

**DIRETORIA SPP - BIÊNIO 2002-2003**

**Presidente:** Eliane Mara Cesário Pereira Maluf

**Presidente de Honra:** Donizetti Dimer Giamberardino Filho

**1º Vice-Presidente:** Paulo Ramos David João (Curitiba)

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

**3º Vice-Presidente:** José Carlos Amador (Maringá)

**4º Vice-Presidente:** Renato Tamehiro (Cascavel)

**Secretária Geral:** Marizilda Martins

**1º Secretário:** Aristides Schier da Cruz (Curitiba)

**2º Secretário:** Eduardo Almeida Rego Filho (Londrina)

**Tesouraria**

**1º Tesoureiro:** Gilberto Pascolat

**2º Tesoureiro:** Dorivan 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), Maurício Bettinardi (Ponta Grossa)

**Conselho Consultivo:** Sérgio Antoniuk (Curitiba), Vitor Costa Palazzo, Ana Paula Kuczynski, Adilson N. Dallastra (Pato Branco), Osório Ogasawara (Paranavaí)

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA**

**Departamento de Adolescência**

Lucimara Gomes Baggio

**Departamento de Aleitamento Materno**

Zuleica Thonson

**Departamento de Alergia - Imunologia**

Loreni Kovalhuk

**Departamento de Cardiologia**

Nelson I. Miyagui

**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**

Cristina Rodrigues da Cruz

**Departamento de Nefrologia**

Maria Rita Roschel

**Departamento de Neonatologia**

Ângela Sara Jamusse de Brito

**Departamento de Neurologia Pediátrica**

Antonio Carlos de Farias

**Departamento de Onco-Hematologia**

Mara Albonei Pianovski

**Departamento de Pneumologia**

Carlos Massignan

**Departamento de Reumatologia**

Paulo Fernando Spelling

**Departamento de Saúde Mental**

Jussara Ribeiro dos Santos Varassin

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

Luci Pfeiffer Miranda

**Departamento de Terapia Intensiva / Suporte Nutricional**

Mario Marcondes Marques Junior

**JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 04 NÚMERO 01.**

O Jornal Paranaense de Pediatria é o órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria para publicações científicas. Correspondência deve ser encaminhada para: SPP Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 80.510-090 Curitiba - PR

Tiragem: 2.000 exemplares

---

Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 223-2570 Fax: 41 324-7874 Curitiba - PR

Http://www.spp.org.br e-mail: sppediatria@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Marketing Ltda. Telefone: 41 335-9233 www.fidellize.com.br Curitiba - PR



# Jornal Paranaense de Pediatria

## EDITOR - COORDENADOR GERAL

### 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.

### Geraldo Graça

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

### 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.

### Lúcio Esteves

Médico Pediatra, 3º Vice Presidente da Sociedade Paranaense de Pediatria

### 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.

### Monica N. Lima Cat

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Informática Médica.

### 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.

## EDITORIAL

A Depressão na infância e adolescência (DAA) tem atravessado diferentes etapas na sua conceitualização. Muitas vezes sua existência é negada e outros a consideram como uma das entidades clínicas mais comuns na consulta neuropsiquiátrica.

Muitos trabalhos mostram que a DAA é muito comum, atinge qualquer idade na infância porém é muito mais freqüente e em geral, mais grave na adolescência. Alguns estudos mostram até 12 % de sintomas depressivos na adolescência ( média de 3 a 5% ). No Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas foram estudados 2.550 adolescentes de uma escola pública, sendo encontrados sintomas depressivos importantes em até 8% dos alunos.

A DAA está associada a conseqüências graves no desenvolvimento psicossocial do indivíduo e o mais preocupante é o risco de suicídio que chega a 50% nos adolescentes deprimidos.

Assim, é muito importante o diagnóstico precoce dos sintomas depressivos para uma interferência preventiva. Segundo o DSM IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) os sintomas básicos de um episódio de Depressão Maior são os mesmos em adultos, adolescentes e crianças, embora temos evidências de que estes sintomas podem variar com a faixa etária. Segundo o DSM IV, há necessidade de 5 dos seguintes sintomas para o diagnóstico de Episódio Depressão:

1. Humor deprimido ou irritável;
2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos;
3. Dificuldade para se concentrar ou pensar ou indecisão;
4. Problemas no sono (insônia ou hipersonia);
5. Fadiga ou perda de energia;
6. Problemas de apetite (diminuição ou aumento), perda ou ganho de peso;
7. Agitação ou retardo psicomotor;
8. Sentimento de inutilidade, culpa excessiva;
9. Pensamentos sobre morte, idéia, plano ou tentativa de suicídio.

Há 2 tipos básicos de depressão: depressão maior, que ocorre há pelo menos 2 semanas, e uma forma mais leve denominada de desordem distímica, na qual há uma alteração do humor que ocorre por anos e anos. Como o diagnóstico é clínico e muitos dos sintomas são inespecíficos e podem fazer parte do desenvolvimento da criança e do adolescente, temos que ficar muito atentos às modificações do seu comportamento. Na minha opinião a DAA deve ser suspeitada através de qualquer sintoma que signifique uma piora do estado emocional ou afetivo que implique em uma baixa do rendimento escolar ou aumento o nível de conflitos. Assim devemos conhecer estes sintomas que dependem da idade da criança:

### Lactentes

- 1- observa-se sintomas em bebês de 6 ou mais meses quando se separa dos seus pais: chora, move as extremidades continuamente e, em seguida, busca em todos os adultos os seus pais. Depois fica triste, apático, chora em silêncio observando ao seu redor. Chora continuamente e não se consola;
- 2- apatia, hipoatividade com diminuição dos movimentos antecipatórios e lentificação;
- 3- redução do apetite com conseqüente perda de peso ou dificuldade para ganhar o peso esperado para a idade;
- 4- choro fraco e freqüente sem achado orgânico;
- 5- insônia;
- 6- irritabilidade e desinteresse por brincadeiras anteriormente aceitas;
- 7- atraso no desenvolvimento psicomotor, principalmente linguagem e motricidade.

### Pré-escolares

- 1- queixas somáticas: dores de cabeça e abdominais;
- 2- cansaço, apatia, indiferença, falta de interesse;
- 3- perde o prazer em brincar ou ir para a escola;

- 4- agitação, irritabilidade ou hiperatividade;
- 5- alteração do apetite, geralmente inapetência;
- 6- fobias: principalmente escolar;
- 7- expressão facial triste, tronco arcado;
- 8- isolamento social;
- 9- dificuldade para aprender habilidades na escola ou sociais para a idade.

### Escolares

- 1- tristeza, infelicidade, tédio, sentimento de culpa;
- 2- aparência triste, choro fácil, fadiga;
- 3- queixas somáticas (cefaléia ou dor abdominal)
- 4- isolamento social;
- 5- dificuldade na concentração, pensamento lento com baixo rendimento escolar;
- 6- baixa da auto-estima;
- 7- agressividade;
- 8- fobia escolar;
- 9- distúrbio do sono
- 10- problemas de apetite;
- 11- idéias de morte;
- 12- pensamentos obsessivos acerca do futuro e outras preocupações.

### Adolescentes

- 1- muitos sintomas das idade pré-puberal: alteração do peso, do apetite, do sono, isolamento social, queixas somáticas, queda do desempenho escolar, etc...);
- 2- humor deprimido;
- 3- conduta negativista ou antisocial;
- 4- abuso de álcool ou outras drogas;
- 5- desesperança, desmotivação e desinteresse;
- 6- transtorno grave de conduta;
- 7- Baixa auto-estima: sentimento de inferioridade, inutilidade, solidão, hipocondria;
- 8- Idéias e tentativas de suicídio.

Além da identificação destes sintomas, o pediatra deve investigar a existência de história familiar para depressão (aumenta muito o risco- até 50%, se ambos os pais são depressivos, por exemplo) e os fatores desencadeantes ambientais ("stress") como abuso físico ou sexual e perda de um dos pais, irmão ou amigo íntimo. A falta de apoio dos pais é altamente relacionada com a presença de sintomas depressivos nos jovens. Os fatores de risco para comportamento suicida devem ser conhecidos: tentativas anteriores, presença de co-morbidades como transtorno de conduta e abuso de substâncias, história familiar de problemas psiquiátricos com tentativas de suicídio, falta de apoio dos pais, presença de arma de fogo em casa e doença física grave. O fator mais importante é a existência de tentativas prévias, falta de apoio familiar e um grande grau de desesperança.

O tratamento abrange o uso de medicamentos antidepressivos devido ao mecanismo neurobiológico da depressão e, também psicoterapia, preferencialmente cognitiva já que sempre existem fatores psicológicos associados. O tratamento combinado apresenta melhor resultado.

Assim, acho que o trabalho aqui apresentado pelo Prof. Sant Clair Bahls será muito útil para os pediatras entenderem o tratamento farmacológico da Depressão na Infância e Adolescência. Nesta introdução quis ressaltar a importância do conhecimento dos sintomas visando um atendimento mais precoce evitando as conseqüências graves que esta enfermidade pode causar.

Sérgio A. Antoniuk

Editor - Coordenador Geral

## ***O tratamento farmacológico da Depressão na Infância e na Adolescência***

---

### ***Depression in Childhood and Adolescence: psychopharmacological treatment***

*Saint Clair Bahls*

#### **Resumo**

Objetivo: A depressão na infância e na adolescência representa uma patologia comum e grave, geralmente associada com alto grau de morbidade e mortalidade, e constitui-se atualmente, em uma das principais preocupações de saúde pública. O atendimento adequado da depressão em crianças e adolescentes é realizado com uma aproximação multidisciplinar, envolvendo basicamente recursos psicossociais e farmacológicos. Neste artigo revisaremos a condição atual do tratamento psicofarmacológico da depressão na infância e adolescência.

Metodologia: Foram realizados levantamento no sistema Medline no período de 1966 a 2002, e levantamento manual da literatura.

Resultados: Na atualidade, quando da necessidade do emprego de antidepressivos em crianças e adolescentes a primeira escolha recai nos medicamentos inibidores seletivos de recaptura de serotonina devido a sua eficácia, tolerabilidade, facilidade de manejo e baixo risco de morte por intoxicação.

Conclusões: Vários aspectos sobre o emprego de antidepressivos em crianças e adolescentes ainda requerem mais pesquisas visando esclarecer: duração adequada de uso da medicação, uso em situações comórbidas, resposta aos diferentes subtipos depressivos, combinação de psicofármacos com psicoterapias e especialmente sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e os efeitos a longo prazo nesta população.

**Palavras-chave:** depressão, infância e adolescência, psicofarmacologia

#### **Introdução**

A depressão maior em crianças e adolescentes foi recentemente reconhecida e já alcança níveis epidemiológicos preocupantes, com taxas médias de prevalência-ano em crianças de 2,0% e nos adolescentes de 8,0%. Além disso observa-se um aumento crescente da prevalência e um início cada vez mais precoce, representando atualmente um sério problema de saúde

#### **Abstract**

Objective: Depression in children and adolescents is a prevalent and serious disorder, often causing substantial level of morbidity and mortality, and, it is, nowadays, an important public health problem. Therapeutic modes that have been shown to be useful for depressed children and adolescents are multi-modal and include psychosocial and psychopharmacological approaches. This paper will review the present status of the psychopharmacological treatment in children and adolescent depression.

Methods: Literature searches were performed by Medline (1966-2002), with secondary-source follow-up.

Results: Nowadays, the selective serotonin reuptake inhibitors are the first medication choice in children and adolescents with depression because of their efficacy, benign adverse effect profile, ease of use and low risk of death following an overdose.

Conclusion: Further research in psychopharmacological treatment, specially in length of medication, comorbid conditions, subtypes of depression, combinations of pharmacotherapy and psychotherapy. And studies of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and long term adverse effects of antidepressants in this population are needed.

**Key-words:** depression, childhood and adolescence, psychopharmacological treatment

pública<sup>1</sup>. Costuma causar prejuízo e limitações e traz um alto risco de suicídio, especialmente entre os adolescentes, existindo a clara necessidade de abordagens terapêuticas eficazes para seu manejo<sup>2</sup>.

O tratamento da depressão em crianças e adolescentes deve ser multi-modal, incluindo o paciente, seus

pais e a escola. E a melhor maneira de abordagem consiste em atendimento multidisciplinar<sup>2,3</sup>. As principais abordagens dos quadros clínicos depressivos se dividem em psicofarmacológicas e psicossociais. Neste artigo faremos uma revisão sobre a abordagem farmacológica da depressão unipolar na infância e adolescência. Foi empregado o sistema Medline, no período de 1966 a 2002, com as palavras-chave: terapia psicofarmacológica, crianças, adolescentes e depressão. E também foi utilizada a busca manual de literatura.

O conhecimento derivado do tratamento psicofarmacológico da depressão em adultos tem sido aproveitado na terapêutica da depressão infanto-juvenil e já existe extensa base de evidências científicas advindas de ensaios clínicos controlados, que sustenta a abordagem farmacológica da depressão em adultos. No entanto, este panorama ainda não ocorre quando se trata do uso de medicações antidepressivas em crianças e adolescentes.

O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes tem sido reservado para as seguintes indicações: a) depressão com sintomatologia de intensidade moderada a grave; b) depressão acompanhada de importante sofrimento e/ou limitação; c) depressão com sintomas psicóticos e/ou alto risco de suicídio; d) pacientes muito jovens; e) pacientes refratários a psicoterapia; f) casos com importante comorbidade e g) casos de depressões crônicas, atípicas e recorrentes. Não estão indicados para depressão bipolar e cicladores rápidos<sup>3-6</sup>. Examinaremos, em seguida, as principais classes de antidepressivos.

