderate and severe forms of HIE are comparable to the ones found at other references (35,3% and 45,5% respectively). There was one death among the 5 patients which presented with mild HIE. The death was due to perforating necrotizing enterocolitis and sepsis, and was probably not related to the HIE itself. Mild HIE has an excellent prognosis according to previous studies. The HIE is part of the complex clinical picture of severely ill patients admitted to Intensive Care Units at reference hospitals. Its classification, its diagnostic investigation and the analysis of associated factors are necessary to the allocation of resources, the correct treatment and the orientation of the parents.

**Key words:** Hypoxic-ischemic Encephalopathy, Neonatal Intensive Care Unit.

---

1. Médica Residente de Neuropediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe

2. Médico do Departamento de Neurologia do Hospital Infantil Pequeno Príncipe

## Introdução

A Encefalopatia Hipóxico-isquêmica (EHI) é uma síndrome neurológica que manifesta o sofrimento encefálico secundário a um aporte de oxigênio insuficiente para a manutenção de seu metabolismo basal. Os eventos que dão origem à EHI podem datar do período pré, peri ou pós-natal e são fatores de risco identificáveis passíveis de prevenção ou tratamento.

A incidência de EHI em recém nascidos a termo varia entre 5,4 (Brown *et al*, 1974) e 6,0 (Levene *et al*, 1985) casos para cada 1000 nascimentos<sup>1,2</sup>. Esta incidência está em declínio nos Estados Unidos, supostamente pelas melhores condições de assistência pré-natal e peri-parto hoje disponíveis. Wegman (1984) descreveu uma queda de 235 para cada 1000 nascimentos em 1970 para 39 a cada 1000 em 1981<sup>3</sup>. Decréscimos de similar magnitude foram descritos por Hull<sup>4</sup> (1992) na Inglaterra.

Para facilitar a abordagem dos pacientes portadores EHI, Sarnat-Sarnat<sup>5</sup> (1976) graduaram-na em leve, moderada e grave de acordo com seus sinais e sintomas clínicos (Quadro 1). Os casos moderados e graves ocorrem na proporção de 1,1 e 1,0 para cada 1000 nascimentos respectivamente, segundo Levine (1985)<sup>2</sup>.

A importância do estudo da EHI reside nas suas altas taxas de morbi-mortalidade. O prognóstico sombrio, seja de evolução para óbito ou para seqüelas severas é uma constante nos pacientes com EHI grave e foi incluído como critério para classificação por Sarnat-Sarnat (1976)<sup>5</sup>. Mesmo pacientes que apresentam EHI leve podem apresentar seqüelas tardias, conforme demonstraram Robertson *et al* em 1989, em estudo que detectou uma queda progressiva no QI de pacientes com diagnóstico neonatal de EHI leve e moderada quando comparados a um grupo controle saudável<sup>6</sup>. Os quadros de paralisia cerebral, principalmente aqueles de tetraparesia espástica e de coreoatetose, constituem a seqüela neurológica clássica da EHI em suas formas

moderada e grave, podendo estar ou não associada a epilepsia e retardo mental. O Quadro 2 resume os achados de autores que buscaram relacionar a gravidade da EHI com a proporção de crianças que evoluíram para óbito ou seqüelas neurológicas graves.

Este trabalho tem como objetivo realizar um estudo dos casos de EHI internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal do Hospital Infantil Pequeno Príncipe (HIPP) no período de 01 de janeiro de 1999 a 01 de junho de 2003 com o objetivo de determinar o perfil clínico-demográfico da população em estudo. Para isso definiu-se os fatores de risco pré e peri-natais envolvidos, as intercorrências neurológicas, comorbidades e complicações, o tempo de internamento e o desfecho para óbito ou alta hospitalar.

## Metodologia

Foi pesquisado no livro de registro da UTI Neonatal do HIPP o diagnóstico de entrada dos pacientes internados no período de 01 de janeiro de 1999 a 01 de junho de 2003. Foram selecionados todos os pacientes com o diagnóstico de EHI, Síndrome Hipóxico-isquêmica (SHI), asfixia, hipóxia, anóxia, toco-traumatismo, sofrimento fetal e broncoaspiração de mecônio. Os pacientes admitidos por SHI tiveram seus prontuários revisados por ser a encefalopatia parte integrante desta síndrome. Os diagnósticos de asfixia perinatal, anóxia perinatal e hipóxia perinatal, foram incluídos por serem uma descrição do fator primordial e desencadeante da EHI. Os prontuários de pacientes admitidos na UTI Neonatal com diagnóstico de toco-traumatismo, sofrimento fetal ou broncoaspiração de mecônio também foram revisados por que tais diagnósticos implicam num período de hipóxia que pode resultar em EHI.