#### *Antidepressivos Tricíclicos (ADT)*

Foram os primeiros antidepressivos e ainda são os mais usados em crianças e adolescentes, especialmente a imipramina e a amitriptilina. Mas estão sendo substituídos rapidamente pelos inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), que apresentam perfil mais favorável de tolerabilidade e menores riscos<sup>5,7,8</sup>.

Os primeiros ensaios, inicialmente abertos<sup>9-12</sup>, que avaliaram os ADT em crianças e adolescentes com depressão maior (DM) encontraram taxas de resposta entre 60 a 80%, o que interessou aos clínicos como uma promissora forma de tratamento. Mas, quando da realização de estudos controlados e randomizados (ECR)<sup>13-20</sup> não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os ADT e o placebo, lançando dúvidas em relação ao seu benefício terapêutico nesta população. Todavia esses ensaios apresentaram, em geral, características que dificultam a generalização de interpretações: pequeno número de participantes, amostras heterogêneas quanto aos tipos e intensidade da depressão, diferentes regimes de dosagem e curto tempo de duração (seis a oito semanas).

Em dois estudos de metanálise, o primeiro de Hazell et al.<sup>21</sup> em doze ECR comparando ADT com placebo em participantes entre seis a dezoito anos de idade não foi encontrado superioridade dos medicamentos sobre o placebo, e destacaram que os trabalhos mais bem definidos metodologicamente revelaram os piores desempenhos dos ADT. E na metanálise de Maneeton e Srisurapanont<sup>22</sup> com nove ECR os autores concluíram que as evidências não sustentam que os ADT são mais efetivos do que o placebo. O estudo mais recente de revisão sistematizada realizado em 2002 pela Cochrane Library Review<sup>23</sup> com treze ECR envolvendo uma amostra com 506 pacientes entre seis a dezoito anos de idade

de encontraram os mesmos resultados que os estudos anteriores, confirmando a não superioridade dos ADT sobre o placebo. E na análise de sub-grupos concluíram que estes medicamentos não trazem benefícios para crianças e acrescentam um benefício modesto na população de adolescentes. Os ADT avaliados foram: imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina e desipramina.

Existem algumas hipóteses para a não resposta da depressão aos ADT em crianças e adolescentes: a) o sistema noradrenérgico, principal sistema de neurotransmissão modificado pela maioria dos ADT só amadurece definitivamente na idade adulta<sup>24-26</sup>; b) crianças e adolescentes convertem mais rapidamente as aminas terciárias serotoninérgicas em aminas secundárias noradrenérgicas<sup>5</sup>; c) crianças e adolescentes apresentam metabolização mais rápida, com maiores níveis de deaminação, conseqüentemente diminuindo os níveis de serotonina cerebral<sup>27,28</sup>; d) as alterações hormonais próprias da adolescência, pois altos níveis de keto-esteróides costumam afetar o sistema noradrenérgico<sup>10</sup>; e) os casos de depressão bipolar e atípica que costumam não responder adequadamente aos ADT<sup>26,29</sup>.

#### *Efeitos Adversos com ADT*

Os efeitos adversos mais comuns com os ADT são: anticolinérgicos (boca seca, obstipação, turvação visual e retenção urinária), alfa-adrenérgicos (taquicardia, hipotensão ortostática e tontura), e anti-histaminérgicos (sedação, aumento de apetite e peso). Mais raramente diminuição do limiar convulsivante, mioclonia, estados confusionais, retardo na condução cardíaca, aumento de pressão arterial e indução maníaca<sup>5,7,30</sup>.

O risco de cardiotoxicidade com os ADT é efeito preocupante e já foram relatados oito casos de morte súbita, em sua maioria com desipramina<sup>3,8</sup>. Uma força tarefa da Academy of Child and Adolescent Psychiatry identificou que o risco relativo de morte súbita com desipramina em crianças é 2,5 vezes maior do que na população geral da mesma faixa etária<sup>5</sup>.

#### *Dosagem e Interações com ADT*

Deve-se iniciar com doses baixas, em geral, entre 10 a 25 mg/dia de imipramina ou equivalente e o aumento deve ser gradativo, de 25 mg a cada cinco a sete dias. As doses devem ficar entre 1 a 5 mg/kg/dia com a imipramina e amitriptilina (níveis séricos entre 150 a 300 ng/ml) e de 0,5 a 2-3 mg/kg/dia para a nortriptilina (níveis séricos entre 75 a 150 ng/ml)<sup>8,30</sup>. Recomenda-se o uso fracionado em duas a três tomadas/dia, necessário para a manutenção dos níveis séricos, devido a já citada rápida metabolização nesta população. O que, em alguns casos, pode requerer doses mais altas do que em adultos.

Não há consenso em relação a aplicação clínica de dosagem plasmática de ADT nesta população, com possível utilização para verificar adesão ao tratamento, casos de metabolizadores rápidos e intoxicação. De modo geral, não ocorrem problemas com interações com outras drogas, porém, deve-se tomar cuidado com medicações sedativas, anticolinérgicas, hipotensoras e cardiotoxicas. Os ADT podem causar síndrome de descontinuação na retirada ou na diminuição de dose, apresentando sintomas tipo gripe, alterações do sono, irritabilidade e inquietação. Ao final do tratamento devem ser retirados de modo gradual, em média no período de seis semanas<sup>5,8,30</sup>.

Autores norte-americanos recomendam os seguintes exames antes de iniciar o uso de ADT em criança ou adolescente: ECG, PA, batimentos cardíacos e peso<sup>3-5</sup>. A avaliação cardíaca deve ser realizada em cada aumento de dose ou outra necessidade clínica.

Em suma, atualmente os ADT não são os antidepressivos de primeira escolha no tratamento da depressão infanto-juvenil devido a falta de eficácia comprovada e pelo potencial grave de efeitos adversos, especificamente no risco de vida em overdose. Devem ficar reservados para situações especiais, tais como: potencialização de ISRS e comorbidade com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

### *Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)*

Quando é necessário o recurso medicamentoso para a depressão infanto-juvenil a primeira escolha recai sobre os antidepressivos ISRS<sup>4-6</sup>, que, recentemente tem recebido especial atenção nesta faixa etária. Todavia, existem poucos estudos com esta categoria de antidepressivos nesta população.

São quatorze os ensaios abertos com ISRS no tratamento de crianças e adolescentes deprimidos, seis com fluoxetina, três com sertralina, dois com paroxetina, um com fluvoxamina, um com citalopram e um que usou fluoxetina e sertralina. Dos estudos com duração de curto prazo (4 a 12 semanas) quatro foram com fluoxetina<sup>31-34</sup> (dose entre 5 a 60 mg/dia), e paroxetina<sup>35</sup> (20 a 40 mg/dia), sertralina<sup>36</sup> (dose média de 110 mg/dia) e fluvoxamina<sup>37</sup> (100 a 300 mg/dia) com um estudo cada. Todos com amostragem pequena (6 a 21 participantes), alguns com diagnóstico só de DM (dois refratários aos ADT) e outros em comorbidade com várias patologias, a faixa etária variou entre 12 a 18 anos, e as taxas de melhora variaram entre 57 a 87%.

Nos quatro estudos abertos de duração maior (6 a 12 meses) foram dois com sertralina<sup>38,39</sup>, um com fluoxetina<sup>40</sup>, um com paroxetina<sup>41</sup> e um com citalopram<sup>42</sup> (entre 9 a 53 participantes) houve resposta com melhora significativa em todos eles. Ainda de forma aberta, Strober et al.<sup>43</sup> compararam em 80 adolescentes hospitalizados com depressão grave, em seis semanas fluoxetina e imipramina, com taxas de resposta de 48% e 18% respectivamente. E Findling et al.<sup>44</sup> avaliaram em estudo aberto o resultado psicofarmacológico em sete pacientes (10 a 16 anos) com DM em comorbidade com TDAH, os sintomas depressivos responderam bem com fluoxetina e sertralina (sem aparecimento de ativação comportamental), mas não ocorreu melhora do quadro de déficit de atenção, os autores acrescentaram metilfenidato ao antidepressivo com resultados satisfatórios e sem aparecimento de alterações no humor ou comportamentais.

Em um estudo naturalístico retrospectivo<sup>45</sup> com trinta e um jovens (9 a 18 anos) que receberam fluoxetina para depressão (27 unipolar e 4 bipolar) na dose de 20 a 80 mg/dia, com duração média de 35 dias, houve melhora importante em 52% dos casos e sete desenvolveram hipomania.

Existem três ECR com fluoxetina em crianças e adolescentes com depressão maior. O primeiro<sup>46</sup> empregou fluoxetina (20 a 60 mg/d) em 40 adolescentes (13 a 18 anos) com duração de sete semanas e apresentou uma melhora não significativa em relação ao placebo (um caso com fluoxetina desenvolveu mania). Neste

mesmo estudo com acompanhamento médio de 24 meses continuou a não haver diferença estatisticamente significativa em relação a melhora entre os dois grupos. Emslie et al.<sup>47</sup> em 96 jovens (7 a 17 anos) utilizaram fluoxetina (20 mg/dia) no período de oito semanas, com resultados de melhora no grupo fluoxetina de 56% e de 33% no grupo placebo (três casos com fluoxetina desenvolveram mania), e 31% do grupo fluoxetina e 23% do grupo placebo alcançaram remissão, diferença estatisticamente significativa. Este estudo deu seqüência a uma observação naturalística com um ano de acompanhamento<sup>48</sup> em 87 participantes, com taxas de 85% de recuperação e 39% de recorrência. O mais recente ECR<sup>49</sup> com 219 crianças e adolescentes com depressão maior que receberam fluoxetina (20 mg/dia) por um período de nove semanas, obteve taxas de remissão com o medicamento de 41% e de 20% com placebo.

E o único ECR<sup>50</sup> com paroxetina (20 a 40 mg/dia), foi comparada com imipramina (200 a 300 mg/dia) e placebo em 275 adolescentes (12 a 18 anos) com depressão maior e duração de oito semanas. Encontrou entre os participantes que concluíram o estudo a melhora de 76% com paroxetina, 64% com imipramina e 58% com placebo, sendo significativa somente para a paroxetina.

### *Efeitos adversos com ISRS*

Os efeitos adversos com todos os ISRS são semelhantes e costumam ser dose-dependentes, e alguns podem decrescer de intensidade com o tempo. Os mais comuns são: queixas gastrointestinais (náuseas e diarreia), inquietação, cefaléia, sudorese, terrores, alterações de apetite, sono e libido. Ainda sonhos vívidos, indiferença e disfunção sexual (diminuição de libido e retardamento de orgasmo)<sup>51</sup>.

Mais raramente pode ocorrer indução de sintomas hipomaniacos e maniacos, acatisia, hiponatremia, reações alérgicas ou a indução de "ativação comportamental" com o paciente ficando agitado, impulsivo, imprudente, provocante e hostil<sup>4-6,51</sup>. Guilé<sup>52</sup> em apresentação de caso clínico de adolescente que após seis meses com sertralina desenvolveu quadro de ativação comportamental sugere que a mesma é dose-dependente.

Não há a necessidade de monitorar níveis plasmáticos de ISRS, à exceção de avaliar adesão ao tratamento ou possível intoxicação. Myers e Krenzlok<sup>53</sup> levantaram dados em 35 casos (idade entre 10 meses a 17 anos) de intoxicação (até 800 mg) com paroxetina, observaram que a maioria permaneceu assintomática e naqueles casos que necessitaram intervenção e suporte clínico houve evolução favorável.

### *Dosagem e interações com ISRS*

Deve-se iniciar com doses baixas (5 a 10 mg/dia de fluoxetina ou equivalente) e após alcançar a dose adequada esperar por quatro a seis semanas para avaliar a resposta terapêutica. Quando ao final do tratamento, especialmente com os de meia-vida curta, recomenda-se retirá-los gradualmente, evitando a chamada síndrome de descontinuação. Que pode ocorrer já após seis a oito semanas de uso, especialmente com a paroxetina e os sintomas assemelham-se ao reaparecimento da depressão acrescidos de tonturas, náuseas, cefaléia e distúrbios sensoriais<sup>3-5,8,26,51</sup>.

Observar as diferenças farmacocinéticas entre os diversos representantes desta classe de antide-

pressivos, o que orientará o clínico em situações específicas para a escolha entre eles. Quanto as interações é necessário destacar a possibilidade de síndrome serotoninérgica, especialmente na associação com outros medicamentos que também disponibilizam a serotonina cerebral<sup>26,51</sup>. E principalmente devido ao potencial de inibição das enzimas hepáticas do sistema do citocromo P450 podem ocorrer interações medicamentosas importantes para as quais o clínico deve estar alerta. Em relação à inibição das sub-familias de isoenzimas: a) fluoxetina é potente em 2D6, moderada em 3A3/4, moderada em 2C19 e leve em 1A2; b) sertralina é moderada em 2D6 e baixa em 3A3/4 e 1A2; c) paroxetina é alta em 2D6 e baixa em 3A3/4 e 1A2; d) fluvoxamina é alta em 3A3/4, alta em 1A2, alta em 2C19 e baixa em 2D6; e e) citalopram é baixa em 2D6 e 2C19<sup>51</sup>.

Resumindo, em dezesseis estudos abertos, a maioria realizado com fluoxetina (oito), as taxas de resposta variaram entre 48 a 88% e em quatro ECR, três dos quais com fluoxetina, em um não ocorreu diferença em relação ao placebo e nos outros três houve diferença estatisticamente superior em relação ao placebo. Têm bom perfil de tolerabilidade, com exceção de amplo potencial de interações medicamentosas pela inibição enzimática hepática. Apresentam evidências que favorecem e indicam o uso dos ISRS, apesar de advirem de pequena quantidade de estudos metodologicamente cuidadosos, requerendo mais pesquisas e cuidado na extrapolação para a clínica diária.

#### *Outros Antidepressivos*

Existe um relato com sete casos clínicos<sup>54</sup> e um estudo aberto<sup>55</sup> com nefazodone que indicaram resultados promissores. Em outro ensaio aberto<sup>56</sup> foi utilizada a bupropiona em adolescentes com DM ou distímia e TDAH e obtido a taxa de 58% de melhora. A venlafaxina, único antidepressivo de geração pós ISRS com ensaio controlado e randomizado<sup>57</sup> não mostrou-se superior ao placebo.

#### *Fases do Tratamento Psicofarmacológico*

Fase aguda: Todos os antidepressivos apresentam um tempo de latência para o início de sua ação terapêutica, que costuma ocorrer entre duas a quatro semanas. Deve-se otimizar a dose de maneira individualizada. O objetivo desta fase é a remissão completa dos sintomas e não somente a melhora, no entanto, a remissão pode levar até doze semanas com a diminuição gradativa dos sintomas. A duração da fase aguda do tratamento antidepressivo é classicamente considerada de dois a três meses<sup>6,26</sup>. Em dois estudos com sertralina<sup>38,39</sup> a resposta máxima ao medicamento foi obtida entre a décima e a vigésima semana.

A presença de respostas parciais com sintomas residuais é considerada, atualmente, como estando a doença depressiva em plena atividade e indica uma evolução pobre. Mantém um sofrimento significativo e prejuízo em múltiplos domínios, portanto, requer tratamento intensivo visando a remissão do quadro clínico<sup>7,26</sup>.

Fase de continuação: Por conta das altas taxas de recaída e recorrência da depressão em crianças e adolescentes<sup>1,29</sup> faz-se necessário que o tratamento medicamentoso seja continuado em todos os pacientes por pelo menos seis meses, na mesma dose em que foi obtida a remissão sintomatológica. O objetivo desta fase é evitar o aparecimento de recaídas e a duração fica entre seis a doze meses.

Em naqueles casos que ao final desse período não necessitarão de tratamento de manutenção a medicação deve ser descontinuada gradativamente em prazo de seis semanas ou mais<sup>4-6</sup>. São critérios que indicam a não necessidade de tratamento de manutenção: casos de episódio único e não complicado; episódios de intensidade leves e a presença de um longo intervalo (cinco anos) entre os episódios<sup>4</sup>. Os pacientes e familiares devem ser orientados a reconhecer os sinais precoces de reaparecimento da depressão para possibilitarem um rápido restabelecimento do tratamento.

Fase de manutenção: Após um período assintomático de aproximadamente um ano será necessário a decisão clínica de interromper a medicação ou seguir para a fase de manutenção do tratamento farmacológico. O objetivo do tratamento de manutenção é prevenir a recorrência da patologia e deve ser de um ano até indefinidamente<sup>4</sup>. Recomenda-se manter a mesma dose das fases anteriores. E como as recorrências dos quadros depressivos são comuns existe a necessidade de monitoramento permanente com avaliações periódicas para prevenir futuras crises.

Considerar a manutenção do tratamento nos seguintes casos: mais de dois episódios, episódios graves (com sintomas psicóticos, risco importante de suicídio, grave prejuízo e resistência ao tratamento) ou múltiplos, cronicidade, história familiar de transtorno bipolar ou de depressão recorrente, transtornos psiquiátricos comórbidos, presença de estresse ou ausência de suporte ambiental, psicopatologia familiar e presença de sintomas residuais ou sintomatologia sub-sindrômica<sup>4,6,26,30</sup>.

#### *Orientações gerais*

Costumam ser fatores que influenciam na escolha do antidepressivo: subtipo de depressão, presença de cronicidade, história de resposta antidepressiva anterior, perfil de efeitos adversos, segurança em intoxicação e custo. Levantar a existência de uso de antidepressivos pelos familiares e sua resposta, pode ser bastante útil.

Antes de iniciar o tratamento farmacológico deve-se definir sintoma(s) alvo(s), esclarecer sobre efeitos adversos, tempo de latência e tempo de uso do medicamento para pacientes e familiares. Em casos de risco de suicídio, manejado em ambiente doméstico, orientar aos pais a cuidar e administrar a medicação<sup>5</sup>.

A primeira escolha recai sobre os antidepressivos de marcada ação serotoninérgica (ISRS) pela provável maior responsividade a esses agentes. Pois, os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico (catecolaminas) da criança só estão inteiramente desenvolvidos no final da adolescência ao início da idade adulta, já o sistema serotoninérgico amadurece mais cedo<sup>5,8</sup>. Em casos de comorbidade com TDAH usar os ADT, e posteriormente, em caso de insucesso, bupropiona ou venlafaxina<sup>4</sup>.

Sempre iniciar em doses baixas e respeitar o tempo de latência dos antidepressivos, todavia, não evitar a busca da resposta máxima com aumentos gradativos de dose, considerando que crianças e adolescentes são metabolizadores mais rápidos do que os adultos e visando a remissão sintomatológica completa<sup>3,5,8,26,30</sup>.

O aparecimento de indução de sintomas hipomaniacos e maníacos, que ocorre em 3 a 6% dos casos de depressão em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, indica a necessidade de redução de dose e/ou descontinuação do medicamento,

além da revisão do diagnóstico<sup>1,6,26</sup>.

Além dos recursos terapêuticos primários de medicação e psicoterapia é necessário: tratar as comorbidades, manejar os fatores psicossociais associados, incluir os pais e familiares, monitorar a adesão ao regime de tratamento, encaminhar as dificuldades escolares e utilizar psicoeducação. Especialmente nesta faixa etária deve-se, em alguns casos, realizar intervenções com a finalidade de modificações no ambiente da criança ou adolescente (mudança na escola ou grupo de amigos). E, baseado no já bem estabelecido conhecimento do padrão familiar na depressão o diagnóstico em criança e adolescente deve necessariamente buscar a identificação de familiares que também podem apresentar a patologia, fazendo a abordagem e o tratamento da família por inteiro<sup>3</sup>.

### Conclusões

Evidências científicas no tratamento da depressão em crianças e adolescentes são ainda bastante limitadas, e a maioria deriva do conhecimento do tratamento em adultos. E como a depressão em crianças e adolescentes apresenta alta percentagem de resposta a placebo na fase aguda do tratamento, tanto farmacológica como psicoterapêuticamente<sup>26,29</sup>, desconhecemos a real efetividade destas intervenções.

Devido a importância desta patologia mais pesquisas são necessárias quanto a melhor forma de tratamento com os agentes psicofarmacológicos, combinações, dosagens, duração, e respostas preferenciais nos diferentes subtipos depressivos. E pesquisas que definam a segurança dos antidepressivos, pois, não podemos deixar de sinalizar a importância de estudos sobre os aspectos desenvolvimentais do uso de psicofármacos nesta população que ainda não atingiu a plena condição adulta do organismo humano. Existe uma preocupação a respeito dos efeitos adversos dos antidepressivos, especialmente quando usados em crianças, pois, suspeita-se que as drogas possam causar alterações neurodesenvolvimentais com danos no crescimento, cognição e comportamento. Espera-se que estudos de longo prazo avaliando eficácia e tolerabilidade, esclareçam sobre esses possíveis efeitos neurodesenvolvimentais.

Mesmo na ausência de evidências consistentes, a literatura demonstra a utilidade dos antidepressivos em casos de depressão infanto-juvenil criteriosamente selecionados, define antidepressivos mais eficazes e procura estabelecer um planejamento de tratamento mais adequado na abordagem desta relevante e crescente patologia.

### Referências Bibliográficas

1. Bahls SC. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes. *J Pediatr* 2002; 78 (5): 359-366.
2. Bahls SC, Bahls FRC. Psicoterapias da depressão na infância e na adolescência. *Estudos de Psicologia - Campinas*, no prelo.
3. Son SE, Kirchner JT. Depression in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2297-2308.
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (suppl): 63S-83S.
5. Renaud J, Axelson D, Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Safety* 1999; 20 (1): 59-75.
6. Emslie GJ, Mayes TL. Depression in children and adolescents.

A Guide to Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs* 1999; 11 (3): 181-189.

7. Kazdin AE, Marciano PL. Childhood and adolescent depression. in: Mash E, Barkley R. *Treatment of Childhood Disorders*, 2. ed. New York. The Guilford Press 1998.
8. Brasil HLA, Belisário Filho JF. Psicofarmacoterapia. *Rev Bras Psiquiatria* 2000; 22 (supl II): 42-47.
9. Puig-Antich J, Weston B. The diagnosis and treatment of Major Depressive Disorder in childhood. *Annual Review of Medicine* 1983; 34: 231-245.
10. Ryan ND, Puig-Antich J, Cooper T, Rabinovich H, Ambrosini P, Davies M, King J, Torrer D, Fried J. Imipramine in adolescent Major Depression: Plasma level and clinical response. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986; 73: 275-288.
11. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, Chambers WJ, Tabrizi MA, King J, Goetz R, Davies M, Stiller RL. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 81-89.
12. Geller B, Cooper T, McCombs HG, Graham DL, Wells J. Double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline in depressed children using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 101-108.
13. Petti TA, Law W. Imipramine treatment of depressed children: a double-blind pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2:107-110.
14. Kashani JH, Shekim WO, Reid JC. Amitriptyline in children with major depressive disorder: a double-blind crossover pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984; 23: 348-351.
15. Geller B, Cooper T, Graham DL, Marsteller FA, Bryant DM. Double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 85-90.
16. Hughes CW, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Hassanein R, Tucker S. The effect of concomitant disorders in childhood depression on predicting treatment response. *Psychopharmacology Bulletin* 1990; 26: 235-238.
17. Geller B, Cooper T, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6-12 year-olds with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 34-44.
18. Kutcher S, Boulos C, Ward B, Marton P, Simeon JS, Ferguson HB, Szalai J, Katic M, Roberts N, Dubois C, Reed K. Response to desipramine treatment in adolescent depression: A fixed-dose, placebo controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 686-694.
19. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND, Birmaher B, Williamson DE, Iyengar S, Dachille S. A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1139-1144.
20. Birmaher B, Watterman GS, Ryan ND, Perel J, McNabb J, Balach L, Beaudry MB, Nasr FN, Karambelkar J, Elterich G, Quintana H, Williamson DE, Rao U.. A randomized controlled trial of amitriptyline vs. placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 527-535.
21. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal* 1995; 310:897-901.
22. Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 2000; 83 (11): 1367-1374.
23. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
24. Murrin L, Gibbens D, Ferrer J. Ontogeny of dopamine, serotonin, and spiroecanone receptors in rat forebrain: an autoradiographic study. *Developmental Brain Research* 1985;