Os prontuários selecionados foram revisados e foram incluídos no estudo aqueles com diagnóstico de EHI segundo os critérios de Sarnat-Sarnat. O score Apgar, quando disponível, estabeleceu o diagnóstico de asfixia

**Quadro 1: Graduação da EHI segundo Sarnat-Sarnat (1976)<sup>5</sup>**

Parâmetros	Grau de Encefalopatia Hipóxico-isquêmica		
	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	hiperalerta	letárgico	estupor, coma
TÔNUS	normal	hipotônico	flácido
POSTURA	normal	flexão	decerebração
REFLEXOS TENDINOSOS	hiperativos	hiperativos	ausentes
MIOCLONUS	presente	presente	ausente
REFLEXO DE MORO	forte	fraco	ausente
PUPILAS	midríase	miose	anisocóricas, pouca resposta à luz
CRISE CONVULSIVA	não	comum	descerebrado
EEG	normal	baixa voltagem, atividade epileptiforme	surto-supressão isoeletrico
DURAÇÃO	<24h	24h – 14 d	dias a semanas
PROGNÓSTICO	bom	variável	óbito, déficit grave

**Quadro 2: Proporção de crianças que evoluíram para óbito ou seqüelas neurológicas graves segundo o grau de EHI (adaptado de Malcom, 1995)<sup>7</sup>**

Referência	n	Proporção de seqüelas graves ou óbito			Seguimento (anos)
		LEVE (%)	MODERADA (%)	GRAVE (%)	
SARNAT-SARNAT (1976) <sup>5</sup>	21	-	25	100	1
FINER ET AL (1981) <sup>7</sup>	89	0	15	92	3.5
ROBERTSON ET AL (1985) <sup>8</sup>	200	0	27	100	3.5
LOW ET AL (1985) <sup>9</sup>	42	- <sup>1</sup>	27	50	1
LEVENE ET AL (1986) <sup>10</sup>	122	1 <sup>2</sup>	25	75	2,5

(1) Considerou leve e moderada juntas

(2) Seqüela por miopatia congênita

perinatal. Quando ausente este diagnóstico foi feito através da análise da história clínica descrita no prontuário.

Os fatores em estudo foram: identificação, história pré-natal, eventos peri-parto, intercorrências neurológicas do internamento, exames de investigação neurológica realizados, outras intercorrências, doenças ou malformações associadas. O desfecho principal foi o óbito ou a alta hospitalar. O desfecho secundário foi o tempo de internamento (tempo de permanência na UTI Neonatal e tempo total de hospitalização). Elaborou-se uma ficha clínica para orientação da coleta de dados.

As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio padrão com mediana (mínimo; máximo). Recomenda-se o uso de mediana quando o coeficiente de variação for maior que 0,3 e nesses casos a mediana foi citada primeiro.

**Resultados**

Dos 69 prontuários selecionados pela metodologia descrita 50 pacientes apresentaram quadro clínico e exames complementares compatíveis com o diagnóstico de EHI. Todos os pacientes tinham como fatores desencadeantes de EHI eventos pré-natais, peri-natais ou pós-natais imediatos.

Considerando o caráter retrospectivo do estudo os casos foram classificados em EHI graus 1, 2 ou 3 segundo Sarnat-Sarnat (1976)<sup>5</sup> levando em conta os dados consistentemente descritos, a saber: nível de consciência, presença de crises convulsivas e padrão eletroencefalográfico (Tabela 1).

**Tabela 1: Distribuição da amostra quanto a graduação da EHI**

GRAU DE EHI	CASOS		ÓBITO	
	Nº	%	Nº	%
LEVE	5	10	1 <sup>1</sup>	20
MODERADO	34	68	12	35,3
GRAVE	11	22	5	45,5

(1) Óbito com 14 dias de vida por prematuridade, enterocolite necrotizante grave e sepsis.

Dos 50 pacientes em estudo 29 eram do sexo masculino (58%) e 18 foram a óbito (36%). A mediana da idade dos pacientes no óbito foi de 6,5 dias (1; 63) com média de 13,8 ± 18,9 dias. A mediana de dias de internamento em UTI foi de 15 dias (1; 60) com média de 18,4 ± 15,2 dias. A mediana de dias de internamento hospitalar total foi de 20 dias (1; 65) com média de 23,1 ± 18,6 dias. Sete pacientes do sexo feminino e 11 pacientes do sexo masculino evoluíram para óbito.