- 23: 91-109.
25. Nordeberg A. The aging of cholinergic synapses: Ontogenesis of cholinergic receptors. In: Hannin I (Ed). Dynamics of Cholinergic Function. New York. Plenum, 1986.
26. Bahls SC. O Fenômeno da Tolerância aos Antidepressivos. I. Ocorrência e Possíveis Etiologias. J Bras Psiquiatria 2002; 51 (2): 123-133.
27. Clein PD, Riddle MA. Pharmacokinetics in children and adolescents. Child and Adolescent Psychiatry Clinics of North America 1995; 4: 59-75.
28. Kye C, Ryan ND. Pharmacologic treatment of child and adolescent depression. Child Adolesc psychiatr Clin North Am 1995; 4 (2): 261-281.
29. Gill SK, Coffey BJ, Park KS. Depressão na Infância e na Adolescência: Manifestações Clínicas, Patogênese e Tratamento. In: B. Lafer, O. P. Almeida, R. Fráguas Jr R & E. C. Miguel (Eds.) Depressão no Ciclo da Vida. Porto Alegre. Artes Médicas, 2000.
30. Scivoletto S, Nicastrì S, Zilberman ML. Transtorno depressivo na adolescência: diagnóstico e tratamento. Rev Bras Medicina 1994; 51 (9): 1211-1228.
31. Boulos C, Kutcher S, Gardner D, Young E. An open naturalistic trial of fluoxetine in adolescents and young adults with treatment-resistant major depression. J Child Adolesc Psychopharmacol. 1992; 2: 103-111.
32. Ghaziuddin N, Naylor MW, King CA. Fluoxetine in tricyclic refractory depression in adolescents. Depression. 1995; 2: 287-291.
33. Riggs PD, Mikulich SK, Coffman LM, Crowley TJ. Fluoxetine in drug-dependent delinquents with major depression: an open trial. J Child Adolesc Psychopharmacol 1997; 7 (2): 87-95.
34. Cornelius JR, Bukstein OG, Birmaher B, Salloum IM, Lynch K, Pollock NK, Gershon S, Clark D. Fluoxetine in adolescents with major depression and an alcohol use disorder: an open-label trial. Addict Behav 2001; 26 (5): 735-739.
35. Masi G, Marcheschi M, Pfanner P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. J Intellectual Disability Research 1997; 41 (3): 268-272.
36. McConville BJ, Minnery KL, Sorter MT, West SA, Friedman LM, Christian K. An open study of the effects of sertralina on adolescent major depression. J Child Adolesc Psychopharmacol 1996; 6 (1): 41-51.
37. Apter A, Ratzoni G, King RA, Weizman A, Iancu I, Binder M, Riddle MA. Fluvoxamine open-label treatment of adolescent inpatients with obsessive-compulsive disorder or depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33 (3): 342-348.
38. Ambrosini PJ, Wagner KD, Biederman J, Glick I, Tan C, Elia J, Hebel JR, Rabinovich H, Lock J, Geller D. Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38 (5): 566-572.
39. Nixon MK, Milin R, Simeon JG, Cloutier P, Spens W. Sertraline effects in adolescent major depression and dysthymia: a six-month open trial. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11 (2): 131-142.
40. Colle LM, Belair JF, DiFeo M, Weiss J, LaRoache C. Extended open-label fluoxetine treatment of adolescents with major depression. J Clin Adolesc Psychopharmacol 1994; 4 (4): 225-232.
41. Rey-Sánchez F, Gutiérrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36 (10): 1443-1447.
42. Bostic JQ, Prince J, Brown K, Place S. A retrospective study of citalopram in adolescents with depression. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11 (2): 159-166.
43. Strober M, DeAntonio M, Schmidt-Lackner S, Pataki C, Freeman R, Rigali J, Rao U. The pharmacotherapy of depressive illness in adolescents: an open-label comparison of fluoxetine with imipramine-treated historical controls. J Clin Psychiatry 1999; 60 (3): 164-169.
44. Findling RL. Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults: a case series. J Child Adolesc Psychopharmacol 1996; 6 (3): 165-175.
45. Jain U, Birmaher B, Garcia M, Al-Shabbout M, Ryan N. Fluoxetine in children and adolescents with disorders: A chart review of efficacy and adverse effects. J Child Adolesc Psychopharmacol 1992; 2: 259-265.
46. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping AW. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1990;14:791-795.
47. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1031-1037.
48. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Carmody T, Mayes TL. Fluoxetine in child and adolescent depression: an acute and maintenance treatment. Depress Anxiety 1998; 7 (1): 32-39.
49. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41 (10): 1205-1215.
50. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WM, Sweeney M, Dineen Wagner K, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP. Efficacy of paroxetine treatment in the treatment of adolescent depression: a randomized, controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40 (7): 762-772.
51. Newman J, Nierenberg AA, Lafer B. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina. In: B. Lafer, O. P. Almeida, R. Fráguas Jr R & E. C. Miguel (Eds.) Depressão no Ciclo da Vida. Porto Alegre. Artes Médicas, 2000.
52. Guilé JM. Sertraline-induced behavioral activation during the treatment of an adolescent with major depression. J Child Adolesc Psychopharmacol 1996; 6 (4): 281-285.
53. Myers LB, Krenzelok EP. Paroxetine overdose: a pediatric focus. Vet Hum Toxicol 1997; 39 (2): 86-88.
54. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Schleifer D. Case study: nefazodone for juvenile mood disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36 (4): 481-485.
55. Goodnick PJ, Jorge CA, Hunter T, Kumar AM. Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry. Ann Clin Psychiatry 2000; 12 (2): 97-100.
56. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40 (3): 307-314.
57. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. Psychopharmacol Bull 1997; 33 (1): 149-154.

### As Alterações da Mucosa Oral em Crianças.

---

#### Lesions in Children's Oral Mucosa.

Kerstin T. Abagge (1), Leide P. Marinoni (2), Luciano X. Vodonós (3), Giovana Menegaro (4), Sérgio M. Fujimura (5)

#### Resumo

**Objetivos:** O artigo procura discutir as alterações da mucosa oral em crianças, salientando as lesões mais freqüentes e mais importantes para o pediatra, lembrando que muitas doenças sistêmicas podem ter seu diagnóstico na cavidade oral.

**Fontes dos dados:** Revisão bibliográfica via MEDLINE e INDEX MÉDICUS dos últimos 10 anos.

**Síntese dos dados:** Foram analisados artigos de vários autores, procurando evidenciar os pontos de maior relevância das diferentes doenças da cavidade oral, uma vez que praticamente toda dermatologia pediátrica pode ter manifestações nesta localização. O levantamento bibliográfico aponta as doenças de maior importância para o pediatra e suas características principais.

**Conclusão:** Apesar da importância do assunto, existe uma relativa escassez de artigos. Além disso, na maioria das vezes o primeiro profissional de saúde a examinar a criança é o pediatra, que pode fazer o diagnóstico precoce de inúmeras doenças ou até mesmo de distúrbios sistêmicos a partir de lesões orais.

**Palavras-chave:** mucosa oral, cavidade oral, crianças.

#### Abstract

**Objective:** The article discusses some of the lesions in children's oral mucosa, with emphasis on the most frequent and important diseases to the pediatrician, warning that many oral findings may be indicative of an important underlying medical illness.

**Data base:** Bibliographic review on MEDLINE and INDEX MEDICUS from the last 10 years. We analyzed articles of many authors seeking for the most important topics of the different diseases. Lesions of the oral mucosa are so numerous and variable that they are representative of practically all of the dermatological diseases.

**Data synthesis:** The most important lesions to the pediatrician and their main features are discussed.

**Conclusion:** despite of the importance of the theme, there are a relative small number of articles. Usually the first health care professional to examine a child is the pediatrician who can identify important systemic illness from oral lesions.

**Key words:** oral pathology, oral manifestation, oral mucosa, children.

#### Introdução

O número de lesões orais que podem atingir a mucosa oral é tão vasto que corresponde a praticamente toda a dermatologia. Além disso, os pediatras devem estar atentos às alterações da mucosa oral, uma vez que estas podem traduzir importantes distúrbios sistêmicos<sup>1,2</sup>.

A mucosa oral apresenta certas características peculiares. Apesar do estreito contato com a pele, a mucosa oral exibe propriedades e funções únicas. O processo de digestão inicia-se na boca, havendo exposição a enzimas e microorganismos, podendo também haver grande variação de temperatura. A função mastigatória normal acarreta estresse mecânico e eventual traumatismo. A mucosa oral é constantemente exposta a uma grande variedade de microorganismos, no entanto, a função de barreira não pode ser exercida na região que circunda o dente, tornando esse local um ponto biologicamente suscetível. Todos esses fatores tornam a cavidade oral única em relação ao corpo humano<sup>3</sup>.

Existem várias classificações para as lesões de mucosa oral. Optamos por agrupar as afecções em lesões congênitas, do desenvolvimento, tumores, doenças infecciosas, ulcerações, distúrbios sistêmicos e um último grupo intitulado miscelânea, quando não conse-

guiu-se classificá-las nos grupos anteriores.

#### Lesões congênitas

##### Anquiloglossia

A anquiloglossia ou língua presa, é uma alteração congênita comum na qual há dificuldade de protusão da língua devido ao frênulo diminuído. Um modo prático de se avaliar esta afecção é verificar ou solicitar se a criança consegue molhar o lábio inferior com a língua. Se isso for possível, a correção cirúrgica provavelmente não será necessária. No entanto, se houver dificuldade na fala, deve-se encaminhá-la para acompanhamento fonoaudiológico e tratamento cirúrgico<sup>2,4,5</sup>.

#### Alterações do desenvolvimento

##### Língua geográfica

A língua geográfica ou glossite migratória benigna é uma malformação comum em crianças<sup>4</sup>. Há casos familiares descritos. São lesões avermelhadas, geralmente indolores, arredondadas, com margens elevadas e esbranquiçadas, com desqueratinização e descamação das papilas filiformes. Caracteristicamente apresentam comportamento migratório. Ao exame histopatológico, a língua geográfica assemelha-se com a psoríase, por isso no passado tentou-se relacionar as duas afecções.

---

1. Professora Assistente do Departamento de Pediatria, Serviço de Dermatopediatria. Universidade Federal do Paraná.

2. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Serviço de Dermatopediatria. Universidade Federal do Paraná.

3. Residente de Pediatria da UFPR. 4. Especializanda de Pediatria da UFPR, Serviço de Dermatopediatria. Universidade Federal do Paraná. 5. Mestrando de Pediatria da UFPR, Serviço de Dermatopediatria. Universidade Federal do Paraná.

LXV: R. Guilherme Pugsley, 2650. Ap 1306. CEP. 80.610-300

Curitiba-PR Tel.: (41) 9194-9120 ou (41) 345-4631.

O tratamento baseia-se no asseguramento do caráter benigno e, se sintomas de ardência ou dor, a diminuição da ingestão de alimentos ácidos ou muito quentes<sup>2,3,6</sup>.

#### **Língua fissurada**

É um achado freqüente na Síndrome de Down, caracterizada por uma fissura central no sentido antero-posterior, com pequenas fissuras irradiadas lateralmente.

Nas lesões mais profundas pode haver acúmulo de restos alimentares com risco de infecção secundária bacteriana ou fúngica<sup>2</sup>.

#### **Língua escrotal**

Esta lesão de aspecto cerebriiforme está freqüentemente associada à macroglossia e à língua geográfica. No entanto, quando associada com paralisia facial e aumento de volume não inflamatório dos lábios constitui-se na Síndrome de Melkersson-Rosenthal<sup>2,4</sup>.

#### **Dentes natais**

Na maioria dos casos estes dentes não são supranumerários, por isso, deve-se mantê-los para um desenvolvimento normal da arcada dentária. A extração é recomendada apenas para dentes mal-formados com grande mobilidade e risco de aspiração<sup>5</sup>.

#### **Tumores da mucosa oral**

Representam apenas 3% dos tumores encontrados em todas faixas etárias. Noventa por cento destes são benignos<sup>4</sup>.

#### **Hemangioma**

É o tumor solitário mais freqüente na infância compreendendo cerca de 25% de todos tumores. São hamartomas, de origem mesenquimal, caracterizados por tubos de células endoteliais. Ocorrem principalmente em meninas e não apresentam transformação maligna. São indolores, geralmente com involução espontânea, devendo ser observados até os 5 anos de idade. No entanto, quando traumatizados, podem ulcerar e sangrar devendo ser tratados. Para tanto, podem ser utilizados o laser, a criocirurgia ou a ressecção cirúrgica<sup>2,4</sup>.

#### **Linfangioma**

São tumores benignos que aparecem já ao nascimento. Quando presentes na cavidade oral ocorrem principalmente na língua<sup>2</sup>. Os linfangiomas não tendem a involuir espontaneamente como os hemangiomas<sup>7</sup>. Suas principais complicações são estéticas mas também podem trazer dificuldade na fala e deglutição. Nestes casos, devem ser tratados com corticóides, radioterapia, eletrocoagulação ou mesmo ressecção cirúrgica. No entanto, freqüentemente apresentam recorrência no pós-operatório por não serem verdadeiramente encapsulados<sup>4</sup>.

#### **Mucocele**

Corresponde a um fenômeno de extravasamento e retenção de muco nos tecidos subepiteliais, secundários a um traumatismo das glândulas salivares menores. É comum em meninos e adolescentes no lábio inferior, entre a linha média e a comissura labial, geralmente indolor e translúcida, com diâmetro menor que 1 cm. O tratamento pode ser feito com crioterapia, aplicação de substâncias cáusticas, mas geralmente é cirúrgico, tentando-se remover as glândulas menores associadas para prevenir recorrências<sup>2</sup>.

#### **Rânula**

Ocorre em decorrência da lesão do ducto principal da glândula submandibular ou sublingual causando um grande acúmulo de saliva abaixo do tecido subjacente, podendo até elevar a língua. Devido à alta incidência de reoclusão do ducto após a retirada da lesão tem-se usado um stent a fim de se recanalizar o ducto. Se necessário, pode-se retirar a glândula responsável pela lesão<sup>3</sup>.

#### **Granuloma piogênico**

É uma neoformação vascular decorrente de um traumatismo local. Macroscopicamente tem a superfície inflamada, podendo exibir ulceração e aumento da sen-

sibilidade local. Esse tecido friável sangra facilmente e raramente excede os 2 cm. A lesão deve ser retirada cirurgicamente e o diagnóstico é confirmado com estudo histopatológico<sup>3</sup>.

#### **Tireóide lingual**

A tireóide lingual localiza-se preferencialmente no terço posterior da língua, na linha média. A queixa mais freqüente é a disfagia. Na maioria dos casos, a administração de hormônio tireoidiano leva a uma diminuição do tamanho da lesão evitando a ressecção cirúrgica. Setenta por cento desses pacientes não têm outro tecido tireoidiano funcional<sup>5</sup>. Se a ressecção cirúrgica for necessária, a presença de uma tireóide normal deve ser averiguada na avaliação pré-operatória<sup>4</sup>.

#### **Cistos odontogênicos**

Constitui 25% dos tumores de tecido mole em crianças. Devem receber tratamento odontológico específico<sup>2</sup>.

#### **Pérolas de Epstein**

São encontradas em até 64% dos recém-natos<sup>5</sup> e resultam de uma inclusão epitelial de remanescentes embrionários durante a fusão de ambos os palatos. Não necessitam de tratamento uma vez que desaparecem até os 3 meses de idade<sup>4</sup>.

#### **Doenças infecciosas**

##### **Gengivoestomatite Herpética Primária**

Mais de 40% da população norte-americana já foi exposta ao vírus herpes simples<sup>3</sup> mas 90% desses pacientes mantêm-se assintomáticos<sup>5</sup>. Após um período de incubação de 1 semana, surgem sintomas gripais como febre, mal estar e irritabilidade. As margens gengivais então tornam-se friáveis, edemaciadas, sangrando facilmente. Surgem vesículas com um halo eritematoso que coalescem formando grandes úlceras na cavidade oral e perioral, podendo estar associadas a dor, febre, artralgia, cefaléia e linfadenopatia cervical. As lesões regredem espontaneamente em 2 semanas. O tratamento é suportivo com analgésicos, antipiréticos, anestésicos tópicos e medidas contra a desidratação<sup>2</sup>. As crianças que não têm controle sobre suas secreções devem ser isoladas de outras crianças<sup>8</sup>. Deve-se também alertar os pais quanto ao risco de auto-inoculação em olhos, genitais ou leitos ungueais<sup>2</sup>.

O aciclovir está indicado nos casos de prevenção de herpes recorrente relacionado ao eritema multiforme. Outra indicação é o uso profilático nos pacientes imunossuprimidos que apresentem episódios recorrentes e graves. É descrito o uso de álcool ou éter após o rompimento das vesículas, com o intuito de diluir as partículas virais, diminuindo o tempo de doença e induzindo à formação de crostas mais rapidamente<sup>9</sup>.

King et al relacionam muitos casos de gengivoestomatite não diagnosticadas com queixas dos pais sobre o nascimento de novos dentes como febre, irritabilidade, sonolência e dificuldade de se alimentar<sup>4</sup>.

##### **Herpes labial recorrente**

Após a infecção primária, o vírus herpes migra para o gânglio do trigêmeo, permanecendo latente. Quando há exposição solar excessiva, traumatismos, estresse ou imunossupressão o vírus é reativado. Após um período prodromico com dor e queimação local surgem erupções vesiculares na borda labial. As vesículas rompem e formam crostas, cicatrizando em 2 semanas<sup>2</sup>. O único tratamento comprovadamente eficaz é o uso de protetor solar nas lesões desencadeadas pela exposição solar. O uso de aciclovir é controverso uma vez que é impossível erradicar o vírus latente. No entanto alguns autores utilizam o aciclovir ainda na fase inicial no intuito de abreviar o tempo de evolução<sup>3</sup>.

##### **Herpangina**

É causada pelo Coxsackievirus do grupo A, acometendo principalmente pré-escolares no verão e início do outono, sendo altamente contagioso. Tem um período de incubação de 4 dias, sendo caracterizado por febre,

mal estar, cefaléia, vômitos e dor abdominal. As vesículas tipo "cabeça de alfinete" rompem formando grandes úlceras cobertas por fibrina, cicatrizando espontaneamente em 3 a 5 dias<sup>2</sup>. Ao contrário da infecção herpética, que é uma estomatite, a herpangina causa uma faringite viral aguda e não apresenta reativação<sup>8,9</sup>.

#### **Doença mão pé boca**

Causada pelo Coxsackie A16, é uma doença altamente contagiosa, atingindo principalmente crianças menores de 5 anos de idade, na maioria das vezes entre a primavera e o verão. As vesículas se rompem formando úlceras orais dolorosas. Depois disso, ocorrem múltiplas lesões maculopapulares nos pés e nas mãos, evoluindo para vesículas que ulceram. O tratamento é paliativo e a cicatrização ocorre em 2 semanas<sup>2</sup>. A doença tem transmissão através das fezes e a excreção do vírus se prolonga por várias semanas depois do início da infecção. Medidas profiláticas como a lavagem das mãos, especialmente após trocar fraldas ou manipular excrementos, e de higiene pessoal são essenciais<sup>8</sup>.

#### **Candidíase**

Caracterizada por placas esbranquiçadas que ao serem removidas deixam uma superfície cruenta e dolorosa, atingem principalmente a língua e o palato mole<sup>2,4</sup>. Conhecida como a "doença da doença", é um agente estritamente oportunista que se torna patogênico quando as condições do hospedeiro o permitem. Exemplos disso são os casos de diminuição do fluxo salivar comumente encontrado em prematuros, alteração da flora comensal devido ao uso de ATB de largo espectro, passagem pelo canal de parto colonizado ou dieta rica em carboidratos. Outros exemplos são o diabetes devido às alterações hormonais, deficiência de ferro ou folatos e as imunossupressões (primárias, adquiridas, secundárias a drogas ou pela prematuridade extrema<sup>10</sup>. A maioria dos casos têm boa resposta com antifúngicos tópicos<sup>4</sup>.

#### **Infecção pelo HIV**

Até 50% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolverão alguma alteração da mucosa oral durante a evolução da doença. A maioria das lesões não são específicas do HIV, sendo causadas principalmente por agentes oportunistas. Os inibidores de proteases reduzem a incidência de candidíase oral, curiosamente um efeito não atribuído ao aumento do níveis de linfócitos T CD4<sup>11</sup>.

#### **Sífilis**

A maioria das lesões orais da sífilis como o cancro da lesão primária, o condiloma latum e as placas mucosas da sífilis secundária são assintomáticas. Ao contrário das lesões perineais, as lesões sífilíticas em mucosa oral são patognomônicas de abuso sexual. Geralmente a lesão se apresenta como uma úlcera firme de bordos elevados. São lesões ricas em treponemas, portanto altamente contagiosas. O diagnóstico é feito por sorologia mas em alguns casos pode ser necessária a biópsia. É tratado com antimicrobianos<sup>4,3,6,12,13</sup>. Pacientes com condiloma acuminado oral deve ter seu estado imune investigado<sup>8</sup>.

#### **Úlceras**

##### **Úlceras traumáticas**

São as lesões orais mais freqüentemente encontradas em crianças. O exemplo clássico é a queimadura por pizza quente. Estas úlceras usualmente cicatrizam em 2 semanas. Se persistirem, deve-se realizar estudo histopatológico da lesão<sup>2</sup>.

##### **Aftas**

Aftas são qualquer perda de substância da mucosa oral acompanhada de dor mas sem relação com infecções virais. De causa desconhecida, provavelmente de fundo imunológico mas com origem alérgica questionável, estas lesões podem ser desencadeadas por trauma local, alergia a alimentos, estresse, doenças virais, infecções estreptocócicas ou alterações hormonais. Geralmente cicatrizam em 10 dias. O trata-

mento inclui o uso de anestésicos locais, corticoesteróides tópicos ou sistêmicos e líquidos antimicrobianos como o clorexidine. Nos casos graves tem-se descrito o uso de corticóides sistêmicos, azatioprina, ciclosporina ou talidomida<sup>2,6</sup>. Nesses casos deve-se investigar possíveis casos de DM tipo 1, síndrome inflamatória intestinal e doença celíaca<sup>5,14</sup>.

#### **Distúrbios sistêmicos**

##### **Doenças bolhosas**

São excepcionalmente raras em crianças. Os pénfigos, penfigóides e outras dermatoses com deposição de imunocomplexos na pele podem causar lesões bolhosas na mucosa oral. A epidermólise bolhosa, uma alteração das estruturas que promovem a adesão celular, também pode levar à formação de bolhas na cavidade oral, bem como em outras partes do corpo<sup>4,15</sup>.

##### **Eritema multiforme**

É uma síndrome de hipersensibilidade aguda distinta, caracterizada por envolvimento da pele e mucosas até envolvimento visceral em casos mais graves. Pode ser dividido em forma minor ou major (síndrome de Stevens Johnson). A forma major é a que tem maior acometimento de mucosas. A localização em lábios é clássica. As bolhas têm natureza hemorrágica e os lábios apresentam crostas hemáticas. Erosões surgem após as bolhas se romperem. São bastante dolorosas, podendo atingir conjuntivas oculares. Sua etiologia é desconhecida, mas pode estar relacionada a um evento viral (principalmente herpes simples) ou à formação de imunocomplexos secundários a drogas ou ao HIV. O aciclovir é benéfico apenas se o fator desencadeante for o vírus herpes. O uso de corticóides permanece controverso<sup>4,3</sup>.

Uma terceira forma de eritema multiforme é a síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), geralmente secundária à ingestão de drogas e caracterizada pela necrose e desprendimento de toda a epiderme, com a aparência de queimadura. O acometimento dos olhos é freqüente, podendo levar a sinéquias, infecções secundárias e até cegueira. É manejada com controle do balanço hidro-eletrolítico, uma vez que se comportam como grandes queimados, uso de antibióticos para se evitar as infecções secundárias e cuidados locais<sup>4,3</sup>.

##### **Síndrome de Peutz-Jeghers**

É uma síndrome autossômica dominante e cerca de 50% dos pacientes têm pelo menos um dos pais com alterações similares. Essa síndrome é caracterizada por pigmentação periorifical e de mucosa oral na forma de efélides, pólipos no intestino, na mucosa nasal e na bexiga. As lesões orais pioram com os episódios de diarreia<sup>4</sup>.

##### **Acrodermatite enteropática**

Causada pela deficiência do zinco secundária a carência nutricional ou a defeitos enzimáticos. Há dermatite periorifical recorrente, lesões ungueais, alopecia e diarreia. As lesões orais são importantes achados da doença. Crostas, edema e eritema aparecem nos lábios. Ocorrem também lesões similares ao perléche podendo haver glossite. O tratamento é feito com reposição de zinco<sup>4</sup>.

##### **Neurofibromatose**

Também chamada doença de von Recklinghausen, é uma doença autossômica dominante que atinge a mucosa oral em até 90% dos casos. A cavidade oral apresenta edema, aumento das papilas fungiformes e tumores neurais nos maiores feixes dos nervos cranianos. Os tumores da região oral são similares aos encontrados em outros locais. Manchas café-com-leite são raras na mucosa oral<sup>3</sup>.

##### **Psoríase**

A freqüência de psoríase na mucosa oral é baixa. Há maior incidência de língua geográfica e língua fissurada (traço hereditário), com ligeira predileção para o sexo feminino<sup>16</sup>.

### Histiocitose X das células de Langerhans

As lesões em cavidade oral podem ser a primeira manifestação da doença, havendo dor, edema e erupção prematura dos dentes. O diagnóstico definitivo é feito pelo estudo histopatológico<sup>2</sup>.

### Diabetes insulino-dependente

As crianças com diabetes mal controlada podem desenvolver periodontite por exibirem uma quimiotaxia neutrofílica alterada. A desidratação, alterações do sistema imune, desequilíbrios metabólicos e uso concomitante de drogas podem explicar a prevalência e severidade aumentada das alterações periodontais nesse grupo<sup>1</sup>. Além disso, há o aumento da adesão da cândida ao epitélio oral. O tratamento inclui uma higiene oral meticulosa e o controle do nível glicêmico<sup>10</sup>.

### Distúrbios nutricionais

Muitas vezes a cavidade oral é o primeiro local onde as deficiências nutricionais podem se manifestar.

A queilite angular é decorrente da deficiência de riboflavina, niacina, B6 ou ferro. No entanto, pode ocorrer também nas infecções fúngicas, no acúmulo excessivo de saliva ou desidratação<sup>17</sup>.

Na deficiência de vit. C a gengiva pode se apresentar eritematosa como uma "esponja sangrante".

A língua apresenta-se atrofica devido à deficiência de ferro ou ácido fólico<sup>6</sup>.

Devido à anemia prolongada pode haver atraso no desenvolvimento da dentição primária<sup>1</sup>.

No kwashiorkor a mucosa oral é pálida e dolorosa, associada a língua despapilada. Os lábios são fissurados e grosseiros<sup>4</sup>.

### Miscelânea

#### Pigmentações

Lábios vermelho-cereja ou azulados nem sempre indicam intoxicação por monóxido de carbono ou doença cardíaca congênita. Uma pigmentação anormal pode ser secundária à deposição de drogas<sup>18</sup>.

#### Alterações secundárias a drogas

As tetraciclina podem se depositar em tecidos sob mineralização causando manchas amarelada permanentes nos dentes principalmente até os 12 anos de idade. A minociclina, atualmente utilizada por longos períodos no tratamento da acne, pode mimetizar as lesões secundárias ao uso de tetraciclina. Além disso, a estas medicações podem causar pigmentação da mucosa oral<sup>3,7</sup>.

#### Hiperplasia gengival

Aproximadamente metade das crianças que utilizam a fenitoína desenvolvem hiperplasia gengival<sup>2</sup>. A ciclosporina (imunossupressor) e a nifedipina (bloqueador dos canais de cálcio) também podem causar hiperplasia. A associação destas drogas, comumente necessária em pacientes transplantados, deve ser evitada, pois pode acarretar uma hiperplasia mais severa<sup>1</sup>. Essas medicações também levam ao aumento do fluxo de cálcio para o interior dos fibroblastos, o que poderia explicar a hiperplasia.

Uma higiene meticulosa antes do início da utilização da droga reduz a incidência da hiperplasia gengival a quase zero. Nos pacientes com deficiência de folato prévia à hiperplasia, tem-se descrito uma melhora com a reposição de ácido fólico. Nos casos de hiperplasia severa, pode-se recorrer à gengivectomia. Os principais diagnósticos diferenciais são a leucemia (principalmente a monocítica) e a hiperplasia gengival hereditária (rara)<sup>3</sup>.