Dados referentes à idade gestacional segundo o método de Parkin estavam disponíveis em 27 prontuários (54%), média de 36,6 ± 3,6 semanas com mediana em 38 semanas (28; 40). O peso de nascimento constava em 43 prontuários, média de 2744 ± 774 g com mediana em 2870 g (950; 4250). Treze pacientes eram prematuros (26%). Oito dos 18 pacientes que foram a óbito eram prematuros (44,4%).

Os valores do score Apgar no 1º e 5º minutos estavam presentes em 40 prontuários (80%), mediana no 1º minuto de 1,5 (0; 5) com média de 1,7 ± 1,5 e no 5º minuto mediana de 4 (0; 9) com média de 4,2 ± 2,0.

Vinte e dois partos foram cesários (44%) e 28 vaginais (56%), 47 com apresentação cefálica (94%) e 3 pélvica (6%).

Os dados sobre intercorrências peri-natais estavam disponíveis em 49 prontuários (98%) (Tabela 2). Manifestações relacionadas à SHI, comorbidades e complicações relatadas estão expostas nas tabelas 3, 4 e 5 respectivamente.

**Tabela 2: Intercorrências perinatais**

Intercorrência Perinatal	Nº	%
NÃO	6	12,2
SIM	43	87,8
· SOFRIMENTO FETAL AGUDO	41	83,7
· DPP <sup>1</sup>	4	8,2
· PLACENTA PRÉVIA	1	2,0
· CIRCULAR DE CORDÃO	2	4,1
· PROLAPSO DE CORDÃO	1	2,0
· DISTÓCIA	16	32,7
· TOCOTRAUMATISMO	12	24,5
· LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL	24	49,0
· GEMELAR B	1	2,0

(1) Descolamento prematuro de placenta.

Nota: Foram descritas 102 intercorrências perinatais em 43 pacientes.

**Tabela 3: Manifestações relacionadas à SHI**

Manifestações de SHI	Nº	%
NÃO	25	50
SIM	25	50
· Insuficiência cardíaca	2	4
· Hipertensão pulmonar	16	32
· Membrana hialina	5	10
· Insuficiência renal	1	2
· Necrose intestinal	2	4
· SSIHAD <sup>1</sup>	1	2
· Hiponatremia	2	4
· Hipoglicemia	8	16
· CIVD <sup>2</sup>	1	2

(1) Síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético.

(2) Coagulação intra-vascular disseminada.

Nota: Foram descritas 38 manifestações relacionadas à SHI em 25 pacientes.

**Tabela 4: Comorbidades**

Comorbidade	Nº	%
NÃO	23	46
SIM	27	54
· PCA <sup>1</sup>	4	8
· Hepatite neonatal	1	2
· Aspiração de mecônio	23	46
· Citomegalovirose congênita	1	2
· Malformações <sup>2</sup>	4	8
· Intoxicação medicamentosa <sup>3</sup>	1	2

(1) Persistência do Canal Arterial.

(2) Dois pacientes apresentavam malformações múltiplas: fenda palatina, macrocefalia, implantação baixa das orelhas e comunicação inter-atrial em um paciente, comunicação inter-ventricular e atresia de esôfago em outro. Dois pacientes apresentavam malformações cardíacas isoladas: defeito do septo átrio-ventricular total e comunicação inter-ventricular. (3) Intoxicação medicamentosa por benzodiazepínico administrado à mãe, que apresentou crise convulsiva durante a indução anestésica.

Nota: Foram descritas 34 comorbidades em 27 pacientes.

Quanto às manifestações neurológicas 14 pacientes (28%) tiveram seu nível de consciência descrito como comatoso. Vinte e nove pacientes (58%) apresentaram crises convulsivas. Quatorze pacientes (48,3%) apresentaram a primeira crise no primeiro dia de vida. A mediana

de idade na primeira crise foi de 1,5 dias (1; 13) com média de  $2,1 \pm 2,4$  dias. Em 21 dos prontuários a crise convulsiva foi descrita, sendo 14 delas crises generalizadas tônico-clônicas, 2 com hipertonia de um único membro. Hipertonia de um membro acompanhada de flutter de língua, hipertonia de ambos os membros inferiores, hipertonia com abalos clônicos de ambos os membros inferiores, apnéia e crise oculogíral foram descritas em 1 paciente. Onze pacientes apresentaram apenas 1 crise convulsiva (37,9%). Houve 2 casos de estado de mal convulsivo (6,9%).