#### Prematuridade

Na prematuridade, a hipoplasia do esmalte ocorre em até 40% dos pacientes. Vários fatores contribuem como traumatismos de nascimento, infecções neonatais, distúrbios nutricionais, alterações metabólicas e bioquímicas<sup>1</sup>.

### Síndrome de Down

Na maioria dos casos, a macroglossia é relativa uma vez que a língua é de tamanho normal mas é bastante freqüente a hipoplasia do maxilar.

A língua é geralmente fissurada, com papilas aumentadas. Uma grande porcentagem de pacientes têm cardiopatias, havendo risco aumentado de se contrair endocardite bacteriana devido à doença periodontal, freqüente nesse grupo de pacientes. Por isso, um cuidado especial deve ser dado à profilaxia antimicrobiana antes de procedimentos odontológicos e cirúrgicos<sup>1</sup>.

### Sarampo

A não ser que se saiba que houve contato com sarampo, dificilmente será visualizada a mancha de Koplic, uma vez que ela aparece no pródromo da infecção enquanto a criança ainda se sente bem. Não é necessário tratamento local específico<sup>5</sup>.

### Conclusão

Nos EUA, mais de 90% das crianças menores de 5 anos são examinadas por médicos, com uma média de 7 consultas/ano, enquanto que apenas 14,3 % dessas crianças visitam um dentista<sup>1</sup>.

A mucosa oral é conhecida como a "terra de ninguém" pois os dentistas cuidam dos dentes, o médico otorrinolaringologista da garganta e, para muitos pediatras, a língua serve apenas como o local para se apoiar a espátula para se visualizar as amígdalas<sup>4</sup>.

Praticamente todas as doenças sistêmicas podem ter manifestações na boca. O conhecimento por parte dos médicos pediatras das principais alterações encontradas na mucosa oral, de maneira a realizar a detecção precoce de um sinal que possa nos levar ao diagnóstico, instituir a terapêutica apropriada e esclarecer o paciente quanto à sua doença, é de fundamental importância<sup>2</sup>.

### Referências Bibliográficas

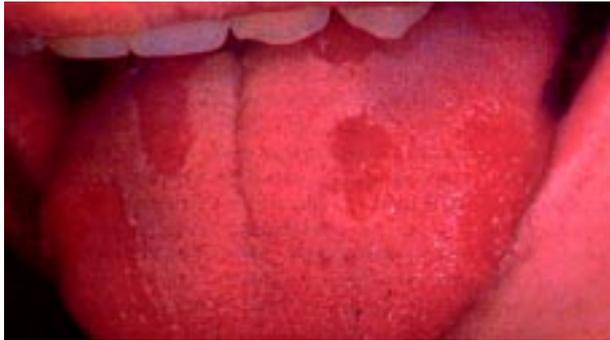
- Cooley RO, Sanders BJ. The Pediatrician's Involvement in Prevention and Treatment of Oral Disease in Medically Compromised Children. *Pediatr Clin of North Am* 1991; 38:1265-1288.
- Delaney JE, Keels MA. Pediatric Oral Pathology. Soft tissue and periodontal conditions. *Pediatr Clin of North Am* 2000; 47:1125-1147.
- Gallagher GT. Disorders of the Mucocutaneous Integument in: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 1355-1417.
- David Grinspan. Oral Lesions in Pediatric Dermatology in: Maldonado RR. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1st ed. Philadelphia: Grune & Stratton; 1989. p.767-93.
- Dilley DC, Siegel MA, Budnick S. Diagnosing and Treating Common Oral Pathologies. *Pediatr Clin of North Am* 1991; 38:1227-1264.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Afecções dos Lábios e Cavidade Oral in: Sampaio SAP, *Dermatologia*, 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.957-65.
- Cestari TF. Afecções Benignas Não-infecciosas da Mucosa Oral. *Dermatologia Atual* 2000; 6:6-14.
- Peter JR, Haney HM. Infections of the Oral Cavity. *Pediatr Annals* 1996; 25:572-576.
- Lynch DP. Oral Viral Infections. *Clin Dermatol* 2000; 18:619-628.
- Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral Candidosis. *Clin Dermatol* 2000; 18:553-562.
- Casiglia JW, Woo SB. Oral Manifestations of HIV Infection. *Clin Dermatol* 2000; 18:541-551.
- Heitzler GD, Cranin AN, Gallo L. Sexual Abuse of the Oral Cavity in Children. *J Michigan Dent Assoc*; 1994:28-30.
- Squires J, Persaud DI, Simon P, Sinn DP. Oral Condylomata in Children. *Arch Pediat Adolescent Med* 1999; 153:651-654.
- Lowy G, Alonso FJF, Cestari SCP, Cestari TF, Oliveira ZNP. *Dermatoses da Boca e Lábios in: Atlas de Dermatologia Pediátrica*, 1ª ed. São Paulo: MEDSI; 2000.p.105-29.
- Scully C. A Review of Common Mucocutaneous Disorders Affecting the Mouth and Lips. *Ann Acad Singap*1999; 28:704-707.
- Zhu JF, Kaminski MJ, Pulitzer DR, Hu J, Thomas HF. Psoriasis: Pathophysiology and Oral Manifestations. *Oral Dis* 1996; 2:135-144.
- Touger-Decker R. Oral Manifestations of Nutrient Deficiencies. *Mt Sinai J Med* 1998; 65(5-6):355-361.
- Goldberg MP. The Oral Mucosa in Childhood. *Pediatr Clin North Am* 1978; 25:239-262.



1. anquiloglossia ou língua presa



6. tireóide lingual



2. língua geográfica



7. pérolas de Epstein



3. dente natal



8. candidíase



4. mucocele



9. afta



5. granuloma piogênico



10. acrodermatite enteropática

### Enurese Noturna Monossintomática

---

#### Monosymptomatic Nocturnal Enuresis

Juliana C. R. Rojas (1), Sérgio A. Antoniuk (2)

#### Resumo

A enurese noturna monossintomática é um distúrbio urinário comum na infância. Afeta aproximadamente 15 % das crianças com 5 anos de idade e também 1 % dos adolescentes e adultos. Embora seja benigna e tenha uma alta taxa de remissão espontânea, pode marcar a criança social e emocionalmente e ser um fator de preocupação e estresse para os pais e para a própria criança. A etiologia da enurese parece ser, na maioria dos casos, multifatorial e ainda não totalmente compreendida. Uma história clínica e um exame físico completos são essenciais na investigação da causa e do tipo de enurese. Uma ampla variedade de métodos terapêuticos já foi estudada, incluindo modificações comportamentais, alarmes e tratamento farmacológico (tricíclicos, desmopressina e anticolinérgicos), porém nenhuma das opções mostrou total eficácia em curar a enurese. Todos apresentam recorrência e necessitam de motivação, persistência e boa relação pais-criança e médico-família.

**Palavras-chave:** enurese, alarme, desmopressina, imipramina, oxibutinina.

#### Introdução

A enurese é, juntamente com as infecções do trato urinário (ITU), um dos principais problemas urinários da infância, estando, muitas vezes, esses 2 distúrbios inter-relacionados e ainda, associados à encoprese. Entre as meninas em idade escolar, 5,6% das que têm enurese têm também bacteriúria, contra 1,5% daquelas sem enurese. Além disso, 15% dos enuréticos têm encoprese e 25% das crianças com encoprese têm enurese<sup>1</sup>.

A enurese é definida como a emissão involuntária de urina. A enurese noturna é a micção involuntária e indesejável que ocorre à noite ou durante o sono em idade além daquela considerada normal para controle dos esfíncteres (5 anos em meninas e 6 anos em meninos)<sup>1,2</sup>. É importante diferenciar a enurese primária, incontinência urinária em quem nunca apresentou controle, da enurese secundária, na qual o início da incontinência se dá após um período de 6 meses ou mais de continência<sup>2</sup>. Enurese noturna monossintomática é o termo usa-

#### Abstract

Monosymptomatic nocturnal enuresis is a common urinary problem in childhood. It affects around 15 % of 5-year-old children and also 1 % of adolescents and adults. Although benign and of a high rate of spontaneous remission, it may bring great social and emotional expenses and be a cause of concern and stress for both the parents and the child. The etiology of enuresis seems to be, in most of cases, multifactorial and not yet completely understood. A thorough history and physical examination are essential in the evaluation of the cause and type of enuresis. A wide variety of therapeutic methods have been studied, including behavior modification, alarms and pharmacologic therapy (tricyclics, desmopressin and anticholinergics), however none of the options is totally effective in curing enuresis. All of them have relapse rates and need motivation, persistence and a positive relation between parents and children and between family and physician.

**Key-words:** enuresis, alarm, desmopressin, imipramine, oxybutynin.

do na maioria dos estudos e na literatura para se referir à enurese noturna que não tem outros sintomas urinários associados. Enurese complicada é a enurese associada a quaisquer destes sintomas: incontinência diurna ou urgência miccional, jato urinário fraco, ITU ou urocultura positiva, alterações ao exame neurológico, constipação crônica ou encoprese. Estes pacientes requerem investigação mais abrangente e talvez mais invasiva, com acompanhamento e tratamento diferenciados<sup>1</sup>.

Esta revisão se refere principalmente aos pacientes com enurese noturna monossintomática.

#### Epidemiologia

A enurese incide mundialmente, em todas as culturas e raças, sendo 50% mais comum em meninos que meninas e mais freqüente em populações menos favorecidas sócio-economicamente<sup>1,3,4</sup>. A história famili-

---

1. Doutoranda do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná; 2. Professor Assistente da Disciplina de Neuropediatria da Universidade Federal do Paraná.

SAA: antoniuk@uol.com.br

ar muitas vezes é positiva<sup>1,5</sup>. A incidência está representada na tabela<sup>1,3,4,6</sup>.

A grande maioria dos pacientes apresenta enurese primária (70 a 75%)<sup>1,2</sup>. Dentre os enuréticos secundários, as principais causas são infecção e fatores psicológicos, como divórcio dos pais com separação difícil<sup>1</sup>.

A taxa de remissão espontânea é alta (15%/ano)<sup>1,3</sup>, diminuindo a incidência a cada ano (tabela 1). As crianças que continuam enuréticas após os 8 anos de idade e aquelas com enurese complicada têm um risco significativo de persistência dos sintomas<sup>1</sup>. Alguns pacientes nunca se tornam assintomáticos; assim, 1% dos adolescentes e adultos são enuréticos<sup>1,3,4,6</sup>.

**Tabela 1. Incidência e remissão da enurese em relação à idade**

idade	% crianças com enurese noturna
5	15,7
6	13,1
7	10,3
8	7,4
adultos	1

Fonte: Pediatrics 1986;78:884<sup>7</sup>

**Bexiga normal e desenvolvimento da continência**

A fisiologia da micção envolve inervações somáticas, coordenadas pela medula espinhal, tronco do encéfalo e centros corticais, além do sistema nervoso autônomo, tanto simpático quanto parassimpático<sup>1,8</sup>.

Durante os primeiros 6 meses de vida, à medida que a bexiga se enche, ocorre um reflexo iniciado por receptores de estiramento na parede vesical, cujos sinais sensoriais são conduzidos para os segmentos sacros da medula espinhal através dos nervos pélvicos, voltando depois por via reflexa para a bexiga, através das fibras parassimpáticas dos mesmos nervos, levando à contração do detrusor com simultâneo relaxamento dos músculos estriados do esfíncter externo<sup>1,8</sup>. Nessa idade, ocorrem aproximadamente 20 micções/dia, sendo 40% durante o sono<sup>1</sup>.

A partir dos 6 meses, já há um controle maior desse reflexo. As crianças passam a ter menor freqüência e maior volume urinário. Em torno do 1º ao 2º ano de vida, já existe a consciência de sensação de bexiga cheia. Aos 2 a 3 anos, há habilidade de urinar e inibir voluntariamente o reflexo. E aos 4 anos, a maioria das crianças tem padrão de micção de um adulto, ou seja, o reflexo pode ser facilitado ou inibido por centros no córtex cerebral e no tronco encefálico, principalmente na ponte<sup>1,8</sup>.

A ordem cronológica de desenvolvimento do controle de esfíncteres nas crianças é a seguinte: 1- controle intestinal noturno; 2- controle intestinal diurno; 3- controle vesical diurno; 4- controle vesical noturno.

**Causas de Enurese**

Muitas causas já foram propostas e estudadas. Atualmente, admite-se uma etiologia multifatorial e não totalmente compreendida<sup>1,3,4,5,9</sup>. A seguir são citadas as causas encontradas:

1 - Fatores Genéticos. Foi demonstrada clara predisposição familiar: 15% das crianças de pais normais têm enurese; 44% das crianças com pai ou mãe enurético têm enurese; 77% das crianças com ambos os pais enuréticos têm enurese<sup>1,3,4,5</sup>. O pai geralmente é afetado mais freqüentemente que a mãe, mostrando incidência

maior no sexo masculino. E mais, a enurese em gêmeos monozigóticos é 2 vezes mais comum que em gêmeos monozigóticos<sup>1</sup>. Em um estudo em uma família afetada, isolou-se uma anomalia no cromossomo 131. Porém, apesar destas descobertas, a genética ainda tem um papel limitado para o tratamento.