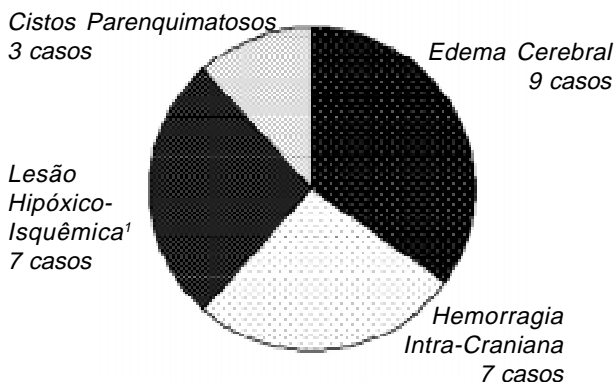
**Tabela 5: Complicações**

Complicações	Nº	%
NÃO	4	8
SIM	46	92
· Apnéia	11	22
· Insuficiência Respiratória	42	84
· Pneumonia	5	10
· Sepsis	21	42
· Meningite	1	2
· Icterícia	14	28
· Hiperglicemia	1	2

Nota: Foram descritas 95 complicações em 46 pacientes.

Quarenta e três pacientes (86%) foram submetidos à ecografia cerebral transfontanela. Vinte dos 43 exames eram normais (46,5%). Os achados anormais encontram-se relacionados no Gráfico 1. A mediana de dias de vida ao realizar o primeiro exame foi de 3 dias (1; 13) com média de  $3,74 \pm 2,58$  dias.

**Gráfico 1: Achados anormais de Ecografia Cerebral**



(1) O achado de hipocogenicidade foi interpretado como Lesão Hipóxico-Isquêmica

Nota: Vinte e três dos 43 exames realizados foram anormais. Três exames apresentaram dois achados anormais.

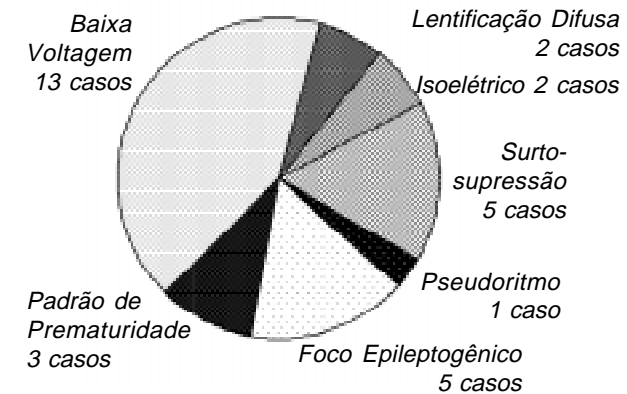
Dos 7 casos de Hemorragia Intra-craniana (HIC) descritos à ecografia cerebral. Segundo a classificação de Volpe (2001)<sup>11</sup> para Hemorragia Intra-ventricular (HIV) houve 1 caso de HIV grau 1, 2 casos de HIV grau 2, 2 casos de HIV grau 3. Houve 1 caso de hemorragia cerebelar e 1 caso de hemorragia cortical.

Vinte e dois pacientes (44%) foram submetidos a exame de tomografia computadorizada de crânio. Os achados destes exames confirmaram os resultados das ecografias e contribuíram com o diagnóstico de 1 caso de fratura de crânio e 1 caso de calcificações periventriculares bilaterais compatíveis com TORCH.

Trinta e oito pacientes (76%) foram submetidos a eletroencefalograma (EEG). Oito dos 38 exames eram normais (21,1%). Os achados anormais encontram-se relacionados no Gráfico 2. A mediana de dias de vida ao realizar o primeiro exame foi de 4 dias (1; 21) com média

de  $5,42 \pm 3,74$  dias. A mediana de dias de vida ao realizar o primeiro exame em pacientes com resultado normal foi de 4 dias (2; 9) com média de  $4,38 \pm 2,20$  dias. Destes pacientes 3 apresentavam EHI grau leve e os demais grau moderado. Nenhum paciente com EEG normal foi a óbito.

**Gráfico 2: Achados anormais de EEG**



Nota: Trinta dos 38 exames realizados foram anormais. Um dos pacientes apresentou ao EEG achado de foco epileptogênico associado a traçado de baixa voltagem.

## Discussão

A EHI faz parte do quadro clínico complexo de pacientes internados em UTI Neonatal de hospitais de referência como o HIPP. Nestes pacientes múltiplos sistemas estão envolvidos, o que contribui para a gravidade do quadro e para as altas taxas de mortalidade. O óbito nem sempre está relacionado à EHI em si e à sua graduação mas pode se dar em consequência de outras complicações ou ao acúmulo destas, com o envolvimento progressivo de um grande número de sistemas em falência. Este fato impossibilita a avaliação de fatores de risco para óbito nesta casuística. Um estudo prospectivo com uma maior amostra e coleta de dados que documentassem a falência dos principais sistemas possivelmente seria mais apropriado para este enfoque.

Em nossa casuística o diagnóstico de EHI leve teve baixa prevalência. Isso provavelmente se deve à seleção de pacientes internados em uma UTI de um hospital terciário pois a EHI grau 1 tem clínica sutil e breve, muitas vezes sub-diagnosticada e pode ser tratada com simples observação em berçários de baixo risco. Em nosso estudo houve 1 óbito dentre os 5 pacientes portadores de EHI grau 1, o que resultaria em uma taxa de mortalidade de 20% para esta amostra. Este óbito ocorreu após enterocolite necrotizante grave com perfuração intestinal e sepsis no 14º dia de vida. É provável que neste paciente a EHI leve não tenha contribuído para o óbito, considerando que este quadro, quando isolado, por definição, é de excelente prognóstico<sup>5</sup>. Os índices de mortalidade observados nos graus 2 e 3 de EHI em nosso estudo são comparáveis aos da literatura<sup>5,7-10,12,13</sup>, embora na maioria dessas referências tenha sido incluída a presença de seqüelas neurológicas na análise do prognóstico final.

O prognóstico dos pacientes foi analisado considerando-se o desfecho principal de evolução para óbito ou alta. No grupo dos pacientes com curto período de internamento estavam inclusos não só aqueles com quadro clínico leve e boa evolução mas também os que foram a óbito, dado que a mediana de dias de internamento foi de 20 dias e a mediana de dias de vida

no óbito foi de 6,5 dias. Este viés impossibilitou a inclusão do desfecho secundário na análise dos dados. A ficha clínica que orientou a coleta de dados visava traçar o perfil de alta desses pacientes na tentativa de inferir um prognóstico a longo prazo, no entanto, limitações inerentes ao uso de dados secundários impossibilitou esta análise.

Oito pacientes tiveram EEG dentro dos limites da normalidade. Três destes pacientes apresentavam EHI leve, que cursa sem alterações eletroencefalográficas segundo os critérios definidos por Sarnat-Sarnat<sup>6</sup>. Os demais pacientes apresentavam EHI moderada, que pelos mesmos critérios pode ter duração de 24 horas a

14 dias. É possível que, nestes pacientes, o exame de EEG tenha sido realizado em uma fase de recuperação da encefalopatia.

A classificação da EHI, sua investigação diagnóstica e a análise de fatores associados são primordiais para a alocação de recursos, o correto tratamento do paciente e a orientação dos pais. É fundamental sensibilizar a equipe médica para a importância do diagnóstico de EHI. Um protocolo prospectivo poderia coletar com maior eficiência dados selecionados relevantes a análises futuras de um conjunto maior de casos permitindo conclusões que identificassem os fatores de risco para óbito e seqüelas graves.

### Referências Bibliográficas

1. Brown JK, Purvis RJ, Forfar JO, Cockburn F. Neurological aspects of perinatal asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1976; 16:567-580.
2. Levene MI, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Earl Hum Dev* 1985; 11:21-28.
3. Wegman ME. Annual summary of vital statistics – 1983. *Pediatrics* 1984; 74:981-990.
4. Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Brit J Obstet Gynecol* 1992; 99:386-391.
5. Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696.
6. Robertson CMT, Finer NN, Grace MGA. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989; 114:753-760.
7. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981; 98:112-117.
8. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27:473-484.
9. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:524-538.
10. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; i: 67-91.
11. Volpe JJ. Neurology of the newborn. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001.
12. Funayama CA, Ribeiro MVL, Gonçalves AL. Encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos a termo. Aspectos da fase aguda e evolução. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(4):771-779.
13. Funayama CA, Gonçalves AL, Ribeiro MVL. Encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal: aspectos epidemiológicos. *J Pediatr* 1991; 67(11/12):371-374.