2 - Cafeína. É uma substância com propriedades diuréticas<sup>10</sup>. As bebidas tipo “cola” apresentam 30 a 60 mg de cafeína por lata. Ao se considerar a dose farmacológica (na qual a cafeína exercerá seus efeitos diuréticos) como 2mg/Kg, uma criança de 30 Kg pode receber essa dose a cada lata de refrigerante consumida. Além disso, o cacau e o chocolate também contêm cafeína. Logo, a criança enurética deve fazer uma dieta sem cafeína<sup>1</sup>.

3 - Padrão e Volume de Líquidos Ingeridos. A ingesta necessária de líquidos é estimada pelo peso: crianças com peso menor de 10 Kg devem ingerir 100 ml/Kg; crianças de 11-20 Kg, 1000 ml + 50 ml/Kg; e crianças com mais de 20 Kg, 1500 ml + 24ml/Kg. Dividindo-se o total da ingesta hídrica em 3 horários (7 às 12 h, 12 às 17 h, e após as 17 h), uma criança saudável ingere 1/3 da quantidade total de líquidos em cada um desses períodos. Já uma criança enurética tende a ter ingesta líquida menor que a necessária e em maior proporção no período após as 17 horas<sup>1</sup>.

Na criança enurética, um dos objetivos é diminuir o débito urinário noturno, mas isso não deve ser tentado reduzindo-se a quantidade da ingesta líquida do fim da tarde (é melhor ter uma criança enurética a com desidratação crônica). Deve-se dividir melhor essa ingesta: é proposta a divisão baseada naqueles 3 horários, em 40% + 40% + 20%, respectivamente<sup>1</sup>. Essa medida não tem contra-indicações. Pelo contrário, a ingesta hídrica da criança se normaliza e sua capacidade vesical melhora.

4 - Capacidade Vesical Funcional. Está relacionada com a idade (tabela 2)<sup>1,11</sup>. Crianças enuréticas têm capacidade vesical menor que crianças normais (tabela 2). É importante lembrar que é a capacidade funcional que está reduzida e não a capacidade anatômica. Essa alteração ocorre em quase todas as crianças enuréticas<sup>1</sup>. Para esses casos, está indicado o tratamento com treinamento muscular<sup>1,3,4,12</sup>.

**Tabela 2. Capacidade vesical em crianças normais e enuréticas.**

idade	capacidade vesical (ml)		freqüência de micção em 24h	
	criança normal	criança enurética	criança normal	criança enurética
5	301	238	5,7	11,0
6	359	279	6,4	10,0
7	394	217	5,5	8,4
8	428	272	5,3	9,7
9	487	281		
10	473	353	4,6	10,7

Fonte: Can Med Assoc J 1969;101:324<sup>13</sup>

5 - Anormalidades Urodinâmicas. A instabilidade da bexiga pode ser avaliada através de testes urodinâmicos invasivos. Alguns estudos mostraram que, enquanto acordadas, crianças enuréticas não apresentaram diferenças em relação às crianças normais. Mas durante o sono, crianças enuréticas tiveram contrações vesicais de alta pressão com freqüência maior que as crianças controle<sup>1</sup>. A enurese ocorre quando essas contrações não estimulam o assoalho pélvico<sup>1,3,11,14</sup>. Qualquer crian-

ça terá enurese noturna se o volume de urina produzida for maior que a capacidade volumétrica da bexiga ou se o detrusor for hiperativo, desde que a criança não seja acordada pelas contrações iminentes da bexiga<sup>1,12,14,15</sup>.

Outra alteração urodinâmica avaliada foi a micção disfuncional. Ela ocorre geralmente em crianças que têm incontinência diurna, infecção ou outros sintomas urinários associados (enurese complexa)<sup>1,11,12,14</sup>.

Tanto crianças com instabilidade do detrusor e urodinâmica normal durante o dia quanto crianças com disfunção miccional apresentam uma redução na capacidade vesical funcional noturna, e esta é provavelmente a maior causa da enurese, principalmente em pacientes refratários ao tratamento com desmopressina e alarmes<sup>1,12,14,16</sup>.

6 - Alteração na Secreção de ADH. O hormônio anti-diurético (ADH) é secretado pela hipófise em um ritmo circadiano, com pico a partir das 20 horas e mantendo-se elevado durante toda a noite<sup>8</sup>. Logo, o volume urinário normal à noite é menor. Aproximadamente 25% das crianças enuréticas podem apresentar alterações neste ciclo (não fazem aumento a partir das 20 horas)<sup>1</sup>, apresentando, conseqüentemente, um grande volume urinário noturno, podendo até superar o volume diurno e, em alguns casos, igualar ou exceder a capacidade funcional da bexiga, causando a incontinência.

Contudo, este é um assunto ainda controverso. Outros estudos sugerem que o baixo nível de ADH à noite não é causa da enurese e sim conseqüência da capacidade funcional menor da bexiga de um enurético: a bexiga cheia estimularia a secreção do ADH, ou seja, um enurético tem mais micções, logo, sua bexiga permanece mais vazia e, após a micção, a bexiga vazia não daria estímulo para a secreção de ADH<sup>17</sup>.

Essas crianças seriam as que mais se beneficiariam do tratamento com desmopressina, porém, o sucesso terapêutico requer uma capacidade funcional vesical normal.

7 - Atraso no Desenvolvimento e Fatores Psicológicos. O risco de ter enurese é maior em crianças de famílias submetidas a fatores estressantes e pressões sociais e também em famílias de baixa renda. Sinais de atraso do desenvolvimento psicomotor (DPM) também são mais comuns em tais famílias<sup>1,3,4</sup>. Assim, supõe-se que a enurese pode estar associada a quaisquer sinais de retardo no desenvolvimento ou ela própria ser um sinal de atraso do DPM.

Episódios causadores de ansiedade nos 2º ao 4º ano de vida (fase importante no desenvolvimento do controle noturno do esfíncter) aumentam o risco de enurese. Se o evento estressante acontecer nessa fase causa enurese primária; se após o 4º ano, enurese secundária. Geralmente a enurese secundária coincide com o momento de separação dos pais<sup>1</sup>.

Psicopatologias são incomuns em crianças enuréticas. A enurese está associada a alterações comportamentais secundárias a distúrbios emocionais, mas não há evidências de que a enurese seja um distúrbio psicopatológico<sup>1,3,4</sup>. Crianças enuréticas podem ser punidas erroneamente. A vergonha e a ansiedade são elementos importantes presentes na vida de uma criança enurética e podem ser um empecilho ao tratamento.

8 - Desordens do Sono. É um assunto ainda bastante controverso. Foi sugerido que crianças enuréticas dormem mais profundamente ou têm distúrbios de estímulo

durante o sono<sup>1</sup>; porém, são necessários estudos mais completos, utilizando eletroencefalograma (EEG) e testes urodinâmicos para se poder confirmar esta hipótese. Também foi sugerido que, quando crianças enuréticas são acordadas de um sono profundo, elas se mostram mais sonolentas que as crianças normais; porém esta avaliação é muito subjetiva<sup>1</sup>. Outros trabalhos, utilizando estudos de sono, mostraram que crianças enuréticas não dormem mais profundamente que crianças normais<sup>1,18</sup>. A enurese ocorre mais comumente nos primeiros dois ciclos do sono, mas podem ocorrer em qualquer estágio, proporcionalmente ao tempo passado em cada estágio<sup>1,14,19</sup>.

9 - Infecção. A incidência de alterações do trato urinário em crianças com enurese noturna monossintomática é de 1 a 3%<sup>1,3,11,12</sup>. As infecções e outros distúrbios do trato urinário têm maior incidência em crianças com enurese complicada e que, conseqüentemente, se beneficiam do tratamento com antibióticos<sup>1</sup>.

### Avaliação

1 - História. É necessária história completa, incluindo o tempo e início dos sintomas, caracterizar a enurese como primária ou secundária, número de episódios por noite, número de noites por semana, co-existência de outros sintomas (urgência, poliúria, jato entrecortado, jato fraco, incontinência diurna), hábito intestinal, história do DPM, história de apnéia do sono, uso de teofilina no tratamento da asma, sintomas prévios ou tratamentos prévios de ITU, história familiar de enurese, avaliação das condições sócio-econômicas, história de possíveis fatores estressantes em casa ou fatores precipitantes, perguntar sobre a relação dos pais e avaliar a reação dos pais quanto à enurese e quanto isso afetou o relacionamento familiar, e também tentar verificar se não há história de punição<sup>1,3</sup>. Os pais devem ser então aconselhados a anotar horário das micções e evacuações e volume aproximado da micção (pelo menos 1 vez por semana) e fazer um diário alimentar e de ingestão líquida, incluindo a quantidade e tipo das bebidas (atenção com bebidas com cafeína)<sup>1</sup>.

2 - Exame Físico. Deve ser feito exame segmentar completo, verificar se a criança está seca (observar enurese diurna) e também exame neurológico completo. Se suspeita ou história indicativa de lesões ou alterações associadas, o exame deve ser mais direcionado: buscar alterações de coluna lombo-sacra, pêlos, agenesia sacral, ou outros sinais de disrafismo, massas abdominais (alterações genito-urinárias sinais de constipação), palpar a bexiga pós-micção (avaliação de urina residual), examinar genitália, verificar o tônus do esfíncter anal e reflexo bulbocavernoso, exame das raízes L5-S3 (partes motora e sensitivas) e ver a criança urinando para avaliar o jato<sup>1,3,20</sup>. Lembrar que o exame físico em crianças com enurese noturna é na grande maioria dos casos normal<sup>1,4</sup>.

3 - Exames de Imagem e Laboratoriais. A avaliação de rotina tem como objetivo identificar o pequeno percentual de crianças que necessitará de investigação mais aprofundada. Podem ser solicitados como rotina parcial de urina e urocultura<sup>1,4</sup>. A avaliação da capacidade vesical funcional pode ser estimada pedindo à criança para inibir a micção ao máximo e depois de urinar, medir o volume e compará-lo com valores de referência da tabela<sup>1,3,4</sup>. Exames invasivos ou mais detalhados podem ser solicitados se houver suspeita clínica de outras alterações ou falência no tratamento clínico proposto<sup>1,11,12</sup>.

## Tratamento

Tratar a enurese pode ser frustrante para os pais, crianças e até para o médico. É importante esclarecer aos pais que a enurese pode melhorar com o tempo, porém, a melhora espontânea em 15% dos pacientes a cada ano não é razão para adiar o tratamento, pois esse atraso pode deixar a criança ansiosa e isolada, interferindo na sua socialização<sup>1</sup>. Ainda assim, alguns serviços preferem iniciar a terapêutica após os 7 ou 8 anos, argumentando que uma criança sem desejo de investir tempo e energia no tratamento, ou que não esteja interessada e comprometida a segui-lo, apesar da preocupação dos pais, geralmente não responderá ao tratamento<sup>1,21</sup>.

Os pais devem também estar cientes da taxa significativa de recorrência antes de iniciar o tratamento, para evitar desânimo e insatisfação.

Terapêuticas comportamentais podem ser válidas, embora não haja estatísticas definitivas<sup>1</sup>. O tratamento farmacológico é bastante estudado, embora ainda nenhuma droga tenha se mostrada totalmente efetiva em curar a enurese<sup>1,5,6,9,15,22,23,24</sup>.

Inúmeros estudos científicos mostram que um tratamento é muito mais efetivo quando o paciente percebe que está recebendo um tratamento individualizado, personalizado e administrado por um médico comprometido com seu bem-estar<sup>1,25</sup>.

A seguir serão apresentadas as modalidades terapêuticas disponíveis atualmente em nosso meio.

1 - Modificação Comportamental. É importante que os pais compreendam que a enurese é involuntária e que a criança não tem culpa<sup>1,3,21</sup>. Um estudo mostra que 20 a 36% dos pais punem seus filhos por, inclusive com violência<sup>1</sup>. A criança, por sua vez, precisa entender que muitas formas de tratamento implicam responsabilidade<sup>1,3,21</sup>.

Reforçar a Responsabilidade parte do princípio que a criança passa a ser responsável (e não culpada) pela sua enurese. Requer um relacionamento positivo pais-criança e uma boa relação médico-família<sup>1,3,6,21,25</sup>. Geralmente são necessárias várias consultas para ensinar à criança a se tornar ativa no seu tratamento. Os pais devem então fazer um registro do progresso da criança (num cartaz ou num caderno, por exemplo) e dar a ela recompensas para cada noite sem enurese. O período necessário para observar melhora pode ser longo, mas se a criança não responder, não se pode esperar boa chance de cura espontânea<sup>1,3,6</sup>. A taxa de sucesso é de aproximadamente 25%<sup>1</sup> e a taxa de melhora (redução da enurese em 80%), de mais de 70%<sup>1</sup>. É bastante útil como terapia coadjuvante<sup>1,3,6,21,25</sup>.

Programas de Ingesta Líquida incluem inspeção cuidadosa da ingestão líquida da criança, tentando suspender bebidas ricas em cafeína. O aumento da ingestão hídrica deve ser orientado, dividindo-a de maneira adequada (40% de manhã, 40% à tarde e 20% à noite). Assim cria-se na criança um hábito correto e diminui-se o volume urinário da noite<sup>1</sup>. Ao contrário do que se possa pensar, não causa ou aumenta a incontinência diurna. É muito útil nas crianças com capacidade funcional reduzida<sup>1</sup>.