## ARTIGO ORIGINAL

### Sonambulismo e Trauma: Apresentação de três casos

#### Somnambulism and Trauma: three cases report

Sérgio A Antoniuk(1), Isac Bruck(1), Lucia H C dos Santos(1), Camila P K D'Almeida(2), Marco A G Costa(2),  
Rafaela M L Albuquerque(2)

#### Resumo

**Introdução:** Sonambulismo é uma parassonia do estágio três e quatro do sono, descrito como um distúrbio do despertar, incluindo vários comportamentos estereotipados (“caminhar dormindo”). Ocorre em até 30% das crianças sendo mais comum entre quatro e seis anos de idade. Traumatismos associados ao sonambulismo são raramente descritos. A maioria das auto-injúrias (fraturas de membros, traumas torácicos, abdominais ou cranianos) resultam de quedas através de janelas e trauma direto em móveis. Não é raro também a agressividade a terceiros.

#### Abstract

**Introduction:** Somnambulism is a parasomnia that occurs during stage three and four of sleep. It is described as an awake disorder which includes stereotyped behaviors (“sleep walking”). Somnambulism occurs in 30% of the children population, mainly aged four to six year-old. Traumas associate with somnambulism are rarely described. While typically not dangerous, the behavior is sometimes violent enough to result in injury to the patient, (limb fractures; thoracic, abdominal or cranial-cerebral trauma), mainly due to falls from windows and impact on furniture.

1. Neuropediatra, professor(a) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná; 2. Acadêmico(a) do 5º ano do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Centro de Neuropediatria (CENEP), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

SAA: Rua Hildebrando Cordeiro, 147 - Curitiba/PR - CEP: 80740-350.

**Objetivo:** Relatar três casos de pacientes vítimas de trauma durante episódio de sonambulismo e salientar a importância deste assunto e de suas medidas preventivas.

**Métodos:** Revisão de prontuários. Casos clínicos: 1) Menino de 6 anos apresentando episódios semanais de sonambulismo caiu da janela do 10º andar de um hotel, sofrendo trauma craniano grave e evoluindo com morte encefálica. 2) Adolescente de 14 anos, que ocasionalmente apresentava episódios de sonambulismo, foi encontrado inconsciente no jardim de sua casa. A paciente permaneceu em coma por algumas horas, evoluindo sem seqüelas. 3) Menino de 13 anos, durante episódio de sonambulismo, ligou um automóvel na garagem batendo e destruindo a parede. Logo após, saiu caminhando descalço pela vizinhança, sofrendo lesões em seus pés e arranhões pelo corpo ao chocar-se em cercas com arame.

**Conclusões:** O sonambulismo é um distúrbio do sono comum em crianças, geralmente com baixos índices de morbidade e mortalidade. No entanto, acidentes graves podem ocorrer, inclusive óbito. Assim os médicos devem orientar as famílias sobre os riscos eventuais principalmente nos casos em que os episódios são frequentes. Medidas preventivas são recomendadas. Raramente medicamentos são indicados.

**Palavras-chave:** sonambulismo, trauma, distúrbios do sono.

**Objective:** Review of medical records.

**Methods:** Report three case of patient victims of trauma during somnambulism episode and accentuate the importance of this subject and its prevention. Clinical cases: 1) 6-year-old boy with weekly episodes of somnambulism jumped out of a tenth-floor hotel window. He had a serious cranial-cerebral trauma that leads to cerebral death. 2) 14-year-old teenager presented with casual episodes of somnambulism was founded unconscious in the garden. The youthful jumped out of a first-floor bedroom window. The patient remained into a coma state during some hours, evolving without sequelae. 3) 13-year-old boy started up a car, which was in the garage, during an episode of somnambulism and crashed into the wall. Thereupon the barefooted boy walked in the neighborhood. In the end he suffered injuries on his feet and scratches all over his body.

**Conclusion:** Somnambulism is a common sleep disorder in children, generally harmless with little morbidity rate and mortality. However, serious accidents may happen including those which result in death. So physicians should instruct parents about occasional risks, especially if the children have a history of frequent episodes of somnambulism. Preventive measures should be taken. Pharmacotherapy is rarely indicated.

**Key words:** somnambulism, trauma, sleep disorders.

## Introdução

Sonambulismo é uma parassonia do estágio três e quatro do sono segundo a International Classification of Sleep Disorders<sup>1</sup>. É descrito como um distúrbio do despertar que inclui vários comportamentos estereotipados, como "caminhar dormindo", e cursa com amnésia para o fato. O sonambulismo é mais comum durante a infância, mas pode persistir na vida adulta. Ele ocorre freqüentemente em 1 a 6% das crianças, mas pode afetar até 30%, sendo mais observado entre quatro e seis anos de idade. A maioria das auto-injúrias (fraturas de membros, traumas torácicos, abdominais e cranianos) resultam de quedas através de janelas e trauma direto em móveis. Não é raro também a agressividade a terceiros<sup>2</sup>. O objetivo deste trabalho é apresentar três pacientes que sofreram injúrias de graus variáveis durante o episódio de sonambulismo e também salientar a importância do tema e das possíveis medidas preventivas.

## Relato dos casos

**Caso 1:** Menino de 6 anos apresentando episódios semanais de sonambulismo caiu da janela do 10º andar de um hotel, sofrendo trauma craniano grave e evoluindo com morte encefálica.

**Caso 2:** Adolescente de 14 anos, que ocasionalmente apresentava episódios de sonambulismo, foi encontrada inconsciente no jardim de sua casa. A paciente permaneceu em coma por algumas horas, evoluindo sem seqüelas.

**Caso 3:** Menino de 13 anos, durante episódio de sonambulismo, ligou um automóvel na garagem batendo e destruindo a parede. Após, saiu caminhando descalço

pela vizinhança, sofrendo lesões em seus pés e arranhões pelo corpo ao encostar-se em cercas com arame.

## Discussão

Parassonias são eventos motores, verbais ou experienciais indesejáveis (sonhos, pensamentos, imagens e emoções) que ocorrem exclusiva ou principalmente durante o sono. O sonambulismo é uma parassonia do estágio três e quatro do sono segundo a International Classification of Sleep Disorders<sup>1</sup>. É caracterizado por atividade motora automática complexa, onde o indivíduo levanta-se da cama e caminha<sup>4</sup>. Qualquer estímulo interno ou externo, que normalmente levaria a um despertar completo, pode, em pacientes sonâmbulos, desencadear um estado prolongado entre o sono e a vigília, conhecido como estado intermediário de sono. Neste estado, o indivíduo preserva um quadro motor ativo, típico da vigília, enquanto a atividade mental permanece baixa, tal como no sono delta. Durante um episódio de sonambulismo os pacientes podem apenas caminhar pelo quarto ou fora do lar e até mesmo realizar atividades mais complexas como dirigir automóveis<sup>3</sup>. Os sonâmbulos costumam permanecer irreponsíveis aos comandos, entretanto, podem obedecer a comandos simples como o de voltar para a cama. Apresentam os olhos abertos e fazem todos os movimentos corporais como se estivessem acordados. Além disso, os pacientes não se recordam dos fatos quando questionados<sup>4</sup>. A fisiopatologia desta desordem é desconhecida<sup>5</sup>.

O sonambulismo é mais freqüente durante a infância, porém pode persistir na idade adulta. A incidência gira em torno de 1 a 6% das crianças, mas pode afetar até

30%, sendo mais observado entre quatro e seis anos de idade. Existem relatos de início na idade adulta, devendo-se nestes casos investigar uma causa secundária<sup>6</sup>. Esta desordem é mais comum em pacientes do sexo masculino (2:1)<sup>7</sup>.

Fatores como privação de sono, febre, medicamentos depressores do sistema nervoso central, estresse, dor, apnéia do sono, refluxo esofágico, álcool, deficiência de magnésio e distensão vesical entre outros, podem desencadear episódios de sonambulismo. Fatores genéticos também estão envolvidos. Estudos recentes com gêmeos e familiares com sonambulismo reforçam esta hipótese<sup>5</sup>. O filho de um sonâmbulo tem 10 vezes mais chance de ser acometido<sup>8</sup>.

O diagnóstico é clínico. Deve-se coletar uma história detalhada sobre o estado de consciência pré-evento, hora e ciclo do sono, trauma sofrido, lembrança do evento, história familiar, idade de início e fatores desencadeantes. É necessário fazer o diagnóstico diferencial com eventos epilépticos, que também são freqüentes na idade de maior incidência do sonambulismo<sup>5</sup>. A polisomnografia também pode ser utilizada com a finalidade de auxiliar o diagnóstico<sup>3,9</sup>.