O Treinamento Vesical é uma medida que tem como objetivo aumentar a capacidade vesical. Pede-se à criança para segurar a urina em intervalos cada vez mais longos a partir do momento em que surge a vontade urgente de urinar<sup>1,3,4</sup>. Os pais, juntamente com a criança,

devem então fazer diários para documentar a frequência e o volume urinário (pelo menos 1 vez por semana), e o maior valor de volume deve ser colocado num quadro que servirá para avaliar o progresso com o tempo. O volume-alvo é baseado nas tabelas de capacidade vesical de acordo com a idade<sup>1</sup>. A capacidade vesical média pode aumentar, mas isso não necessariamente implicou redução dos episódios de enurese na maioria das crianças<sup>1,11,12</sup>. A cura ocorreu em apenas 35% dos pacientes. Mas quando usado com terapia coadjuvante tem resultados mais expressivos<sup>1</sup>.

Além disso, faz parte da orientação aos pais: não acordar a criança à noite antes dela urinar (pois o horário da micção é bastante variável) e não usar fraldas, pois faz uma regressão do comportamento<sup>1,3</sup>.

2 - Os Sistemas de Estímulo incluem os alarmes, que atualmente são aparelhos que possuem um alarme ou vibrador conectado a um fio preso na roupa íntima da criança. Poucos pingos de urina são necessários para ativar o sistema. Inicialmente, ele faz um estímulo contínuo que acorda a criança. Idealmente o alarme deve acordar a criança, então ela mesma inibe o estímulo, sai da cama e vai ao banheiro. Com o tempo, o alarme causa uma resposta condicionada, na qual o estímulo fisiológico que causa a micção é inibido<sup>1,20</sup>. Estudos controlados randomizados mostraram que o alarme é efetivo, e alguns estudos mostraram que é o meio mais eficaz de curar a enurese<sup>1,3,22,26,27</sup>. A taxa de cura é de 40 a 70%<sup>1,3,22</sup>. Recorrência de 20 a 30%, mas que pode ser menor se forem associadas outras modalidades terapêuticas ou com re-tratamento<sup>1,3,22</sup>. O tratamento deve ser continuado até 4 semanas sem enurese<sup>1,3</sup>. Até quando comparados com tratamento medicamentoso, parecem ser mais eficazes<sup>1,3,22,27</sup>. Não foram encontradas diferenças quanto à eficácia quando comparados diversos tipos de alarmes<sup>28</sup>. São citados como principais problemas: falha em acordar a criança (é a principal queixa), requer motivação da criança e dos pais para acordar e acompanhar a criança até várias vezes por noite e, além disso, pode trazer ansiedade e medo na criança<sup>1,3,29</sup>. O custo é de aproximadamente R\$ 200,00.

3 - Tratamento Medicamentoso. Apesar das várias modalidades terapêuticas, a farmacoterapia ainda parece ser a opção mais praticada<sup>1,2,3,4,15,20</sup>. Existem algumas drogas disponíveis e vários esquemas já foram propostos, porém ainda não há um consenso sobre a melhor opção de tratamento.

Na classe dos antidepressivos tricíclicos, a imipramina é o agente mais usado, embora outros também tenham bons resultados<sup>24</sup>. Sua ação se dá através de sua atividade anticolinérgica e antiespasmódica observada in vitro sobre a musculatura lisa vesical<sup>1,8,10</sup>. Sua ação antidepressiva afeta o sono, diminuindo o tempo de sono REM<sup>1</sup>. E, além disso, ainda tem ação estimulante sobre a secreção de ADH<sup>1,10</sup>. É utilizada em dose única diária, geralmente antes de dormir. A dose é de 25 mg para crianças de 5 a 8 anos e 50 mg para maiores de 8 anos (ou 0,9 a 1,5 mg/kg/dia)<sup>1</sup>. A variação no metabolismo da imipramina é grande e a concentração plasmática terapêutica ideal só é alcançada em 30% das crianças, mas o aumento da dose pode causar efeitos tóxicos, como arritmias cardíacas, bloqueios de condução, hipotensão e convulsão<sup>1,2,10</sup>. Os resultados são variados, mas foi descrita taxa de cura de mais de 50% e de 80% de melhora<sup>1,23,24</sup>. Recorrências podem ocorrer em até 60%<sup>1,23,24</sup>. Vários esquemas de retirada da medicação já foram propostos. Alguns recomendam retirada

progressiva da dose e da frequência de administração<sup>1</sup>, até esquemas fixos em que se retira a droga em 8 semanas<sup>30</sup>, este último relatando redução na taxa de recorrência.

Os anticolinérgicos também podem ser usados, embora tenham se mostrado inefetivos em crianças com enurese noturna monossintomática primária, pois nessas crianças, geralmente não há micção disfuncional<sup>1,12,16,31</sup>. Nessas crianças, a eficácia foi de 5 a 40% (similar ao placebo)<sup>1</sup>. Porém, são altamente eficazes em crianças com instabilidade vesical comprovada por urodinâmica e com enurese complicada<sup>1,12,16,31</sup>. A oxibutinina pode normalizar a capacidade vesical de pacientes com instabilidade de detrusor, podendo curar a enurese desses pacientes<sup>1,12</sup>. Em outro estudo, 88% dos pacientes com função vesical alterada responderam bem ao tratamento com 15 mg de oxibutinina ao dia, enquanto não foi observada melhora em pacientes com função vesical normal<sup>16</sup>. Ainda outro trabalho concluiu que crianças que respondem à oxibutinina têm baixa capacidade vesical e provavelmente hiperatividade de detrusor<sup>31</sup>.

A desmopressina (DDAVP) é um análogo do ADH, que tem 12 vezes mais potência anti-diurética, com 0,4% de sua ação vasopressora, além de longa meia-vida e longa duração de ação<sup>8</sup>. O objetivo de usá-la no tratamento da enurese é diminuir o fluxo urinário noturno abaixo da capacidade funcional da bexiga. Pode ser, então, muito eficaz em crianças com enurese dependente do volume urinário noturno (aquelas que apresentam alteração no ritmo circadiano de secreção do ADH)<sup>1,15</sup>. A droga pode ser usada como spray nasal ou cápsulas. A dose inicial recomendada do spray nasal é 20 mcg (jatos de 10 mcg em cada narina) até 40 mcg em crianças que respondem parcialmente ou não respondem<sup>1,20</sup>. Efeitos colaterais são raros, mas irritação nasal é freqüente. As cápsulas são de 0,2 mg; a dose usual é de 1 cápsula antes de dormir (dose máx = 0,6 mg)<sup>1,20</sup>. A hiponatremia é um efeito colateral sério, mas não há casos relatados em estudos controlados<sup>1</sup>. Pode-se iniciar com a dose máxima e, a partir de 3 meses de tratamento, reduzi-la. Se recorrência, fazer mais 3 meses de tratamento com dose anterior<sup>1</sup>. Deve-se lembrar que sua eficácia requer capacidade vesical funcional normal, por isso, só deve ser iniciado após a criança atingir melhora na sua capacidade vesical e ingestão líquida adequada<sup>1,15,31</sup>. Estudos controlados randomizados mostram cura em cerca de 20% e melhora em até 90% dos casos<sup>1,31,32</sup>. Outro estudo mostrou cura em 53% dos pacientes<sup>1</sup>. Recorrências são comuns (até 60%)<sup>1</sup>, o que torna necessário discutir com a família a possibilidade de manter tratamento em longo prazo e de ter paciência se houver recorrências. Um trabalho mostrou que, durante o sono, a desmopressina é capaz de atrasar o esvaziamento vesical e prolongar o tempo de sono REM<sup>19</sup>.

Os antibióticos são úteis no pequeno grupo de pacientes com sintomas em trato urinário. Também um pequeno grupo de pacientes com sintomas de instabilidade vesical e sem evidência de infecção pode responder à antibioticoterapia<sup>1</sup>. E meninas maiores de 5 anos com bacteriúria ou ITU também podem se curar da enurese com o uso de antibióticos<sup>1</sup>.

Associações de medicações também já foram descritas<sup>5,9,33,34</sup>. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa entre a associação imipramina + oxibutinina e a monoterapia, a combinação é efetiva, segura e é uma nova opção terapêutica<sup>9</sup>. No entanto, outro

estudo mostrou que a eficácia dessa combinação parece ser maior que a monoterapia (melhora em 90% dos pacientes)<sup>33</sup>. A combinação desmopressina + alarme mostrou-se eficaz nas primeiras 3 semanas de tratamento, não havendo melhora significativa a longo prazo<sup>34</sup>.

Outras drogas, como anfetamínicos, efedrina, atropina e furosemida, foram testadas, mas nenhuma foi superior ao placebo<sup>23</sup>.

### Conclusões

Atualmente há muita informação em relação à enurese e muitas modalidades terapêuticas estão disponíveis. Medidas como remover a cafeína da dieta, corrigir a ingestão hídrica (sem restringir líquidos) e normalizar a capacidade vesical funcional parecem ser de grande ajuda no tratamento da enurese. As terapias comportamentais mostram-se úteis quando associadas ao tratamento farmacológico. Embora ainda não exista uma droga ideal, a imipramina apresenta bons resultados. A desmopressina parece ter indicações mais precisas, e quando usada nesses casos, tem uma boa resposta, embora também alta taxa de recorrência. A oxibutinina não é efetiva em enurese noturna monossintomática, mas está muito bem indicada no tratamento de crianças com alterações vesicais. Os alarmes parecem ser o tratamento mais eficaz de curar a enurese.

### Referências bibliográficas

- Jakult MW, Lerman SE, Churchill BM. Enuresis. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(6): 1461-88.
- Schechter NL. Developmental disabilities and behavioral disorders in: Dworkin PH, *Pediatrics*, 4th ed. USA: 2000.
- Schmitt MD, Barton D. Nocturnal enuresis. *Pediatrics in Review* 1997; 18(6).
- Ullom-Minnich MR. Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Am Fam Physician* 1996; 54(7): 2259-2266.
- Butler RJ. Combination therapy for nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(5): 364-9.
- Glazener CM, Evans JH. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003637.
- Fergusson DM, Hons BA, Horwood BA, et al: Factors related to the age of attainment nocturnal bladder control: a 8-year longitudinal study. *Pediatrics* 1986; 78: 884.
- Guyton AC, Hall, JE. *Textbook of Medical Physiology*, 9th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1996.
- Tahmaz L, Kibar Y, yildirim I, Ceylan S, Dayane M. Combination therapy of imipramine with oxybutynin in children with enuresis nocturna. *Urol Int* 2000; 65(3): 135-9.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*, 3rd ed. London, Pearson Professional Limited, 1995.
- De Wachter S, Vermandel A, De Moerloose K, Wyndaele JJ. Value of increase in bladder capacity in treatment of refractory monosymptomatic nocturnal enuresis in children. *Urology* 2002; 60(6): 1090-4.
- Yeung CK, Sit FK, to LK, Chiu HN, Sihoe JD, Lee E, Wong C. R. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int* 2002; 90(3): 302-7.
- Esperança M, Gerrard JW: Studies in bladder function in normal children and enuretics. *Can Med Assoc J* 1969; 101: 324.
- Norgaard JP, Hansen JH, Nielsen JD, et al. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 1989; 141: 1156-9.
- Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis - background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; (206): 1-44.

16. Kosar A, Arikan N, Dincel C. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna - a clinical and urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33(2): 115-8.
17. Kawachi A, Watanabe H, Nakagawa S, et al. Development of bladder capacity, nocturnal urinary volume and urinary behavior in nonenuretic and enuretic children in: Jakult MW, Lerman SE, Churchill BM. *Enuresis. Pediatr Clin North Am* 2001; 48(6): 1461-88.
18. Ilyas M, Jerkins GR. Management of nocturnal childhood enuresis in managed care: a new challenge. *Ped Annals* 1996; 25(5): 258-264.
19. Neveus T, Bader G, Sillen U. Enuresis, sleep and desmopressin treatment. *Acta Paediatr* 2002; 91(10): 1121-5.
20. Moffatt ME. Nocturnal enuresis: a review of the efficacy of treatments and practical advice for clinicians. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1997; 18(1): 49-56.
21. Moffatt ME. Nocturnal enuresis: psychologic implications of treatment and nontreatment. *J Pediatr* 1989; 114: 697-704.
22. Glazener CM, Evans JH. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002911.
23. Glazener CM, Evans JH. Drugs for nocturnal enuresis (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD002238.
24. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD002117.
25. Longstaffe S, Moffatt ME, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105(4): 935-40.
26. Pretlow RA. Treatment of nocturnal enuresis with an ultrasound bladder volume controlled alarm device. *J Urol* 1999; 162(3): 1224-8.
27. Jensen N, Kristensen G. Frequency of nightly wetting and the efficiency of alarm treatment of nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(5): 357-63.
28. Tobias NE, McCain GC. A comparison of two enuresis alarms. *Urol Nurs* 2001; 21(5): 349-53.
29. Butler RJ, Robinson JC. Alarm treatment for children with nocturnal enuresis: an investigation of within-treatment variables. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(4): 268-72.
30. Butler RJ, Holland P, Robinson J. Examination of the structured withdrawal program to prevent relapse of nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166(6): 2463-6.
31. Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001; 166(6): 2459-62.
32. Schulman SL, Colish Y, von Zuben FC, Kodman-Jones C. Effectiveness of treatments for nocturnal enuresis in a heterogeneous population. *Clin Pediatr* 2000; 39(6): 359-64.
33. Kaneko K, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y. Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): 662-4.
34. Leebek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J. Urol* 2001; 166(6): 2456-8.