A complicação mais temida do sonambulismo é o trauma, que envolve auto-injúrias e até mesmo injúrias a terceiros (mais comum em homens)<sup>10</sup>. A maioria das auto-injúrias inclui fraturas de membros, trauma torácico, abdominal e craniano, sendo decorrentes de quedas através de janelas e trauma direto com obstáculos existentes no lar do paciente<sup>2</sup>. Os casos mais graves estão relacionados a quedas de janelas em edifícios, sendo geralmente fatais<sup>11</sup>. Acidentes automobilísticos, embora raros, já foram relatados<sup>3</sup>.

Verificamos que a associação entre sonambulismo e trauma é raramente descrita na literatura. Schenck et al.<sup>9</sup> (1989), analisaram 100 casos de adultos com lesões durante o sono (equimoses e fraturas), dos quais 78.7% apresentavam distúrbios do sono e 48.1% sonambulismo. Kavey et al.<sup>11</sup> (1990), descreveram dez casos de adultos com comportamento agressivo durante o sono: Oito sofriam de sonambulismo e um dos pacientes caiu do 35º andar do edifício em que morava. Broughton et al.<sup>12</sup> (1994), publicaram um caso de homicídio durante um episódio de sonambulismo. Milliet et al.<sup>2</sup> (1999), relataram um caso sobre um adolescente que caiu da janela (6º andar - 20 metros) o que resultou em trauma grave de tórax. Mahowald et cols.<sup>13</sup> (2003), descreveram um caso de suicídio associado ao sonambulismo. Sharp et cols.<sup>14</sup> (2004), realizaram uma revisão bibliográfica sobre trauma relacionado ao sonambulismo e concluíram que medidas preventivas eram de vital importância a fim de evitar acidentes mais graves.

O sonambulismo raramente precisa de tratamento medicamentoso. Em casos de episódios freqüentes ou que causem ferimentos, podem ser utilizados benzodiazepínicos ou antidepressivos. O tratamento não medicamentoso inclui dormir regularmente, evitar grandes refeições antes de deitar, evitar o consumo de álcool, combater os episódios de febre, tratar o refluxo esofágico, a apnéia e o bruxismo. Para evitar traumas é importante a proteção do ambiente, evitando móveis e objetos cortantes, mantendo janelas trancadas e utilizando sinalizadores nas portas. Desta forma, a prevenção é a principal para se evitar o trauma durante os episódios de sonambulismo<sup>3,14</sup>.

## Conclusão

Conclui-se que o sonambulismo é um distúrbio do sono comum em crianças, geralmente benigno. No entanto, acidentes graves podem ocorrer, inclusive óbito. Assim os médicos devem orientar as famílias sobre os riscos eventuais, principalmente nos casos em que os episódios são freqüentes. Raramente medicamentos são indicados, no entanto, o tratamento de suas possíveis causas e principalmente a tomada de medidas preventivas devem ser recomendadas.

## Referências bibliográficas

1. American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Lawrence, KS: Allen Press; 1990.
2. Milliet N, Ummenhofer W. Somnambulism and trauma: case report and short review of the literature. *J Trauma*. 1999 Aug;47(2):420-2.
3. Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographically documented case of adult somnambulism with long-distance automobile driving and frequent nocturnal violence: parasomnia with continuing danger as a noninsane automatism? *Sleep*. 1995;18:765-772.
4. Moldofsky H, Gilbert R, MacLean FAL, MacLean AW. Sleep related violence. *Sleep*. 1995;18:731-739.
5. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):e17-25.
6. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice in Sleep Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994:437-452.
7. Crisp AH. The sleepwalking/night terrors syndrome in adults. *Postgrad Med J*. 1996;72:599-604.
8. Broughton RJ. Parasomnias. In: Chokroverty S, ed. *Sleep Disorders Medicine*. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1994:381-399.
9. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry*. 1989 Sep;146(9):1166-73.
10. Guilleminault C, Moscovitch A, Leger D. Forensic sleep medicine: nocturnal wandering and violence. *Sleep*. 1995;18:740-748.
11. Kavey NB, Whyte J, Resor SR, Gidro-Frank S. Somnambulism in adults. *Neurology*. 1990;40:749-752.
12. Broughton R, Billings R, Cartwright R, et al. Homicidal somnambulism: a case report. *Sleep*. 1994;17:253-264.
13. Mahowald MW, Schenck CH, Goldner M, Bachelder V, Cramer-Bornemann M. Parasomnia pseudo-suicide. *J Forensic Sci*. 2003 Sep;48(5):1158-62.
14. Sharp SJ. Somnambulism. *eMedicine*. 2004. <http://www.emedicine.com/neuro/topic638.htm>.